

La puntuación de la **escala del perfil completo de ausencia de respuesta a estímulos (FOUR, full outline of unresponsiveness)** (tabla 85.1) es una modificación de la GCS, con la respuesta ocular y motora, pero en la que se elimina la respuesta verbal y se añaden dos valoraciones funcionales del tronco encefálico (reflejos pupilar, corneal y tusígeno) y patrones respiratorios.

El dispositivo de monitorización mejor estudiado en la práctica clínica es el **monitor de PIC**. La monitorización se lleva a cabo insertando un catéter-transductor en el ventrículo cerebral o en el parénquima cerebral (drenaje ventricular externalizado y transductor parenquimatoso, respectivamente). Las terapias basadas en la PIC constituyen el estándar asistencial en los traumatismos craneoencefálicos (TCE) y se aplican en otros cuadros como la hemorragia intracraneal y en ciertos casos de encefalopatía, meningitis y encefalitis. Otros dispositivos que se han estudiado son los catéteres que miden la presión tisular de oxígeno cerebral, sondas externas que valoran de forma no invasiva la oxigenación cerebral mediante la absorción de luz infrarroja (es decir, espectroscopia cuasi-infrarroja), monitores de la actividad eléctrica cerebral (electroencefalografía [EEG] continua o potenciales

somatosensitivos, visuales o auditivos provocados) y monitores del FSC (Doppler transcraneal, tomografía computarizada [TC] de xenón, resonancia magnética [RM] de perfusión o sondas tisulares). En las guías sobre TCE graves, la monitorización de la concentración tisular de oxígeno cerebral recibió un apoyo de nivel III y, por tanto, debería tenerse en cuenta.

TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS

Etiología y epidemiología

Los mecanismos de los TCE incluyen los accidentes en vehículos a motor, las caídas, las agresiones y los traumatismos craneales por malos tratos. La mayoría de los TCE en los niños son traumatismos craneales cerrados (fig. 85.4). Los TCE constituyen uno de los problemas de salud pública pediátricos más importantes, ya que anualmente se producen por este motivo en Estados Unidos unos 37.000 casos, en los que mueren más de 7.000 niños.

Anatomía patológica

Pueden producirse hemorragias intracraneales epidurales, subdurales y parenquimatosas. También son frecuentes las lesiones de la sustancia gris y la sustancia blanca, que consisten en contusiones cerebrales, edema cerebral difuso, lesiones axonales, del cerebelo y del tronco del encéfalo. Los pacientes con TCE graves muestran a menudo múltiples hallazgos; es frecuente el edema cerebral difuso potencialmente diferido.

Patogenia

Los TCE dan lugar a lesiones primarias y secundarias. Las lesiones primarias por el impacto producen una desestructuración tisular irreversible. En contraste, el objetivo del tratamiento intensivo neurológico está en los dos tipos de lesiones secundarias que se pueden producir. En primer lugar, algunos de los daños finales observados en el cerebro lesionado evolucionan a lo largo de horas o días, y los mecanismos implicados subyacentes (p. ej., edema,

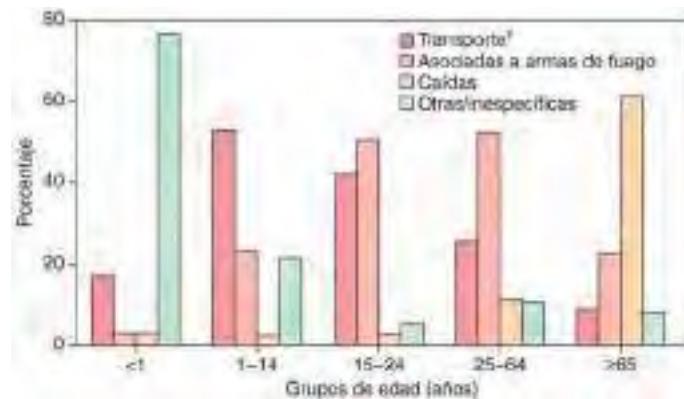


Fig. 85.4 Porcentaje de muertes asociadas a traumatismos craneoencefálicos (TCE)* en función de la causa subyacente y del grupo de edad en Estados Unidos en 2013. *Las muertes asociadas a TCE se identificaron aplicando la *International Classification of Diseases, Tenth Revision*, con códigos de causa subyacente de la muerte de *U01-*U03, V01-Y36, Y85-Y87, o Y89 con un código de causa múltiple de muerte de S01.0-S01.9, S02.0, S02.1, S02.3, S02.7-S02.9, S04.0, S06.0-S06.9, S07.0, S07.1, S07.8, S07.9, S09.7-S09.9, T01.0, T02.0, T04.0, T06.0, T90.1, T90.2, T90.4, T90.5, T90.8, o T90.9, para un total de 54.185 fallecimientos en 2013 para todos los grupos de edad. † El transporte abarca todos los modos, como vehículos a motor, motocicletas, bicicletas, peatones, otros transportes terrestres, ferrocarril, navegación y transporte aéreo. Las causas de las lesiones que provocan las muertes asociadas a TCE varían según el grupo etario. En el año 2013, el 77% de las muertes asociadas a TCE en lactantes de menos de 1 año de vida se asociaban a causas distintas al transporte, armas de fuego o caídas y se debían principalmente a agresiones y malos tratos. El transporte era responsable del 53% de las muertes asociadas a TCE en niños de 1-14 años de vida. Las lesiones asociadas a armas de fuego supusieron el 50% y el 52% de las muertes asociadas a TCE en los grupos de 15-24 años y 25-64 años, respectivamente. La mayor parte de las muertes por TCE asociadas a armas de fuego en estos dos grupos se debieron a suicidios (62% y 83%, respectivamente). La mayoría (61%) de las muertes asociadas a TCE en personas de 65 años o más se debían a caídas. (De National Vital Statistics System mortality data. <http://www.cdc.gov/nchs/deaths.htm>. Información adicional disponible en <http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/>. The Lancet: The burden of traumatic brain injury in children, Lancet 391:813, 2018.)

Tabla 85.1 Puntuaciones de coma de uso más frecuente

ESCALA DE COMA DE GLASGOW

Apertura de ojos

- 1 = no abre los ojos
- 2 = abre los ojos en respuesta a estímulos dolorosos
- 3 = abre los ojos en respuesta a órdenes verbales
- 4 = abre los ojos espontáneamente

Comunicación verbal

- 1 = no articula sonidos
- 2 = articula sonidos incomprendibles
- 3 = pronuncia palabras inapropiadas
- 4 = confuso y desorientado
- 5 = habla con normalidad y está orientado

Respuesta motora (mejor)

- 1 = ausencia de movimientos
- 2 = extensión ante estímulos dolorosos
- 3 = flexión anormal ante estímulos dolorosos
- 4 = flexión/retirada ante estímulos dolorosos
- 5 = localiza los estímulos dolorosos
- 6 = obedece órdenes

PERFIL COMPLETO DE AUSENCIA DE RESPUESTA A ESTÍMULOS (FOUR)

Respuesta ocular

- 4 = párpados abiertos, los abre ante una orden, sigue la mirada y parpadea
- 3 = párpados abiertos pero no sigue con la mirada
- 2 = párpados cerrados pero los abre ante un ruido intenso
- 1 = párpados cerrados pero los abre ante un estímulo doloroso
- 0 = párpados que permanecen cerrados ante un estímulo doloroso

Respuesta motora

- 4 = pulgares hacia arriba, puño en alto o signo de la paz
- 3 = localizada ante un estímulo doloroso
- 2 = respuesta de flexión ante un estímulo doloroso
- 1 = respuesta de extensión ante un estímulo doloroso
- 0 = ausencia de respuesta ante un estímulo doloroso o status mioclónico generalizado

Reflejos del tronco encefálico

- 4 = reflejos pupilares y corneales presentes
- 3 = una pupila ancha y fija
- 2 = reflejos pupilares o corneales ausentes
- 1 = reflejos pupilares y corneales ausentes
- 0 = ausencia de reflejo pupilar, corneal o tusígeno

Respiración

- 4 = no intubado, patrón respiratorio regular
- 3 = no intubado, patrón respiratorio de Cheyne-Stokes
- 2 = no intubado, respiración irregular
- 1 = respiración por encima de la frecuencia ventilatoria
- 0 = respiración a la frecuencia ventilatoria o apnea

apoptosis y axotomía secundaria) son las dianas terapéuticas. En segundo lugar, el cerebro lesionado es vulnerable a agresiones adicionales, ya que la lesión desorganiza los mecanismos de defensa autorreguladores normales; la desestructuración de la autorregulación del FSC puede dar lugar a isquemia por hipotensión, que de otro modo sería bien tolerada por un cerebro sano.

Manifestaciones clínicas

El rasgo distintivo del TCE grave es el coma (**puntuación de la GCS 3-8**). A menudo, el coma se aprecia inmediatamente después del traumatismo y se mantiene. En algunas ocasiones, como en el caso del hematoma epidural, el niño puede estar inicialmente alerta y deteriorarse al cabo de unas horas. Un cuadro similar puede verse en los niños con edema difuso, donde se ha descrito un escenario conocido como «periodo lúcido seguido del fallecimiento». Los médicos no deben confiarse infravalorando el posible deterioro de un niño con un **TCE moderado** (**puntuación de la GCS 9-12**) con una contusión significativa, ya que el edema progresivo puede dar lugar a complicaciones devastadoras. En el niño comatoso con un TCE grave, la segunda manifestación clave es el desarrollo de *hipertensión intracranal*. El desarrollo de hipertensión intracranal con una herniación inminente puede venir presagiado por la aparición o el empeoramiento de cefalea, la disminución del nivel de conciencia, los cambios en las constantes vitales (hipertensión, bradicardia, respiraciones irregulares) y los signos de compresión del sexto par craneal (parálisis del recto externo) o del tercer par craneal (anisocoria [pupila dilatada], ptosis, mirada hacia abajo y hacia afuera por parálisis de músculo recto). El aumento de la PIC puede manejarse mediante una monitorización continua de la PIC y la monitorización de signos clínicos de hipertensión intracranal o herniación inminente. El desarrollo del edema cerebral es progresivo. Un aumento importante de la PIC (mayor de 20 mmHg) puede aparecer después de un TCE grave, pero el valor máximo de la PIC suele verse, por lo general, en las 48-72 horas siguientes. La necesidad de una terapia dirigida de la PIC puede persistir más de 1 semana. Unos pocos niños pueden presentar coma secundario a lesión axonal o del tronco del encéfalo sin aumento de la PIC. *Junto con el traumatismo craneoencefálico, resulta crucial identificar las lesiones potenciales de la columna vertebral cervical* (v. cap. 83).

Datos de laboratorio

Debe realizarse una TC craneal inmediatamente después de la reanimación y la estabilización cardiorrespiratoria (figs. 85.5 a 85.11). En algunos casos, la RM puede ser diagnóstica (fig. 85.12). Por lo general, otros datos de laboratorio son normales en el TCE aislado, aunque en ocasiones se observa una coagulopatía o el desarrollo de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) o, más rara vez, un síndrome de pérdida de sal cerebral (PSC). En el contexto de un TCE con politraumatismo, otras

lesiones pueden ser las responsables de las anomalías analíticas y radiográficas, por lo que a todos los pacientes con un TCE grave se les debe realizar un **estudio completo del politraumatizado** (v. cap. 82).

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

En el TCE grave, el diagnóstico suele ser obvio a partir de la historia y la presentación clínica. En ocasiones, la gravedad del TCE puede sobrevalorarse por el consumo simultáneo de alcohol o por una intoxicación farmacológica o de otro tipo. El diagnóstico de TCE puede ser problemático en el **traumatismo por malos tratos** o después de un incidente anóxico, como un ahogamiento o la inhalación de humo.

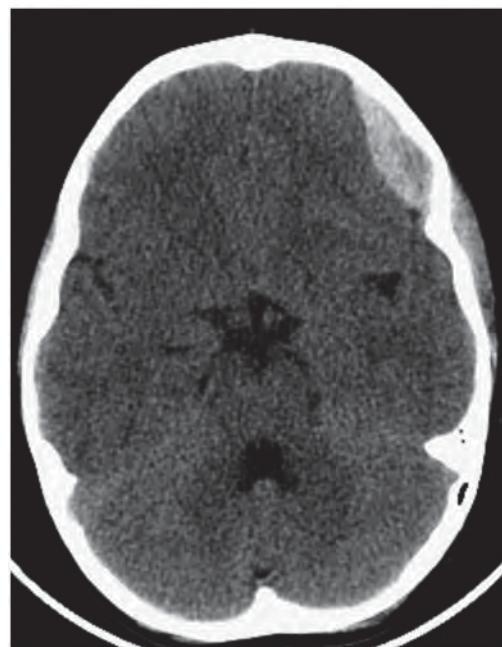


Fig. 85.6 Hematoma epidural. Hematoma epidural frontal izquierdo visible en una TC en un niño de 12 años que se cayó de la bicicleta sobre el asfalto.

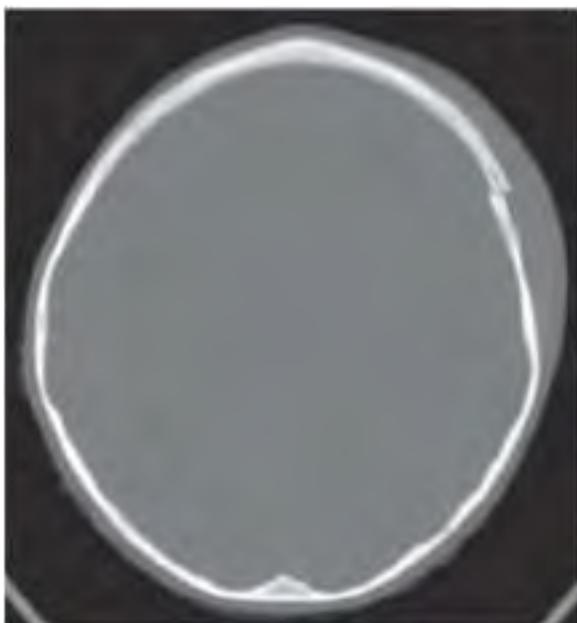


Fig. 85.5 Fractura de cráneo. Fractura de cráneo levemente desplazada apreciable en la TC (visión de ventana ósea) en una niña de 4 años que se golpeó la cabeza con la acera.

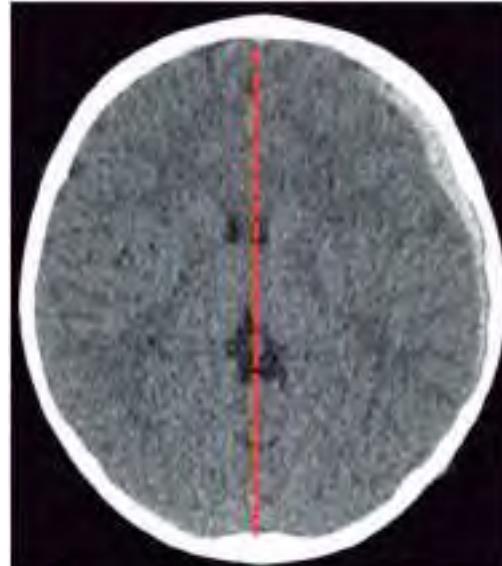


Fig. 85.7 Hematoma subdural. Hematoma subdural izquierdo visible en una TC en un niño de 10 años después de un accidente de coche. Obsérvese el borramiento del ventrículo lateral izquierdo y el desplazamiento de la línea media (la referencia de la línea media está señalada por la línea de puntos).

Tratamiento

Los lactantes y los niños con TCE graves o moderados (puntuaciones de la GCS de 3-8 o 9-12, respectivamente) se deben monitorizar en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se han publicado guías basadas en la evidencia para el manejo de los TCE graves (fig. 85.13). Esta estrategia terapéutica basada en el control de la PIC también es razonable para otros cuadros en los que esta se monitoriza. El tratamiento corre a cargo de un equipo multidisciplinar de pediatras, neurocirujanos, intensivistas, cirujanos y rehabilitadores, y está dirigido a prevenir lesiones secundarias y a controlar la elevación de la PIC. La estabilización inicial de los lactantes y los niños con un TCE grave consiste en la intubación de secuencia rápida, adoptando las precauciones habituales para la columna, junto con el mantenimiento de una situación hemodinámica extracerebral normal, incluyendo valores normales de la gasometría (PaO_2 , PaCO_2), la PAM y la temperatura. La hipotensión

puede tratarse con bolos de líquidos intravenosos (i.v.). El objetivo es conseguir un estado de normovolemia, y los líquidos hipotónicos deben evitarse rigurosamente; *el suero salino fisiológico es el líquido de elección*. La monitorización de la presión venosa central puede guiar la administración de vasopresores, evitando de este modo la sobrecarga de líquido y el empeoramiento del edema cerebral. Debe realizarse el estudio completo del paciente politraumatizado. Una vez estabilizado, debe llevarse a la sala de tomografía para descartar la necesidad de una intervención neuroquirúrgica de urgencia. En caso de que no sea preciso intervenir, se colocará un monitor de PIC para guiar el tratamiento de la hipertensión intracranal.

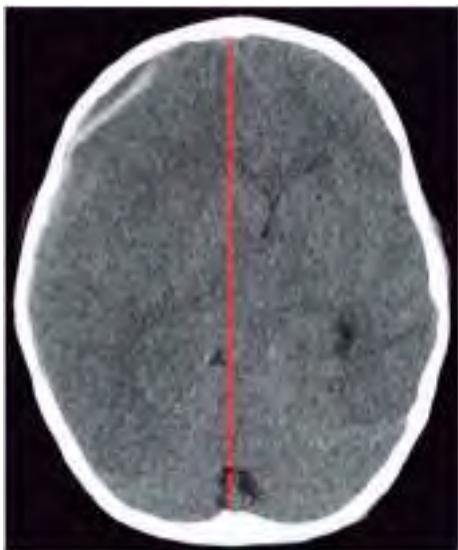


Fig. 85.8 Hematoma subdural. Hematoma subdural frontal derecho hiperagudo visible en una TC en un niño de 5 años después de un accidente de coche. Obsérvese que el aspecto hiperagudo del hematoma es oscuro en la TC en la etapa inmediatamente posterior al traumatismo. Además, hay un desplazamiento notorio de la línea media del contenido intracranal, ya que ambos ventrículos están desplazados hacia el lado izquierdo del cráneo (la referencia de la línea media está señalada por la línea de puntos).



Fig. 85.10 Hemorragia y edema. TC en un niño de 16 años que se cayó de la bicicleta en la que se aprecia una hemorragia intraparenquimatosa y un edema circundante significativo (flecha).



Fig. 85.9 Hematoma subdural. **A**, TC inicial de un lactante de 3 meses que sufrió un traumatismo craneoencefálico por malos tratos en la que se aprecia un hematoma subdural crónico bilateral. **B**, Tres días después de la hospitalización, los hematomas subdurales tienen un tamaño ligeramente mayor, pero se aprecian infartos en las zonas posteriores del parénquima cerebral (flechas).

Durante la estabilización, o en cualquier momento durante el tratamiento, los pacientes pueden manifestar signos y síntomas de *herniación cerebral* (dilatación pupilar, hipertensión arterial sistémica, bradicardia y postura de descerebración en extensión). Como la herniación y sus consecuencias devastadoras pueden revertirse en ocasiones si se actúa con rapidez, deben tratarse como una *urgencia médica* mediante hiperventilación con una

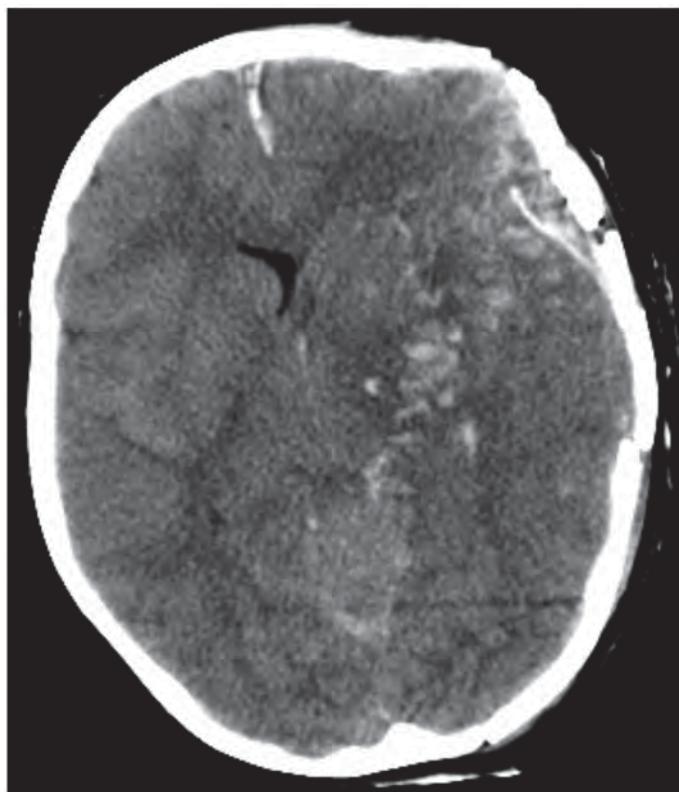


Fig. 85.11 Fracturas craneales y hemorragia. TC en un niño de 11 años que fue coceado en la cabeza por un caballo, en la que se aprecian varias fracturas conminutas del cráneo con fragmentos óseos en el interior del parénquima cerebral, áreas multifocales de hemorragia intraparenquimatosa y obliteración del ventrículo lateral izquierdo.

fracción inspirada de oxígeno de 1,0, dosis de intubación de tiopental o pentobarbital, y manitol (0,25-1,0 g/kg i.v.) o suero salino hipertónico (solución al 3%, 5-10 ml/kg i.v.).

La presión intracranal debe mantenerse por debajo de 20 mmHg; la presión de perfusión cerebral en función de la edad es de unos 50 mmHg en los niños de 2-6 años, 55 mmHg en niños de 7-10 años y 65 mmHg para los de 11-16 años. Las **primeras medidas** de tratamiento consisten en elevar el cabecero de la cama, garantizar la posición de la cabeza en la línea media, ventilación mecánica controlada, y analgesia y sedación (es decir, opiáceos y benzodiazepinas). En caso de necesitar relajación neuromuscular, podría ser aconsejable monitorizar continuamente el EEG por la posibilidad de que se produzca un estatus epiléptico; esta complicación no se detectará en el paciente paralizado y se asocia a una PIC elevada y a consecuencias desfavorables. Si se utiliza un catéter ventricular en lugar de uno parenquimatoso para controlar la PIC, puede practicarse un drenaje terapéutico del LCR, bien de forma continua (con el objetivo de mantener la PIC por debajo de 5 mmHg) o bien de forma intermitente en respuesta a los picos de la PIC, por lo general de 20 mmHg. Otros tratamientos de primera línea son la administración de productos osmolares como el **suero salino hipertónico** (que a menudo se administra en infusión continua de suero salino al 3% a una dosis de 0,1-1,0 ml/kg/h) y el **manitol** (0,25-1,0 g/kg i.v. en 20 minutos) en respuesta a los picos de la PIC menores de 20 mmHg o con un intervalo de dosificación fijo (cada 4-6 horas). La utilización de suero salino hipertónico es más frecuente y cuenta con un respaldo en la literatura más sólido que el manitol, aunque ambos se usan; estos dos productos pueden administrarse simultáneamente. Se recomienda evitar una osmolaridad sérica mayor de 320 mOsm/l. Debe colocarse una sonda de Foley urinaria para monitorizar la diuresis.

Si la elevación de la PIC no responde al tratamiento, habrá que reevaluar cuidadosamente al paciente para descartar la presencia no detectada de hipercapnia, hipoxemia, fiebre, hipotensión, hipoglucemias, dolor y convulsiones. Se deben repetir las pruebas de imagen para descartar una lesión quirúrgica. Existe en las guías un segundo escalón del tratamiento para la hipertensión intracranal refractaria, pero la evidencia a su favor es limitada. En algunos centros se practica una **craneotomía descompresiva quirúrgica** para la hipertensión intracranal traumática refractaria. Otros utilizan una **infusión de pentobarbital** con una dosis de carga de 5-10 mg/kg a lo largo de 30 minutos, seguida de dosis de 5 mg/kg cada hora durante 3 horas, y después una infusión de mantenimiento de 1 mg/kg/h. Es preciso monitorizar cuidadosamente la presión arterial por la posibilidad de hipotensión farmacológica y la frecuente necesidad de apoyo con líquidos, vasopresores, o ambos. Puede inducirse una hipotermia leve (32-34 °C) para intentar controlar la PIC refractaria, manteniéndola mediante modalidades de enfriamiento periférico. La hipotermia para la elevación de la PIC después de un traumatismo craneoencefálico sigue siendo una medida controvertida en pacientes pediátricos y adultos. **Debe evitarse la hipertermia** y tratarla

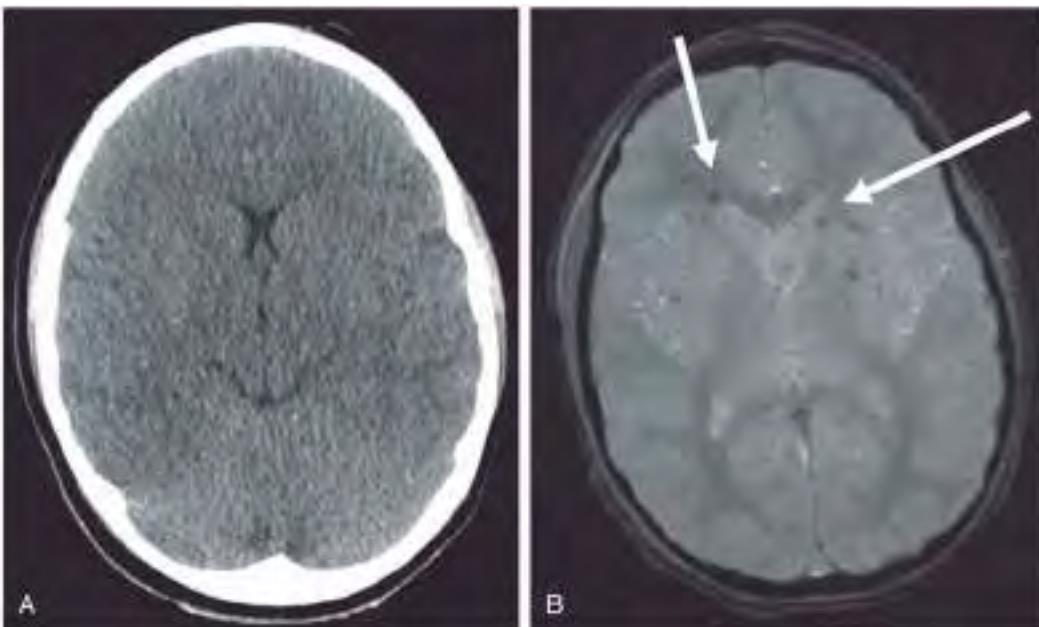


Fig. 85.12 Hemorragias y lesión axonal. A, TC inicial en un niño de 6 años que fue atropellado por un coche mientras montaba en bicicleta, en la que no se aprecian anomalías obvias. B, Sin embargo, en la RM inmediata se aprecian varias áreas de hemorragias puntiformes (brillos) compatibles con una lesión axonal difusa (flechas).

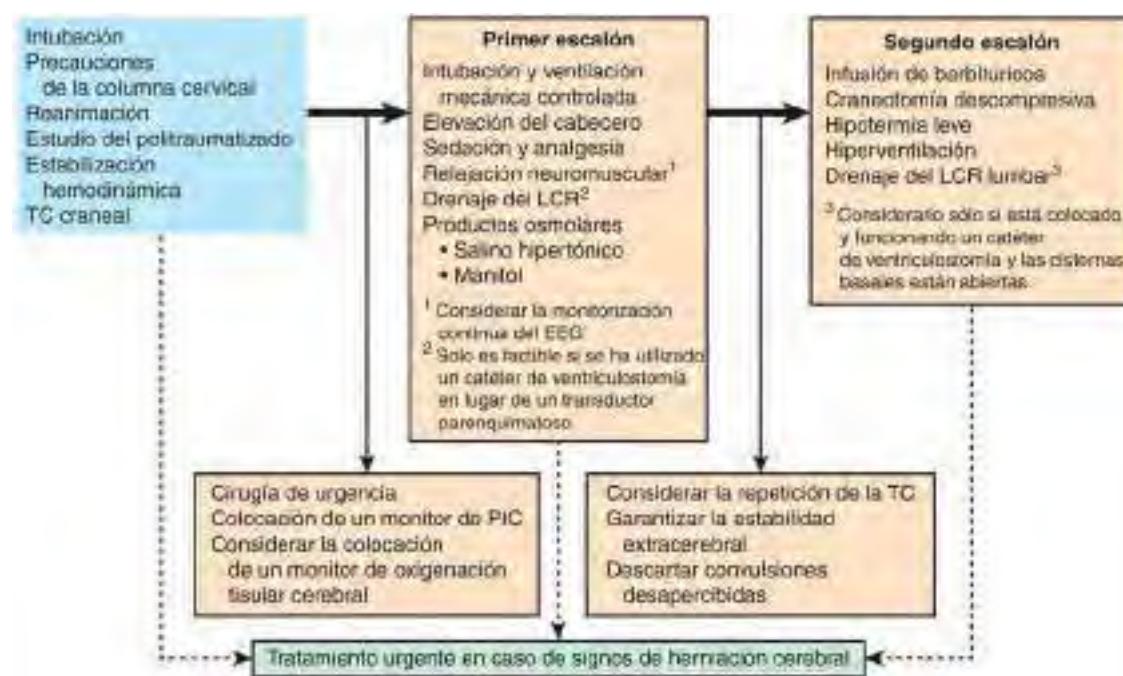


Fig. 85.13 Esquema de la estrategia de tratamiento de un niño con un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave. Este esquema está diseñado especialmente para el TCE grave, donde se tiene la máxima experiencia con la terapia enfocada a la presión intracranal (PIC). No obstante, la estrategia general aquí presentada es relevante para el tratamiento de la hipertensión intracranal en otros cuadros, para los cuales no hay datos basados en la evidencia sobre la monitorización de la PIC y sobre la terapia encaminada a la PIC. Las dianas de la PIC y de la PPC se comentan en el texto. (Basada en las directrices del año 2012 para el tratamiento del TCE grave, junto con modificaciones menores de la literatura más reciente.)

intensivamente en caso de que se produzca. La sedación y la relajación neuromuscular se emplean para prevenir los escalofríos, y el recalentamiento debe hacerse lentamente, a una velocidad inferior a 1 °C cada 4-6 horas. Debe prevenirse la hipotensión durante el recalentamiento. La hipertensión intracranal refractaria puede tratarse también mediante hiperventilación ($\text{PaCO}_2=25-30 \text{ mmHg}$). A menudo es preciso combinar terapias de segunda línea.

Tratamiento de soporte

Debe mantenerse la euvolemia; se recomiendan los líquidos isotónicos durante toda la estancia en la UCI. Puede desarrollarse un SIADH y una PSC, que es importante diferenciar, ya que el tratamiento del primero consiste en la restricción de líquido y el del segundo es la reposición de sodio. La hiperglucemia (glucemia de más de 200 mg/dl) debería evitarse y tratarse. El valor de la glucemia debe monitorizarse con frecuencia. También es aconsejable instaurar rápidamente nutrición enteral. En general, los corticoides no suelen utilizarse, a menos que se demuestre una insuficiencia suprarrenal. La aspiración traqueal puede aumentar la PIC. Para evitarlo, puede ser de gran ayuda programar la analgesia y la sedación en el momento de llevar a cabo las aspiraciones y usar lidocaína i.v. o endotracheal, o ambas. Las convulsiones son frecuentes después de un TCE grave. Las convulsiones postraumáticas precoces (en el plazo de 1 semana) complicarán el tratamiento del TCE y a menudo son difíciles de tratar. Una opción terapéutica común es la profilaxis antiepileptica con fenitoína, carbamazepina o levetiracetam. Las convulsiones postraumáticas tardías (a partir de la semana del TCE) y, si se repiten, la epilepsia postraumática tardía *no* se evitan con profilaxis antiepileptica, mientras que las postraumáticas precoces sí pueden prevenirse instaurando rápidamente los antiepilepticos poco después del TCE. Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico) disminuyen la magnitud de la hemorragia y el desarrollo de lesiones cerebrales isquémicas focales nuevas, y mejoran la supervivencia en los adultos con TCE graves.

Pronóstico

Las tasas de mortalidad de los niños con TCE graves que ingresan en la UCI pediátrica oscilan entre el 10-30%. La capacidad para controlar la PIC se relaciona con la supervivencia, y la magnitud de las lesiones craneales y sistémicas, con la calidad de vida. Las secuelas motoras y cognitivas derivadas de los TCE graves se benefician de modalidades de rehabilitación que minimizan las discapacidades a largo plazo. La recuperación de un TCE puede tardar meses en lograrse. La terapia física y, en algunos centros, la adminis-

tración de metilfenidato o amantadina facilitan la recuperación motora y cognitiva. La insuficiencia hipofisaria es una complicación infrecuente, pero importante, de los TCE graves.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 86

Muerte cerebral

K. Jane Lee y Binod Balakrishnan

La **muerte cerebral** es el cese irreversible de todas las funciones del cerebro en su conjunto, incluido el tronco del encéfalo. También se conoce como determinación de la **muerte según criterios neurológicos** y se acepta legalmente como muerte en Estados Unidos.

EPIDEMIOLOGÍA

La causa más frecuente de muerte cerebral en los niños son los traumatismos craneoencefálicos (TCE) (incluidas las lesiones cerebrales secundarias a traumatismos intencionados) o las lesiones asfícticas. La patogenia es multifactorial, y la consecuencia final es la pérdida irreversible de la función cerebral y del tronco del encéfalo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las directrices actuales no se aplican a los lactantes pretérmino de menos de 37 semanas de edad gestacional (fig. 86.1).

La muerte cerebral es fundamentalmente un diagnóstico clínico. Aunque en ocasiones se utilizan el electroencefalograma (EEG) y estudios para valorar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) para ayudar a confirmar el diagnóstico, la exploración clínica repetida es el criterio de referencia empleado para su diagnóstico. Los tres componentes esenciales para determinar la muerte cerebral son la **demonstración de coma irreversible con una causa conocida, la ausencia de reflejos del tronco del encéfalo y la apnea**.

Antes de que pueda establecerse el diagnóstico de muerte cerebral, es de suma importancia determinar la causa del coma mediante datos de la historia

| Lista de verificación para la documentación de la muerte cerebral | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|
| Examen de la muerte cerebral en lactantes y niños* | | | | | |
| Edad del paciente | Crónología del primer examen | Intervalo entre exámenes | | | |
| Recién nacido a término, de 37 semanas de edad gestacional y hasta 30 días de vida | <input type="checkbox"/> El primer examen debe realizarse 24 horas después del nacimiento o después de la reanimación cardiopulmonar u otras lesiones cerebrales graves | <input type="checkbox"/> Al menos 24 horas <input type="checkbox"/> Intervalo acortado porque los estudios complementarios (Sección 4) son compatibles con muerte cerebral | | | |
| 31 días hasta 18 años | <input type="checkbox"/> El primer examen debe realizarse 24 horas después de la reanimación cardiopulmonar u otras lesiones cerebrales graves | <input type="checkbox"/> Al menos 12 horas <input type="checkbox"/> Intervalo acortado porque los estudios complementarios (Sección 4) son compatibles con muerte cerebral | | | |
| Sección 1. Requisitos previos para el examen de muerte cerebral y prueba de apnea | | | | | |
| A. Causa de coma irreversible e identificable (por favor, verificar): <input type="checkbox"/> Traumatismo craneoencefálico <input type="checkbox"/> Lesión cerebral anóxia <input type="checkbox"/> Trastorno metabólico conocido <input type="checkbox"/> Otros (especificar) _____ | | | | | |
| B. Corrección de factores contribuyentes que pueden interferir con el examen neuroológico: a. Temperatura corporal central >36 °C <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No b. Presión arterial sistólica o PAM en intervalo aceptable (PA sistólica no menor de 2 desviaciones estándar por debajo del valor apropiado para la edad) basado en la edad _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No c. Descontaminación de los efectos farmacológicos sedantes/ansiolíticos como factores contribuyentes _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No d. Descartada una intoxicación metabólica como factor contribuyente _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No e. Descartado el bloqueo neuromuscular como factor contribuyente _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si todos los requisitos previos se marcan con un Sí, proseguir con la Sección 2. O <input type="checkbox"/> Presencia de variables de confusión. En dicho caso, se realiza un estudio complementario para documentar la muerte cerebral (Sección 4). | | | | | |
| Sección 2. Exploración física (por favor, verificar); Nota: Los reflejos medulares son aceptables | | | | | |
| a. Tono flácido, paclericia anteactiva a estímulos dolorosos profundos _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No b. Pupilas en posición media o completamente dilatadas y ausencia de reflejo pupilar _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No c. Ausencia de reflejo corneal, fusiforme o revesoso _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No d. Ausencia de reflejos de succión y fricción (en neonatos y lactantes) _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No e. Ausencia de reflejos oculovestibulares _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No f. Ausencia de esfuerzo respiratorio espontáneo mientras está conectado a ventilación mecánica _____ <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> La _____ (especificar) parte de la exploración no se pudo completar por _____ En dicho caso, se realiza un estudio complementario (EEG o gammagrafía isotópica del FSC) para documentar la muerte cerebral (Sección 4). | | | | | |
| Sección 3. Prueba de apnea | | | | | |
| No se observan esfuerzos respiratorios espontáneos a pesar de PaCO ₂ final ≥ 60 mmHg y un aumento ≥ 20 mmHg por encima del valor de base (Examen 1) No se observan esfuerzos respiratorios espontáneos a pesar de PaCO ₂ final ≥ 60 mmHg y un aumento ≥ 20 mmHg por encima del valor de base (Examen 2) La prueba de apnea está contraindicada o no se pudo completar por _____ En dicho caso, se realiza un estudio complementario (EEG o gammagrafía isotópica del FSC) para documentar la muerte cerebral (Sección 4). | Examen 1: Fecha/Hora: _____ | Examen 2: Fecha/Hora: _____ | | | |
| | PaCO ₂ previa a la prueba: _____ Duración de la apnea: _____ min PaCO ₂ posterior a la prueba: _____ | PaCO ₂ previa a la prueba: _____ Duración de la apnea: _____ min PaCO ₂ posterior a la prueba: _____ | | | |
| Sección 4. Pruebas complementarias | | | | | |
| Se necesitan pruebas complementarias: 1) cuando no puede completarse cualquiera de los componentes del examen o la prueba de apnea; 2) si hay incertidumbre sobre los resultados de la exploración neuroológica, o 3) si puede hacer un efecto farmacológico. Las pruebas complementarias pueden realizarse para acortar el intervalo entre exámenes; sin embargo, se necesita una segunda exploración neuroológica. Los componentes de la exploración neuroológica que puedan realizarse con seguridad deben completarse junto con las pruebas complementarias. | Fecha/Hora: _____ | | | | |
| <input type="checkbox"/> El informe del EEG demuestra silencio electrocerebral O <input type="checkbox"/> El resultado del FSC demuestra la ausencia de perfusión cerebral | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No | | | | |
| Sección 5. Firmas | | | | | |
| Examinador n.º 1 Certifico que mi examen concuerda con el cese de la función cerebral y del tronco encefálico. Examen de verificación para seguir. Nombre: _____ Firma: _____ Especialidad: _____ N.º de colegiado: _____ Fecha: _____/_____/_____ Hora: _____ | | | | | |
| Examinador n.º 2 Certifico que mi examen y/o los resultados de las pruebas complementarias confirmar el cese irreversible e irreversible de la función cerebral y del tronco encefálico. En este momento se declara la muerte cerebral del paciente. Fecha/Hora de la muerte: _____ Nombre: _____ Firma: _____ Especialidad: _____ N.º de colegiado: _____ Fecha: _____/_____/_____ Hora: _____ | | | | | |
| <small>* Dos médicos deben realizar exámenes independientes separados por los intervalos especificados. EEG, electroencefalograma; FSC, flujo sanguíneo cerebral; PA, presión arterial; PAM, presión arterial media.</small> | | | | | |

Fig. 86.1 Lista de verificación para la documentación de muerte cerebral. (De Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, et al. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 Task Force recommendations—executive summary, Ann Neurol 71:573–585, 2012, Table 2.)

clínica, radiológicos y de laboratorio para descartar un cuadro reversible. *Las causas potencialmente reversibles de coma* abarcan trastornos metabólicos, toxinas, sedantes, relajantes musculares, hipotermia, hipoxia, hipotensión y shock, reanimación cardiopulmonar (RCP) reciente, hipoglucemia e hiper-glicemia, hiponatremia e hipernatremia, hipercalcemia, hipermagnesemia, estatus epiléptico no convulsivo, hipotiroidismo, hipocortisolismo, hipercapnia, insuficiencia hepática o renal, sepsis, meningitis, hemorragia subaracnoidea y lesiones del tronco del encéfalo tratables quirúrgicamente. Antes de iniciar la evaluación de una muerte cerebral deben corregirse los factores que puedan generar confusión.

Coma

El estado de coma exige que el paciente no responda a estímulos, ni siquiera a los dolorosos. Cualquier respuesta motora intencionada, como la localización, no constituye un coma. Del mismo modo, cualquier postura (descerebración o des corticación) no es compatible con un coma, y, por tanto, tampoco lo es con la muerte cerebral. La presencia de reflejos medulares, incluidos los reflejos complejos, no impide el diagnóstico de muerte cerebral.

Reflejos del tronco del encéfalo

Los reflejos del tronco del encéfalo deben estar ausentes. En la **tabla 86.1** se enumera un listado de los reflejos del tronco del encéfalo cuya ausencia debe comprobarse, así como la localización de cada reflejo en el tronco del encéfalo y el resultado de cada una de las pruebas compatibles con el diagnóstico de muerte cerebral.

Apnea

La apnea es la ausencia de esfuerzo respiratorio en respuesta a un estímulo adecuado. Un valor de presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) mayor o igual a 60 mmHg y de más de 20 mmHg por encima del valor de base se considera suficiente. La apnea se confirma clínicamente mediante la prueba de apnea. Con dicha prueba puede desestabilizar al paciente, solo debe realizarse si se han confirmado los dos primeros criterios de la muerte cerebral (coma irreversible y ausencia de reflejos del tronco del encéfalo).

La **prueba de la apnea** valora la función de la médula para impulsar la ventilación. Se realiza asegurando en primer lugar una situación hemodinámica y de temperatura idóneas (mayor de 35 °C) y la ausencia de efectos farmacológicos generadores de apnea o de trastornos metabólicos significativos.

Para llevarla a cabo, primero se preoxigena al paciente con oxígeno al 100% durante aproximadamente 10 minutos, ajustando la ventilación hasta alcanzar un valor de PaCO_2 cercano a 40 mmHg. El resultado de la gasometría de base documenta los valores de inicio. Durante la prueba debe mantenerse la oxigenación con oxígeno al 100% mediante una pieza en T acoplada al tubo endotraqueal o mediante una bolsa reservorio como el circuito de Mapleson. Durante la prueba se valora la situación hemodinámica y la pulsioximetría o saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO_2) del niño mientras el médico observa la aparición de esfuerzos respiratorios. Aproximadamente a los 10 minutos de haber comenzado la prueba se realiza una gasometría, y a continuación se repite cada 5 minutos hasta sobrepasar el valor de la PaCO_2 deseado; en dicho momento se reanuda el soporte respiratorio. Si en cualquier momento durante la prueba el paciente desarrolla hipoxia (SpO_2 menor del 85%) o hipotensión, se abortará la prueba y se reanudará el soporte respiratorio. La ausencia de esfuerzos respiratorios con un valor de PaCO_2 mayor o igual a 60 mmHg o más de 20 mmHg por encima del valor de base es compatible con el diagnóstico de muerte cerebral.

PERIODOS DE OBSERVACIÓN

Para declarar la muerte cerebral en Estados Unidos, los hallazgos deben permanecer constantes durante dos exploraciones realizadas por dos médicos distintos (la prueba de apnea puede completarla el mismo médico) separadas por un periodo de observación. La primera exploración determina que el niño ha cumplido los criterios de muerte cerebral, mientras que la segunda la confirma basándose en el estado irreversible e invariable del cuadro. Los períodos de observación recomendados son de 24 horas para los recién nacidos desde la semana 37 de gestación hasta lactantes a término de 30 días de vida, y de 12 horas para los lactantes y los niños de más de 30 días de vida. Se recomienda un periodo de observación de 24-48 horas antes de iniciar la valoración de muerte cerebral después de una RCP o una lesión cerebral aguda grave.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No se necesitan pruebas complementarias para diagnosticar la muerte cerebral a menos que la exploración clínica, incluida la prueba de apnea, no pueda completarse con seguridad y fiabilidad. Algunos ejemplos son la lesión medular cervical, la presencia de concentraciones de sedantes en valores terapéuticos altos o supraterapéuticos, o la inestabilidad hemodinámica o

Tabla 86.1 Pruebas de reflejos del tronco del encéfalo para determinar la muerte cerebral

| REFLEJO DEL TRONCO DEL ENCÉFALO | ÁREA DEL TRONCO DEL ENCÉFALO COMPROBADA | CÓMO REALIZAR LA EXPLORACIÓN | EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS |
|---|---|---|--|
| Reflejo pupilar a la luz | Pares craneales II y III, mesencéfalo | Encender una luz delante de los ojos mientras se vigila de cerca el tamaño pupilar | Las pupilas de tamaño intermedio (4-6 mm) o completamente dilatadas que no reaccionan a la luz son compatibles con muerte cerebral. Las pupilas puntiformes, incluso aunque no sean reactivas, sugieren una función intacta del núcleo de Edinger-Westphal en el mesencéfalo y, por tanto, no concuerdan con el diagnóstico de muerte cerebral |
| Reflejo oculocefálico (reflejo de los ojos de muñeca) | Pares craneales III, VI y VIII, mesencéfalo, puente | Rotar manualmente la cabeza de un lado a otro y vigilar de cerca la posición de los ojos. No debe realizarse en un paciente con una lesión cervical | En un paciente sano los ojos permanecen fijos en un punto a distancia, como si el ojo mantuviese el contacto visual con el punto. En un resultado compatible con el diagnóstico de muerte cerebral los ojos se mueven en concordancia con el movimiento de la cabeza del paciente |
| Reflejo corneal | Pares craneales III, V y VII, puente | Tocar la córnea del paciente con una torunda de algodón | En el paciente sano, el tacto provoca el cierre del párpado, y el ojo puede rotar hacia arriba. En un resultado compatible con el diagnóstico de muerte cerebral no hay respuesta |
| Reflejo oculovestibular | Pares craneales III, IV, VI y VIII, puente, mesencéfalo | Irrigar la membrana timpánica con agua helada o suero salino helado y observar el movimiento de los ojos | La ausencia de movimiento ocular es compatible con la muerte cerebral |
| Reflejo faríngeo y tusígeno | Pares craneales IX y X, bulbo raquídeo | Tocar la hipofaringe con un depresor lingual o una torunda de algodón para estimular las náuseas. Introducir una sonda de aspiración a través del tubo endotraqueal hasta la carina para estimular la tos | La ausencia de tos y náuseas es compatible con la muerte cerebral |

una desaturación de la SpO₂ durante la prueba de apnea. También pueden usarse para acortar el periodo de observación recomendado. En este caso, deben completarse dos exploraciones clínicas completas, incluida la prueba de apnea, y adjuntarse al estudio complementario. Los estudios complementarios no sustituyen a la exploración neurológica.

Las dos pruebas de confirmación empleadas más frecuentemente son el EEG y los estudios del flujo sanguíneo cerebral con radioisótopos. Debe realizarse un **electroencefalograma** válido para confirmar la sospecha de muerte cerebral según los estándares y los requisitos técnicos de la American EEG Society en condiciones de normotermia y en ausencia de concentraciones farmacológicas suficientes para suprimir la respuesta del EEG. Un EEG que demuestre **silencio electrocerebral** durante 30 minutos de registro, en las condiciones mencionadas, respalda el diagnóstico de muerte cerebral. Las ventajas de este estudio son su amplia disponibilidad y su bajo riesgo. Entre las desventajas están los posibles factores de confusión, como los artefactos en los trazados, y la presencia de concentraciones farmacológicas supresoras, como la de barbitúricos.

La **gammagrafía isotópica del FSC** consiste en la inyección intravenosa (i.v.) de un radiofármaco seguida de la obtención de imágenes del cerebro para observar su captación. Al igual que el EEG, el uso de aparatos de medicina nuclear está generalizado y conlleva un riesgo bajo. A diferencia del EEG, las gammagrafías isotópicas del FSC no se ven influidas por las concentraciones farmacológicas. Un estudio que demuestre ausencia de captación en el cerebro confirma la ausencia de FSC y, por tanto, de muerte cerebral. Antiguamente se usaba la angiografía con contraste de cuatro vasos intracraneales como prueba complementaria, pero las dificultades técnicas prácticas y los riesgos favorecieron el cambio hacia la gammagrafía isotópica.

La interpretación del EEG y de la gammagrafía isotópica del FSC debe realizarla personal formado y cualificado. Si los estudios demuestran actividad eléctrica o presencia de FSC, no puede declararse la muerte cerebral. Se recomienda esperar 24 horas antes de repetir la exploración clínica o el estudio complementario.

DOCUMENTACIÓN

La documentación también es un aspecto importante del diagnóstico de muerte cerebral. La documentación completa debería incluir declaraciones de lo siguiente:

1. Etiología e irreversibilidad del coma.
2. Ausencia de factores de confusión: hipotermia, hipotensión, hipoxia, alteración metabólica significativa, concentraciones farmacológicas significativas.
3. Ausencia de respuesta motora a estímulos dolorosos.
4. Ausencia de reflejos del tronco del encéfalo: reflejo pupilar a la luz, reflejo oculocefálico/oculovestibular, reflejo corneal, reflejo faríngeo y reflejo tisúgeno.
5. Ausencia de esfuerzo respiratorio ante un estímulo adecuado; deben documentarse los valores de la gasometría al principio y al final de la prueba de apnea.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Después del diagnóstico de muerte cerebral, el tratamiento de soporte puede continuar durante horas o días hasta que la familia adopte las decisiones pertinentes sobre la posibilidad de que su familiar sea donante de órganos y se adapte al diagnóstico. Puede que la familia no acepte el diagnóstico de muerte cerebral por motivos personales, religiosos o culturales. Es importante que los profesionales sanitarios tengan paciencia con la familia y que la apoyen para afrontar esta difícil situación.

OBJECIONES A LA IDEA DE MUERTE CEREBRAL

Aunque el concepto de muerte cerebral está ampliamente aceptado y es de suma utilidad para facilitar el trasplante de órganos, no todo el mundo lo acepta. Varios países no reconocen la muerte cerebral, y muchas personas, tanto del mundo sanitario como no sanitario, plantean objeciones a la idea de la muerte cerebral.

Se ha señalado que algunos pacientes que cumplen criterios de muerte cerebral siguen mostrando signos de *funcionamiento integrador*, como el control sobre la homeostasis de agua libre (ausencia de diabetes insípida), el control de la regulación de la temperatura, la capacidad de crecimiento y cicatrización de las heridas, y la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial en respuesta a estímulos. Aparte de los argumentos científicos, también hay argumentos filosóficos sobre lo que constituye la muerte y si una persona que carece de funciones cerebrales, pero no corporales, está realmente muerta.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 87

Síncope

Aarti S. Dalal y George F. Van Hare

El **síncope** se define como la pérdida brusca y transitoria del conocimiento a la incapacidad para mantener el tono postural. La causa más frecuente en la población pediátrica es el **síncope neurocardiogénico** (síncope vasovagal, desmayo). El **síncope vasovagal** se asocia clásicamente a un pródromo con diaforesis, calor, palidez o sensación de mareo y a menudo está desencadenado por un acontecimiento o una situación concreta, como dolor, procedimientos médicos o sufrimiento emocional (**tabla 87.1**). Este tipo de síncope se caracteriza por hipotensión y bradicardia. Aproximadamente el 30-50% de los niños padece un episodio de **desmayo** antes de cumplir los 18 años.

La mayoría de los pacientes que padecen un episodio de síncope vasovagal presenta rasgos prodromicos seguidos de pérdida del tono motor. La conciencia se recupera rápidamente en 1-2 minutos una vez adoptada la posición horizontal; algunos pueden manifestar actividades motoras tónico-clónicas de 30 segundos de duración que no deben confundirse con una **convulsión** (**tabla 87.2**). Hay que distinguir al síncope del **vértigo** y la **ataxia** (**tabla 87.3**).

Aunque este tipo de síncope es sumamente frecuente en la adolescencia y su pronóstico es excelente, existen otras causas de pérdida de conocimiento más peligrosas donde el síncope puede ser el primer signo de cuadros más graves (**tabla 87.4**). De hecho, su aparición puede representar la mejor oportunidad que tiene el pediatra para diagnosticar una afección potencialmente mortal antes de que el paciente pueda fallecer. Por tanto, la tarea del médico no solo es asesorar a la familia y al propio paciente sobre los sínopes habituales, sino descartar también una serie de problemas cardíacos potencialmente mortales.

MECANISMOS

El síncope, independientemente del mecanismo que lo origina, se debe a la falta de flujo sanguíneo cerebral adecuado, con pérdida de conocimiento e incapacidad para mantenerse erguido.

Entre las **causas cardíacas** del síncope (v. **tabla 87.4**) están las arritmias, como el síndrome de QT largo (SQTL), el síndrome de Wolff-Parkinson-White (sobre todo con fibrilación auricular), la taquicardia ventricular (TV) y en ocasiones la taquicardia supraventricular (v. cap. 462). La TV puede asociarse a miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía arritmógena, cardiopatías congénitas intervenidas o causas genéticas, como la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC). Otras arritmias que pueden dar lugar a la aparición de síncope son bradiarritmias, como la disfunción del nodo sinusal y los bloqueos auriculoventriculares (AV) avanzados de segundo y tercer grado. Los pacientes con bloqueo AV completo congénito pueden debutar con síncope. El síncope también puede deberse a lesiones cardíacas obstrutivas, como la estenosis aórtica crítica, o a anomalías de arterias coronarias, como la arteria coronaria izquierda aberrante que se origina en el seno de Valsalva derecho. Los pacientes con hipertensión pulmonar primaria o síndrome de Eisenmenger pueden presentar síncope. En todas las causas obstrutivas de síncope, el ejercicio o el esfuerzo incrementan la probabilidad de que se produzca un episodio porque la obstrucción altera la capacidad del corazón para aumentar el gasto cardíaco en respuesta a dicho esfuerzo.

Entre las **causas no cardíacas** de pérdida de conocimiento están la epilepsia, así como la migraña de la arteria basilar, el síncope histérico y las pseudoconvulsiones (v. **tabla 87.1**). En ocasiones, los pacientes con narcolepsia pueden debutar con un episodio sincopal, al igual que la hipoglucemias y la hiperventilación.

EVALUACIÓN

La finalidad más importante de la evaluación de un paciente nuevo con un cuadro sincopal es diagnosticar causas potencialmente letales para que puedan tratarse convenientemente. Muchos pacientes que debutan con una parada cardíaca súbita secundaria a un SQTL habrán experimentado previamente un episodio sincopal, de modo que el episodio sincopal supone una oportunidad para prevenir la muerte súbita.

El instrumento más valioso de la evaluación es una **anamnesis** detallada. Las características de un síncope cardíaco difieren notablemente del pródromo observado en el síncope neurocardiogénico (**tabla 87.5**). Pueden

Tabla 87.1 Causas no cardíacas de síncope

| | |
|--|--|
| Síncope vasodepresor reflejo | Sistema nervioso central |
| Neurocardiogénico (vasovagal) | Epilepsia (atónica, crisis de ausencia, mioclónica astática) |
| Emocional (ver sangre) | Ictus, accidente isquémico transitorio |
| Dolor (fobia a las agujas) | Hemorragia subaracnoidea |
| Reflejo situacional misceláneo | Disautonomía |
| Tos | Distrofia miotónica |
| Estornudos | Síndrome de Kearns-Sayre |
| Ejercicio, después del ejercicio | Ataxia de Friedreich |
| Deglución | Migraña de la arteria basilar |
| Estiramiento | Efectos farmacológicos |
| Defecación | Betabloqueantes |
| Micción | Vasodilatadores |
| Acicalarse el pelo | Opiáceos |
| Valsalva (aumento de la presión intratorácica) | Sedantes |
| Tocar la trompeta | Fármacos que prolongan el intervalo QT |
| Levantar pesos | Diuréticos |
| Crisis de llanto conteniendo la respiración | Antiepilepticos |
| Enfermedades sistémicas | Antihistamínicos |
| Hipoglucemia | Antidepresivos |
| Anemia | Ansiolíticos |
| Infección | Drogadicción |
| Hipovolemia, deshidratación | Insulina, antidiabéticos orales |
| Insuficiencia suprarrenal | Monóxido de carbono |
| Narcolepsia, cataplexia | Otras etiologías |
| Embolia pulmonar | Sensibilidad del seno carotídeo |
| Feocromocitoma | Robo subclavio |
| Mastocitosis | Crisis de pánico, ansiedad |
| Rotura de embarazo ectópico | Trastorno de conversión |

Tabla 87.2 Comparación de las características clínicas del síncope y las epilepsias

| CARACTERÍSTICAS | SÍNCOPE | EPILEPSIAS | CARACTERÍSTICAS | SÍNCOPE | EPILEPSIAS |
|-------------------------------|---|--|-------------------------------|---|--|
| Relación con la postura | Frecuente | No | Lesiones | Raras | Frecuentes (con convulsiones epilépticas) |
| Hora del día | Diurna | Diurna o nocturna | Incontinencia urinaria | Rara | Frecuente |
| Factores desencadenantes | Emoción, lesiones, dolor, aglomeraciones, calor, ejercicio, miedo, deshidratación, tos, micción | Falta de sueño, abstinencia de drogas/ alcohol | Mordedura de la lengua | No | Puede suceder con las convulsiones epilépticas |
| Color de la piel | Pálida | Cianosis o normal | Confusión postictal | Rara | Frecuente |
| Diáforesis | Frecuente | Rara | Cefalea postictal | No | Frecuente |
| Aura o síntomas premonitorios | Largo | Breve | Signos neurológicos focales | No | Ocasional |
| Convulsión | Rara, breve | Frecuente | Signos cardiovasculares | Frecuentes (síncope cardíaco) | No |
| Otros movimientos anormales | Espasmos menores | Sacudidas rítmicas | Hallazgos anormales en el EEG | Raros (puede haber un enlentecimiento generalizado durante el episodio) | Frecuentes |

De Bruni J: Episodic impairment of consciousness. En Daroff RB, Jankovic JM, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors: *Bradley's neurology in clinical practice*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier.

Tabla 87.3 Síncope y mareos

| | VÉRTIGO | PRESÍNCOPE | DESEQUILIBRIO | MAREOS |
|----------------------------------|--|--|---|---|
| Queja del paciente | «Mi cabeza está girando» «La habitación está dando vueltas» | «Siento como si fuera a morirmse» «Me siento desfallecido» «Siento que voy a perder el conocimiento» | «Me siento inestable» «He perdido el equilibrio» | «Me siento mareado» «Me siento desconectado, drogado» |
| Características asociadas | Movimiento, bamboleo, giros, nistagmo | Síncope: pérdida del tono postural, pérdida de conocimiento breve Situacional | Equilibrio deficiente Sin vértigo o ataxia | Ansiedad, hiperventilación, parestesias, alcalosis respiratoria, crisis de pánico |
| Causa habitual | Trastornos vestibulares | Deterioro de la perfusión cerebral | Disfunción neurológica sensitiva o central, o ambas | Ansiedad o trastornos depresivos, o ambos |
| Diagnósticos diferenciales clave | Trastorno neurológico periférico (laberintococlear) frente a trastorno neurológico central | Síncope neurocardiogénico (vagal) frente a cardíaco frente a síncope neuropsiquiátrico | Déficit sensitivo frente a enfermedad neurológica central | Ansiedad/depresión frente a hiperventilación frente a efectos farmacológicos |

De Cohen G: Syncope and dizziness. En Nelson pediatric symptom-based diagnosis, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 6.1, p 84).

Tabla 87.4 Causas cardíacas potencialmente mortales como riesgo con síntope

| |
|---|
| Síndromes de QT largo (congénitos o inducidos por fármacos) |
| Síndromes de QT cortos |
| Miocardiopatías |
| Miocardiopatía hipertrófica |
| Miocardiopatía dilatada |
| Displasia arritmogénica del ventrículo derecho |
| Síndrome de Brugada |
| Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica |
| Miocarditis |
| Miocarditis de Lyme |
| Enfermedad de Chagas |
| Síndrome de Wolff-Parkinson-White |
| Anomalías de arterias coronarias |
| Arritmias postoperatorias tardías |
| Pacientes con cardiopatías congénitas del adulto |
| Bloqueo auriculoventricular completo congénito o adquirido |
| Estenosis valvular aórtica, mitral o pulmonar |
| Hipertensión pulmonar primaria |
| Síndrome de Eisenmenger |
| Aneurisma aórtico disecante (síndrome de Marfan) |
| Tumor cardíaco |
| Funcionamiento deficiente del marcapasos |
| Miocardiopatía de tako-tsubo |

identificarse varias señales de alarma que deberían suscitar la sospecha del médico sobre una posible causa cardíaca potencialmente mortal más que un simple desvanecimiento ([tabla 87.6](#)). La aparición durante el ejercicio sugiere una arritmia o una obstrucción coronaria. Los traumatismos secundarios a un episodio sincopal indican la aparición súbita sin los síntomas prodrómicos adecuados, y sugiere una arritmia. Los episodios sincopales en decúbito supino son bastante inusuales en los pacientes con síntope neurocardiogénico y, por tanto, sugieren una causa cardíaca o neurológica. En ocasiones, un paciente con síntope por una taquiarritmia referirá la sensación de que el corazón se acelera antes del episodio, aunque este hecho es bastante inusual.

En la evaluación del síntope es muy importante realizar una historia familiar cuidadosa. La presencia de enfermedades hereditarias como SQTL o la MCH en familiares de primer grado debe condicionar una evaluación más específica del paciente. Además, si tiene parientes cercanos que han fallecido a edades tempranas sin una causa clara y convincente, también debería sospecharse la posibilidad de arritmias cardíacas o miocardiopatías congénitas.

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía y, en especial, de cirugía cardíaca pueden tener causas relacionadas con la reparación. La disfunción del nodo sinusal es frecuente tras los procedimientos de Senning o Mustard para la transposición de los grandes vasos. Después de la reparación de la tetralogía de Fallot puede aparecer una TV. En un paciente con antecedentes de reparación de un defecto del tabique debe evaluarse la posibilidad de que aparezca tardíamente un bloqueo AV, y en los pacientes con un marcapasos implantado debe revisarse su funcionamiento.

La exploración física también aporta algunas pistas (v. [tabla 87.6](#)). Los pacientes con MCH pueden tener un impulso cardíaco aumentado y/o un soplo de eyeccción, al igual que aquellos con estenosis aórtica. Los que padecen hipertensión pulmonar primaria tendrán un segundo ruido cardíaco único y aumentado, además de un chasquido de eyeccción y un soplo de insuficiencia pulmonar. Serán evidentes las cicatrices en los casos de cirugía cardíaca previa o de implantación de marcapasos.

En todos los pacientes con un primer episodio sincopal *debe* realizarse un electrocardiograma, en busca fundamentalmente de una prolongación del intervalo QT, una preexcitación, hipertrofia ventricular, anomalías de la onda T y trastornos de la conducción. Otras pruebas que podrían necesitarse dependerán de la evaluación inicial y podrían consistir en una ecocardiografía, una prueba de esfuerzo, una RM cardíaca o una monitorización Holter durante 24 horas. La modalidad diagnóstica más eficaz en los pacientes con una sospecha fundada de arritmia paroxística es la implantación de un dispositivo para registro de eventos. Tanto la anamnesis como la exploración física dictarán la necesidad de otras pruebas para anemia, hipoglucemias, drogadicciones y otras etiologías descritas en la [tabla 87.1](#).

Tabla 87.5 Características diferenciadoras para las causas de síntope**NEUROCARDIOGÉNICO**

| |
|--|
| Síntomas después de períodos prolongados de bipedestación |
| sin movimiento, dolor súbito inesperado, miedo o visiones, sonidos u olores desagradables; palidez |
| Síntope en un deportista en forma después de un esfuerzo (sin cardiopatía) |
| Síntope situacional durante o inmediatamente después de la micción, la tos, la deglución o la defecación |
| Síntope con dolor de garganta o facial (neuralgia glosofaríngea o trigeminal) |

CARDIOPATÍA ORGÁNICA (ARRITMIAS PRIMARIA, MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA OBSTRUCTIVA, HIPERTENSIÓN PULMONAR)

| |
|--|
| Pérdida brusca y breve de conocimiento, sin pródrromos, antecedente de cardiopatía |
| Síntope en sedestación o en decúbito supino |
| Síntope con un esfuerzo |
| Historial de palpitaciones |
| Antecedentes familiares de muerte súbita |

NEUROLÓGICAS

| |
|---|
| Convulsiones: aura precedente, síntomas postictales que duran más de 5 minutos (incluye estado postictal de disminución del nivel de conciencia, confusión, cefaleas o parálisis) |
| Migraña: síntope asociado a antecedentes de cefaleas, con o sin aura |

OTRAS CAUSAS VASCULARES

| |
|---|
| Seno carotídeo: síntope al rotar la cabeza o al presionar el seno carotídeo (como en tumores, al afeitarse, collares apretados) |
| Hipotensión ortostática: síntope inmediatamente al ponerse de pie, especialmente después de un periodo de reposo en cama prolongado |

INDUCIDO POR FÁRMACOS

| |
|--|
| El paciente está tomando medicación que puede conducir a un síndrome de QT largo, ortostatismo o bradicardia |
|--|

ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

| |
|--|
| Síntopes frecuentes, quejas somáticas, sin cardiopatía |
|--|

De Cohen G: Syncpe and dizziness. En Kliegman RM, Lye PS, Bordoni BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*. Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 6.4.

Tabla 87.6 Señales de alarma en la evaluación de los pacientes con síntope

| |
|--|
| Síntope con actividad o ejercicio o en decúbito supino |
| Síntope no asociado a una bipedestación prolongada |
| Síntope precipitado por un ruido sonoro o una emoción extrema |
| Ausencia de presíntope o de mareos |
| Antecedentes familiares se síntope, ahogamiento, muerte súbita, síndromes de arritmias ventriculares familiares*, miocardiopatía |
| Síntope que precise RCP |
| Lesiones con síntope |
| Anemia |
| Otros síntomas cardíacos |
| Dolor torácico |
| Disnea |
| Palpitaciones |
| Antecedentes de cirugía cardíaca |
| Antecedente de enfermedad de Kawasaki |
| Marcapasos implantado |
| Exploración física anormal |
| Soplo |
| Ritmo de galope |
| Segundo ruido cardíaco único y sonoro |
| Chasquido sistólico |
| Impulso apical aumentado (taquicardia) |
| Ritmo irregular |
| Hipotensión o hipertensión |
| Acropaquias |
| Cianosis |

*Síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

Tabla 87.7

Medicación de primera línea en el tratamiento del síndrome de taquicardia postural (STPO)

| FÁRMACO | MECANISMO DE ACCIÓN | EFEKTOS SECUNDARIOS | NORMAS DE TRATAMIENTO |
|----------------------------------|--|--|--|
| Fludrocortisona | Dosis baja: sensibiliza a los receptores α Dosis mayores: efecto mineralocorticoide | Edema periférico, cefaleas, irritabilidad, hipopotasemia, hipomagnesemia, acné | Monitorización del panel metabólico básico y del magnesio |
| Midodrina | Agonista α_1 ; produce vasoconstricción | Hormigueo del cuero cabelludo, retención urinaria, piel de gallina, cefalea, hipertensión en decúbito supino | Monitorización de la presión arterial 30-60 minutos después de la dosis. |
| Succinato/tartrato de metoprolol | Betabloqueante | Empeoramiento del asma, mareos, fatiga | Usar con precaución en asma. Si la fatiga es intensa, usarlo a la hora de acostarse. |
| Propranolol | Betabloqueante no selectivo | Bradicardia, síntomas gastrointestinales, mareos, somnolencia, hipotensión, síncope | Usar con precaución en diabetes y asma. |
| Piridostigmina | Inhibidor de la acetilcolinesterasa periférica que aumenta la concentración de acetilcolina sináptica en los ganglios autónomos y en los receptores muscarínicos periféricos | Síntomas de actividad colinérgica excesiva (diarrea, incontinencia urinaria, salivación) | Muy útil si el paciente padece un STPO y estreñimiento. Usar con precaución en asma. Contraindicada en obstrucción urinaria e intestinal |

TRATAMIENTO

El tratamiento del síncope vasovagal consiste en evitar los factores desencadenantes (en la medida de lo posible), los suplementos de líquidos y sal, y la administración de midodrina en caso de necesidad (v. cap. 87.1, tabla 87.7). El paciente debe permanecer en decúbito supino inmediatamente después del episodio hasta que cedan los síntomas para evitar que vuelva a repetirse.

El tratamiento de las causas cardíacas del síncope estará dictado por el diagnóstico. La ablación con catéter está indicada cuando se identifica una taquicardia por reentrada (TRNAV, TRAV), mientras que cuando la causa del síncope es una bradicardia por un bloqueo AV, puede estar justificada la implantación de un marcapasos. Los pacientes con síncope por arritmias malignas refractarias al tratamiento farmacológico, como las que se observan en la MCH, el SQTL, la miocardiopatía arritmogénica o la TVPC, necesitan un cardioversor-desfibrilador implantable. Los pacientes con cardiopatía estructural (valvulopatía o anomalías de arterias coronarias) deben ser remitidos para una reparación quirúrgica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

87.1 Síndrome de taquicardia postural

Gisela G. Chelimsky y Thomas C. Chelimsky

Varios mecanismos complejos e interrelacionados permiten a los seres humanos mantenerse de pie a pesar de la influencia de la fuerza de la gravedad sobre la circulación cerebral. En decúbito supino, la mayor parte de la sangre se localiza en la cavidad torácica, con un 25-30% del volumen total en la vasculatura esplácnica. Cuando los adultos se ponen de pie, aproximadamente 500 ml de sangre se desplazan hacia las extremidades inferiores y a la vasculatura esplácnica. El descenso de la presión hidrostática en los senos carótidos produce vasoconstricción en los vasos periféricos por medio del flujo de salida simpático, así como en la vasculatura esplácnica. Esta acción está mediada por la noradrenalina, el trifosfato de adenosina (ATP) y el neuropéptido Y. Los músculos en las piernas y en la zona glútea funcionan como una bomba cuando el individuo está en bipedestación y durante el ejercicio para facilitar el regreso de la sangre al corazón.

Para comprender el síndrome de taquicardia postural (STPO), o síndrome de taquicardia postural ortostática, es preciso conocer el resto de los cuadros ortostáticos. Muchos adolescentes tienen mareos o visión en túnel en los primeros segundos de asumir una postura erguida. Este fenómeno, denominado **hipotensión ortostática inicial (HOI)**, puede conducir a un *síncope*, aunque normalmente es muy breve, quizás de 30-60 segundos, y sucede fundamentalmente con la bipedestación activa, no con la pasiva. La presión arterial (PA) puede disminuir un 30% desde el valor basal a los 10-20 segundos de ponerse de pie y puede asociarse a taquicardia. La PA regresa a sus valores de base a los 30-60 segundos, mientras que la frecuencia cardíaca (FC) regresa normalmente a un valor mayor del basal en decúbito supino. La

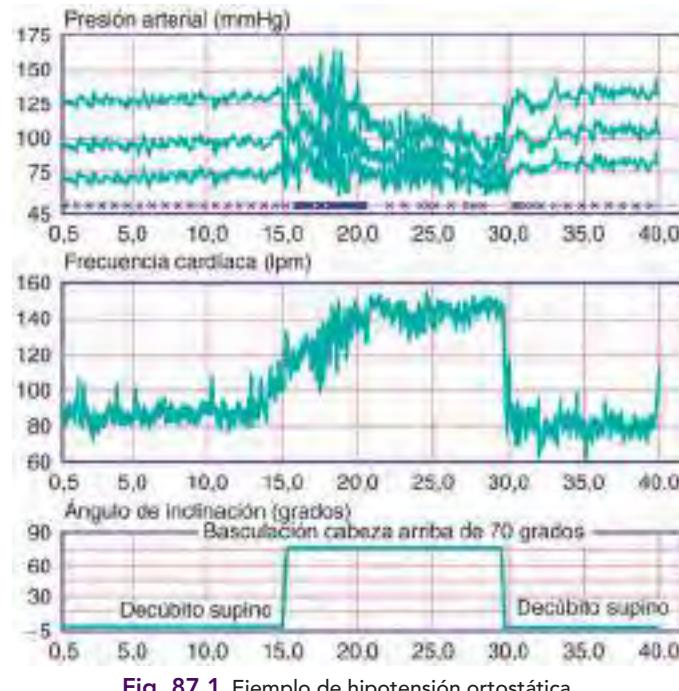


Fig. 87.1 Ejemplo de hipotensión ortostática.

detección de la HOI escapa a los aparatos de PA estándar, dada su rapidez transitoria, de manera que se necesita una monitorización latido a latido de la PA y la FC. El diagnóstico clínico exige una anamnesis minuciosa. Los síntomas suelen aparecer después de un periodo de decúbito supino prolongado y cuando el individuo se levanta. La persona se queja de mareos y de «pérdida de conocimiento» o visión en túnel 5-10 segundos después de ponerse de pie.

A diferencia de la HOI, la **hipotensión ortostática (HO)** se define como un descenso *mantenido* de la PA sistólica mayor de 20 mmHg o una PA diastólica mayor de 10 mmHg en los primeros 3 minutos después de ponerse de pie. Este segundo tipo de trastorno ortostático ocurre rara vez en los niños. El paciente no suele manifestar síntomas ortostáticos mientras está de pie, a pesar de las presiones tan bajas (fig. 87.1). Esta diferencia a la HO del STPO, en el cual se *requiere* la existencia de síntomas en bipedestación. Un tercer trastorno ortostático, el **síncope reflejo** (es decir, por mediación vasovagal o nerviosa), se define como un cambio relativamente brusco en la actividad del sistema nervioso autónomo que conduce a un descenso brusco de la PA, la FC y la perfusión cerebral (fig. 87.2).

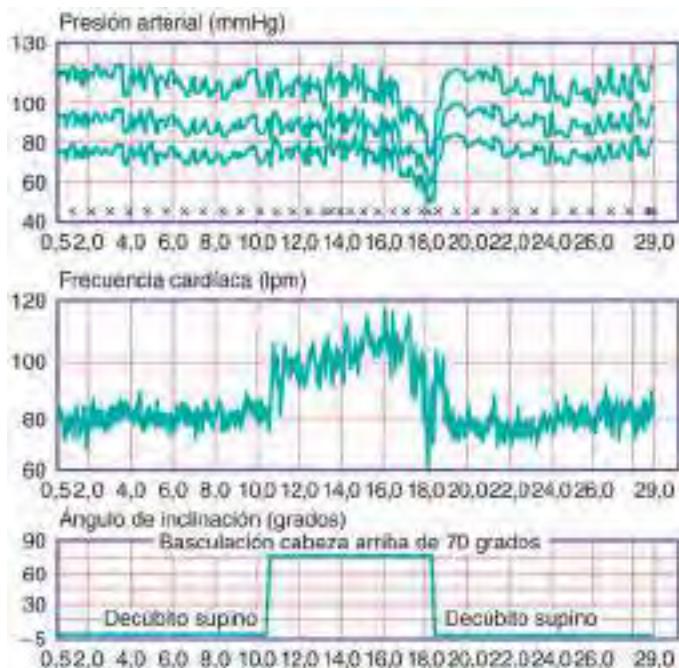


Fig. 87.2 Ejemplo de síncope neuralmente mediado.

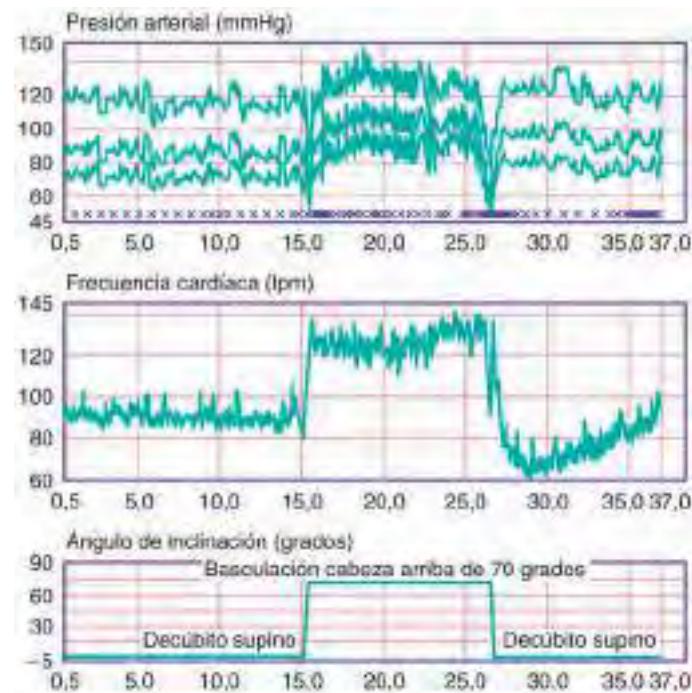


Fig. 87.4 Ejemplo de síndrome de taquicardia postural (STPO) seguido de un síncope neuralmente mediado.

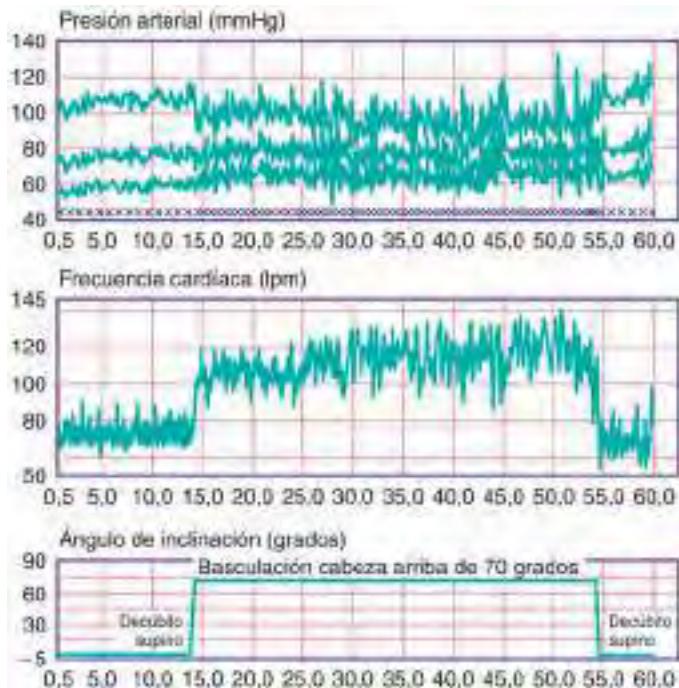


Fig. 87.3 Ejemplo de síndrome de taquicardia postural.

El STPO en los niños se define como un síndrome caracterizado por una elevación de la FC mayor de 40 latidos/minuto durante los 10 primeros minutos de la prueba de la mesa basculante sin hipotensión asociada (mayor de 30 latidos/minuto en mayores de 19 años) a la vez que se reproducen los síntomas ortostáticos que aparecen en posición erguida (v. fig. 87.3). Es de prever una mejoría de los síntomas en decúbito supino. El diagnóstico del STPO exige además la aparición de síntomas ortostáticos *a diario*. En los pacientes con STPO, parece que el declive mayor en el volumen sistólico es el desencadenante principal de la taquicardia y puede deberse a diferentes mecanismos fisiopatológicos, como los siguientes:

- ◆ **STPO neuropático**, una neuropatía autónoma con deterioro de la vasoconstricción simpática en las extremidades inferiores o la circulación

esplácnica, que disminuye el volumen sistólico y desencadena consecuentemente taquicardia.

- ◆ **STPO hipovolémico**, un contribuyente frecuente, asociado a menudo a una disminución de la aldosterona con reducción de la actividad de la renina, lo que provoca taquicardia por disminución del volumen sanguíneo.
- ◆ **STPO hiperadrenérgico**, en el que se triplican o cuadriplican los valores de noradrenalina en bipedestación (la noradrenalina normalmente se duplica en bipedestación), lo cual puede deberse a un déficit en el transportador de noradrenalina o a una estimulación fuerte de las respuestas barorreceptoras centrales.
- ◆ **STPO autoinmunitario**, supuestamente basado en una cronología posvirica, aunque raras veces demostrada; esta variante puede existir o no. En estos pacientes casi nunca está elevado el anticuerpo antigangliónico. No obstante, una serie de pacientes manifiesta que los ayudan la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG). Se desconoce si se benefician de un aumento del volumen intravascular o de un efecto inmunitario real.

Algunos pacientes manifiestan síntomas ortostáticos en bipedestación, pero no cumplen los criterios para síncope, HO o STPO. Este grupo muestra una **intolerancia ortostática por lo demás inespecífica (IOI)**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas intrínsecamente relacionados con el STPO son los que se reproducen durante la prueba de la mesa basculante o al ponerse de pie. Los pacientes con este síndrome pueden manifestar otros muchos síntomas, encajando en la descripción de cuadros comórbidos, pero no se reproducen al ponerse de pie. Un paciente puede tener náuseas mientras está de pie asociadas a mareos y tener un diagnóstico de STPO. Otro paciente puede quejarse de náuseas al despertarse y tener un STPO, pero no tiene náuseas al ponerse de pie. En el primero, las náuseas son un síntoma propio del STPO, mientras que en el segundo son un síntoma asociado. Los síntomas que suelen relacionarse directamente con el STPO son mareos, náuseas ortostáticas, a veces cefaleas ortostáticas, fatiga, visión en túnel y agotamiento mental. Cerca del 20-30% de los pacientes con STPO refiere síncope (fig. 87.4). Estos pacientes presentan con frecuencia otros cuadros comórbidos, pero no se deben al STPO (es decir, no son un fenómeno ortostático). Estas comorbilidades abarcan 1) problemas de sueño, normalmente con un inicio tardío del sueño, despertares frecuentes y no se sienten renovados por la mañana; 2) molestias en diferentes partes del cuerpo; 3) dolor abdominal; 4) cefaleas y migrañas; 5) náuseas y vómitos, y 6) síntomas de tipo Raynaud y otros problemas menos frecuentes (p. ej., síntomas urinarios).

La asociación de los síntomas gastrointestinales (GI) altos y el STPO está bien descrita. Las náuseas, la saciedad precoz y la distensión se asocian a este síndrome. Estos síntomas GI guardan una relación mecánica con el STPO solamente cuando aparecen en bipedestación. Muchos pacientes con STPO manifiestan síntomas GI comórbidos que no son consecuencia del ortostatismo. Por lo tanto, solamente los síntomas GI que se reproducen durante la prueba de la mesa basculante mejoran con un tratamiento dirigido al ortostatismo. Los pacientes con STPO muestran cambios en la actividad eléctrica del estómago en bipedestación, lo que puede explicar los síntomas GI altos; no suelen tener retraso del vaciamiento gástrico. El vaciamiento es normal o incluso acelerado, lo que implica que la causa de las náuseas no es la gastroparesia.

Los pacientes con **síndrome de Ehlers-Danlos e hipermovilidad** (SED-h) pueden tener STPO. Es típico que estos individuos tengan más episodios de migrañas y sincopales. La hipermovilidad articular propiamente dicha en los adultos se asocia a más síntomas autónomos, como síncope, presíncope, palpitaciones, molestias torácicas, fatiga e intolerancia al calor. Aquellos que presentan hipermovilidad muestran con más frecuencia resultados positivos en la prueba de la mesa basculante que los controles sanos. Es interesante señalar que la hipermovilidad articular en los niños no influye en el número de comorbilidades o de trastornos autónomos. Del mismo modo, aquellos niños que padecen cuadros crónicos de dolor solapado, con o sin STPO, tienen las mismas comorbilidades, lo que sugiere que ni el STPO ni la hipermovilidad son impulsores de las comorbilidades o del cuadro de dolor crónico solapado, sino de otro trastorno asociado (cap. 147).

DIAGNÓSTICO

La intolerancia ortostática se diagnostica clínicamente mediante una anamnesis minuciosa dirigida específicamente a los síntomas que aparecen relacionados la posición del cuerpo. Los mareos que empiezan en decúbito supino no pueden ser una manifestación de la intolerancia ortostática. Además, los síntomas que se desarrollan en bipedestación deben mejorar o resolverse en decúbito supino. Un elemento importante de la historia es que debe incluir una descripción detallada de los hábitos de ejercicio físico presentes, incluyendo la frecuencia, el tipo y la resistencia. Hay que evaluar el sueño, la dieta (principalmente la ingesta de sal), la ingesta de líquidos y otras comorbilidades. La exploración física también es importante y debe incluir una evaluación cardíaca y neurológica, con determinaciones de la PA y la FC en decúbito supino y en bipedestación. El examen de las extremidades puede aportar información acerca del remanso venoso, como un edema leve o una descoloración púrpura rojiza al sentarse o al levantarse. Unas manos frías y húmedas pueden implicar un exceso de actividad simpática.

Para diagnosticar un STPO, el paciente debe someterse a la *prueba de la mesa basculante durante al menos 10 minutos*. Es importante que el paciente permanezca en decúbito supino durante al menos 20 minutos antes de la prueba. El STPO también se puede evaluar mediante una prueba en bipedestación, midiendo la PA y la FC a los 1, 3, 5 y 10 minutos de estar de pie, pero para que su fiabilidad sea la misma que la de la mesa basculante, el paciente necesita estar en decúbito supino 1 hora antes de ponerse de pie. El aumento de la FC con la bipedestación activa normalmente es menor que con la prueba de la mesa basculante, ya que el bombeo muscular de la extremidad inferior es menos activo con la mesa basculante. Para diagnosticar el STPO es preciso que los síntomas del día a día se reproduzcan en bipedestación, no solamente cuando aumenta la FC mientras está de pie. Una proporción pequeña, pero significativa, de adolescentes escolares sanos tendrá un aumento de la FC que puede diagnosticarse como STPO, pero no tendrán síntomas asociados.

Otras pruebas para la posibilidad de una causa cardíaca primaria de la taquicardia o cuando sea preciso determinar si los síntomas se correlacionan con la taquicardia pueden ser un electrocardiograma, un ecocardiograma y un monitor Holter (v. cap. 87). Las concentraciones de catecolaminas plasmáticas en decúbito supino y en bipedestación ayudan a confirmar el diagnóstico del STPO, ya que es de prever una duplicación normal de los valores de noradrenalina desde la posición de decúbito a la de bipedestación o que se tripliquen con el STPO hiperadrenérgico. Además de la prueba de la mesa basculante, las pruebas autónomas incluyen también la respuesta cardíaca a la respiración profunda (verifica la función parasimpática cardíaca), la maniobra de Valsalva (verifica las funciones cardíacas simpáticas y parasimpáticas y la función simpática vasomotora) y la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (para evaluar una neuropatía autónoma y una disfunción simpática vasomotora).

La realización de más pruebas depende de los síntomas clínicos y son la determinación del cortisol matutino (para descartar una enfermedad de

Addison) y los estudios de hipotiroidismo e hipertiroidismo si el paciente muestra una fatiga inusualmente intensa o si no responde el tratamiento habitual. En caso de sospechar un trastorno de la activación de los mastocitos por una historia de rubefacción durante las crisis de llanto, se determinarán los valores de triptasa sérica y de metilhistamina en orina. Cuando se sospeche una causa autoinmunitaria, podría verificarse la presencia de anticuerpos, como los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina y del canal de potasio dependiente del voltaje, pero esta etiología del STPO está cuestionándose. Es poco frecuente (menos de 5 por 1.000) que los pacientes se beneficien de la administración de IVIG; en caso de que este mecanismo esté causando realmente el STPO, estos pacientes experimentarán el beneficio máximo aproximadamente a los 10 días de la infusión, y no inmediatamente, lo cual refleja simplemente el aumento del volumen intravascular. Si el paciente manifiesta hipertensión, deben medirse los valores de las metanefrinas en plasma y orina para descartar un feocromocitoma. Además, si los síntomas se asocian al período premenstrual, también será de utilidad valorar el eje de las hormonas sexuales, ya que a veces hay un síndrome de ovario poliquístico oculto o valores de testosterona bajos.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento del STPO es **no farmacológica**. La medicación aporta pocas ventajas si no se adoptan primero estas medidas. La mejor forma de tratar un STPO es mediante un programa de **ejercicio aeróbico** regular. Este programa debe introducirse de forma lenta y progresiva, dada la combinación de síntomas ortostáticos y el intenso desacondicionamiento físico en la mayoría de estos pacientes. Los individuos con STPO suelen mostrar normalmente una intolerancia al ejercicio moderada a intensa y, comparados con los controles sanos sedentarios, tienen una menor captación máxima del oxígeno. Al cabo de 3 meses de ejercicio, los pacientes con STPO muestran un aumento de la masa y del tamaño cardíaco, del volumen sanguíneo y de la captación máxima de oxígeno, lo que se refleja en una mejoría del rendimiento del ejercicio. La taquicardia en el STPO se debe a una disminución del volumen sistólico y no a un problema circulatorio intrínseco. Un programa de ejercicios debe comenzar con ejercicios en el agua combinados con actividades aeróbicas con el paciente recostado (bicicleta reclinada o máquina de remo). El tiempo de ejercicio se aumenta lentamente hasta llegar a 45 minutos, al menos 5 veces por semana. A medida que aumente la tolerancia al ejercicio, los pacientes pueden avanzar hacia actividades en posturas más erguidas. Estas actividades aeróbicas deben combinarse con ejercicios de fortalecimiento toracoabdominales y de las extremidades.

Normalmente el ejercicio no se puede realizar sin una expansión simultánea del volumen intravascular. Para tal fin, se anima a los adolescentes a que beban más de 2 litros de líquidos al día y que añadan 2 gramos de sal a su dieta habitual, tanto por la mañana como al mediodía. Los **suplementos de sal** aumentan el volumen plasmático y sanguíneo, mejoran la tolerancia ortostática y disminuyen la sensibilidad barorreflexa. La sal también reduce la producción de óxido nítrico, con lo que disminuye la vasodilatación. La prueba de ensayo y error de diferentes formulaciones de sal puede ayudar a identificar el mejor método para cada paciente. Los comprimidos de sal son simples y baratos, pero a algunas personas les provocan náuseas. Una alternativa consiste simplemente en obtener cápsulas vacías por internet y llenarlas con sal de mesa. Una cápsula de tamaño «0» contiene aproximadamente 400 mg de sal.

El contenido de sodio en el cuerpo determina el volumen de líquido extracelular que, a su vez, dicta la tolerancia ortostática. Los pacientes con STPO con una excreción urinaria de sodio menor tienen más síntomas que aquellos con un sodio urinario más alto (mayor de 123 mmol/24 h) y suelen responder menos a los suplementos de sal. Los que presentan síntomas ortostáticos intensos por la mañana o antes de los deportes deben beber unos 500 ml de agua corriente, ya que se sabe que aumenta la respuesta simpática, sobre todo en individuos con desregulación barorreflexa. El efecto comienza poco después de beber y dura aproximadamente 1 hora. Las medias de compresión también pueden ser de ayuda. Pueden llegar hasta el muslo o hasta la cintura, aunque es posible que no se toleren bien las medias de compresión de cintura alta.

La **medicación** puede añadirse cuando las intervenciones no farmacológicas no sean suficientes. Cada centro emplea estrategias diferentes y no hay una única estrategia correcta basada en pruebas. En la **tabla 87.3** se enumeran los medicamentos de primera línea que pueden usar los médicos de atención primaria; solo se han incluido los efectos secundarios más frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 88

Shock

David A. Turner e Ira M. Cheifetz

El *shock* es un proceso agudo caracterizado por la incapacidad del organismo para aportar el oxígeno adecuado para satisfacer las demandas metabólicas de órganos y tejidos vitales. Una cantidad de oxígeno insuficiente para el metabolismo celular aeróbico normal en los tejidos produce un cambio hacia un metabolismo anaeróbico, menos eficiente. A medida que progresa el *shock*, el incremento en la extracción de oxígeno tisular es incapaz de compensar este déficit en el aporte de oxígeno, lo que conduce a una acidosis láctica progresiva y, posiblemente, a un deterioro clínico. Si persiste la hipoperfusión tisular, las respuestas vasculares, inflamatorias, metabólicas, celulares, endocrinas y sistémicas adversas agravan la inestabilidad fisiológica.

Para compensar el aporte inadecuado de oxígeno se ponen en marcha una compleja serie de respuestas que intentan preservar la oxigenación de los órganos vitales (es decir, cerebro, corazón, riñones, hígado) a expensas de otros órganos (p. ej., piel, aparato digestivo, músculos). Es importante destacar que el cerebro es especialmente sensible a períodos de aporte disminuido de oxígeno dada su incapacidad para el metabolismo anaeróbico. Inicialmente, el *shock* puede compensarse bien, pero puede progresar rápidamente hacia una situación de *descompensación* que obliga a la instauración de medidas más radicales para lograr la recuperación o la mejoría clínica. La combinación de la presencia continuada de un factor desencadenante y de respuestas neurohumorales, inflamatorias y celulares del organismo exageradas y potencialmente nocivas conduce a la progresión del *shock*. Independientemente de la causa del *shock*, el patrón de respuesta específico,

la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y el tratamiento pueden variar notablemente en función de la etiología concreta (que puede ser desconocida), las circunstancias clínicas y la respuesta biológica de cada paciente al estado de *shock*. El *shock* no tratado provoca lesiones orgánicas y tisulares irreversibles (es decir, *shock irreversible*) y finalmente la muerte del paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

El *shock* se produce aproximadamente en el 2% de todos los lactantes, niños y adultos hospitalizados en los países industrializados, y la tasa de mortalidad varía sustancialmente según las circunstancias etiológicas y clínicas. De los pacientes que fallecen, la mayoría no lo hace durante la fase hipotensiva aguda del *shock*, sino más bien como resultado de las complicaciones asociadas y del **síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)**. El SDMO se define como cualquier alteración de la función orgánica que obligue a la instauración de medidas de soporte, y la presencia de SDMO en los pacientes con *shock* aumenta de un modo sustancial la probabilidad de muerte. En pediatría, la tasa de mortalidad por *shock* está disminuyendo gracias a los esfuerzos educativos y a la utilización de guías terapéuticas estandarizadas que hacen hincapié en el reconocimiento y la intervención precoces, junto con el traslado rápido de los pacientes en estado crítico a las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (figs. 88.1 y 88.2).

TIPOS DE SHOCK

Los sistemas de clasificación del *shock* definen por lo general cinco tipos principales: hipovolémico, cardiogénico, distributivo, obstructivo y séptico (tabla 88.1). El ***shock hipovolémico***, la causa más frecuente de *shock* en los niños en todo el mundo, se debe en la mayoría de los casos a diarreas, vómitos o hemorragias. El ***shock cardiogénico*** se observa en pacientes con cardiopatías congénitas (antes o después de la cirugía cardíaca, incluido el trasplante cardíaco) o en aquellos con miocardiopatías congénitas o adquiridas, incluida la miocarditis aguda. El ***shock obstructivo*** deriva de



Fig. 88.1 Algoritmo para el tratamiento escalonado, guiado por el tiempo y dirigido por objetivos para el soporte hemodinámico en *recién nacidos* del American College of Critical Care Medicine. Proseguir al paso siguiente si persiste el *shock*. 1) Objetivos en la primera hora: restablecer y mantener los umbrales de la frecuencia cardíaca, un relleno capilar igual o menor de 2 segundos y una presión arterial normal en la primera hora. 2) Objetivos siguientes en la UCI: restablecer la normalidad de la presión de perfusión (presión arterial media menos presión venosa central), una diferencia de saturación de oxígeno preductal y posductal menor del 5% y una SCVO₂ mayor del 70% (*salvo en los pacientes con cardiopatías congénitas y lesiones mixtas), un flujo de la vena cava superior mayor de 40 ml/kg/min o un índice cardíaco mayor de 3,3 l/min/m² en la UCIN. (De Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al: American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock, Crit Care Med 45:1061-1093, 2017, Fig 4.)

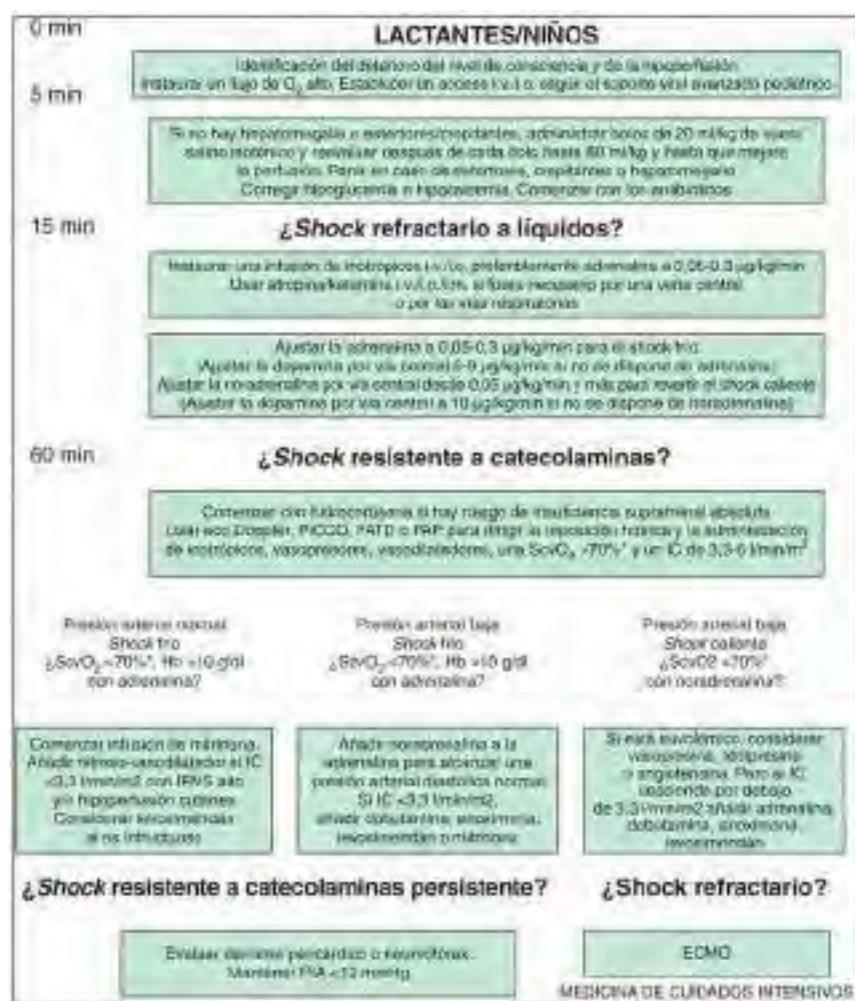


Fig. 88.2 Algoritmo para el tratamiento escalonado, guiado por el tiempo y dirigido por objetivos para el soporte hemodinámico en *lactantes* y *níños* del American College of Critical Care Medicine. Proseguir al paso siguiente si persiste el shock. 1) Objetivos en la primera hora: restablecer y mantener los umbrales de la frecuencia cardíaca, un relleno capilar igual o menor de 2 segundos y una presión arterial normal en la primera hora/servicio de urgencias. 2) Objetivos siguientes en la UCI: si el shock no se ha revertido, proceder a restablecer la normalidad de la presión de perfusión (PAM menos PVC) para la edad, una SCVO₂ mayor del 70% (*salvo en los pacientes con cardiopatías congénitas y lesiones mixtas) y un índice cardíaco mayor de 3,3 l/min/m² y menor de 6 l/min/m² en la UCIP. (De Davis AL, Carillo JA, Aneja RK, et al: American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock, Crit Care Med 45:1061-1093, 2017, Fig 2.)

Tabla 88.1 Tipos de shock

| HIPOVOLÉMICO | CARDIOGÉNICO | DISTRIBUTIVO | SÉPTICO | OBSTRUCTIVO |
|--|---|---|---|--|
| Disminución de la precarga secundaria a pérdidas internas o externas | Fallo de la bomba cardíaca secundario a hipofunción miocárdica | Anomalías del tono vasomotor secundarias a la pérdida de capacidad venosa y arterial | Abarca múltiples formas de shock. Hipovolémico: desplazamiento de líquidos al tercer espacio en el espacio intersticial extracelular. Distributivo: fase inicial del shock con disminución de la poscarga. Cardiogénico: depresión de la función miocárdica por endotoxinas | Disminución del gasto cardíaco secundaria al impedimento directo al flujo de salida de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas o a la restricción de todas las cámaras cardíacas |
| ETIOLOGÍAS POTENCIALES | | | | |
| Pérdidas de sangre: hemorragias | Cardiopatías congénitas | Anafilaxia | Bacteriana | Neumotórax a tensión |
| Pérdidas de plasma: quemaduras, síndrome nefrótico | Miocardiopatías: infecciosas o adquiridas, dilatadas o restrictivas | Neurológicas: pérdida del tono vascular simpático secundaria a lesión medular o del tronco del encéfalo | Vírica | Taponamiento pericárdico |
| Pérdidas de agua y electrolíticos: vómitos, diarreas | Isquemia | Fármacos | Micótica (los pacientes inmunodeprimidos tienen más riesgo) | Tromboembolismo pulmonar |
| | Arritmias | | | Masas en el mediastino anterior |
| | | | | Coartación de aorta crítica |

cualquier lesión que genere una barrera mecánica que impida un gasto cardíaco adecuado; algunos ejemplos de este proceso obstrutivo son el taponamiento pericárdico, el neumotórax a tensión, el tromboembolismo pulmonar y las cardiopatías congénitas dependientes del conducto arterioso. El **shock distributivo** se debe a un tono vasomotor inadecuado que conduce a fugas capilares y a trastornos de la distribución del líquido en el intersticio. El **shock séptico** se describe a menudo como sinónimo del **shock distributivo**, pero el proceso séptico supone, por lo general, una interacción más compleja de **shock distributivo**, hipovolémico y cardiogénico.

FISIOPATOLOGÍA

Una agresión inicial desencadena el **shock**, dando lugar a un aporte inadecuado de oxígeno a los órganos y tejidos. Los mecanismos compensadores tratan de mantener la presión arterial (PA) aumentando el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica (RVS). El organismo también intenta optimizar el aporte de oxígeno a los tejidos aumentando la extracción de oxígeno y redistribuyendo el flujo sanguíneo hacia el cerebro, el corazón y los riñones a expensas de la piel y del aparato digestivo. Estas respuestas dan lugar a un estado inicial de **shock compensado** en la que se mantiene la

PA. Si no se instaura el tratamiento o si no es el más adecuado durante este periodo, el **shock** evoluciona hacia una situación de **shock descompensado**, con hipotensión y lesiones tisulares que pueden conducir a **disfunción multiorgánica** y finalmente a la muerte (tablas 88.2 y 88.3).

En las fases iniciales del **shock** actúan numerosos mecanismos fisiológicos compensadores para mantener la PA y preservar la perfusión tisular y el aporte de oxígeno. Estos mecanismos incluyen aumento de la frecuencia cardíaca (FC), del volumen sistólico y del tono del músculo liso vascular, que se regulan a través de la activación del sistema nervioso simpático y de respuestas neurohormonales. El incremento de la frecuencia respiratoria, con una mayor eliminación de dióxido de carbono (CO_2), es una respuesta compensadora a la acidosis metabólica y al aumento de la producción de CO_2 secundario a la hipoperfusión tisular. También aumenta la excreción renal de hidrogeniones (H^+) y la retención de bicarbonato (HCO_3^-) en un intento por mantener normal el pH corporal (v. cap. 68.7). El mantenimiento del volumen intravascular se ve facilitado a través de la regulación del sodio por medio de los ejes del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del factor natriurético atrial, la síntesis y liberación de cortisol y catecolaminas y la secreción de hormona antidiurética. A pesar de estos mecanismos compensadores, el **shock** subyacente y la respuesta del huésped desembocan en una lesión celular del endotelio vascular y en una fuga significativa de líquidos intravasculares hacia el espacio extracelular intersticial.

Otro aspecto importante de la fisiopatología inicial del **shock** es su impacto sobre el gasto cardíaco. Todas las formas de **shock** afectan al gasto cardíaco a través de varios mecanismos, con cambios en la FC, la precarga, la poscarga y la contractilidad miocárdica, que pueden aparecer de forma aislada o asociados (tabla 88.4). El **shock hipovolémico** se caracteriza fundamentalmente por una pérdida de líquido y disminución de la precarga. La taquicardia y un aumento en la RVS son las respuestas compensadoras iniciales para mantener el gasto cardíaco y la PA sistémica. Sin una reposición de la volemia adecuada se produce hipotensión, seguida de isquemia tisular y deterioro clínico adicional. Cuando la presión oncótica del plasma es baja previamente (por un síndrome nefrótico, malnutrición, disfunción hepática, quemaduras graves agudas, etc.) puede perderse aún más volumen y empeorar el **shock** debido al fallo endotelial y al agravamiento de la fuga capilar.

Por el contrario, el mecanismo fisiopatológico subyacente que da lugar al **shock distributivo** es un estado de vasodilatación anormal y de disminución de la RVS. La sepsis, la hipoxia, las intoxicaciones, la anafilaxia, las lesiones medulares o la disfunción mitocondrial pueden provocar un **shock vasodilatador** (fig. 88.3). El descenso de la RVS se acompaña inicialmente de una distribución errónea del flujo sanguíneo, que lo aleja de los órganos vitales, y de un aumento compensador en el gasto cardíaco. Este proceso da lugar a descensos significativos, tanto de la precarga como de la poscarga. Los tratamientos del **shock distributivo** deben afrontar estos problemas de forma simultánea.

El **shock cardiogénico** puede observarse en pacientes con miocarditis, miocardiopatía, arritmias, cardiopatías congénitas (generalmente después de una cirugía cardíaca) (v. cap. 461). En dichos casos se ve afectada la contractilidad miocárdica, desencadenando disfunción sistólica, diastólica o ambas. Las últimas fases de todos los tipos de **shock** tienen, con frecuencia, un impacto negativo sobre el miocardio, lo que da lugar al desarrollo del componente cardiogénico del estado de **shock** inicial.

El **shock séptico** generalmente es una combinación singular de **shock distributivo**, hipovolémico y cardiogénico. La hipovolemia secundaria a las pérdidas de líquido intravascular se debe a fugas capilares. El **shock** cardiogénico se debe a los efectos depresores de la sepsis sobre el miocardio, y el **shock distributivo** es el resultado de la disminución de la RVS. El grado con el que cada paciente manifiesta cada una de estas respuestas es variable,

| Tabla 88.2 Criterios de disfunción orgánica | |
|---|---|
| SISTEMA | CRITERIOS DE DISFUNCIÓN |
| Cardiovascular | <p>A pesar de la administración de un bolo intravenoso de líquido isotónico $\geq 60 \text{ ml/kg}$ en 1 hora:</p> <ul style="list-style-type: none"> disminución de la PA (hipotensión), PA sistólica $<90 \text{ mmHg}$, de la presión arterial media $<70 \text{ mmHg}$ y percentil <5 para la edad o PA sistólica $<2 \text{ DE}$ por debajo de lo normal para la edad o Necesidad de fármaco vasoactivo para mantener la PA dentro del intervalo normal (dopamina $>5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis) o Dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Acidosis metabólica inexplicada: déficit de base $>5,0 \text{ mEq/l}$ Aumento del lactato arterial: $>1 \text{ mmol/l}$ o $>2 \times$ límite superior de la normalidad Oliguria: diuresis $<0,5 \text{ ml/kg/h}$ Relleno capilar prolongado: $>5 \text{ s}$ Diferencia entre temperatura central y periférica $>3^\circ\text{C}$ |
| Respiratorio | <p>Cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ en ausencia de cardiopatía cianótica o neumopatía previa</p> <ul style="list-style-type: none"> o $\text{PaCO}_2 > 65 \text{ torr}$ o 20 mmHg por encima de la PaCO_2 de base o Necesidad de una $\text{FiO}_2 > 50\%$ para mantener una saturación $\geq 92\%$ o Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no programada |
| Neurológico | <p>Puntuación de la GCS ≤ 11</p> <ul style="list-style-type: none"> o Cambio agudo en el nivel de conciencia con descenso en la puntuación de la GCS ≥ 3 puntos desde el valor basal anormal |
| Hematológico | <p>Recuento de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ o un descenso del 50% en el recuento de plaquetas desde el valor máximo registrado durante los 3 últimos días (en pacientes con trastornos hematológicos u oncológicos crónicos)</p> <ul style="list-style-type: none"> o $\text{INR} > 1,5$ o Tiempo de protrombina activada $> 60 \text{ s}$ |
| Renal | Creatinina sérica $> 0,5 \text{ mg/dl}$, $\geq 2 \times$ límite superior para la edad o aumento por 2 en el valor de creatinina de base |
| Hepático | Bilirrubina total $\geq 4 \text{ mg/dl}$ (no aplicable al recién nacido) Valor de alanina transaminasa $2 \times$ límite superior de lo normal para la edad |

DE, desviación estándar; FiO_2 , fracción inspirada de oxígeno; GCS, escala de coma de Glasgow; INR, índice internacional normalizado; PA, presión arterial; PaCO_2 , presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO_2 , presión parcial de oxígeno arterial.

Tabla 88.3 Signos de hipoperfusión

| SISTEMA | ↓ PERFUSIÓN | ↓↓ PERFUSIÓN | ↓↓↓ PERFUSIÓN |
|--------------------------|---|--|--|
| Sistema nervioso central | — | Intranquilidad, apatía, ansiedad | Agitación/confusión, estupor, coma |
| Respiración | — | ↑ Ventilación | ↑↑ Ventilación |
| Metabolismo | — | Acidosis metabólica compensada | Acidosis metabólica descompensada |
| Intestino | — | ↓ Motilidad | Íleo |
| Riñón | ↓ Volumen de orina ↑ Densidad específica de la orina | Oliguria ($<0,5 \text{ ml/kg/h}$) | Oliguria/anuria |
| Piel | Relleno capilar enlentecido | Extremidades frías | Extremidades frías, cianóticas, moteadas |
| Sistema cardiovascular | ↑ Frecuencia cardíaca | ↑↑ Frecuencia cardíaca ↓ Pulsos periféricos | ↑↑ Frecuencia cardíaca ↓ Presión arterial, solamente pulsos centrales |

Tabla 88.4 Fisiopatología del shock**Pérdida extracorpórea de líquidos**

El shock hipovolémico puede deberse en parte a pérdidas sanguíneas directas por hemorragias o a pérdidas anormales de líquidos corporales (diarrea, vómitos, quemaduras, diabetes mellitus o insípida, nefrosis).

Disminución de la presión oncótica del plasma

El shock hipovolémico también puede deberse a hipoproteinemia (lesión hepática o como complicación progresiva del aumento de la permeabilidad capilar).

Vasodilatación anormal

El shock distributivo (neurogénico, anafilaxia o shock séptico) se produce cuando hay una pérdida del tono vascular venoso, arterial o de ambos (bloqueo simpático, sustancias locales que afectan a la permeabilidad, acidosis, efectos farmacológicos, sección medular).

Aumento de la permeabilidad vascular

La sepsis puede modificar la permeabilidad capilar en ausencia de cualquier cambio en la presión hidrostática capilar (endotoxinas de la sepsis, exceso de histamina liberada en la anafilaxia).

Disfunción cardíaca

La hipoperfusión periférica puede deberse a cualquier cuadro que afecte a la capacidad del corazón para bombear la sangre de forma eficiente (isquemia, acidosis, fármacos, pericarditis constrictiva, pancreatitis, sepsis).

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una cascada inflamatoria que se inicia por la respuesta del huésped a un desencadenante infeccioso o no infeccioso (tabla 88.5). Esta cascada inflamatoria se pone en marcha cuando el sistema de defensa del huésped no reconoce adecuadamente el incidente desencadenante, no lo elimina o ambas cosas. La cascada inflamatoria iniciada por el *shock* puede dar lugar a hipovolemia, insuficiencia cardíaca y vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), resistencia a la insulina, disminución de la actividad del citocromo P450 (reducción de la síntesis de esteroides), coagulopatía e infección secundaria o no resuelta. El factor de necrosis tumoral (TNF) y otros mediadores inflamatorios aumentan la permeabilidad vascular, provocando fugas capilares difusas, disminución del tono vascular y desequilibrio entre la perfusión y las demandas metabólicas de los tejidos. El TNF y la interleucina 1 (IL-1) estimulan la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, ocasionando fiebre y vasodilatación. Entre los mediadores proinflamatorios están la IL-6, la IL-12, el interferón γ y el factor inhibidor de la migración de los macrófagos; las citocinas antiinflamatorias abarcan la IL-10, el factor transformador del crecimiento β y la IL-4. Los metabolitos del ácido araquidónico conducen al desarrollo de fiebre, taquipnea, desequilibrios de ventilación y perfusión y acidosis láctica. El óxido nítrico (NO), liberado desde el endotelio o las células inflamatorias, es uno de los contribuyentes principales a la hipotensión. La depresión miocárdica se debe a factores depresores del miocardio, al TNF y a ciertas interleucinas a través de la lesión miocárdica directa, el consumo de catecolaminas, el aumento de β-endorfinas y la producción de NO miocárdico.

La cascada inflamatoria (fig. 88.4) es iniciada por toxinas o superantígenos a través de la unión a los macrófagos o la activación de los linfocitos. El endotelio vascular se convierte a la vez en diana de la lesión tisular y en fuente de mediadores que pueden ocasionar lesiones adicionales. Las respuestas bioquímicas abarcan la producción de metabolitos del ácido araquidónico, la liberación de factores depresores del miocardio y de opióeos endógenos, la activación del sistema del complemento, así como la producción y la liberación de otros muchos mediadores, que pueden ser proinflamatorios o antiinflamatorios. El equilibrio entre estos grupos de mediadores en un paciente en concreto contribuye a la progresión (y la resolución) de la enfermedad e influye sobre el pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la tabla 88.1 se muestra un sistema de clasificación del *shock*. La subdivisión es importante, si bien puede haber un solapamiento significativo entre estos grupos, en especial en el *shock* séptico. La presentación clínica del *shock* depende en parte de la etiología subyacente. Si no se reconocen ni se tratan, todos los tipos de *shock* siguen una progresión común y desfavorable de los signos clínicos y los cambios fisiopatológicos que, a la larga, pueden conducir a un *shock* irreversible y a la muerte del paciente.

Inicialmente el *shock* puede manifestarse solo en forma de taquicardia, con o sin taquipnea. La progresión del cuadro conduce a disminución de la diuresis, hipoperfusión periférica, dificultad o insuficiencia respiratoria, alteración del nivel de conciencia e hipotensión (v. tabla 88.3). Un error frecuente es pensar que el *shock* aparece solamente con una PA baja; gracias a los mecanismos compensadores, la hipotensión es a menudo un signo tardío y no constituye un criterio para el diagnóstico de *shock*, ya que una serie de mecanismos compensadores intenta preservar la PA y la perfusión periférica. La hipotensión refleja un estado avanzado del *shock* descompensado y se asocia a un aumento de la morbilidad.

El **shock hipovolémico** suele manifestarse inicialmente en forma de hipotensión ortostática y se asocia a sequedad de las mucosas y de las axilas, disminución de la turgencia cutánea y disminución de la diuresis. Según el grado de deshidratación, el paciente con *shock* hipovolémico puede presentar extremidades distales normales o ligeramente frías, y los pulsos pueden estar normales, disminuidos o ausentes en función de la gravedad de la enfermedad. Debido a la disminución del gasto cardíaco y a la vasoconstricción periférica compensadora, los signos iniciales del **shock cardiogénico** son taquipnea, extremidades frías, relleno capilar enlentecido, pulsos periféricos y centrales disminuidos, disminución del nivel de conciencia y de la diuresis (v. cap. 469.1). El **shock obstructivo** suele manifestarse con un gasto cardíaco insuficiente debido a la restricción física del flujo sanguíneo anterogrado, y la presentación aguda puede evolucionar rápidamente hacia parada cardíaca. El **shock distributivo** se manifiesta inicialmente en forma de vasodilatación periférica y un gasto cardíaco aumentado pero insuficiente.

Independientemente de la etiología, el *shock* descompensado, con hipotensión, RVS altas, disminución del gasto cardíaco, insuficiencia respiratoria, confusión y oliguria, aparece de forma tardía en la evolución de la enfermedad. En la tabla 88.6 se enumeran los signos hemodinámicos en diversos estados de *shock*. Otros signos clínicos en el *shock* son lesiones cutáneas



Fig. 88.3 Mecanismos del *shock* vasodilatador. El *shock* séptico y los estados de *shock* prolongado que provocan hipoxia tisular con acidosis láctica aumentan la síntesis de óxido nítrico, activan los canales de potasio sensibles a la adenosina trifosfato (ATP) y a los regulados por el calcio (K_{ATP} y K_{Ca} , respectivamente) en el músculo liso vascular, y dan lugar a un consumo de vasopresina. cGMP, monofosfato de guanosina cíclico. (De Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock, N Engl J Med 345:588-595, 2001.)

pero con frecuencia hay alteraciones en la precarga, la poscarga y la contractilidad miocárdica.

En el *shock* séptico es importante distinguir entre la infección desencadenante y las respuestas inflamatorias del huésped. Normalmente, la inmunidad del huésped evita el desarrollo de sepsis a través de la activación del sistema reticuloendotelial, junto con la de los sistemas immunológicos celular y humorar. Esta respuesta inmunitaria del huésped produce una *cascada inflamatoria* de mediadores tóxicos, como hormonas, citocinas y enzimas. Si la cascada inflamatoria se descontrola, el trastorno de la microcirculación produce disfunción orgánica y celular posterior.

Tabla 88.5 Diagnóstico diferencial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

| | | |
|-----------------------------|---|--|
| INFECCIÓN | Bacteriemia o meningitis (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus</i> del grupo A, <i>Staphylococcus aureus</i>) Enfermedades virales (gripe, enterovirus, grupo de la fiebre hemorrágica, virus herpes simple, virus sincitial respiratorio, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr) Encefalitis (arbovirus, enterovirus, virus herpes simple) Rickettsias (fiebre moteada de las Montañas Rocosas, <i>Ehrlichia</i> , fiebre Q) Sífilis Reacciones vacunales (tos ferina, gripe, sarampión) Reacción mediada por toxinas (shock tóxico, síndrome de la piel escalada estafilocócica) | GASTROINTESTINAL Gastroenteritis con deshidratación Vólvulo Invaginación Apendicitis Peritonitis (espontánea, asociada a perforación o diálisis peritoneal) Enterocolitis necrosante Hepatitis Hemorragias Pancreatitis |
| CARDIOPULMONAR | Neumonía (bacterias, virus, micobacterias, hongos, reacción alérgica) Tromboembolismo pulmonar Insuficiencia cardíaca Arritmias Pericarditis Miocarditis | HEMATOLÓGICO Anemia (drepanocitosis, hemorragias, nutricional) Metahemoglobinemia Crisis de secuestro esplénico Leucemia o linfoma Síndromes hemofagocíticos |
| METABÓLICO-ENDOCRINO | Insuficiencia suprarrenal (síndrome adrenogenital, enfermedad de Addison, abstinencia de corticoides) Trastornos electrolíticos (hiponatremia o hipernatremia; hipocalcemia o hipercalcemia) Diabetes insípida Diabetes mellitus Errores congénitos del metabolismo (acidosis orgánica, ciclo de la urea, déficit de carnitina, trastornos mitocondriales) Hipoglucemia Síndrome de Reye | NEUROLÓGICO Intoxicación (fármacos, monóxido de carbono, sobredosis intencionada o accidental) Hemorragia intracranal Botulismo del lactante Traumatismos (malos tratos infantiles, accidentales) Síndrome de Guillain-Barré Miastenia gravis |
| | | OTROS Anafilaxia (alimentos, fármacos, picaduras de insectos) Síndrome hemolítico-urémico Enfermedad de Kawasaki Eritema multiforme Síndrome de encefalopatía y shock hemorrágico Intoxicaciones Tóxicos Síndrome de activación de los macrófagos Síndrome de fuga capilar sistémica idiopática (Clarkson) |

Tabla 88.6 Variables hemodinámicas en los diferentes estados del shock

| TIPO DE SHOCK | GASTO CARDÍACO | RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA | PRESIÓN ARTERIAL MEDIA | PRESIÓN DE ENCLAVAMIENTO CAPILAR | PRESIÓN VENOSA CENTRAL |
|---------------|----------------|--------------------------------|------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Hipovolémico | ↓ | ↑ | ↔ o ↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ |
| Cardiogénico* | | | | | |
| Sistólica | ↓↓ | ↑↑↑ | ↔ o ↓ | ↑↑ | ↑↑ |
| Diastólica | ↔ | ↑↑ | ↔ | ↑↑ | ↑ |
| Obstructivo | ↓ | ↑ | ↔ o ↓ | ↑↑† | ↑↑† |
| Distributivo | ↑↑ | ↓↓↓ | ↔ o ↓ | ↔ o ↓ | ↔ o ↓ |
| Séptico | | | | | |
| Precoz | ↑↑↑ | ↓↓↓ | ↔ o ↓‡ | ↓ | ↓ |
| Tardío | ↓↓ | ↓↓ | ↓↓ | ↑ | ↑ o ↔ |

*Disfunción sistólica o diastólica.

†La presión de enclavamiento, la presión venosa central y la presión diastólica de la arteria pulmonar son las mismas.

‡Presión de pulso amplia.

como petequias, eritema difuso, equimosis, ectima gangrenoso y gangrena periférica. Puede haber ictericia, bien como un signo de infección o como resultado del SDMO.

La **sepsis** se define como un SRIS como consecuencia de una etiología infecciosa sospechada o demostrada. El cuadro clínico de la sepsis comienza como una infección sistémica (p. ej., bacteriemia, rickettsiosis, fungemia, viremia) o localizada (p. ej., meningitis, neumonía, pielonefritis, peritonitis, fascitis necrosante) que progresa desde una sepsis leve hasta una **sepsis grave** (es decir, sepsis combinada con disfunción orgánica). Un deterioro adicional conduce a **shock séptico** (sepsis grave más persistencia de hipoperfusión o hipotensión, a pesar de una reposición adecuada de la volemia o la necesidad de fármacos vasoactivos), **SDMO** y, posiblemente, la muerte (tabla 88.7).

Es un espectro de problemas clínicos complejo que constituye una de las principales causas de mortalidad infantil en todo el mundo. La mortalidad puede mitigarse, y los resultados mejoran con un reconocimiento y un tratamiento precoces.

Aunque el **shock séptico** tiene una naturaleza principalmente distributiva, otros muchos elementos están representados en este proceso patológico. Los signos y síntomas iniciales de la sepsis consisten en alteraciones de la regulación de la temperatura (hipertermia o hipotermia), taquicardia y taquipnea. En los estadios iniciales (fase hiperdinámica, RVS baja o **shock caliente**), el gasto cardíaco aumenta para mantener un aporte de oxígeno adecuado y satisfacer el aumento de las demandas metabólicas de los órganos y los tejidos. A medida que va progresando el **shock séptico**, el gasto

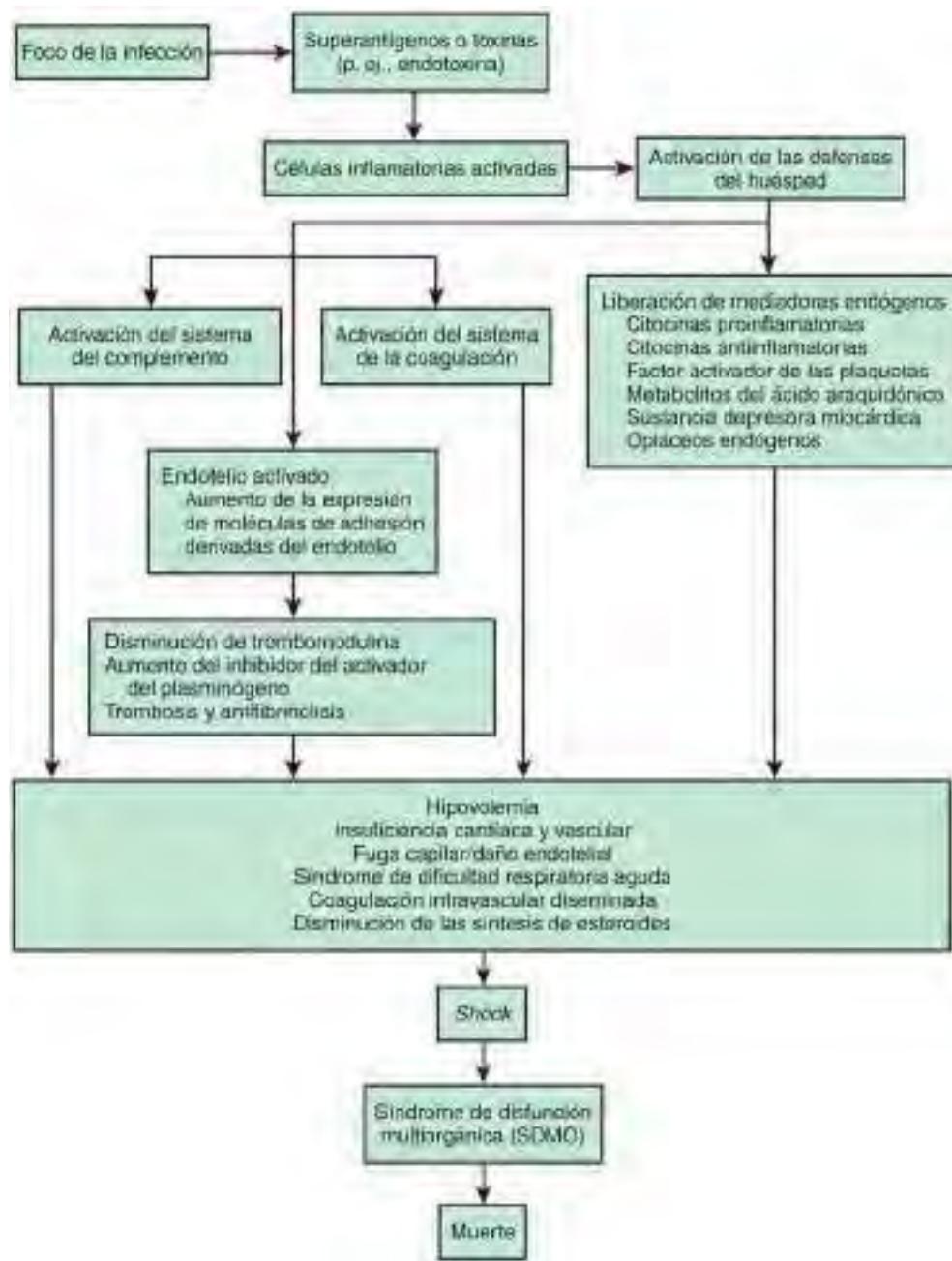


Fig. 88.4 Fisiopatología hipotética del proceso séptico.

cardíaco disminuye en respuesta a los efectos de numerosos mediadores inflamatorios, provocando una elevación compensadora de la RVS y el desarrollo de *shock frío*.

DIAGNÓSTICO

El *shock* se diagnostica clínicamente por una anamnesis y una exploración física detalladas (v. tablas 88.2 y 88.3). El *shock* séptico posee una definición de consenso específica (v. tabla 88.7). En los casos en los que se sospeche un *shock* séptico, debe investigarse la posibilidad de una etiología infecciosa mediante el cultivo de muestras orientadas desde el punto de vista clínico y la instauración a tiempo de un tratamiento antimicrobiano empírico basado en la edad del paciente, la enfermedad subyacente y la localización geográfica, sabiendo que el periodo de incubación de los cultivos lleva su tiempo y sus resultados no siempre son positivos. Otras pruebas para identificar una etiología infecciosa como causa del SRIS son los hallazgos de la exploración física, los datos de las pruebas de imagen, la presencia de leucocitos en líquidos corporales normalmente estériles y la presencia de exantemas sugestivos, como petequias y púrpuras. Los niños afectados deben ingresar en

una UCIP o en otras unidades con disponibilidad de monitorización, en función de la situación clínica y de los recursos del centro médico, en las que pueda llevarse a cabo una monitorización continua, combinando métodos no invasivos (p. ej., pulsioximetría, capnografía, espectroscopia cuasi-infrarroja) con invasivos (presión venosa central y PA) en función de las necesidades clínicas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los datos de laboratorio suelen mostrar anomalías hematológicas y desequilibrios electrolíticos. Entre las primeras están trombocitopenia, prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, disminución de la concentración de fibrinógeno, elevaciones de los productos de degradación de la fibrina y anemia. En la infección pueden apreciarse una elevación del recuento de neutrófilos y un aumento de las formas inmaduras (es decir, cayados, mielocitos, promielocitos), vacuolización de los neutrófilos, granulaciones tóxicas y la presencia de cuerpos de Döhle. La neutropenia o la leucopenia pueden constituir un signo de mal pronóstico de una sepsis devastadora.

Tabla 88.7 Definiciones de consenso internacionales para la sepsis pediátrica
Infección

Infección sospechada o comprobada o un síndrome clínico asociado a una probabilidad de infección alta

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

Dos de cuatro criterios, uno de los cuales debe ser una temperatura anormal o un recuento de leucocitos anormal:

1. Temperatura central $>38,5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$ (catéter rectal, vesical, oral o central)
2. Taquicardia:
Frecuencia cardíaca media >2 DE por encima del valor normal para la edad en ausencia de estímulos externos, tratamiento farmacológico crónico o estímulos dolorosos
 - o Elevación persistente inexplicada a lo largo de 0,5-4 horas
 - o En niños menores de 1 año, bradicardia persistente durante 0,5 horas (frecuencia cardíaca media $<$ percentil 10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, tratamiento β -bloqueante o cardiopatías congénitas)
3. Frecuencia respiratoria >2 DE por encima del valor normal para la edad o necesidad aguda de ventilación mecánica no relacionada con enfermedad neuromuscular o anestesia general
4. Recuento de leucocitos elevado o deprimido para la edad (no secundario a quimioterapia) o neutrófilos inmaduros $>10\%$

Sepsis

SIRS más infección sospechada o comprobada

Sepsis grave

Sepsis más uno de los siguientes:

1. Disfunción orgánica cardiovascular definida como:
A pesar de bolo de líquido intravenoso isotónico >40 ml/kg en 1 hora:
 - Hipotensión $<$ percentil 5 para la edad o presión arterial sistólica <2 DE por debajo de lo normal para la edad
 - o Necesidad de fármaco vasoactivo para mantener la presión arterial
 - o Dos de los siguientes:
 - Acidosis metabólica inexplicada: déficit de base >5 mEq/l
 - Aumento del lactato arterial: >2 veces el límite superior de la normalidad
 - Oliguria: diuresis $<0,5$ ml/kg/h
 - Relleno capilar prolongado: >5 s
 - Diferencia entre la temperatura central y la periférica $>3^{\circ}\text{C}$
 - 2. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) definido por la presencia de un cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg, infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax y ausencia de datos de insuficiencia cardíaca izquierda
 - o Sepsis más dos o más disfunciones orgánicas (respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática)

Shock séptico

Sepsis más disfunción orgánica cardiovascular, según la definición anterior

Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)

Presencia de función orgánica alterada, de modo que no puede mantenerse la homeostasis sin intervención médica

DE, desviación estándar; Flo₂, fracción inspirada de oxígeno, PaO₂, presión parcial de oxígeno arterial.

Los trastornos de regulación de la glucosa, una respuesta de estrés frecuente, pueden manifestarse en forma de hiperglucemia o hipoglucemia. Otras anomalías electrolíticas son hipocalcemia, hipoalbuminemia y acidosis metabólica. También puede haber anomalías de la función renal, hepática o de ambas. Los pacientes con SDRA o neumonía presentan un deterioro de la oxigenación (disminución de la presión parcial de oxígeno arterial [PaO₂]) y de la ventilación (aumento de la presión parcial de dióxido de carbono arterial [PaCO₂]) en los estadios finales de la lesión pulmonar (v. cap. 89).

La característica que distingue el *shock descompensado* es el desequilibrio entre el aporte de oxígeno (DO₂) y el consumo de oxígeno (VO₂). El aporte de oxígeno, en condiciones normales, es el triple del consumo de oxígeno. La proporción de extracción de oxígeno es aproximadamente del 25%, produciendo de este modo una saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂) de aproximadamente el 75-80%. Un descenso en el valor de la SvO₂, cuantificado mediante cooximetría, refleja un incremento en la proporción de extracción del oxígeno y confirma el descenso en el aporte de oxígeno con respecto al consumo. Dicho incremento en la extracción de oxígeno por parte de los órganos terminales es un intento por mantener un aporte de oxígeno adecuado a nivel celular. Este estado se manifiesta clínicamente por un aumento de la producción de ácido láctico (hiato aniónico alto, acidosis metabólica) secundario al metabolismo anaeróbico y a un aumento compensador en la extracción de oxígeno tisular. El valor de referencia para medir la SvO₂ se obtiene a partir de mediciones con un catéter arterial pulmonar, aunque dicha localización a menudo no es factible desde el punto de vista clínico. A menudo se utilizan otras localizaciones secundarias para llevar a cabo las mediciones de la sangre venosa mixta, como el ventrículo derecho, la aurícula derecha, la vena cava superior (SvCO₂) o la vena cava inferior, con la finalidad de vigilar la idoneidad del aporte de oxígeno y la eficacia de las intervenciones terapéuticas. *En todas las formas de shock se observa una elevación de las cifras séricas de lactato que refleja un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos.*

TRATAMIENTO**Tratamiento inicial**

El reconocimiento precoz y la intervención a tiempo son de suma importancia para tratar todos los tipos de *shock* (tablas 88.8 a 88.12). *Las metas de las constantes vitales y las recomendaciones posológicas de las tablas 88.9 a 88.11 deben ajustarse a los pacientes pediátricos.* La mortalidad basal es mucho menor en el *shock* pediátrico que en el del adulto, y las mejoras adicionales se han relacionado con las intervenciones tempranas (v. fig. 81.1). La valoración inicial y el tratamiento del niño en estado de *shock* deberían consistir en la estabilización de las vías respiratorias, la respiración y la circulación, según lo establecido en las guías de soporte vital avanzado pediátrico y de soporte vital avanzado neonatal de la American Heart Association (v. cap. 81). Según la gravedad del *shock*, puede ser necesaria una intervención adicional sobre las vías respiratorias, como la intubación y la ventilación mecánica, para aminorar la carga de trabajo de la respiración y disminuir las demandas metabólicas globales del cuerpo.

Dado el predominio de la sepsis y de la hipovolemia como causas más frecuentes del *shock* en la población pediátrica, la mayoría de los regímenes terapéuticos se basan en las normas establecidas en estos contextos. Inmediatamente después de lograr un acceso intravenoso (i.v.) o intraóseo (i.o.), debe instaurarse un tratamiento precoz dirigido por objetivos, a menos que haya sospecha de que el *shock* cardiogénico sea la fisiopatología subyacente. Debe iniciarse la administración rápida i.v. de 20 ml/kg de suero salino isotónico para invertir el estado de *shock*. Este bolo de líquido debería repetirse hasta 60-80 ml/kg; no es infrecuente que los pacientes más graves necesiten esta cantidad de volumen durante las primeras 3 horas del tratamiento.

La reposición rápida de la volemia con 60-80 ml/kg o más se asocia a una mejoría de la supervivencia sin que aumente la incidencia de edema pulmonar. La reposición de líquido en incrementos de 20 ml/kg debería ajustarse para normalizar la FC (según las FC basadas en la edad), la diuresis (hasta 1 ml/kg/h), el tiempo de relleno capilar (a menos de 2 segundos) y el nivel de conciencia. Si el *shock* sigue sin responder después de reponer la volemia con 60-80 ml/kg de líquidos, debe instaurarse una terapia vasopresora (p. ej., noradrenalina, adrenalina) mientras se administran más líquidos. Las directrices pediátricas para el *shock* séptico que no responde a la reposición de la volemia sugieren la administración de adrenalina (v. fig. 88.2) o de dopamina (v. fig. 88.1), mientras que en los adultos se recomienda la noradrenalina.

La reposición de la volemia puede obligar en ocasiones a administrar hasta 200 ml/kg. Hay que hacer hincapié en que la hipotensión suele ser un signo tardío y de mal pronóstico, y que la normalización de la PA, por sí sola, no es un criterio de valoración fiable para determinar la eficacia de la reanimación. Aunque el tipo de líquido (cristaloide frente a coloide) es un tema de debate continuo, la reposición de la volemia en la primera hora es esencial de forma inquestionable para la supervivencia en el *shock* séptico, con independencia del líquido administrado.

Consideraciones iniciales adicionales

La administración precoz (*en la hora siguiente*) de antibióticos de amplio espectro, sobre todo en el *shock* séptico, se asocia a una disminución de la mortalidad. La elección de estos antibióticos depende de los factores de riesgo predisponentes y de la situación clínica. Los patrones de resistencia

Tabla 88.8 Terapia dirigida por objetivos de la disfunción orgánica en el shock

| SISTEMA | TRASTORNOS | OBJETIVOS | TERAPIAS |
|------------------|---|---|---|
| Respiratorio | Síndrome de dificultad respiratoria aguda Fatiga de la musculatura respiratoria Apnea central | Prevenir/tratar: hipoxia y acidosis respiratoria Prevenir el barotraumatismo Disminuir el trabajo de la respiración | Oxígeno Ventilación no invasiva Intubación endotraqueal precoz y ventilación mecánica Presión teleespiratoria positiva (PEEP) Hipercapnia permisiva Ventilación de alta frecuencia Oxygenación con membrana extracorpórea (ECMO) |
| Renal | Insuficiencia prerenal Insuficiencia renal | Prevenir/tratar: hipovolemia, hipervolemia, hipopotasemia, acidosis metabólica, hipernatremia/hiponatremia e hipertensión Monitorizar los electrolitos séricos | Reposición de líquidos prudente Establecimiento de diuresis y presión arterial normales para la edad Furosemida Diálisis, ultrafiltración, hemofiltración |
| Hematológico | Coagulopatía (coagulación intravascular diseminada) Trombosis | Prevenir/tratar: hemorragia Prevenir/tratar: coagulación anormal | Vitamina K Plasma fresco congelado Plaquetas Heparinización |
| Gastrointestinal | Úlceras de estrés Íleo Translocación bacteriana | Prevenir/tratar: hemorragia gástrica Evitar aspiración, distensión abdominal Evitar la atrofia de la mucosa | Antagonistas del receptor de la histamina H ₂ o inhibidores de la bomba de protones Sonda nasogástrica Nutrición enteral precoz |
| Endocrino | Insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria a tratamiento crónico con corticoides | Prevenir/tratar: crisis suprarrenales | Dosis de estrés de corticoides en pacientes tratados previamente con corticoides Dosis fisiológica para una insuficiencia primaria supuesta en la sepsis |
| Metabólico | Acidosis metabólica | Corregir la etiología Normalizar el pH | Tratamiento de la hipovolemia (líquidos), disminución de la función cardíaca (líquidos, inotrópicos) Mejoría de la excreción renal de ácidos Bicarbonato a dosis baja (0,5-2 mEq/kg) si el paciente no responde, pH <7,1 y la ventilación (eliminación de CO ₂) es adecuada |

Tabla 88.9 Recomendaciones: reanimación inicial y aspectos infecciosos en adultos

| REANIMACIÓN INICIAL | TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO |
|---|--|
| <p>1. Reanimación cuantitativa y protocolizada de los pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida como hipotensión persistente después de una sobrecarga de líquido inicial o una concentración sérica de lactato ≥4 mmol/l). Metas durante las primeras 6 horas de la reanimación:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Presión venosa central de 8-12 mmHg b) Presión arterial media (PAM) ≥65 mmHg c) Diuresis ≥0,5 ml/kg⁻¹/h d) Saturación de oxígeno en sangre venosa central (vena cava superior) o sangre venosa mixta del 70% o el 65%, respectivamente <p>2. En pacientes con cifras de lactato elevadas, encaminar la reanimación a la normalización del lactato lo más rápidamente posible</p> | <p>1. El objetivo del tratamiento consiste en administrar antibióticos intravenosos eficaces en la primera hora posterior al reconocimiento del shock séptico y de un cuadro de sepsis grave sin shock séptico</p> <p>2a. Tratamiento antibiótico empírico inicial con uno o más fármacos con actividad contra todos los patógenos probables (bacterias, hongos o virus) y que penetren en los tejidos en las concentraciones adecuadas para el foco de sepsis supuesto</p> <p>2b. El régimen de antibióticos debe reevaluarse a diario para ir desescalando en la medida de lo posible.</p> <p>3. Uso de los valores de procalcitonina o de biomarcadores similares para facilitar al médico la interrupción de la antibioterapia empírica en pacientes que inicialmente parecían sépticos, pero que después no muestran pruebas de infección</p> <p>4a. Tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave y en pacientes con patógenos bacterianos multirresistentes difíciles de tratar, como <i>Acinetobacter</i> y especies de <i>Pseudomonas</i></p> <p>En los pacientes con infecciones graves asociadas a insuficiencia respiratoria y shock séptico, el tratamiento combinado con un betalactámico de espectro extendido y o bien un aminoglucósido o una fluoroquinolona tiene por objetivo la bacteriemia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Combinación de betalactámico y macrólido para pacientes con shock séptico por infecciones bacterémicas secundarias a <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>4b. El tratamiento combinado empírico no debería administrarse durante más de 3-5 días. Debe ajustarse lo antes posible el tratamiento hacia la monoterapia más conveniente en cuanto se conozca el perfil de sensibilidad</p> <p>5. El tratamiento suele durar normalmente 7-10 días; puede ser conveniente administrar ciclos más largos en pacientes con una respuesta clínica lenta, con focos de infección</p> |
| CRIBADO DE SEPSIS Y MEJORÍA DEL RENDIMIENTO | |
| <p>1. Cribado sistemático de pacientes gravemente enfermos y con sospecha de infección para descartar sepsis grave que permita la instauración precoz del tratamiento oportuno</p> <p>2. Esfuerzos en los casos de sepsis grave para mejorar el rendimiento intrahospitalario</p> | |
| DIAGNÓSTICO | |
| <p>1. Cultivos, cuando se considere oportuno desde el punto de vista clínico, antes de instaurar el tratamiento antimicrobiano adecuado si no retrasan (>45 min) el inicio de dicho tratamiento. Deben obtenerse al menos dos series de hemocultivos (en frascos para aerobios y anaerobios) antes de instaurar el tratamiento antibiótico, extrayendo al menos una muestra por vía percutánea y otra de una vía de acceso vascular, a menos que el dispositivo lleve insertado poco tiempo (<48 h)</p> <p>2. Cuando estén disponibles, usar análisis de 1,3 β-d-glucano, manano y antimananó y incluir la candidiasis invasiva en el diagnóstico diferencial de la etiología infecciosa</p> <p>3. Realizar pruebas de imagen lo antes posible para confirmar el foco potencial de la infección</p> | |

Tabla 88.9 Recomendaciones: reanimación inicial y aspectos infecciosos en adultos (cont.)

| | |
|--|---|
| <p>que no pueden drenarse, bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i>, algunas infecciones micóticas y virales o deficiencias inmunológicas (p. ej., neutropenia)</p> <p>6. Instaurar el tratamiento antiviral lo antes posible en pacientes con sepsis grave o shock séptico de origen viral</p> <p>7. No deben usarse antimicrobianos en pacientes con estados inflamatorios graves que sean secundarios a una causa no infecciosa</p> <p>CONTROL DEL FOCO</p> <p>1. Debe controlarse, y diagnosticarse o descartarse lo más rápidamente posible, el foco emergente de infección basándose en un diagnóstico anatómico específico y poner en marcha las intervenciones para controlarlo en las primeras 12 horas posteriores al diagnóstico, si fuese posible</p> <p>2. Cuando se identifique una necrosis peripancreática infectada como fuente posible de la infección, lo mejor sería retrasar la intervención definitiva hasta que se haya delimitado adecuadamente la viabilidad o no de los tejidos</p> | <p>3. Cuando sea preciso controlar un foco en un paciente con sepsis grave, debe instaurarse la intervención más eficaz asociada a la menor agresión fisiológica (p. ej., drenaje percutáneo en lugar de drenaje quirúrgico de un absceso)</p> <p>4. Cuando el foco posible de la sepsis grave o del shock séptico sea un dispositivo de acceso intravascular, debe retirarse lo antes posible, una vez establecidos otros accesos vasculares</p> <p>PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN</p> <p>1a. Deben introducirse e investigarse la descontaminación oral y la digestiva selectivas como métodos para reducir la incidencia de neumonía asociada al respirador; esta medida de control de la infección puede instaurarse posteriormente en entornos y regiones asistenciales en las que este método resulte eficaz</p> <p>1b. Se puede usar gluconato de clorhexidina por vía oral como descontaminante orofaríngeo para disminuir el riesgo de neumonía asociada al respirador en los pacientes de UCI con sepsis grave</p> |
|--|---|

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580-637, 2013 (Table 5, p 589).

Tabla 88.10 Paquetes asistenciales de la campaña para supervivencia de la sepsis

| | |
|---|--|
| <p>Para completar en 3 horas:</p> <ol style="list-style-type: none"> Medir el valor de lactato Obtener hemocultivos antes de la administración de antibióticos Administrar antibióticos de amplio espectro Administrar 30 ml/kg de cristaloideos en caso de hipotensión o lactato 4 mmol/l <p>Para completar en 6 horas:</p> <ol style="list-style-type: none"> Administrar vasopresores (en caso de hipotensión refractaria a la reposición hídrica inicial) para mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg | <ol style="list-style-type: none"> En el caso de hipotensión persistente a pesar de la reposición de la volemia (shock séptico) o con un valor inicial de lactato ≥ 4 mmol/l (36 mg/dl): <ul style="list-style-type: none"> Medir la presión venosa central (PVC)* Medir la saturación de oxígeno venoso central (ScvO_2)* Volver a medir si el lactato inicial estaba elevado* |
|---|--|

*Los objetivos para la reanimación cuantitativa incluidos en las guías son una PVC ≥ 8 mmHg, una ScvO_2 70% y la normalización del lactato.

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580-637, 2013 (Fig 1, p 591).

Tabla 88.11 Recomendaciones: soporte hemodinámico y tratamiento complementario en adultos

| | |
|--|--|
| <p>FLUIDOTERAPIA EN LA SEPSIS GRAVE</p> <ol style="list-style-type: none"> Cristaloideos como líquido de elección inicial en la reanimación de la sepsis grave y el shock séptico En contra de la administración de hidroxietil almidones para la reposición de la volemia en la sepsis grave y el shock séptico Albúmina en la reposición de la volemia de la sepsis grave y el shock séptico cuando los pacientes necesiten cantidades importantes de cristaloideos Sobrecarga inicial de líquido en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para lograr un mínimo de 30 ml/kg de cristaloideos (una parte de esto puede ser un equivalente de la albúmina). En algunos pacientes puede ser preciso administrar una cantidad mayor de líquido y más rápido La técnica de la sobrecarga de volumen puede aplicarse cuando la administración de líquido se mantenga siempre y cuando mejore la situación hemodinámica basándose en variables dinámicas (p. ej., cambio en la presión de pulso, variación en el volumen sistólico) o estáticas (p. ej., presión arterial, frecuencia cardíaca) <p>VASOPRESORES</p> <ol style="list-style-type: none"> El tratamiento con vasopresores se instaura inicialmente para lograr una presión arterial media (PAM) de 65 mmHg La noradrenalina es el primer vasopresor de elección Añadir adrenalina (junto a noradrenalina o potencialmente sustituirla) cuando se precise otro fármaco para mantener la presión arterial Pueden añadirse 0,03 unidades/min de vasopresina a la noradrenalina con la finalidad de elevar la PAM o de disminuir la dosis de noradrenalina | <ol style="list-style-type: none"> No se recomienda una dosis baja de vasopresina como único vasopresor inicial para el tratamiento de la hipotensión inducida por la sepsis, y las dosis de vasopresina mayores de 0,03-0,04 unidades/min deben reservarse para la terapia de rescate (incapacidad para lograr una PAM adecuada con otros vasopresores) La dopamina como alternativa a la noradrenalina solo se recomienda en pacientes muy concretos (p. ej., pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa) La fenilefrina no se recomienda en el tratamiento del shock séptico, salvo en circunstancias en las que a) la noradrenalina se asocie a arritmias graves; b) el gasto cardíaco sea elevado y la presión arterial sea persistentemente baja, o c) como terapia de rescate cuando las combinaciones de fármacos inotrópicos/vasopresores y una dosis baja de vasopresina no logren alcanzar la PAM deseada No debe usarse una dosis baja de dopamina como protección renal Todos los pacientes que necesiten vasopresores deben tener colocado un catéter arterial tan pronto como los recursos estén disponibles <p>TRATAMIENTO INOTRÓPICO</p> <ol style="list-style-type: none"> En presencia de a) disfunción miocárdica sugerida por elevación de las presiones de llenado cardíacas y un gasto cardíaco bajo, o b) signos mantenidos de hipoperfusión, a pesar de un volumen intravascular y de una PAM adecuadas, puede probarse a administrar una infusión de dobutamina de hasta 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ No utilizar una estrategia para incrementar el índice cardíaco hasta valores supranormales determinados de antemano |
|--|--|

Tabla 88.11 Recomendaciones: soporte hemodinámico y tratamiento complementario en adultos (cont.)**CORTICOIDES**

1. No usar hidrocortisona intravenosa para tratar a pacientes adultos con shock séptico si la fluidoterapia y la terapia vasopresora son capaces de restablecer la estabilidad hemodinámica (v. los objetivos de Reanimación inicial). En caso de que no se lograse, se sugiere administrar solamente hidrocortisona a una dosis de 200 mg/día

2. No usar la prueba de estimulación con ACTH para identificar a los adultos con shock séptico que podrían recibir hidrocortisona
3. En los pacientes tratados, ir disminuyendo la dosis de hidrocortisona cuando dejen de necesitarse vasopresores
4. Los corticoides no deberían administrarse para el tratamiento de la sepsis en ausencia de shock
5. Al administrar hidrocortisona, usarla en perfusión continua

Adaptada de Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 41(2):580–637, 2013 (Table 6, p 596).

Tabla 88.12 Recomendaciones: consideraciones especiales en pacientes pediátricos**REANIMACIÓN INICIAL**

1. En caso de dificultad respiratoria e hipoxia, empezar con oxígeno mediante mascarilla facial o en caso de necesidad, y si estuviese disponible, oxigenoterapia de alto flujo mediante cánulas nasales o CPAP nasofaríngea (CPAP NF). Para mejorar la circulación pueden usarse vías de acceso periféricas intravenosas o intraóseas para la reposición de la volemia e infusión de inotrópicos cuando no se disponga de una vía central. Cuando se necesite ventilación mecánica, es menos probable la inestabilidad cardiovascular durante la intubación después de una reanimación cardiovascular adecuada
2. Los objetivos terapéuticos iniciales de la reanimación del shock séptico son: tiempo de llenado capilar ≤ 2 segundos, presión arterial normal para la edad, pulsos normales sin diferencias entre pulsos periféricos y centrales, extremidades calientes, diuresis $> 1 \text{ ml/kg}^{-1}/\text{h}^{-1}$ y normalidad del nivel de conciencia. Posteriormente debe intentarse una $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ y un índice cardíaco entre 3,3–6,0 l/min/m²
3. Seguir las directrices del American College of Critical Care Medicine-Pediatric Life Support (ACCM-PALS) para el tratamiento del shock séptico
4. Evaluar y revertir el neumotórax, el taponamiento pericárdico o las urgencias endocrinas en los pacientes con shock refractario

ANTIBIÓTICOS Y CONTROL DE LOS FOCOS

1. La antibioterapia empírica debe instaurarse en la hora posterior a la identificación de una sepsis grave. Deben obtenerse hemocultivos antes de administrar los antibióticos siempre que sea posible, aunque esto no debería retrasar la instauración de la antibioterapia. El fármaco de elección empírico debería modificarse en función de las ecologías epidémicas y endémicas (p. ej., H1N1, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [SARM], paludismo resistente a cloroquina, neumococos resistentes a penicilina, estancia reciente en una UCI, neutropenia)
2. Administrar clindamicina y antitoxinas en los síndromes de shock tóxico con hipotensión refractaria
3. Control precoz e intensivo del foco
4. La colitis por *Clostridium difficile* debe tratarse con antibióticos enterales si se tolera. En la enfermedad grave es preferible la vancomicina oral

FLUIDOTERAPIA DE REPOSICIÓN

1. En los países industrializados con acceso a inotrópicos y ventilación mecánica, la reanimación inicial del shock hipovolémico se inicia mediante una infusión de cristaloideos isotónicos o albúmina con bolos de hasta 20 ml/kg de cristaloideos (o el equivalente de albúmina) en 5–10 minutos, ajustando el ritmo para revertir la hipotensión, aumentar la diuresis y lograr un llenado capilar normal, pulsos periféricos normales y restablecer el nivel de conciencia sin inducir hepatomegalia ni crepitantes. En caso de hepatomegalia o crepitantes, debe instaurarse un soporte inotrópico, no seguir administrando líquidos. En los niños sin hipotensión y con anemia hemolítica grave (paludismo grave o crisis drepanocíticas), hay que considerar la transfusión sanguínea antes que la administración de cristaloideos o bolos de albúmina

INOTRÓPICOS/VASOPRESORES/VASODILATADORES

1. Comenzar con un soporte inotrópico periférico hasta lograr un acceso central en niños que no respondan a la fluidoterapia de reposición
2. Los pacientes con bajo gasto cardíaco y resistencia vascular sistémica elevada con presión arterial normal, asociar vasodilatadores a los inotrópicos

OXIGENACIÓN MEDIANTE MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO)

1. Considerar la ECMO en el shock séptico pediátrico refractario y la insuficiencia respiratoria

CORTICOIDES

1. Administrar hidrocortisona en el momento oportuno en los niños con shock refractario a líquidos y resistente a catecolaminas y con sospecha o demostración de insuficiencia suprarrenal (clásica)

PROTEÍNA C Y CONCENTRADOS DE PROTEÍNAS ACTIVADOS

No se recomiendan (ya no están disponibles)

HEMODERIVADOS Y PLASMA

1. Metas de hemoglobina similares a las de los adultos. Durante la reanimación del shock con saturación de oxígeno baja en la vena cava superior ($<70\%$), se intentan lograr valores de Hb de 10 g/dl. Tras la estabilización y la recuperación del shock y la hipoxia, puede ser razonable un objetivo de Hb menor ($>7,0 \text{ g/dl}$)
2. Las metas de la transfusión de plaquetas son iguales en los niños que en los adultos
3. Usar transfusiones de plasma en los niños para corregir los trastornos de púrpura trombótica inducida por sepsis, como la coagulación intravascular diseminada, la microangiopatía trombótica secundaria y la púrpura trombocitopénica trombótica

VENTILACIÓN MECÁNICA

1. Estrategias de protección pulmonar durante la ventilación mecánica

SEDACIÓN/ANALGESIA/TOXICIDADES FARMACOLÓGICAS

1. Se recomienda fijar el objetivo de la sedación en los pacientes en estado crítico con ventilación mecánica y sepsis
2. Monitorización de la toxicidad farmacológica, ya que el metabolismo de los fármacos está disminuido en la sepsis grave, con lo que los niños corren más riesgo de desarrollar reacciones adversas farmacológicas

CONTROL DE LA GLUCEMIA

1. Controlar la hiperglucemía fijando las mismas metas que en los adultos ($\leq 180 \text{ mg/dl}$). La infusión de glucosa debe acompañarse de insulina en los recién nacidos y en los niños porque algunos niños hiperglucémicos no generan insulina y otros son resistentes a la insulina

DIURÉTICOS Y TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

1. Usar diuréticos para revertir la sobrecarga de líquidos cuando se haya resuelto el shock, y en caso de no lograrse resultados, iniciar una hemofiltración venovenosa continua (HVC) o una diálisis intermitente para evitar una sobrecarga de líquido $>10\%$ del peso corporal total

PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)

No se recomienda la profilaxis de TVP en los niños prepúberes con sepsis grave

PROFILAXIS DE ÚLCERAS DE ESTRÉS

No se recomienda la profilaxis de úlceras de estrés en niños prepúberes con sepsis grave

NUTRICIÓN

1. Nutrición enteral a niños que pueden alimentarse por vía enteral y por vía parenteral a los que no pueden (grado 2C)

bacteriana extrahospitalaria e intrahospitalaria deben tenerse en cuenta durante la selección del tratamiento antimicrobiano óptimo. Los recién nacidos deberían tratarse con ampicilina más cefepima o gentamicina, o con ambas. El aciclovir debería añadirse si se sospechase la posibilidad clínica de una infección por herpes simple. En los lactantes y los niños, las infecciones extrahospitalarias por *Neisseria meningitidis* pueden tratarse inicialmente con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona o cefepima), al igual que las infecciones por *Haemophilus influenzae*. La prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente obliga a menudo a añadir vancomicina. La sospecha de una infección extrahospitalaria o intrahospitalaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) obliga a administrar una cobertura con vancomicina, en función de los patrones de resistencia locales. Si se sospecha un cuadro intraabdominal, la cobertura para anaerobios debería constar de un fármaco como metronidazol, clindamicina o piperacilina-tazobactam.

Por lo general, la sepsis nosocomial debe tratarse al menos con una cefalosporina de tercera o cuarta generación, o con una penicilina de espectro ampliado a gramnegativos (p. ej., piperacilina-tazobactam). Debe añadirse un aminoglucósido si la situación clínica lo justifica. La vancomicina debe añadirse al régimen si el paciente tiene un dispositivo intravenoso (v. cap. 206), si se aislan cocos grampositivos de la sangre, si se sospecha una infección por SARM o como cobertura empírica para *S. pneumoniae* en pacientes con meningitis. La cobertura empírica para las infecciones micóticas debe considerarse en los pacientes inmunodeprimidos seleccionados (v. cap. 205). Hay que señalar que se trata de recomendaciones generales amplias que deben ajustarse al escenario clínico concreto y a los patrones de resistencia locales de la comunidad, del hospital o de ambos.

El **shock distributivo** que no es secundario a sepsis se debe a una anomalía primaria del tono vascular. El gasto cardíaco en los pacientes afectados se mantiene y al principio puede ser mayor de lo normal. Estos pacientes pueden beneficiarse transitoriamente de una reposición de la volemia, pero la instauración precoz de un fármaco vasoconstrictor para aumentar la RVS es un elemento importante del tratamiento clínico. Los pacientes con

una lesión medular y *shock* medular pueden beneficiarse de la administración de fenilefrina o vasopresina para aumentar la RVS; la adrenalina es el fármaco de elección en los pacientes con anafilaxia (tabla 88.13). Este fármaco tiene efectos α -adrenérgicos periféricos e inotrópicos que pueden mejorar la depresión miocárdica que se observa con la anafilaxia y su respuesta inflamatoria asociada (v. cap. 174).

Los pacientes con **shock cardiogénico** muestran un gasto cardíaco deficiente secundario a depresión miocárdica sistólica, diastólica, o ambas, a menudo con una elevación compensadora de la RVS. Estos pacientes pueden manifestar una respuesta débil a la reposición intensiva con líquido y, de hecho, pueden descompensarse rápidamente cuando se administran líquidos. En el *shock* cardiogénico deben proporcionarse bolos más pequeños (5-10 ml/kg). En cualquier paciente en *shock* cuya situación clínica se deteriore con la reposición de volumen debe considerarse una etiología cardiogénica, y la administración de más líquido i.v. debe hacerse con precaución. La instauración precoz de soporte miocárdico con dopamina o adrenalina para mejorar el gasto cardíaco es importante en este contexto y puede plantearse la administración de un inodilatador, como milrinona, en las fases iniciales de este proceso.

A pesar de que el gasto cardíaco sea adecuado con el apoyo de fármacos inotrópicos, en el *shock* cardiogénico puede persistir una RVS alta con hipoperfusión periférica y acidosis. Por tanto, el tratamiento con milrinona, si no se ha instaurado ya, puede mejorar la función sistólica y disminuir la RVS sin provocar un incremento significativo en la FC. Además, este fármaco tiene el beneficio añadido de potenciar la relajación diastólica. La dobutamina u otros vasodilatadores, como el nitroprusiato, también pueden considerarse en este contexto (tabla 88.14). Los ajustes en la dosificación de estos fármacos tienen el objetivo de alcanzar los criterios clínicos, como el aumento de la diuresis, la mejoría de la perfusión periférica, la resolución de la acidosis y la normalización del nivel de conciencia. Los fármacos que mejoran la PA al aumentar la RVS, como la adrenalina y la vasopresina, deben evitarse, por lo general, en los pacientes con *shock* cardiogénico, aunque pueden resultar útiles en otras causas de *shock*. Estos fármacos

Tabla 88.13 Tratamiento farmacológico cardiovascular del shock

| FÁRMACO | EFFECTO(S) | INTERVALO DE DOSIS | COMENTARIO(S) |
|---------------|---|--------------------|---|
| Dopamina | ↑ Contractilidad cardíaca Vasoconstricción periférica significativa a > 10 µg/kg/min | 3-20 µg/kg/min | ↑ Riesgo de arritmias a dosis altas |
| Adrenalina | ↑ Frecuencia cardíaca y ↑ contractilidad cardíaca Vasoconstrictor potente | 0,05-3,0 µg/kg/min | Puede ↓ la perfusión renal a dosis altas ↑ Consumo de O ₂ miocárdico Riesgo de arritmias a dosis altas |
| Dobutamina | ↑ Contractilidad cardíaca Vasodilatador periférico | 1-10 µg/kg/min | — |
| Noradrenalina | Vasoconstricción potente Sin efectos significativos sobre la contractilidad cardíaca | 0,05-1,5 µg/kg/min | ↑ Presión arterial secundaria a ↑ resistencia vascular sistémica ↑ Poscarga del ventrículo izquierdo |
| Fenilefrina | Vasoconstricción potente | 0,5-2,0 µg/kg/min | Puede provocar hipertensión súbita ↑ Consumo de O ₂ |

Tabla 88.14 Vasodilatadores/reductores de la poscarga

| FÁRMACO | EFFECTO(S) | INTERVALO DE DOSIS | COMENTARIO(S) |
|-------------------------------|--|---|--|
| Nitroprusiato | Vasodilatador (principalmente arterial) | 0,5-4,0 µg/kg/min | Efecto rápido Riesgo de toxicidad por cianuro con el uso prolongado (>96 horas) |
| Nitroglicerina | Vasodilatador (principalmente venoso) | 1-20 µg/kg/min | Efecto rápido Riesgo de aumento de la presión intracranal |
| Prostaglandina E ₁ | Vasodilatador Mantiene abierto el conducto arterioso en el recién nacido con una cardiopatía congénita dependiente del conducto | 0,01-0,2 µg/kg/min | Puede dar lugar a hipotensión Riesgo de apnea |
| Milrinona | Aumenta la contractilidad cardíaca Mejora la función diástólica cardíaca Vasodilatación periférica | Dosis de carga de 50 µg/kg en 15 min 0,5-1 µg/kg/min | Inhibidor de la fosfodiesterasa: ralentiza la degradación del monofosfato de adenosina cíclico |

pueden provocar descompensación y precipitar una parada cardíaca como resultado del aumento de la poscarga y del trabajo adicional que imponen al miocardio. La combinación de fármacos inotrópicos y vasoactivos debe ajustarse a la fisiopatología de cada paciente en concreto. Es esencial reevaluar con frecuencia la situación cardiovascular del paciente.

En los pacientes con **shock obstrutivo**, la reposición de la volemia puede proporcionar algo de tiempo manteniendo el gasto cardíaco, pero debe solucionarse lo antes posible la etiología principal. Algunos ejemplos de intervenciones terapéuticas cruciales para salvar la vida de dichos pacientes son la pericardiocentesis para el derrame pericárdico, la pleurocentesis o la colocación de un tubo de tórax en caso de neumotórax, la trombectomía o la trombólisis en el tromboembolismo pulmonar y la instauración de una infusión de prostaglandinas en cardiopatías dependientes del conducto. A menudo hay un *fenómeno de «gota que colma el vaso»* asociado a algunas lesiones obstructivas, de modo que cantidades pequeñas adicionales de deplección del volumen intravascular pueden dar lugar a un deterioro rápido, incluyendo la parada cardíaca, si no se corrige la lesión obstructiva.

Independientemente de la etiología del *shock*, debe mantenerse escrupulosamente el estado metabólico (v. tabla 88.8). Las concentraciones de los electrolitos deben monitorizarse estrechamente y corregirse según las necesidades. La hipoglucemia es frecuente y debe tratarse con rapidez. Los recién nacidos y los lactantes en particular pueden presentar una alteración importante de la regulación de la glucosa junto con el *shock*. Las cifras de glucosa deben vigilarse sistemáticamente y tratarse según las necesidades, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad. La hipocalcemia, que puede contribuir a la disfunción miocárdica, debe tratarse con el objetivo de normalizar la concentración de calcio iónico. No hay pruebas de que las concentraciones de calcio supranormales supongan algún beneficio al miocardio, y, en realidad, la hipercalcemia puede asociarse a un aumento de la toxicidad miocárdica.

La función suprarrenal es otro aspecto de suma importancia en el *shock*, y la administración de hidrocortisona puede ser beneficiosa. Hasta un 50% de los pacientes en estado crítico pueden tener una insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa. Los pacientes con riesgo de insuficiencia suprarrenal son aquellos con hipoplasia suprarrenal congénita, anomalías del eje hipotalámico-hipofisario y un tratamiento reciente con corticoides (incluidos aquellos con asma, enfermedades reumáticas, neoplasias y enfermedad inflamatoria intestinal). Este tipo de niños están expuestos a un riesgo alto de disfunción suprarrenal y deberían tratarse con dosis de estrés de hidrocortisona. *Los corticoides también pueden considerarse en los pacientes en shock que no responden a la reposición de líquido y a las catecolaminas.* Aunque hay un subgrupo de pacientes pediátricos con *shock* séptico que se benefician del tratamiento con hidrocortisona, los datos pediátricos disponibles actualmente no demuestran una mejoría global de la supervivencia en los pacientes con *shock* tratados con hidrocortisona. Puede ser beneficioso determinar las concentraciones basales de cortisol antes de administrar los corticoides para que guíen el tratamiento, aunque esta estrategia sigue siendo controvertida.

Consideraciones para continuar el tratamiento

Después de la primera hora de tratamiento y de los intentos por revertir el *shock*, las terapias deben centrarse en criterios dirigidos hacia objetivos y llevarse a cabo en la unidad de cuidados intensivos (v. figs. 88.1 y 88.2, y tabla 88.8). Estos criterios clínicos de valoración sirven de marcadores globales de la perfusión orgánica y de la oxigenación. Los parámetros de laboratorio como la SvO_2 (o la saturación de oxígeno venoso central [ScvO_2]), la concentración sérica de lactato, el índice cardíaco y el valor de hemoglobina sirven de medidas complementarias del aporte de oxígeno tisular. La hemoglobina debería mantenerse generalmente por encima de 10 g/dl, la SvO_2 (o la ScvO_2) superior al 70% y el índice cardíaco en 3,3-6 l/min/m² para optimizar el aporte de oxígeno en la fase aguda del *shock*, aunque habría que señalar que rara vez se monitoriza el índice cardíaco en la clínica debido al uso limitado de catéteres de arteria pulmonar y a la falta de monitores de gasto cardíaco no invasivos fiables en los lactantes y los niños. La concentración sanguínea de lactato y el cálculo del exceso de bases a partir de los valores de la gasometría arterial son marcadores muy útiles de la idoneidad del aporte de oxígeno. Es importante señalar que estos parámetros tradicionales son indicadores del aporte y la utilización global de oxígeno, y que en la actualidad hay un uso creciente en las determinaciones de la oxigenación tisular local, como la espectroscopia de cuasi-infrarrojos del cerebro, el flanco o el abdomen.

El soporte respiratorio debe iniciarse cuando el cuadro clínico lo indique. Cuando el *shock* conduce a un SDRA que obligue a ventilación mecánica, se ha demostrado que las estrategias de protección pulmonar para mantener la presión de meseta por debajo de 30 cmH₂O y mantener el volumen corriente en 6 ml/kg mejoran la mortalidad en los pacientes adultos (v. cap. 89). Estos datos se extrapolan a los pacientes pediátricos por la ausencia de estudios

definitivos sobre este campo en esta población. Asimismo, una vez que se ha invertido el estado de *shock* inicial, la administración juiciosa de líquidos, la terapia de sustitución renal y eliminación de líquidos pueden ser de gran ayuda en los niños con anuria u oliguria y sobrecarga hídrica (v. cap. 550). Otras intervenciones son la corrección de la coagulopatía con plasma fresco congelado o crioprecipitados y las transfusiones de plaquetas en función de las necesidades, especialmente en presencia de una hemorragia activa.

Si el *shock* sigue siendo refractario, a pesar del máximo de intervenciones terapéuticas, podría estar indicado el soporte mecánico con **membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)** o un **dispositivo de asistencia ventricular (DAV)**. La ECMO puede salvar la vida del niño en los casos de *shock* refractario, independientemente de la etiología subyacente. Del mismo modo, un DAV puede estar indicado en el *shock* cardiogénico refractario en el contexto de una miocardiopatía o una cirugía cardíaca reciente. La anticoagulación sistémica, obligatoria cuando los pacientes se someten a soporte mecánico, puede resultar complicada, dada la coagulopatía significativa que a menudo se observa en el *shock* refractario, especialmente cuando la etiología de fondo es una sepsis. El soporte mecánico en el *shock* refractario supone la adopción de riesgos importantes, pero puede mejorar la supervivencia en poblaciones concretas de pacientes.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad en el *shock* séptico son bajas, hasta de un 3% en niños previamente sanos y del 6-9% en niños con enfermedades crónicas (comparado con el 25-30% en los adultos). La detección y el tratamiento precoces continúan mejorando la tasa de mortalidad en el *shock* pediátrico, pero tanto el *shock* como el SDMO siguen siendo una de las causas principales de mortalidad en los lactantes y los niños. El riesgo de muerte depende de una interacción compleja de factores, como la etiología subyacente, la presencia de enfermedades crónicas, la respuesta inmunitaria del huésped y el momento de la detección y del tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



El término *dificultad respiratoria* se emplea para señalar la presencia de signos y síntomas de un patrón respiratorio anormal. Habitualmente, un niño presenta dificultad respiratoria si manifiesta aleteo nasal, taquipnea, retracciones de la pared torácica, estridor, quejido, disnea y sibilancias. En conjunto, la magnitud de estos hallazgos se utiliza para juzgar la gravedad clínica. El aleteo nasal es inespecífico, pero el resto de los signos pueden ser de gran ayuda para localizar el foco de la patología (v. cap. 400). La *insuficiencia respiratoria* se define por la incapacidad de los pulmones para aportar el oxígeno suficiente (insuficiencia respiratoria hipoxica) o para eliminar el dióxido de carbono (insuficiencia ventilatoria) para satisfacer las demandas metabólicas. Por lo tanto, mientras que la dificultad respiratoria está determinada por una impresión clínica, el diagnóstico de insuficiencia respiratoria está indicado por la falta de idoneidad de la oxigenación, de la ventilación o de ambas. La dificultad respiratoria puede aparecer en pacientes sin una neumopatía asociada, y la insuficiencia respiratoria en ocasiones no se acompaña de dificultad respiratoria.

DIFICULTAD RESPIRATORIA

Una exploración física meticulosa es imprescindible para tratar a un niño con dificultad respiratoria. El *aleteo nasal*, aunque es inespecífico, es un signo muy importante de dificultad en los lactantes. Puede indicar malestar, dolor, fatiga o dificultad para respirar. El grado de *reactividad* es otro signo crucial. La letargia, el desinterés por el entorno y la debilidad del llanto son sugestivos de agotamiento, hipercapnia e insuficiencia respiratoria inminente. Las anomalías en la frecuencia y en la profundidad de la *respiración* pueden aparecer por causas pulmonares o extrapulmonares de dificultad respiratoria. En las enfermedades con disminución de la distensibilidad pulmonar, como la neumonía y el edema pulmonar, la respiración es característicamente rápida

Tabla 89.1 Signos de localización típicos para la patología pulmonar

| FOCO DE LA PATOLOGÍA | FRECUENCIA RESPIRATORIA | RETRACCIONES | RUIDOS AUDIBLES |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------|-----------------|
| Vías respiratorias extratorácicas | ↑ | ↑↑↑↑ | Estridor |
| Intratorácicas extrapulmonares | ↑ | ↑↑ | Sibilancias |
| Intratorácicas intrapulmonares | ↑↑ | ↑↑ | Sibilancias |
| Alveolointersticial | ↑↑↑ | ↑↑↑ | Quejido |

y superficial (disminución del volumen corriente). En las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, como el asma y la laringotraqueítis, la respiración es profunda, pero menos rápida. Las respiraciones rápidas y profundas, sin otros signos respiratorios, deberían alertar al médico sobre la posibilidad de causas no pulmonares o no torácicas de dificultad respiratoria, como la respuesta a la acidosis metabólica (p. ej., cetoacidosis diabética, acidosis tubular renal) o la estimulación del centro respiratorio (p. ej., encefalitis, ingestión de estimulantes del sistema nervioso central). Las **retracciones** de la pared torácica, supraesternales y subcostales, son manifestaciones de un aumento del esfuerzo respiratorio, de debilidad de la pared torácica o de ambas. El **estridor** inspiratorio indica obstrucción de las vías respiratorias por encima de su entrada en el tórax, mientras que las sibilancias respiratorias se deben a una obstrucción de las vías respiratorias a nivel intratorácico. El **quejido** suele escucharse sobre todo en enfermedades con disminución de la capacidad residual funcional (p. ej., neumonía, edema pulmonar) y obstrucción de las vías respiratorias distales (p. ej., bronquiolitis).

Enfermedad respiratoria que se manifiesta en forma de dificultad respiratoria

La exploración clínica es de suma importancia para determinar la localización de la patología (v. cap. 400). La obstrucción extratorácica de las vías respiratorias se produce en cualquier punto por encima de la entrada torácica. El estridor inspiratorio, las retracciones supraesternales y subcostales de la pared torácica, y la prolongación de la inspiración son las características distintivas de una obstrucción extratorácica de las vías respiratorias. Por el contrario, las características de la obstrucción intratorácica de las vías respiratorias son la prolongación de la espiración y las sibilancias respiratorias. Las manifestaciones típicas de la patología alveolointersticial son las respiraciones rápidas y superficiales, las retracciones de la pared torácica y el quejido. El origen de la patología y el diagnóstico diferencial se pueden establecer basándose en los signos y síntomas clínicos (**tablas 89.1 y 89.2**).

Dificultad respiratoria sin enfermedad respiratoria

Las causas más frecuentes de dificultad respiratoria son las enfermedades pulmonares, de las vías respiratorias y de la pared torácica, si bien otras afecciones en otros sistemas orgánicos pueden manifestarse en forma de dificultad respiratoria y conducir a un diagnóstico erróneo y a un tratamiento inadecuado (**tabla 89.3**). La dificultad respiratoria secundaria a insuficiencia cardíaca o a cetoacidosis diabética puede confundirse con el asma y tratarse incorrectamente con salbutamol, con lo que empeora el estado hemodinámico de la cetoacidosis. Una anamnesis y una exploración física meticulosa aportarán las pistas esenciales para evitar estos errores diagnósticos.

Enfermedad cardiovascular que se manifiesta en forma de dificultad respiratoria

Un niño con patología cardiovascular puede manifestar dificultad respiratoria por *disminución de la distensibilidad pulmonar o shock cardiogénico* (**tabla 89.4**). Las enfermedades que aumentan el flujo sanguíneo arterial pulmonar (p. ej., cortocircuitos de izquierda a derecha) o que incrementan la presión venosa pulmonar (p. ej., disfunción del ventrículo izquierdo por hipertensión o miocarditis, obstrucción en el retorno venoso pulmonar anómalo completo) provocan un aumento en la presión capilar pulmonar y la trasudación de líquido hacia el intersticio pulmonar y los alvéolos. El aumento del contenido de sangre y agua en los pulmones provoca una disminución de la distensibilidad pulmonar y determina la aparición de respiración rápida y superficial.

Es importante reconocer que el edema pulmonar intersticial puede no manifestarse solo como líquido alveolar, sino también como obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre. Las **sibilancias**, como un signo de insuficiencia cardíaca congestiva, son frecuentes en los lactantes y en los niños pequeños, y deben diagnosticarse. Los pacientes con lesiones cardíacas que provocan bajo gasto cardíaco se manifiestan a menudo con *shock*. Por

Tabla 89.2 Ejemplos de focos de lesiones que provocan insuficiencia respiratoria

| PULMÓN | BOMBA RESPIRATORIA |
|--|-------------------------------------|
| OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS CENTRALES | CAJA TORÁCICA |
| Atresia de coanas | Cifoescoliose |
| Hipertrofia de adenoides y amígdalas | Hernia diafragmática |
| Absceso retrofaríngeo/periamigdalino | Vólet costal |
| Laringomalacia | Eventración del diafragma |
| Epiglotitis | Displasia torácica asfixiante |
| Parálisis de cuerdas vocales | Síndrome de abdomen en ciruela pasa |
| Laringotraqueítis | Dermatomiositis |
| Estenosis subglótica | Distensión abdominal |
| Anillo vascular/cuasi estrangulación | Masa mediastínica |
| Masa mediastínica | Aspiración de cuerpo extraño |
| Aspiración de cuerpo extraño | Apnea obstructiva del sueño |
| OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS PERIFÉRICAS | TRONCO DEL ENCÉFALO |
| Asma | Malformación de Arnold-Chiari |
| Bronquiolitis | Síndrome de hipoventilación central |
| Aspiración de cuerpo extraño | Depresores del SNC |
| Neumonía por aspiración | Traumatismos |
| Fibrosis quística | Hipertensión intracranal |
| Déficit de α_1 -antitripsina | Infecciones del SNC |
| ENFERMEDAD ALVEOLINTERSTICIAL | MÉDULA ESPINAL |
| Neumonía lobular | Traumatismos |
| SDRA/enfermedad de la membrana hialina | Mielitis transversa |
| Neumonía intersticial | Atrofia muscular espinal |
| Neumonía por hidrocarburos | Poliomielitis |
| Hemorragia pulmonar/hemosiderosis | Tumores/abscesos |
| | Mielitis flácida aguda |
| | NEUROMUSCULAR |
| | Lesión del nervio frénico |
| | Traumatismos del parto |
| | Botulismo del lactante |
| | Síndrome de Guillain-Barré |
| | Distrofia muscular |
| | Miastenia gravis |
| | Intoxicación por organofosforados |

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SNC, sistema nervioso central.

ejemplo, las lesiones obstructivas de las cavidades cardíacas izquierdas y las miocardiopatías congénitas o adquiridas provocan hipoperfusión tisular y acidosis metabólica, así como dificultad respiratoria debido a la estimulación de los quimiorreceptores y los barorreceptores. La probabilidad de que una enfermedad cardiovascular concreta se manifieste en forma de dificultad respiratoria depende de la edad de presentación (**tabla 89.5**).

Enfermedades neurológicas que se manifiestan en forma de dificultad respiratoria

La disfunción del sistema nervioso central (SNC) puede dar lugar a alteraciones en los patrones respiratorios y manifestarse en forma de dificultad respiratoria. El aumento de la presión intracranal (PIC) puede manifestarse en forma de dificultad respiratoria. La elevación precoz en la PIC estimula los

| Tabla 89.3 Causas extrapulmonares de dificultad respiratoria | | |
|---|--|--|
| SISTEMA | EJEMPLO(S) | MECANISMO(S) |
| Cardiovascular | Cortocircuito de izquierda a derecha Insuficiencia cardíaca congestiva Shock cardiogénico | ↑ Contenido pulmonar de sangre/agua Acidosis metabólica Estimulación de barorreceptores |
| Nervioso central | Aumento de la presión intracranal Encefalitis Edema pulmonar neurogénico Encefalopatía tóxica | Estimulación de los centros respiratorios del tronco del encéfalo |
| Metabólico | Cetoacidosis diabética Acidemia orgánica Hiperamonemia | Estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos |
| Renal | Acidosis tubular renal Hipertensión | Estimulación de los quimiorreceptores centrales y periféricos Disfunción del ventrículo izquierdo → aumento del contenido pulmonar de sangre/agua |
| Sepsis | Síndrome del shock tóxico Meningococcemia | Estimulación de los centros respiratorios por citocinas Estimulación de barorreceptores por el shock Acidosis metabólica |

| Tabla 89.4 Patología cardiovascular manifestada en forma de dificultad respiratoria | |
|--|---|
| I. | Disminución de la distensibilidad pulmonar |
| A. | Cortocircuitos de izquierda a derecha |
| 1. | Comunicación interventricular, comunicación interauricular, conducto arterioso permeable, canal auriculoventricular, tronco arterioso |
| 2. | Fistula arteriovenosa cerebral o hepática |
| B. | Insuficiencia ventricular |
| 1. | Lesiones obstrutivas de cavidades cardíacas izquierdas |
| a. | Estenosis aórtica |
| b. | Coartación de aorta |
| c. | Estenosis mitral |
| d. | Cayado aórtico interrumpido |
| e. | Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico |
| 2. | Infarto de miocardio |
| a. | Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar |
| 3. | Hipertensión |
| a. | Glomerulonefritis aguda |
| 4. | Inflamatoria/infecciosa |
| a. | Miocarditis |
| b. | Derrame pericárdico |
| 5. | Idiopática |
| a. | Miocardiopatía dilatada |
| b. | Miocardiopatía obstrutiva hipertrófica |
| C. | Obstrucción venosa pulmonar |
| 1. | Retorno venoso pulmonar anómalo total con obstrucción |
| 2. | Cor triatriatum |
| II. | Shock que provoca acidosis metabólica |
| A. | Lesiones obstrutivas de cavidades cardíacas izquierdas |
| B. | Insuficiencia ventricular aguda |
| 1. | Miocarditis, infarto de miocardio |

| Tabla 89.5 Cronología típica de la presentación de la cardiopatía en los niños | | |
|---|--|--|
| EDAD | MECANISMO | ENFERMEDAD |
| Recién nacidos (1-10 días) | ↑ Diferencia de presión arteriovenosa Cierre del conducto | Fístula arteriovenosa (cerebro, hígado) Lesiones de ventrículo único u obstrucción grave de la salida del infundíbulo ventricular Transposición de grandes vasos |
| | Flujos sanguíneos sistémico y pulmonar independientes Obstrucción venosa pulmonar | Retorno venoso pulmonar anómalo total (RVPAT) |
| Lactantes pequeños (1-6 meses) | ↓ Resistencia vascular pulmonar ↓ Presión de la arteria pulmonar | Cortocircuito de izquierda a derecha Arteria coronaria izquierda anómala hacia la arteria pulmonar |
| Cualquier edad | Trastornos del ritmo Infección Miocitos cardíacos anómalos Exceso de poscarga | Taquiarritmias o bradiarritmias Miocarditis, pericarditis Miocardiopatía Hipertensión |

centros respiratorios, aumentando la frecuencia (**taquipnea**) y la profundidad (**hiperpeea**) de la respiración. El descenso resultante de la presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) y la elevación del pH del líquido cefalorraquídeo (LCR) provocan vasoconstricción cerebral y mejoría de la hipertensión intracranal. Los patrones respiratorios estereotipados se asocian a disfunción a varios niveles cerebrales. Las lesiones mesencefálicas y hemisféricas cerebrales dan lugar a hiperpnea y taquipnea. En dichas situaciones, las mediciones de la gasometría arterial (GA) muestran típicamente alcalosis respiratoria sin hipoxemia. La patología que afecta al puente y al bulbo raquídeo se manifiesta en forma de patrones respiratorios irregulares, como **respiración apnéustica** (inspiración prolongada con períodos de espiración breves), **respiración de Cheyne-Stokes** (periodos alternantes de respiración rápida y lenta) y respiración ineficaz e irregular o apnea (**tabla 89.6**). Junto con los cambios respiratorios puede haber otras manifestaciones de disfunción del SNC y del aumento de la PIC, como signos neurológicos focales, cambios pupilares, hipertensión y bradicardia (v. cap. 85). En ocasiones, una disfunción grave del SNC puede dar lugar a **edema pulmonar neurogénico** y dificultad respiratoria, que puede deberse a una descarga simpática excesiva, con la consiguiente elevación en la presión hidrostática venosa pulmonar y de la permeabilidad capilar pulmonar. La **hiperventilación neurogénica central** se observa de forma característica en la afectación del SNC por enfermedades como defectos en el ciclo de la urea y la encefalitis. La **bradicardia** y la **apnea** pueden deberse a fármacos depresores del SNC, intoxicaciones, hipoxia prolongada, traumatismos o infecciones (v. **tabla 89.2**).

Trastornos tóxicos y metabólicos que se manifiestan en forma de dificultad respiratoria

La estimulación directa de los centros respiratorios, con la alcalosis resultante, se observa en ciertas intoxicaciones por salicilatos y la teofilina. Del mismo modo, la intoxicación con estimulantes del SNC, como la cocaína y las anfetaminas, puede manifestarse con un aumento de las respiraciones. La presencia de toxinas endógenas y exógenas, como las acidemias orgánicas, la ingestión de metanol o etilenglicol y los estados finales del salicilismo, provocan acidosis metabólica e hiperventilación compensadora, que pueden manifestarse en forma de dificultad respiratoria. Las GA muestran un descenso del pH e hipercapnia compensadora con una oxigenación normal. Por otra parte, los trastornos metabólicos que provocan hiperamonemia dan lugar a alcalosis respiratoria (disminución de la PaCO_2 con aumento del pH), ya que el amoníaco estimula los centros respiratorios. La intoxicación por monóxido de carbono y cianuro o la metahemoglobinemias pueden producir dificultad respiratoria.

Otros cuadros extrapulmonares que se manifiestan en forma de dificultad respiratoria

La **sepsis** y el **shock séptico** pueden causar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con estimulación de los barorreceptores por la hipovolemia, estimulación de los centros respiratorios por las citocinas

Tabla 89.6 Patrones respiratorios en la patología neurológica

| LESIÓN | PATRÓN* | COMENTARIOS |
|-------------------------|---------|--|
| Normal | | V _t variable con pausas respiratorias y suspiros normales |
| Corteza | | Hiperpnea y taquipnea |
| Mesencéfalo | | Respiración de Cheyne-Stokes: incremento y decremento gradual del V _t |
| Puente | | Respiración apnéustica: inspiración prolongada seguida de espiración prolongada |
| Bulbo raquídeo y puente | | Respiración de Biot: respiraciones rápidas e irregulares con pausas |

*Volumen pulmonar frente al tiempo.

V_t, volumen corriente.

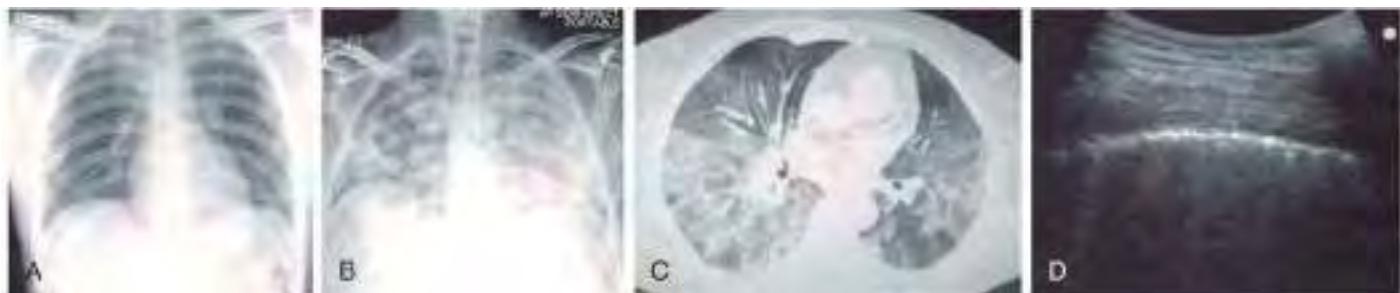


Fig. 89.1 Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). **A**, Radiografía de tórax normal. **B**, Radiografía de tórax que muestra infiltrados alveolares bilaterales compatibles con un SDRA. **C**, TC de tórax que demuestra neumonitis bilateral y consolidación con broncogramas aéreos compatibles con un SDRA. **D**, Ecografía pulmonar que pone de relieve una línea pleural homogénea, ausencia de líneas A horizontales y presencia de líneas B verticales sugeritivas de SDRA. (Modificada de MacSweeney R, McAuley DF: Acute respiratory distress syndrome, Lancet 388:2416–2430, 2016, Fig. 3.)

y acidosis láctica. Otras causas indirectas de lesión pulmonar son procesos inflamatorios sistémicos, traumatismos, lesiones pulmonares agudas asociadas a transfusión y pancreatitis. Del mismo modo, las nefropatías pueden manifestarse en forma de dificultad respiratoria al provocar acidosis metabólica (p. ej., acidosis tubular renal o insuficiencia renal) o fallo del ventrículo izquierdo por hipertensión y sobrecarga de líquido.

INSUFICIENCIA RESPIATORIA

La insuficiencia respiratoria se produce cuando la oxigenación y la ventilación son insuficientes para satisfacer las demandas metabólicas del organismo. Puede deberse a una anomalía: 1) en el pulmón y las vías respiratorias; 2) en la pared torácica y en los músculos de la respiración, o 3) en los quimiorreceptores centrales y periféricos. Las manifestaciones clínicas dependen en gran medida del origen de la patología. Aunque tradicionalmente se ha definido la insuficiencia respiratoria como una disfunción que provoca una presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂) menor de 60 mmHg respirando aire ambiente y una PaCO₂ mayor de 50 mmHg que ocasiona acidosis, el estado general del paciente, el esfuerzo respiratorio y el potencial de agotamiento inminente son indicadores más importantes que los valores de la GA.

Antiguamente se usaba la definición del SDRA de Berlín para describir a los pacientes pediátricos con SDRA, incluso a pesar de la diferente fisiopatología entre niños y adultos. La definición pediátrica actual difiere en los hallazgos de las imágenes torácicas, la definición de la oxigenación, la consideración de la ventilación mecánica invasiva y no invasiva, y la consideración de poblaciones especiales (tabla 89.7 y fig. 89.1).

Fisiopatología

La insuficiencia respiratoria puede dividirse en insuficiencia respiratoria *hipoxíca* (fracaso de la oxigenación) e insuficiencia respiratoria *hipercápica* (fracaso de la ventilación). La sangre venosa sistémica (arterial pulmonar) se arterializa después de equilibrarse con el gas alveolar en los capilares pulmonares y se transporta de vuelta al corazón por las venas pulmonares. La GA está influida por la composición del gas inspirado, la eficacia de la ventilación alveolar, la perfusión capilar pulmonar y la difusión a través de la membrana alveocapilar. Una anomalía en cualquiera de estos pasos puede provocar insuficiencia respiratoria. La **insuficiencia respiratoria hipoxíca** puede deberse al cortocircuito intrapulmonar, a la mezcla venosa o a la difusión insuficiente de oxígeno desde los alvéolos hasta los capilares pulmonares. Esta fisiología se debe a la obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre, a un aumento de la barrera a la difusión (p. ej., edema intersticial, fibrosis) o a procesos en los que los alvéolos se colapsan o se llenan de líquido (p. ej., SDRA, neumonía, atelectasias o edema pulmonar). En la mayoría de los casos, la insuficiencia respiratoria hipoxíca se asocia a una disminución de la capacidad residual funcional y puede tratarse mediante maniobras de reclutamiento del volumen pulmonar con ventilación a presión positiva. La **insuficiencia respiratoria hipercápica** se debe a una disminución de la ventilación por minuto (es decir, volumen corriente multiplicado por la frecuencia respiratoria). Esta fisiología puede deberse a trastornos centrales del impulso respiratorio, aumento del espacio muerto o a enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. La *insuficiencia respiratoria hipoxíca y la hipercápica pueden coexistir en forma de una insuficiencia combinada de la oxigenación y la ventilación*.

Tabla 89.7

Definición del síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica (SDRAP)

| DEFINICIÓN DE BERLÍN | | SDRAP | | | | | | |
|--|---|--|--|----------|--|-------|--|--|
| Edad | Adultos y niños | Descarta a los pacientes con neumopatía perinatal | | | | | | |
| Cronología | En la primera semana de una agresión clínica conocida o síntomas respiratorios nuevos o agravados | En la primera semana de una agresión clínica conocida | | | | | | |
| Origen del edema | Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquido. Se necesita una valoración objetiva (p. ej., ecocardiografía) para descartar edema hidrostático, incluso si no existen factores de riesgo | Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquido | | | | | | |
| Modalidades de imagen torácicas ^a | Opacidades bilaterales no explicadas del todo por derrames, colapso de un pulmón o un lóbulo, o por nódulos. (Se han proporcionado casos clínicos y radiografías de tórax ilustrativas) | Hallazgos en las imágenes de tórax de infiltrados nuevos compatibles con patología parenquimatosa pulmonar aguda | | | | | | |
| Oxigenación ^b | <table border="0"> <tr> <td>Leve</td><td>200 mm Hg < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mm Hg con PEEP, o CPAP ≥ 5 cm H₂O^c</td> </tr> <tr> <td>Moderada</td><td>100 mm Hg < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mm Hg con PEEP ≥ 5 cmH₂O</td> </tr> <tr> <td>Grave</td><td>PaO₂/FiO₂ < 100 mm Hg con PEEP ≥ 5 cmH₂O</td> </tr> </table> | Leve | 200 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg con PEEP, o CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ^c | Moderada | 100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mm Hg con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O | Grave | PaO ₂ /FiO ₂ < 100 mm Hg con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O | Ventilación mecánica no invasiva: SDRAP (sin estratificación de la gravedad) Ventilación bifásica con mascarilla facial completa o CPAP > 5 cmH ₂ O ^e Cociente PF < 300 Cociente SF < 264 ^d Ventilación mecánica invasiva: ^f Leve: 4 < OI < 8, o 5 < OSI < 7,5 ^d Moderada: 8 < OI < 16, o 7,5 < OSI < 12,3 ^d Grave: OI > 16, u OSI > 12,3 ^d |
| Leve | 200 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg con PEEP, o CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ^c | | | | | | | |
| Moderada | 100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mm Hg con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O | | | | | | | |
| Grave | PaO ₂ /FiO ₂ < 100 mm Hg con PEEP ≥ 5 cmH ₂ O | | | | | | | |

Aparte de lo anterior, el Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group añadió una serie de definiciones para poblaciones especiales, incluyendo la cardiopatía cianótica, la neumopatía crónica y la función del ventrículo izquierdo.

^aRadiografía de tórax o TC solamente en los criterios de Berlín.

^bSi la altitud es mayor de 1.000 metros, el factor de corrección debe calcularse del modo siguiente: PaO₂/FiO₂ × presión barométrica/760.

^cPuede suministrarse de forma no invasiva en el grupo con síndrome de dificultad respiratoria aguda leve.

^dUsar la métrica basada en la PaO₂ cuando esté disponible. Si no se dispone de PaO₂, destetar la FiO₂ para mantener una SpO₂ menor del 97% para calcular el OSI o el cociente SF.

^eEn pacientes no intubados tratados con oxígeno suplementario o modos nasales de ventilación no invasiva, consultese más adelante en «Criterios de riesgo».

^fLos grupos de gravedad del SDRA estratificados por el OI o el OSI no deben aplicarse a los niños con neumopatía crónica que reciben normalmente una ventilación mecánica invasiva o en niños con cardiopatía cianótica.

CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; FiO₂, fracción de oxígeno inspirado; PaO₂, presión parcial de oxígeno arterial; PEEP, presión teleespiratoria positiva; OI, índice de oxigenación; OSI, índice de saturación de oxígeno.

Adaptada de Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group, Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference, *Pediatr Crit Care Med* 16:428–439, 2015.

Desequilibrio del cociente ventilación-perfusión

Para que se produzca el intercambio de O₂ y CO₂, el gas alveolar debe exponerse a la sangre en los capilares pulmonares. Tanto la ventilación como la perfusión son menores en las áreas no dependientes del pulmón y mayores en las áreas dependientes. La diferencia en la perfusión (Q) es mayor que la diferencia en la ventilación (V). Una perfusión superior a la ventilación da lugar a una «arterialización» incompleta de la sangre venosa sistémica (arterial pulmonar) y se denomina **mezcla venosa**. La perfusión de áreas no ventiladas se denomina **cortocircuito intrapulmonar** de la sangre venosa sistémica a la circulación arterial sistémica. Por el contrario, una ventilación superior a la perfusión se desperdicia; esto es, no contribuye al intercambio gaseoso y se denomina **ventilación del espacio muerto**. El espacio muerto contribuye a que una mayor cantidad de gas atmosférico (que no ha participado en el intercambio gaseoso y cuya concentración de CO₂ es despreciable) sea devuelta a la atmósfera durante la espiración. El espacio muerto respiratorio se divide en espacio muerto anatómico y espacio muerto alveolar. El **espacio muerto anatómico** engloba a las vías respiratorias de conducción desde la nasofaringe hasta los bronquiolos terminales, finaliza en los alvéolos y no tiene contacto con el lecho capilar pulmonar. El **espacio muerto alveolar** hace mención a las áreas del pulmón donde los alvéolos están ventilados pero no perfundidos. En condiciones normales, esta fisiología sucede en la zona I de West, donde la presión alveolar es mayor que la presión capilar pulmonar. En condiciones clínicas, esta fisiología puede deberse a hiperinsuflación dinámica, valores altos de presión teleespiratoria positiva (PEEP) o a un volumen corriente alto en los pacientes ventilados. Además, el espacio muerto alveolar puede deberse a una disminución de la perfusión de la arteria pulmonar por una embolia pulmonar o a una disminución del gasto cardíaco y a hipovolemia. El resultado final es un descenso en el CO₂ espirado mixto (PECO₂) y un aumento en el gradiente PaCO₂-PECO₂. La fracción de volumen corriente que ocupa el espacio muerto (Vd/Vt) se calcula del modo siguiente:

$$\text{Vd} / \text{Vt} = (\text{PaCO}_2 - \text{PECO}_2) / \text{PaCO}_2$$

El cociente Vd/Vt normal es aproximadamente de 0,33. La mezcla venosa y el cortocircuito intrapulmonar afectan predominantemente a la oxigenación, dando lugar a un gradiente de oxígeno alveolar (PAO₂) con respecto a la PaO₂ (A-aO₂) sin elevación de la PaCO₂. Esta fisiología se debe a la mayor ventilación de las áreas perfundidas, la cual es suficiente para normalizar la PaCO₂, pero no la PaO₂, debido a sus respectivas curvas de disociación. La relación relativamente lineal de la disociación de la hemoglobina y el CO₂ permite promediar la PCO₂ capilar (PcCO₂) desde las áreas hiperventiladas e hipovenosas. Como la asociación entre la tensión de oxígeno y la saturación de la hemoglobina alcanza un valor de meseta con PaO₂ crecientes, la disminución de saturación de O₂ de la hemoglobina en las áreas mal ventiladas no puede compensarse por las áreas bien ventiladas, en las que la saturación de O₂ de la hemoglobina ha alcanzado prácticamente su máximo. Esta fisiología provoca una disminución de la saturación de oxihemoglobina arterial (SaO₂) y la PaO₂. La elevación de la PaCO₂ en tales situaciones es indicativa de una hipovenosa alveolar acompañante. Algunos ejemplos de enfermedades que dan lugar a mezcla venosa son el asma y la neumonía por aspiración, y las del cortocircuito intrapulmonar son la neumonía lobular y el SDRA.

Difusión

Incluso si la ventilación y la perfusión están acopladas, el intercambio gaseoso requiere la difusión a través del espacio intersticial entre los alvéolos y los capilares pulmonares. En condiciones normales, hay tiempo suficiente para que la sangre capilar pulmonar se equilibre con el gas alveolar a través del espacio intersticial. La difusión se deteriora cuando el espacio intersticial está lleno de células inflamatorias o líquido. Como la capacidad de difusión del CO₂ es 20 veces mayor que la del O₂, los defectos de difusión se manifiestan en forma de hipoxemia, en lugar de hacerlo como hipercapnia. Incluso con la administración de oxígeno al 100%, la PAO₂ aumenta hasta cerca de 660 mmHg desde 100 mmHg a nivel del mar, y el gradiente de concentración para la difusión del O₂ aumenta solamente 6,6 veces. Por tanto, con defectos

de difusión, se establecerá una hipoxemia letal antes de que se produzca una retención clínicamente significativa de CO₂. De hecho, en dichas situaciones la PaCO₂ suele estar disminuida debido a la hiperventilación que acompaña a la hipoxemia. La presencia de hipercapnia en enfermedades que alteran la difusión es un signo de hipovenitalación alveolar secundaria a obstrucción de las vías respiratorias, agotamiento o depresión del SNC. Algunos ejemplos de enfermedades que alteran la difusión son la neumonía intersticial, el SDRA, la esclerodermia y la linfangiectasia pulmonar.

MONITORIZACIÓN DEL NIÑO CON DIFICULTAD E INSUFICIENCIA RESPIRATORIAS

Exploración clínica

No hay que insistir en el hecho de que la observación clínica es el componente más importante de la monitorización. La presencia y la magnitud de los signos clínicos anormales, su progresión en el tiempo y su relación temporal con las intervenciones terapéuticas sirven de guía para el diagnóstico y el tratamiento (v. cap. 400). El niño con dificultad o insuficiencia respiratoria se debe mantener en la posición más cómoda y en el entorno menos agresivo posible.

La **pulsioximetría** es la técnica usada más frecuentemente para monitorear la oxigenación. Es no invasiva y segura, y constituye la modalidad de monitorización de referencia a pie de cama de los niños durante los traslados, la sedación para cualquier procedimiento, durante la cirugía y en las enfermedades críticas. Mide indirectamente la saturación de O₂ de la hemoglobina, distinguiendo la oxihemoglobina de la hemoglobina desoxigenada, gracias a sus absorciones de luz respectivas a longitudes de onda de 660 nm (luz roja) y 940 nm (infrarrojos). Se necesita una circulación pulsátil para detectar la sangre oxigenada que entra en el lecho capilar. El porcentaje de oxihemoglobina arterial se indica como la SaO₂; sin embargo, la descripción correcta es la *saturación de la oxihemoglobina medida mediante pulsioximetría (SpO₂)*. Esta puntualización es necesaria, ya que la SpO₂ no siempre refleja la SaO₂. Es importante estar familiarizado con la curva de disociación de la oxihemoglobina (v. cap. 400) para calcular la PaO₂ a una saturación de oxihemoglobina concreta. Debido a la configuración de la curva de disociación de la oxihemoglobina, los cambios en la PaO₂ por encima de 70 mmHg no se identifican fácilmente mediante pulsioximetría. Además, para un mismo valor de PaO₂ puede haber un cambio significativo en la SpO₂ con un valor de pH sanguíneo diferente. En la mayoría de las situaciones, una SpO₂ mayor del 95% es una meta razonable, especialmente en situaciones de urgencia. En algunos estudios de SDRA, la saturación recomendada es del 94-96% para evitar la toxicidad del oxígeno. Hay algunas excepciones, como los pacientes con lesiones cardíacas de ventrículo único en los que las circulaciones pulmonar y sistémica estén recibiendo flujo sanguíneo desde el mismo ventrículo (p. ej., después de un procedimiento de Norwood para un síndrome de corazón izquierdo hipoplásico) o con cortocircuitos de izquierda a derecha grandes (p. ej., comunicación interventricular [CIV], conducto arterioso permeable). En estas situaciones fisiopatológicas es deseable un valor de SpO₂ menor para evitar un flujo sanguíneo excesivo hacia los pulmones y el desarrollo consiguiente de edema pulmonar por los efectos vasodilatadores pulmonares del oxígeno, y en el paciente con un ventrículo único, desviando el flujo sanguíneo de la circulación sistémica. Como el pulsioxímetro reconoce todos los tipos de hemoglobina, ya sea oxihemoglobina o hemoglobina desoxigenada, proporciona una información imprecisa en presencia de carboxihemoglobina o metahemoglobina. La saturación de oxígeno se sobrevalora en la intoxicación por monóxido de carbono, ya que la **carboxihemoglobina** absorbe la luz en la misma longitud de onda (roja) que la oxihemoglobina. La **metahemoglobina** absorbe la luz en las longitudes de onda oxigenada y desoxigenada, lo que puede condicionar una sobrevaloración o una infravaloración de la saturación de oxígeno. Los datos sugieren que las concentraciones de metahemoglobina crecientes tienden a llevar la SpO₂ hacia el 85%, con independencia del porcentaje real de oxihemoglobina. A concentraciones menores de metahemoglobina, la lectura de la pulsioximetría es falsamente baja, mientras que las concentraciones altas dan lugar a lecturas falsamente elevadas. Los pulsioxímetros modernos tienen la capacidad de distinguir las dishemoglobinemias y de prevenir las lecturas falsas, aunque su uso aún no se ha generalizado. Hay que recordar que puede haber valores peligrosos de hipercapnia en pacientes con insuficiencia ventilatoria, que tienen un valor de SpO₂ satisfactorio si reciben oxígeno complementario. La pulsioximetría no debería ser el único método de monitorización en los pacientes con insuficiencia ventilatoria primaria, como la debilidad neuromuscular y la depresión del SNC. Tampoco es fiable en los pacientes con hipoperfusión o un flujo pulsátil débil hacia las extremidades. A pesar de dichas limitaciones, la pulsioximetría es un medio no invasivo, eficaz y de fácil aplicación para evaluar el porcentaje de oxihemoglobina en la mayoría de los pacientes.

La **capnografía volumétrica** (medición del CO₂ teleespiratorio [PetCO₂]) es de gran ayuda para determinar de manera no invasiva la eficacia de la ventilación y la circulación pulmonar. La PetCO₂ se puede usar para establecer la fracción del espacio muerto alveolar y se calcula de la forma siguiente: [PaCO₂ - PetCO₂]/PaCO₂. Los cambios en la fracción del espacio muerto alveolar suelen guardar una buena relación con los cambios en el gradiente de la PaCO₂ y la PetCO₂ (PaCO₂ - PetCO₂). De este modo, se puede usar un cambio en la PaCO₂ - PetCO₂ como el índice de los cambios en el espacio muerto alveolar. Este gradiente es menor en los niños pequeños que en los adultos y suele ser menor de 3 mm Hg. Las enfermedades que dan lugar a un aumento del espacio muerto alveolar (p. ej., hiperinsuflación dinámica) o un descenso del flujo sanguíneo pulmonar (p. ej., embolia pulmonar, gasto cardíaco bajo) conducen a una disminución del valor de PetCO₂ y a un aumento de la PaCO₂ - PetCO₂ solo pueden sobrevalorar la idoneidad de la ventilación.

Anomalías de la gasometría

Los datos de la gasometría arterial son de gran ayuda para el diagnóstico, la monitorización y el tratamiento de un niño con dificultad e insuficiencia respiratoria. Dadas las dificultades técnicas que entraña la obtención de una muestra arterial en los niños, suele obtenerse una muestra de **gasometría capilar (GMC)** en las situaciones urgentes. Una muestra de GMC «arterializada» adecuadamente obtenida calentando el dedo y dejando que fluya libremente la sangre sería aceptable. Es preciso procesar la muestra sin demoras. La GMC proporciona una buena estimación de la PaCO₂ y del pH arterial, pero menos de la PaO₂. Cuando los pacientes necesitan monitorización principalmente de su ventilación (especialmente aquellos cuya oxigenación está monitorizándose mediante pulsioximetría), una *muestra de sangre venosa* proporciona una estimación fiable del pH arterial y de los valores de PaCO₂, siempre y cuando la perfusión tisular sea razonablemente adecuada. La PCO₂ venosa (PvCO₂) es aproximadamente 6 mmHg mayor y el pH es aproximadamente 0,03 menor que los valores arteriales. La PvO₂ guarda una correlación escasa con la PaO₂. La saturación de oxígeno venosa mixta obtenida a partir de un catéter venoso central en la aurícula derecha constituye un marcador excelente del equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno. En pacientes con un contenido de O₂ arterial y un consumo de O₂ constantes, la saturación de O₂ venosa mixta ofrece una información sumamente valiosa acerca del gasto cardíaco.

El análisis de la gasometría no solo tiene importancia para dirimir la idoneidad de la oxigenación y la ventilación, sino también para determinar el origen de la patología respiratoria y planificar el tratamiento (v. cap. 400). En breves palabras, en presencia de una hipovenitalación alveolar pura (p. ej., obstrucción de las vías respiratorias por encima de la carina, disminución de la respuesta al CO₂, debilidad neuromuscular), la gasometría mostrará acidosis respiratoria con una PCO₂ elevada, pero una oxigenación relativamente conservada. El desequilibrio V/Q (obstrucción de las vías respiratorias periféricas, bronconeumonía) se reflejará en una hipoxia creciente y cifras variables de PCO₂ (bajas, normales o altas), en función de la gravedad de la enfermedad. Los cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda y los defectos de la difusión (enfermedades alveolo-intersticiales, como el edema pulmonar y el SDRA) se asociarán a un gradiente A-aO₂ amplio y a hipoxia, con una conservación relativa de la eliminación del CO₂ a menos que exista simultáneamente fatiga o depresión del SNC.

Anomalías acidobásicas

Resulta crucial analizar la magnitud y la idoneidad de los cambios en el pH, la PCO₂ y la concentración de bicarbonato ([HCO₃⁻]), ya que aportan datos útiles sobre la fisiopatología subyacente y la presencia de más de un trastorno. Para hacerlo, es de gran ayuda asumir valores de referencia de pH 7,40, PCO₂ 40 mmHg y [HCO₃⁻] 24 mEq/l. Los recién nacidos tienen un umbral más bajo para el bicarbonato y, por tanto, tienen unos valores de referencia ligeramente diferentes, de pH 7,38, PCO₂ 35 mmHg y [HCO₃⁻] 20 mEq/l.

Acidosis metabólica con compensación respiratoria

Los pacientes con acidosis metabólica tienen un pH bajo secundario a la disminución de [HCO₃⁻] sérica. La estimulación de los quimiorreceptores da lugar a hiperventilación y compensación respiratoria, que se puede manifestar clínicamente en forma de dificultad respiratoria. La compensación normal no corrige por completo el pH, sino que más bien minimiza el cambio en el pH que ocurriría sin compensación. La idoneidad de la compensación respiratoria se juzga por la magnitud del descenso en la PaCO₂ en respuesta al descenso del [HCO₃⁻] o del pH. Una compensación normal para la acidosis metabólica da lugar a una disminución de la PaCO₂ de 1,2 mmHg por cada mEq/l de descenso del [HCO₃⁻]. El método usado con

más frecuencia para analizar la idoneidad de la compensación respiratoria es la fórmula de Winter:

$$\text{PaCO}_2 = ([\text{HCO}_3^-] \times 1,5) + 8 \pm 2$$

Un método rápido consiste en mirar los dos últimos dígitos del pH (siempre que no esté por debajo de 7,10), que deberían estar a no más de 2 mmHg de PCO₂. Por ejemplo, un pH de 7,27, una PCO₂ de 26 mmHg, y un [HCO₃⁻] de 12 mEq/l representan una acidosis metabólica con una respuesta compensadora respiratoria normal. Por otra parte, un pH de 7,15, una PCO₂ de 30 mmHg y un [HCO₃⁻] de 10 mEq/l representan una acidosis metabólica sin una compensación respiratoria adecuada. Los motivos para una compensación inadecuada son la disminución de la respuesta al CO₂ (p. ej., intoxicación por opiáceos, edema cerebral), las anomalías en los pulmones y las vías respiratorias, y la debilidad neuromuscular. Un descenso en la PaCO₂ mayor del que cabría esperar en una respuesta compensadora normal a la acidosis metabólica indica un trastorno mixto. Por ejemplo, un pH de 7,20, una PCO₂ de 15 mmHg y un [HCO₃⁻] de 7,5 mEq/l representan una acidosis metabólica con una alcalosis respiratoria simultánea, ya que el descenso de la PCO₂ es mayor del que cabría esperar en una compensación normal. A menudo se observa una acidosis metabólica junto a una alcalosis respiratoria en procesos graves como el shock cardiogénico (p. ej., ansiedad, estimulación de los barorreceptores), la sepsis o los estados metabólicos tóxicos (p. ej., salicilatos, acidemia orgánica).

Acidosis respiratoria con compensación metabólica

Los pacientes con acidosis respiratoria tienen un pH bajo secundario a la elevación de la PaCO₂. Un aumento agudo en la PCO₂ de 10 mmHg da lugar a un descenso del pH de 0,08. Así pues, un niño con un estatus asmático grave y una PaCO₂ de 60 mmHg tendrá un pH sanguíneo de alrededor de 7,24. Una PaCO₂ elevada crónicamente (más de 3-5 días) se acompaña de compensación renal y un aumento en el [HCO₃⁻] sérico, que limita el descenso del pH a 0,03 por cada 10 mmHg de ascenso en la PaCO₂. Así pues, un lactante con displasia broncopulmonar con una PaCO₂ basal de 60 mmHg tendrá un pH de alrededor de 7,34. Estos datos facilitan la diferenciación entre cambios agudos y crónicos de la PaCO₂. Además, para un valor concreto de retención de CO₂, un descenso del pH mayor del esperado es indicativo de acidosis metabólica simultánea, y un descenso del pH menor del esperado se debe a alcalosis metabólica acompañante.

Valoración de los defectos de oxigenación y ventilación

Se han propuesto los siguientes indicadores para el tratamiento estandarizado, el seguimiento del progreso clínico y la determinación del pronóstico de los pacientes con defectos en la oxigenación o la ventilación, cada uno con sus ventajas y sus desventajas:

El **gradiente A-a O₂** se calcula mediante la resta PAO₂ – PaO₂. Para que la comparación sea válida, ambos valores deben obtenerse al mismo tiempo y con la misma fracción inspirada de oxígeno (FiO₂).

El **cociente PaO₂/FiO₂ (P/F)** se calcula dividiendo la PaO₂ entre la FiO₂. En la insuficiencia respiratoria hipoxica, un valor de PaO₂/FiO₂ menor de 300 mmHg es compatible con una lesión pulmonar aguda, y un valor menor de 200 mmHg es compatible con un SDRA. Aunque la intención es medir el desequilibrio del cociente V/Q, el cortocircuito intrapulmonar y el defecto de difusión, el estado de hipovenilación alveolar podría tener un impacto significativo sobre el cociente PaO₂/FiO₂.

El **cociente SpO₂/FiO₂** es un sustituto de la oxigenación cuando no se dispone de la PaO₂. Se calcula dividiendo la saturación de la pulsioximetría por la FiO₂. Los cocientes P/F de 200 y 300 mmHg se correlacionan aproximadamente con los cocientes S/F de 235 y 315, respectivamente. Esta relación es más válida para valores de SpO₂ entre el 80-97%.

El **cociente PaO₂/PAO₂** se calcula dividiendo la PaO₂ entre la PAO₂. El nivel de ventilación alveolar queda representado en el cálculo de la PAO₂. Por tanto, el cociente PaO₂/PAO₂ es más indicativo de un desequilibrio V/Q y de la integridad capilar alveolar.

El **índice de oxigenación (IO)** tiene la finalidad de estandarizar la oxigenación en función de las intervenciones terapéuticas como la presión media de las vías respiratorias (PMVR) y la FiO₂ usada durante la ventilación mecánica, que van dirigidas a mejorar la oxigenación. Ninguno de los indicadores de la oxigenación mencionados anteriormente tiene en cuenta el grado de soporte respiratorio con presión positiva.

$$\text{IO} = (\text{PMVR} \times \text{FiO}_2 \times 100) / \text{PaO}_2$$

La limitación del IO es que en su valoración no valora el grado de ventilación.

El **índice de ventilación (IV)** intenta estandarizar la ventilación alveolar con las intervenciones terapéuticas (como la presión inspiratoria máxima [PIM], la PEEP) y la frecuencia del respirador (R) encaminadas a disminuir la PaCO₂.

$$\text{IV} = (R \times [\text{PIM} - \text{PEEP}] \times \text{PaCO}_2) / 1.000$$

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la dificultad y la insuficiencia respiratorias es garantizar la permeabilidad de las vías respiratorias y proporcionar el apoyo necesario para lograr una oxigenación adecuada de la sangre y eliminar el CO₂. Comparada con la hipercapnia, la hipoxemia es un cuadro potencialmente mortal, de modo que la terapia inicial debe ir encaminada a garantizar una oxigenación adecuada.

Administración de oxígeno

La administración de oxígeno suplementario es la terapia menos invasiva y más fácilmente tolerable para la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Las **gafas nasales** proporcionan niveles bajos de oxígeno suplementario y se colocan con facilidad. El oxígeno se humidifica dentro de un humidificador de burbujas y se administra a través de gafas nasales que se introducen en las narinas. En los niños suele administrarse un flujo menor de 5 l/minuto, ya que con flujos más altos aumenta la irritación nasal. Una fórmula frecuente para calcular la FiO₂ proporcionada por las gafas nasales en los niños mayores y los adultos es la siguiente:

$$\text{FiO}_2 \text{ (en porcentaje)} = 21\% + [\text{flujo de las gafas nasales (l/min)} \times 3]$$

El valor habitual de la FiO₂ (expresado en porcentajes en lugar de una fracción de 1) aplicando este método se sitúa entre el 23-40%, aunque varía en función del tamaño del niño, la frecuencia respiratoria y el volumen de aire desplazado con cada respiración. En un niño pequeño, como los flujos habituales en gafas nasales representan un porcentaje mayor de la ventilación por minuto total, puede aportarse una FiO₂ notablemente mayor. Otra alternativa consiste en la utilización de una **mascarilla simple**, que consiste en una mascarilla con orificios laterales y una fuente de oxígeno desprovista de válvula. A través de los orificios y alrededor de la máscara entra una cantidad variable de aire ambiente, según el grado de acoplamiento, el tamaño y el volumen por minuto del niño. Los flujos de oxígeno varían entre 5-10 l/minuto, proporcionando valores (expresados en porcentajes en lugar de en una fracción de 1) de FiO₂ habituales del 0,30-0,65%. En caso de desear un aporte de oxígeno más preciso deben utilizarse otros tipos de mascarillas.

La **mascarilla de Venturi** aporta FiO₂ predeterminadas a través de un sistema de mascarilla y bolsa reservorio que hace entrar cantidades precisas de flujo de ambiente dentro del reservorio junto a un flujo alto de oxígeno. Un adaptador en el extremo de cada reservorio de la mascarilla determina el flujo de aire ambiente que entra y la FiO₂ consiguiente (los adaptadores proporcionan una FiO₂ entre el 30-50%). Para conseguir la FiO₂ deseada y evitar la reinhalación se recomienda utilizar flujos de oxígeno de 5-10 l/minuto. Las mascarillas con reinhalación parcial o sin reinhalación utilizan una bolsa reservorio acoplada a la mascarilla para proporcionar FiO₂ mayores. Las **mascarillas con reinhalación parcial** disponen de dos orificios de espiración abiertos y contienen una bolsa reservorio de oxígeno desprovista de válvula. Parte del gas espirado puede mezclarse con el gas del reservorio, aunque la mayoría del gas exhalado sale de la mascarilla a través de los orificios de exhalación. A través de estos mismos orificios entra el aire ambiente y una mascarilla de reinhalación parcial proporciona una FiO₂ de hasta 0,6, siempre y cuando el flujo de oxígeno sea adecuado para evitar que la bolsa se colapse (normalmente 10-15 l/minuto). Al igual que con las gafas nasales, en los niños más pequeños con volúmenes corrientes menores entrará menos aire ambiente, y sus valores de FiO₂ serán mayores. Las **mascarillas sin reinhalación** constan de dos válvulas unidireccionales, una entre la bolsa reservorio de oxígeno y la mascarilla y otra en uno de los orificios de exhalación. Esta disposición reduce al mínimo la mezcla de gas fresco y espirado, y la entrada de aire ambiente durante la inspiración. El segundo orificio de exhalación no tiene válvula, de manera que es un mecanismo de seguridad para permitir que entre cierta cantidad de aire ambiente en la mascarilla en el caso de que se produzca una desconexión de la fuente de oxígeno. Una mascarilla sin reinhalación puede proporcionar una FiO₂ de hasta 0,95. La utilización de este tipo de mascarilla, junto con un mezclador de oxígeno, permite aportar una FiO₂ de entre 0,50 y 0,95 (**tabla 89.8**). Cuando el oxígeno suplementario no es capaz por sí solo de mejorar la oxigenación, o cuando existen problemas de ventilación, puede ser necesario aplicar otras terapias.

Tabla 89.8 Aporte aproximado de oxígeno en función del dispositivo y los flujos en lactantes y niños mayores*

| DISPOSITIVO | FLUJO (l/min) | FiO ₂ SUMINISTRADA |
|--------------------------|---------------|-------------------------------|
| Cápsula nasal | 0,1-6 | 0,21-0,4 |
| Mascarilla facial simple | 5-10 | 0,4-0,6 |
| Reinhalación parcial | 6-15 | 0,55-0,7 |
| No reinhalación | 6-15 | 0,7-0,95 |
| Mascarilla Venturi | 5-10 | 0,25-0,5 |
| Caperuza/tienda | 7-12 | 0,21-1,0 |
| Sistemas de alto flujo | 1-40 | 0,21-1,0 |

*El aporte individual es variable y depende del tamaño del paciente, la frecuencia respiratoria y el volumen desplazado con cada respiración.

Complementos de las vías respiratorias

El mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias es un paso crucial para preservar una oxigenación y una ventilación adecuadas. Las cápsulas faríngeas pueden ser útiles en los pacientes con obstrucción orofaríngea o nasofaríngea y en aquellos con debilidad neuromuscular, en los que la resistencia extratorácica inherente de las vías respiratorias contribuye al compromiso respiratorio. Una **cápsula orofaríngea** consiste en un separador de plástico rígido con hendiduras a ambos lados que puede colocarse en la boca, discurriendo desde los dientes hasta la base de la lengua, inmediatamente por encima de la vallécula. Este separador impide que la lengua choque contra la porción posterior de la faringe y obstruya las vías respiratorias. Como su punta se asienta en la base de la lengua, no suele tolerarse bien en los pacientes despiertos o con fuerte reflejo nauseoso. Las **cápsulas nasofaríngeas**, o *trompetas nasales*, son tubos flexibles que pueden introducirse en la nariz, desde la apertura nasal, a lo largo del paladar duro y blando, de manera que la punta finaliza en la hipofaringe. Puede resultar útil para vencer una obstrucción secundaria a hipertrofia de adenoides o por el contacto del paladar blando con la parte posterior de la nasofaringe. Como se introduce más allá de las adenoides, debe utilizarse con cautela en los pacientes con tendencia al sangrado.

Gases inhalados

La **mezcla de helio y oxígeno** (heliox) es útil para vencer una obstrucción de las vías respiratorias y mejorar la ventilación. El helio es mucho menos denso y ligeramente más viscoso que el nitrógeno. Cuando sustituye al nitrógeno, el helio ayuda a mantener el flujo laminar a través de una vía aérea obstruida, disminuye la resistencia de las vías respiratorias y mejora la ventilación. Es especialmente útil en enfermedades con obstrucción de las vías respiratorias principales en las que el flujo de aire turbulento es más frecuente, como la laringotraqueobronquitis aguda, la estenosis subglótica y los anillos vasculares. También se utiliza en los pacientes con estatus asmático grave. Para que sea eficaz, el helio debe administrarse en concentraciones de hasta un 60%, de modo que la hipoxemia asociada puede limitar su uso en los pacientes que necesitan más de un 40% de oxígeno.

El **óxido nítrico inhalado** (iNO) es un potente vasodilatador pulmonar inhalado. Su administración puede mejorar el flujo sanguíneo pulmonar y el desequilibrio del cociente V/Q en los pacientes con enfermedades que aumentan la resistencia vascular pulmonar, como sucede en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, la hipertensión pulmonar primaria y la hipertensión pulmonar secundaria a un hiperaflujo pulmonar (p. ej., CIV) o a enfermedades vasculares del colágeno. El iNO se administra a dosis de entre 5-20 partes por millón de gas inspirado. Aunque es posible administrarlo a pacientes no intubados, suele administrarse a aquellos que van a recibir ventilación mecánica a través de un tubo endotraqueal, por la necesidad de la precisión en su dosificación.

Soporte respiratorio con presión positiva

El soporte respiratorio no invasivo con presión positiva es útil para tratar la insuficiencia respiratoria hipoxémica e hipoventilatoria. La presión positiva en las vías respiratorias ayuda a airear los alvéolos ocupados o parcialmente atelectásicos, impide el colapso de los alvéolos al final de la inspiración y aumenta la capacidad funcional residual (CRF). Estas acciones

mejoran la distensibilidad pulmonar y la hipoxemia, y también disminuyen el cortocircuito intrapulmonar. Además, la ventilación con presión positiva es útil para impedir el colapso de las vías respiratorias extratorácicas al mantener la presión positiva durante la inspiración. La mejoría de la distensibilidad y de la resistencia de las vías respiratorias mejora también el volumen corriente y, por tanto, la ventilación. Las **gafas nasales de alto flujo** suministran un flujo de gas de 4-16 l/minuto y hasta 60 l/min, con sistemas novedosos para niños y adolescentes, y son capaces de proporcionar una **presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)**. En este contexto, la magnitud de la CPAP suministrada no puede cuantificarse y varía con cada paciente según el porcentaje de flujo inspiratorio total suministrado por las gafas, la anatomía de las vías respiratorias y el grado de respiración bucal. En los niños pequeños, la magnitud de CPAP relativa para un flujo concreto suele ser mayor que en los niños mayores y puede proporcionar una presión positiva significativa. La FiO₂ puede ajustarse mediante el suministro del flujo a través de un mezclador de oxígeno. Otra de las ventajas de los sistemas de gafas nasales de alto flujo es la eliminación de CO₂ de la nasofaringe, con lo que disminuye la reinhalación de CO₂ y la ventilación del espacio muerto. Cuando se administra un flujo de aire o de oxígeno alto, es esencial que el gas esté correctamente humidificado mediante una cámara de humidificación caliente independiente. La CPAP puede suministrarse también a través de gafas nasales ajustadas o de una mascarilla facial con un sellado lo más hermético posible, acopladas a un respirador o a cualquier otro dispositivo de presión positiva. La CPAP no invasiva es más útil en las enfermedades con una disminución leve de la distensibilidad pulmonar y una CRF baja, como las atelectasias y la neumonía. Los pacientes que padecen enfermedades con obstrucción de las vías respiratorias extratorácicas, en las que la presión negativa sobre dichas vías durante la inspiración provoca su estrechamiento (p. ej., laringotraqueítis, apnea obstructiva del sueño, edema de las vías respiratorias postextubación), también pueden beneficiarse de la aplicación de CPAP. Entre sus riesgos potenciales están la irritación nasal, la hiperinsuflación secundaria a una CPAP excesiva en los pacientes de menor tamaño y la distensión abdominal por el aire deglutido.

La **ventilación no invasiva con presión positiva en las vías respiratorias (VNIPP)** proporciona una presión positiva durante la espiración, y los modos de doble nivel pueden aplicar una presión positiva durante la inspiración (v. cap. 89.1).

Intubación endotraqueal y ventilación mecánica

Cuando persiste una hipoxemia o una hipovenilación significativas a pesar de las intervenciones descritas, está indicada la intubación endotraqueal e instaurar ventilación mecánica. Otras indicaciones para la intubación son el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias en los pacientes con un compromiso potencial de estas como deterioro neurológico potencial o real y en los pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Para que la intubación endotraqueal resulte segura y satisfactoria se necesita una monitorización adecuada. La monitorización de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y con pulsioximetría son obligatorias y solo pueden obviarse en situaciones de intubación de urgencia. Todo el material necesario, como bolsa reservorio y mascarilla, el laringoscopio, el tubo endotraqueal (TET) con su fiador y el equipo de aspiración, debe estar a mano y funcionando correctamente antes del procedimiento. El diámetro interno (DI) adecuado para el TET puede calcularse aplicando la fórmula siguiente:

$$DI = (\text{edad}[años] / 4) + 4$$

En la **tabla 89.9** se muestran los valores medios para la edad, el tamaño y la profundidad de inserción de los tubos traqueales. La preoxigenación del paciente con FiO₂ altas es esencial y proporcionará el tiempo máximo para el procedimiento antes de que comience a aparecer hipoxemia. Aunque la intubación puede llevarse a cabo sin sedación y parálisis farmacológica en algunos pacientes, los beneficios fisiológicos de dichas medidas para el paciente y la mayor facilidad para llevar a cabo el procedimiento suelen pesar más que los riesgos. La administración de un sedante y un analgésico, seguida del relajante muscular, es el régimen farmacológico habitual para facilitar la intubación. De hecho, la sedación y la relajación neuromuscular debe considerarse una estrategia estándar a menos que estén contraindicadas. El tipo y la dosis concreta de cada fármaco dependen de la enfermedad subyacente y de las preferencias del médico. En la **tabla 89.10** se enumeran los fármacos utilizados habitualmente. La *dexmedetomidina* ha sido el sedante estándar para el mantenimiento durante la ventilación mecánica. Una alternativa a esta estrategia farmacológica es la **intubación de secuencia rápida**, empleada cuando la intubación es urgente o cuando se sospecha que el paciente tiene el estómago lleno y con mayor riesgo de aspiración (v. cap. 81).

Una vez lograda la sedación y la parálisis adecuadas hay que ventilar con **bolsa reservorio y mascarilla**. La intubación puede llevarse a cabo después de una preoxigenación óptima. El médico ha de utilizar la mano dominante para abrir la boca e introducir la pala del laringoscopio, deslizándola por la lengua hasta su base. La glotis puede visualizarse elevando y desplazando hacia delante el mango del laringoscopio. Cuando se utiliza un laringoscopio de pala *recta* (Miller) para visualizar la glotis, la punta de la pala levanta la epiglotis en sentido anterior. Cuando se utiliza un laringoscopio de pala *curva* (Macintosh) para visualizar la glotis, la punta de la pala debe avanzarse hasta la vallécula, levantándola a continuación. Las secreciones suelen entorpecer la visualización en este paso y deben eliminarse con la ayuda del aspirador. Una vez que se consigue ver con claridad las cuerdas vocales, el TET se introduce entre ellas. Es esencial confirmar rápidamente la colocación del TET, valorán-

dola con el mayor número de elementos disponibles: presencia de PetCO₂ mediante un monitor acoplado en línea con el TET; auscultación de ambos campos pulmonares, así como del epigastrio, buscando la igualdad de los ruidos respiratorios, y un buen movimiento del aire, vigilando que no se produzca distensión del abdomen. La colocación correcta del TET se confirma por una expansión torácica bilateral adecuada y por el empañamiento del interior del tubo. Un aumento de la frecuencia cardíaca, si la frecuencia ha disminuido durante el intento, y un incremento o una normalización del valor de SpO₂ sugieren una colocación satisfactoria del tubo. La preoxigenación puede demorar notablemente cualquier descenso de la SpO₂ con un tubo colocado incorrectamente, retrasando significativamente su detección. La confirmación de la presencia de PetCO₂ es obligatoria usando un detector colorimétrico desecharable de CO₂ o un capnógrafo. En situaciones con perfusión pulmonar baja, como la parada cardíaca, es posible que no se detecte PetCO₂. Debe solicitarse una radiografía de tórax para confirmar la colocación correcta del TET, cuya punta debería quedar aproximadamente a mitad de camino entre la glotis y la carina (v. cap. 81).

| Tabla 89.9 Promedio de tamaño y profundidad de los tubos endotraqueales | | | |
|--|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| EDAD DEL PACIENTE | DIÁMETRO INTERNO (mm) | PROFUNDIDAD OROTRAQUEAL (cm) | PROFUNDIDAD NASOTRAQUEAL (cm) |
| Prematuro | 2,0-3,0 | 8-9 | 9-10 |
| Recién nacido a término | 3,0-3,5 | 10 | 11 |
| 6 meses | 4,0 | 11 | 13 |
| 12-24 meses | 4,5 | 13-14 | 16-17 |
| 4 años | 5,0 | 15 | 17-18 |
| 6 años | 5,5 | 17 | 19-20 |
| 8 años | 6,0 | 19 | 21-22 |
| 10 años | 6,5 | 20 | 22-23 |
| 12 años | 7,0 | 21 | 23-24 |
| 14 años | 7,5 | 22 | 24-25 |
| Adultos | 8,0-9,0 | 23-25 | 25-28 |

Ventilación manual transitoria inmediatamente antes y después de la intubación

Antes de trasladar al paciente a una unidad de cuidados intensivos se debe establecer una ventilación de soporte mediante una bolsa reservorio y mascarilla o con una bolsa reservorio conectada a un TET. La técnica de la ventilación manual debe tener en consideración la patología subyacente. La ventilación mecánica de los pacientes con enfermedades caracterizadas por una CRF baja (p. ej., neumonías, edema pulmonar, SDRA) debería incluir la aplicación de PEEP para impedir el colapso alveolar. El reclutamiento del volumen pulmonar puede lograrse con una válvula de PEEP en la bolsa reservorio autoinflable o manipulando cuidadosamente la salida de gases con una bolsa de anestesia. Dichas enfermedades se caracterizan además por una constante de tiempo breve para el desinflado pulmonar y por tanto lo mejor sería manejarlas con volúmenes corrientes relativamente pequeños y frecuencias de ventilación altas.

Por el contrario, las enfermedades caracterizadas por obstrucción de las vías respiratorias tienen constantes de tiempo de desinflado prolongadas y, por tanto, se manejan mejor con frecuencias relativamente lentas y volúmenes corrientes altos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 89.10 Medicación de uso frecuente en la intubación

| FÁRMACO | DOSIS | COMIENZO (min) | DURACIÓN (min) | COMENTARIOS |
|-----------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|--|
| SEDANTES/ANESTÉSICOS | | | | |
| Midazolam | 0,1 mg/kg i.v. | 3-5 | 60-120 | Amnesia Depresión respiratoria |
| Lorazepam | 0,1 mg/kg i.v. | 3-5 | 120-240 | Amnesia Depresión respiratoria |
| Ketamina | 1-2 mg/kg i.v. 4-6 mg/kg i.m. | 2-3 | 10-15 | ↑ FC, PA y PIC Broncodilatación |
| Propofol | 1-3 mg/kg i.v. | 0,5-2 | 10-15 | ↓ PA Apnea |
| Tiopental | 4-7 mg/kg i.v. | 0,5-1 | 5-10 | ↓ PA Apnea |
| ANALGÉSICOS | | | | |
| Fentanilo | 2-5 µg/kg i.v. | 3-5 | 30-90 | Depresión respiratoria Rigidez de la pared torácica |
| Morfina | 0,1 mg/kg i.v. | 5-15 | 120-240 | ↓ PA Depresión respiratoria |
| RELAJANTES NEUROMUSCULARES | | | | |
| Vecuronio | 0,1 mg/kg i.v. | 2-3 | 30-75 | ↑ FC Eliminación renal |
| Rocuronio | 0,6-1,2 mg/kg i.v. 1 mg/kg i.m. | 5-15 | 15-60 | ↑ FC Eliminación renal |
| Cisatracurio | 0,1 mg/kg i.v. | 2-3 | 25-30 | Liberación de histamina Eliminación no renal |

FC, frecuencia cardíaca; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PA, presión arterial; PIC, presión intracranal.

89.1 Ventilación mecánica

Ashok P. Sarnaik, Christian P. Bauerfeld y Ajit A. Sarnaik

La decisión de instaurar un soporte de ventilación mecánica se basa principalmente en la necesidad de asistir la función pulmonar; otras indicaciones son el apoyo del rendimiento del ventrículo izquierdo (VI) y el tratamiento de la hipertensión intracranal. Aunque no existen criterios absolutos sobre el trastorno del intercambio gaseoso, una PaO_2 menor de 60 mmHg respirando una concentración de oxígeno mayor del 60%, una PaCO_2 menor de 60 mmHg y un pH menor de 7,25 suelen ser motivos para iniciar la ventilación mecánica. La impresión clínica de fatiga del paciente y de un agotamiento inminente también son indicaciones para la aplicación del soporte ventilatorio, incluso en presencia de un intercambio gaseoso adecuado. La ventilación con presión positiva es un medio potente para disminuir la poscarga del VI, y se aplica con esta finalidad en los pacientes con *shock* cardiogénico con disfunción del VI. También se utiliza en los pacientes cuya respiración no es fiable (p. ej., pacientes inconscientes, aquellos con disfunción neuromuscular) y cuando se desea inducir hiperventilación, como en los pacientes con hipertensión intracranal.

La ventilación mecánica ni intenta normalizar el intercambio gaseoso ni es curativa. Sus objetivos son mantener una oxigenación y una ventilación suficientes para garantizar la viabilidad tisular hasta que se haya resuelto el compromiso de la función pulmonar del paciente y minimizar cualquier complicación. De este modo, los valores de PaO_2 , PaCO_2 y pH se mantienen en rangos que proporcionen un entorno seguro para el paciente, protegiendo a la vez los pulmones de las complicaciones derivadas de la toxicidad del oxígeno, la presión (**barotrauma**), la sobredistensión del volumen corriente (**volutrauma**), del **atelectrauma** y de la liberación de citocinas (**biotrauma**) (figs. 89.2 y 89.3).

CONCEPTOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO CON RESPIRADOR

Ecuación del movimiento

Se necesita un gradiente de presión para mover el aire de un sitio a otro. Durante la ventilación espontánea natural, la inspiración se debe a la génesis de una presión intrapleural negativa por la contracción del diafragma y los músculos intercostales, extrayendo aire de la atmósfera a través de las vías respiratorias hacia el interior de los alvéolos. Durante la ventilación mecánica, la inspiración se debe a la presión positiva creada por los gases comprimidos a través del respirador, los cuales empujan el aire a través de las vías respiratorias hacia el interior de los alvéolos. Tanto en la respiración espontánea como en la ventilación mecánica, la espiración se produce por la presión alveolar generada por el retroceso elástico del pulmón y de la pared torácica. La presión necesaria para mover una cantidad concreta de aire hacia el interior del pulmón está determinada por dos factores: la elasticidad del pulmón y la pared torácica y la resistencia de las vías respiratorias. La relación entre el gradiente de presión, la distensibilidad y la resistencia se describe en la figura 89.4. La *elasticidad*, definida como el cambio de presión (ΔP) dividido entre el cambio de volumen (ΔV), hace referencia a la propiedad de una sustancia para oponerse a la deformación. Es lo contrario de la *distensibilidad* ($\Delta V \div \Delta P$), la propiedad de una sustancia para permitir

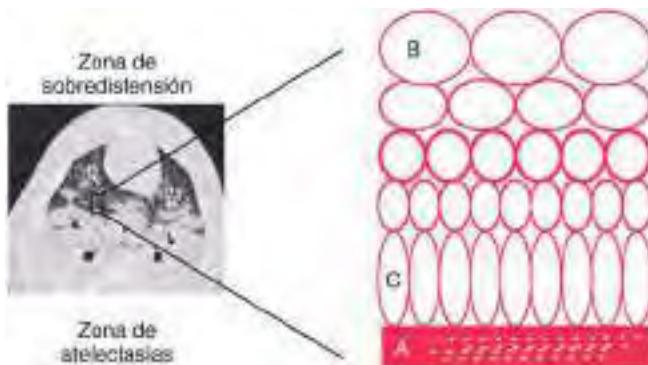


Fig. 89.2 Atelectrauma. La interfase entre unidades pulmonares consolidadas (A) y sobredistendidas (B) es heterogénea e inestable. En función de las condiciones ambientales, esta región es propensa a un reclutamiento y a un desreclutamiento cíclico, y a un estiramiento asimétrico localizado de unidades pulmonares (C) en la vecindad de las regiones pulmonares colapsadas. (De Pinhu L, Whitehead T, Evans T et al: Ventilator-associated lung injury, Lancet 361:332-340, 2003.)

su distensión o alargamiento cuando se somete a una presión. Por tanto, la distensibilidad (*compliance*) (C) se expresa como $1/\text{elasticidad}$.

La presión necesaria para superar la elasticidad tisular se mide en condiciones en las que no hay flujo (al final de la espiración y de la inspiración) y, por tanto, es un reflejo de las condiciones estáticas del pulmón. Está influida por el volumen corriente (V_t) y por la distensibilidad ($P = \Delta V \div C$). Aumenta con un V_t alto y una distensibilidad baja. Este gradiente de presión se utiliza para calcular la distensibilidad estática del sistema respiratorio (C_{STAT}).

La *resistencia* (R) se refiere a la oposición a la generación de un flujo. Se mide como la cantidad de presión necesaria para generar una unidad de flujo ($\Delta P \div \Delta \text{Flujo}$). La presión necesaria para vencer la resistencia de las vías respiratorias se calcula multiplicando el flujo por la resistencia. Como dicha presión solo es necesaria cuando se está produciendo flujo a través de las vías respiratorias, se denomina *componente dinámico*. La presión para vencer la resistencia al flujo se calcula cuando este es máximo y, por tanto, en condiciones dinámicas. Está aumentada en cuadros en los que la resistencia de las vías respiratorias y el flujo son mayores. El flujo depende del tiempo permitido para la inspiración y para la espiración. Con frecuencias respiratorias altas hay menos tiempo para cada fase de la respiración, por lo que se necesitan flujos mayores; por tanto, se precisa más presión para vencer resistencias que se oponen al flujo. El gradiente de presión necesario para mover aire de un lugar a otro es la suma de la presión necesaria para vencer las propiedades elásticas y de oposición al flujo de los pulmones.

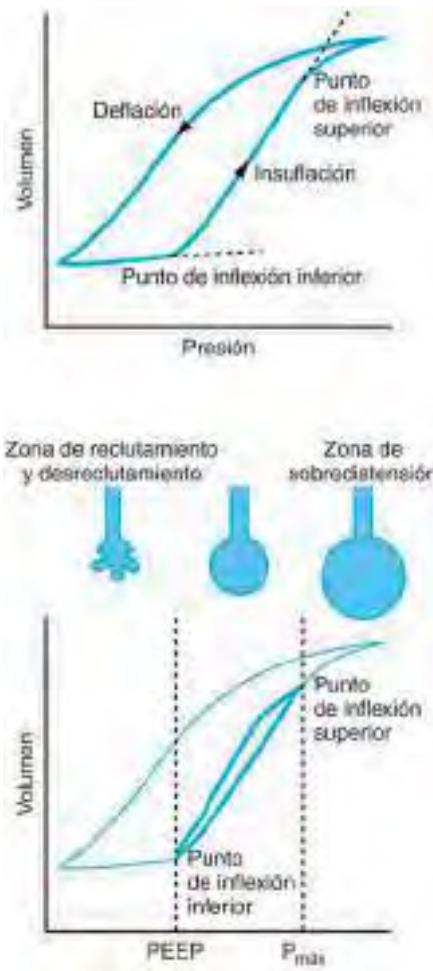
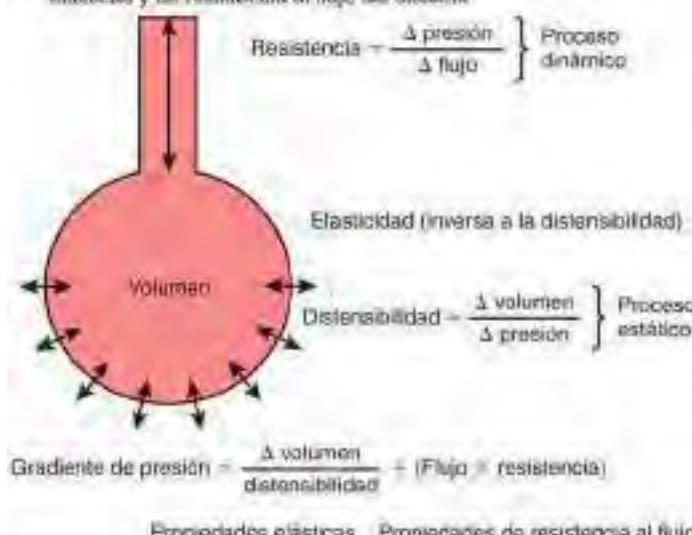


Fig. 89.3 Relación entre la presión y el volumen pulmonar en un paciente con una lesión pulmonar aguda. **Arriba:** El punto de inflexión inferior se sitúa típicamente en 12-18 cmH₂O y el punto de inflexión superior en 26-32 cmH₂O. **Abajo:** Las estrategias de ventilación protectora específicas obligan a fijar la presión teleespiratoria positiva (PEEP) justo por encima del punto de inflexión inferior y el límite de presión ($P_{\text{máx}}$) justo por debajo del punto de inflexión superior. De este modo, el pulmón es ventilado en la zona de seguridad, entre la zona de reclutamiento y de desreclutamiento y la zona de sobredistensión, evitando de esta manera lesiones pulmonares por volúmenes altos y bajos. (De Pinhu L, Whitehead T, Evans T et al: Ventilator-associated lung injury, Lancet 361:332-340, 2003.)

- Se necesita un gradiente de presión para mover el aire de un lado a otro.
- El movimiento del aire se realiza en contra de las propiedades elásticas y de resistencia al flujo del sistema.



Propiedades elásticas Propiedades de resistencia al flujo

Fig. 89.4 Ecuación del movimiento. Se necesita un gradiente de presión para desplazar el aire de un lugar a otro. En los pulmones, el gradiente de presión necesario debe vencer la elasticidad de estos y de la pared torácica (componente estático) y la resistencia al flujo (componente dinámico). El componente estático está aumentado en las enfermedades alveolointersticiales y de rigidez de la pared torácica, mientras que el componente dinámico está aumentado en la obstrucción de las vías respiratorias.

Este gradiente de presión se tiene en cuenta para calcular la distensibilidad dinámica del sistema respiratorio (C_{DYN}). La diferencia en el cambio de presión entre las condiciones estáticas y las condiciones dinámicas puede atribuirse a la resistencia de las vías respiratorias.

Capacidad residual funcional

Durante la inspiración entra en los alvéolos gas enriquecido en oxígeno. Durante la espiración continúa retirándose oxígeno por la circulación capilar pulmonar. La CRF es el volumen de gas que queda en los alvéolos al final de la espiración. Es la única fuente de gas disponible para el intercambio gaseoso durante la espiración. En las enfermedades con una CRF disminuida (p. ej., SDRA, edema pulmonar), la PAO₂ disminuye bruscamente durante la espiración, provocando hipoxemia. Dos estrategias del respirador empleadas con frecuencia para mejorar la oxigenación en dichas situaciones son la aplicación de PEEP y el aumento del *tiempo inspiratorio* (Ti) (fig. 89.5). La PEEP aumenta la CRF, mientras que un Ti más largo permite una exposición más prolongada de la sangre capilar pulmonar a una concentración de O₂ mayor durante la inspiración (v. también cap. 400).

Constante de tiempo

Al comienzo de la inspiración la presión atmosférica es mayor que la presión en los alvéolos, con lo que el aire se mueve hacia el interior de estos últimos. Durante la ventilación mecánica el circuito del respirador sirve como atmósfera del paciente. A medida que los alvéolos se expanden con aire aumenta la presión alveolar durante toda la inspiración hasta que se equilibra con la presión del respirador, momento en el cual cesa el flujo de aire. La espiración comienza cuando la presión del respirador desciende por debajo de la presión alveolar. Esta disminuye a lo largo de la espiración hasta que alcanza la presión del respirador, momento en el cual deja de salir aire desde los alvéolos. Si la inspiración y la espiración finalizan antes de que se equilibre la presión entre los alvéolos y el respirador, la expansión alveolar durante la inspiración y el vaciamiento alveolar durante la espiración serán incompletos. Una inspiración incompleta da lugar a una disminución del Vt, mientras que una espiración incompleta se asocia a atrapamiento aéreo y a la presencia de una PEEP residual en los alvéolos que es mayor que la presión del respirador, lo que se conoce como **auto-PEEP**. Se necesita algo de tiempo para que se equilibre la presión entre los alvéolos y la atmósfera, y este tiempo es la denominada *constante de tiempo* (CT). Para que se equilibre la presión al 95% se necesitan 3 CT, y 5 CT para el 99%. La CT depende de la distensibilidad (C) y de la resistencia ¹, y su relación se representa en la

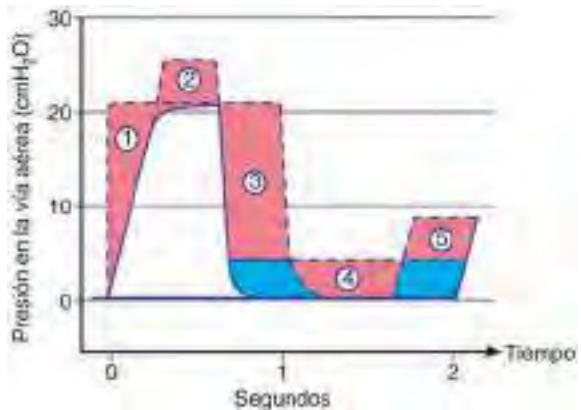


Fig. 89.5 Cinco maneras diferentes de incrementar la presión en las vías respiratorias: 1) aumentar el flujo respiratorio, produciendo un patrón inspiratorio de onda cuadrada; 2) aumentar la presión inspiratoria máxima; 3) invertir el cociente inspiración/espiración o prolongar el tiempo inspiratorio sin variar la frecuencia; 4) aumentar la presión telespiratoria positiva; y 5) incrementar la frecuencia ventilatoria disminuyendo el tiempo espiratorio sin cambiar el tiempo inspiratorio. (De Harris TR, Wood BR: Physiologic principles. En Goldsmith JP, Karotkin EH, editors: Assisted ventilation of the neonate, ed 3, Philadelphia, 1996, Saunders.)

figura 89.6. La CT se calcula como el producto de la distensibilidad por la resistencia ($C \times R$) y se mide en segundos.

Las enfermedades con distensibilidad baja (elasticidad aumentada) se caracterizan por una presión de retroceso elástico alta, lo que conduce a un equilibrio más rápido de las presiones alveolar y del respirador, disminuyendo la CT. Las enfermedades con aumento de la resistencia en las vías respiratorias se asocian a flujos más lentos, necesitan más tiempo para mover el aire de un sitio a otro y, por tanto, tienen una CT aumentada. Las vías respiratorias se expanden durante la inspiración y se estrechan durante la espiración (v. cap. 373). Por tanto, la CT espiratoria (CTe) es más larga que la CT inspiratoria (CTi). En la obstrucción de las vías respiratorias intratorácicas (p. ej., asma, bronquiolitis, síndromes de aspiración), el estrechamiento de las vías respiratorias es mucho más notorio durante la espiración. Por tanto, aunque tanto la CTe como la CTi están prolongadas en dichas enfermedades, la CTe está mucho más prolongada que la CTi. Por tal motivo, los pacientes con dichas enfermedades se ventilan mejor con frecuencias más bajas, volúmenes corrientes más altos y un tiempo espiratorio (Te) mayor que el Ti. En las enfermedades caracterizadas por una disminución de la distensibilidad, tanto la CTe como la CTi son cortas; sin embargo, la CTe está más próxima a la CTi que en los pulmones normales debido a que el retroceso más rígido de los alvéolos se produce con más fuerza. Los pacientes con estas enfermedades se ventilan mejor con volúmenes corrientes pequeños para evitar lesiones pulmonares inducidas por el respirador y con un Ti relativamente más largo en cada respiración para mejorar la oxigenación.

Presión de apertura crítica

Los alvéolos colapsados o atelectásicos necesitan una presión considerable para abrirse. Una vez abiertos necesitan relativamente menos presión para continuar con su expansión. El proceso de apertura de los alvéolos atelectásicos se denomina **reclutamiento**. En un pulmón normal, los alvéolos siguen abiertos al final de la espiración y, por tanto, el pulmón necesita menos presión para recibir su Vt. En un cuadro patológico en el que los alvéolos se colapsan al final de la espiración (p. ej., SDRA), se necesita una cantidad sustancial de presión para abrirlos durante la inspiración. Esta presión provoca lesiones pulmonares inducidas por el respirador a través de dos mecanismos, *barotrauma* en la unión de los alvéolos y las vías respiratorias terminales y *volutrauma* secundario a sobredistensión de los alvéolos que ya están abiertos (v. figs. 89.2 y 89.3). Aunque los trastornos del parénquima pulmonar rara vez son uniformes y cada uno de los millones de alvéolos puede tener sus características mecánicas propias, puede conceptualizarse una relación compuesta de presión y volumen para todo el pulmón (fig. 89.7).

En estas situaciones, las porciones inferior y superior de la curva están relativamente horizontales, mientras que la porción intermedia está más vertical. Al comienzo de la inspiración se reclutan los alvéolos atelectásicos, que precisan una presión alta para un incremento de volumen relativamente pequeño. Una vez reclutados los alvéolos, los incrementos adicionales en el volumen requieren relativamente menos presión. La presión a la cual se abre la mayoría de los alvéolos se denomina **presión de apertura crítica**; este

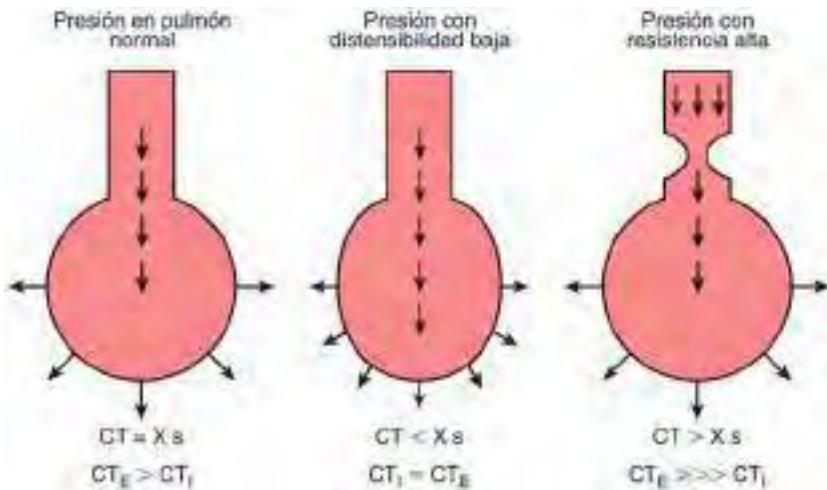


Fig. 89.6 Constante de tiempo (CT). Se necesita una cierta cantidad de tiempo para que se equilibre la presión (y, por tanto, para que se complete el aporte de gas) entre las vías respiratorias proximales y los alvéolos. La CT, un reflejo del tiempo necesario para que se equilibre la presión, es el producto de la distensibilidad por la resistencia. En las enfermedades con disminución de la distensibilidad pulmonar se necesita menos tiempo para que se equilibre la presión, mientras que en las enfermedades con aumento de la resistencia de las vías respiratorias se necesita más tiempo. La CT espiratoria está mucho más aumentada que la CT inspiratoria en las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, ya que su estrechamiento es exagerado durante la espiración.

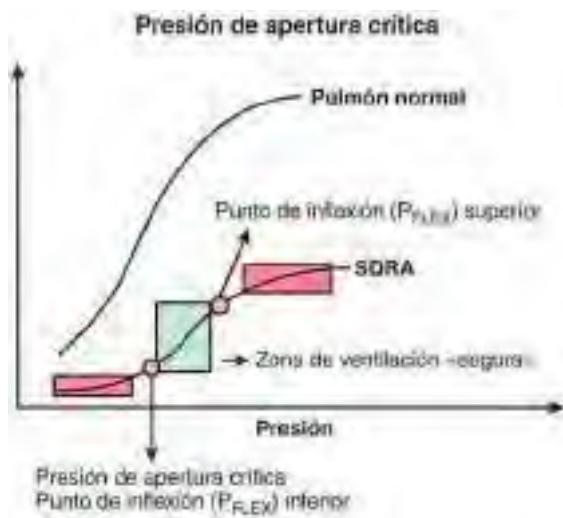


Fig. 89.7 Relación entre volumen y presión en el pulmón normal y en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. En el SDRA, los alvéolos atelectásicos necesitan una cantidad de presión considerable para abrirse. La presión de apertura crítica, también denominada P_{FLEX} inferior, es la presión en las vías respiratorias por encima de la cual se produce una expansión alveolar adicional con una presión relativamente menor. La P_{FLEX} superior es la presión en las vías respiratorias por encima de la cual un aumento adicional en la presión da lugar a menos expansión alveolar; esta es la zona de sobredistensión alveolar. La estrategia menos lesiva para el pulmón consiste en mantener el volumen corriente entre los valores de P_{FLEX} superior e inferior.

punto se denomina también *punto de inflexión inferior* (P_{FLEX} inferior). Después del P_{FLEX} inferior puede suministrarse más volumen con una presión relativamente menor hasta que se alcanza el P_{FLEX} superior, en el cual la curva de presión y volumen vuelve a adquirir una configuración relativamente horizontal. La finalidad de la ventilación mecánica en la patología intersticial alveolar es suministrar un Vt entre los P_{FLEX} inferior y superior, en la denominada zona de ventilación segura. Si el Vt se suministra con un cambio en la presión de insuflación en el que se incluye el P_{FLEX} inferior, es probable que los alvéolos se abran y se cierren durante cada respiración, en un proceso denominado **reclutamiento corriente**, que es lesivo para el pulmón, especialmente en la unión de los alvéolos con las vías respiratorias terminales. Si el Vt se suministra con un cambio en la presión que incluya al P_{FLEX} superior, es probable que se produzca una sobredistensión de los alvéolos, ocasionando volutrauma y barotrauma. El mantenimiento de la ventilación corriente entre los valores de P_{FLEX} superior e inferior se consigue manteniendo un nivel de PEEP para lograr un reclutamiento alveolar de base y suministrando un Vt relativamente pequeño (6 ml/kg). La denominada estrategia de «pulmón abierto» ha demostrado ser beneficiosa en enfermedades intersticiales alveolares como el SDRA.

La ventilación mecánica puede suministrarse de forma no invasiva a través de una interfase entre el paciente y el aparato distinto al TET o bien de forma invasiva después de la intubación endotraqueal.

VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

El suministro de un soporte respiratorio mecánico con presión positiva sin usar un tubo endotraqueal se denomina ventilación no invasiva con presión positiva (VNIPP). Este tipo de soporte respiratorio se emplea cada vez con más frecuencia en los cuidados intensivos pediátricos.

Las técnicas que se aplican más a menudo son la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) o la presión positiva bifásica (inspiratoria y espiratoria) en las vías respiratorias (BiPAP). En los últimos años se han diseñado diferentes dispositivos de sofisticación creciente y existen diversas interfasas, como las gafas nasales, las mascarillas nasales y de toda la cara, así como cascos. En la población pediátrica es de suma importancia que la interfase resulte cómoda para que la aplicación de la VNIPP resulte fructífera. La VNIPP se ha empleado con éxito en la insuficiencia respiratoria aguda y crónica hipóxica o hipercápica, o en ambas. Las indicaciones van desde una obstrucción de las vías respiratorias bajas, como asma, o una obstrucción de las vías respiratorias altas, como el edema de las vías respiratorias después de la extubación, hasta enfermedades parenquimatosas, como neumonía y SDRA. La insuficiencia respiratoria aguda y crónica por debilidad neuromuscular y deformidades de la pared torácica ha sido la indicación clásica para su aplicación. La VNIPP se puede usar también para prevenir la reintubación después de una ventilación mecánica prolongada.

La BiPAP proporciona una presión positiva en las vías respiratorias durante la espiración y una presión positiva adicional durante la inspiración. Estas presiones pueden ajustarse de modo independiente para adaptarse a las necesidades y la comodidad de cada paciente, y puede ajustarse la frecuencia respiratoria. La presión positiva adicional durante la inspiración mejora la ventilación alveolar en cuadros pulmonares obstructivos o con distensibilidad baja. La presión positiva en las vías respiratorias durante la espiración puede disminuir los efectos del cierre de las vías respiratorias al elevar la presión intraluminal y aminorar el colapso de las vías respiratorias intratorácicas. La presión positiva en las vías respiratorias durante la inspiración puede reducir el trabajo de la musculatura inspiratoria.

Estos mecanismos pueden explicar muchos de los beneficios fisiológicos de la VNIPP, incluyendo un aumento de la distensibilidad pulmonar y de la CRF, un descenso del estrechamiento dinámico de las vías respiratorias (de modo parecido a un stent de las vías respiratorias), el aumento del Vt y de la ventilación alveolar, y una disminución del trabajo respiratorio. Los beneficios fisiológicos de la VNIPP en la patología pulmonar obstructiva (p. ej., asma) y restrictiva (p. ej., SDRA) se muestran esquemáticamente en las figuras 89.8 y 89.9. Otros beneficios derivan de la mejoría de las interacciones cardiopulmonares, y en especial de la reducción de la poscarga del VI, mejorando de este modo el gasto cardíaco en pacientes con disfunción aguda o crónica del VI.

La VNIPP suele tolerarse bien y es más segura que la ventilación mecánica invasiva, al evitar los traumatismos en las vías respiratorias derivados de la intubación endotraqueal y al disminuir las necesidades de sedación. Permite desconexiones para administrar medicación por vía oral y para limpiar las secreciones respiratorias, y algunos pacientes seleccionados pueden ser

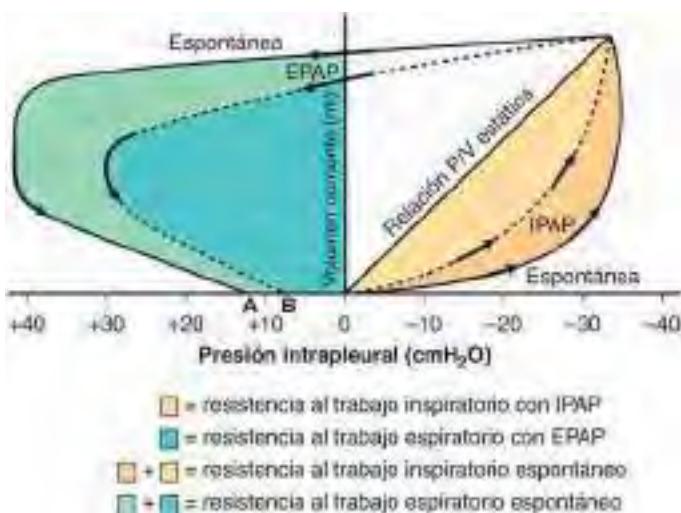


Fig. 89.8 Trabajo respiratorio en el estatus asmático, con y sin ventilación con presión positiva no invasiva. En la rama espiratoria del ciclo respiratorio, el punto de igualdad de presión se desplaza distalmente, condicionando que las vías respiratorias empiecen a acercarse a un volumen pulmonar mayor (capacidad de cierre aumentada), lo que da lugar a hiperinsuflación dinámica y a presión teleespiratoria positiva intrínseca (auto-PEEP) (A). La aplicación de presión espiratoria positiva en las vías respiratorias actúa a modo de endoprótesis, reduciendo el colapso de las vías respiratorias intratorácicas, la hiperinsuflación dinámica y la auto-PEEP (B) y el trabajo respiratorio. En la rama inspiratoria, el paciente necesita generar menos presión negativa para iniciar la inspiración, ya que la auto-PEEP es menor. Los músculos inspiratorios están sometidos a menos tensión gracias a la presión inspiratoria positiva en las vías respiratorias (IPAP) durante toda la inspiración para un volumen corriente concreto. Tanto el trabajo respiratorio espiratorio como el inspiratorio se reducen gracias a la aplicación de la ventilación con presión positiva no invasiva. P-V, presión-volumen. (Tomada de Sarnaik AA, Sarnaik AP: Noninvasive ventilation in pediatric status asthmaticus: sound physiologic rationale but is it really safe, effective, and cost-efficient? Pediatr Crit Care Med 13:484-485, 2012.)

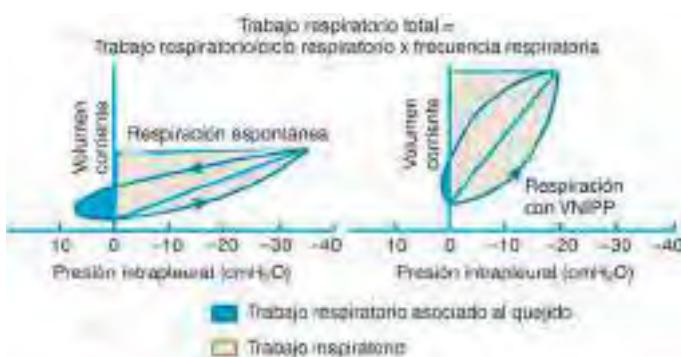


Fig. 89.9 Efectos pulmonares fisiológicos beneficiosos de la ventilación no invasiva con presión positiva (VNIPP) en la patología pulmonar restrictiva (p. ej., SDRA). Izquierda, Sin VNIPP, la pendiente de la relación presión-volumen es más plana, lo que implica un menor volumen corriente para una presión de insuflación constante y requiere una frecuencia respiratoria más alta para mantener la ventilación alveolar por minuto necesaria. El inicio de la inspiración se sitúa con un volumen pulmonar menor, lo que indica una disminución de la capacidad residual funcional (CRF). La espiración es activa hacia el final debido al quejido encaminado a aumentar la CRF. Derecha, Al instaurar la VNIPP, aumenta la pendiente de la relación presión-volumen, con lo que se incrementa el volumen corriente para una presión de insuflación constante, con el descenso consiguiente en la frecuencia respiratoria y en el trabajo de la respiración. La CRF está aumentada por la presión espiratoria positiva en las vías respiratorias (EPAP), con lo que mejora la oxigenación y disminuye el trabajo espiratorio asociado al quejido.

alimentados por boca. También es de prever que disminuya el número de infecciones nosocomiales, de neumonías asociadas al respirador y de lesiones pulmonares inducidas por el respirador. Además, parece que la terapia con aerosoles impulsada por la VNIPP es más eficaz.

Entre las complicaciones de la VNIPP están la irritación de la mucosa de las vías respiratorias altas, la hiperinsuflación pulmonar con el consiguiente enfisema intersticial y neumotórax, distensión abdominal, aspiración e intolerancia a la alimentación. Los pacientes en los que se instaura una VNIPP necesitan una monitorización cardiorrespiratoria estrecha, ya que puede progresar la insuficiencia respiratoria, abocando a la necesidad de intubar al paciente.

Algunas autoridades han sugerido varios factores predictivos independientes para la VNIPP. Los pacientes con una dificultad respiratoria más grave y aquellos que no muestran mejoría de los índices respiratorios (es decir, frecuencia respiratoria, reducción de la FiO_2) en las 2 horas siguientes a la instauración de estas modalidades de ventilación tienen más probabilidades de fracasar. Los individuos con enfermedades sistémicas graves subyacentes, como sepsis, disfunción multiorgánica y neoplasias malignas tienen menos probabilidades de responder favorablemente a la VNIPP. Las contraindicaciones absolutas incluyen la pérdida de los reflejos de las vías respiratorias, agresiones neurológicas agudas graves, parada cardiorrespiratoria e inestabilidad hemodinámica grave. Los pacientes con anomalías en el tercio medio de la cara o con traumatismos o quemaduras faciales no deben ser candidatos para una VNIPP. Otras contraindicaciones son el periodo postoperatorio inmediato después de una cirugía facial o de las vías respiratorias altas, una cirugía gastrointestinal reciente o los pacientes con obstrucción intestinal y vómitos. Tampoco debe instaurarse la VNIPP en los pacientes con agitación intensa y confusos. Se ha demostrado que la VNIPP disminuye las tasas de intubación, así como las tasas de reintubación, y se emplea cada vez más para tratar la insuficiencia respiratoria aguda o crónica en pacientes pediátricos.

VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

La ventilación mecánica implica la consideración de las cuatro fases del ciclo respiratorio: 1) inicio de la respiración y una variable que está controlada, denominada a menudo como *modo*; 2) características de la fase inspiratoria, que determinan la duración de la inspiración y cómo se suministra la presión o el volumen; 3) finalización de la inspiración, denominada a menudo como *ciclo*, y 4) características de la fase espiratoria. En condiciones ideales, la ventilación mecánica no debe suplantar por completo al trabajo de la respiración, sino que debe ayudar al esfuerzo respiratorio propio del paciente. En ausencia de cualquier esfuerzo respiratorio del paciente, puede producirse un desentrenamiento de la musculatura respiratoria, dificultando el destete de la ventilación mecánica.

Inicio de la inspiración y variable de control (modalidad)

El inicio de la inspiración puede fijarse para que ocurra a una frecuencia y a un intervalo determinados, con independencia del esfuerzo del paciente, o puede programarse en respuesta a dicho esfuerzo. Una vez iniciada la inspiración, la respiración pasa a ser controlada enteramente por el respirador (modalidad de control) o apoya el esfuerzo inspiratorio del paciente hasta un volumen inspiratorio o hasta una presión predeterminada (*modo de soporte*). Los avances tecnológicos permiten que se consiga una mayor sincronía entre el respirador y el paciente. Puede fijarse el respirador para que *se dispare* cuando recibe la señal que indica un esfuerzo del paciente. Esta característica puede lograrse por el descenso de la presión (*desencadenante de presión*) o del flujo de aire (*desencadenante de flujo*) en el circuito del respirador generado por el esfuerzo inspiratorio del paciente. Si no se recibe dicha señal por ausencia de esfuerzo del paciente, el respirador suministra una respiración según el intervalo seleccionado por el técnico.

Modalidades de control

Modalidad de ventilación mandatoria intermitente. En la ventilación mandatoria intermitente (IMV), la inspiración se inicia a la frecuencia fijada con un mecanismo de tiempo independiente del esfuerzo del paciente. Entre las respiraciones suministradas por la máquina, el paciente puede respirar espontáneamente a partir de una fuente de gas fresco. La IMV permite ajustar el soporte del respirador en función de las necesidades del paciente y, por tanto, resulta de gran ayuda durante el proceso de destete. La falta de sincronía entre las respiraciones suministradas por la máquina y los esfuerzos del paciente puede abocar a una ventilación ineficaz y a que este perciba molestias, especialmente cuando la IMV se fija a una frecuencia alta. En tales casos, puede que sea necesario una sedación o un bloqueo neuromuscular del paciente para suministrar un V_t eficiente. Para obviar este problema se utiliza la **IMV sincronizada (SIMV)**, en la que las respiraciones

suministradas por la máquina se desencadenan por los esfuerzos inspiratorios del paciente (fig. 89.10). Entre las respiraciones suministradas por la máquina está disponible una fuente de gas fresco para las respiraciones espontáneas del paciente. En ausencia de esfuerzo por parte del paciente, este recibe una frecuencia de base, como en el modo IMV. Incluso con SIMV puede producirse una asincronía entre el paciente y el respirador, ya que el V_t, la presión de insuflación y el tiempo inspiratorio se determinan únicamente con el respirador.

Modo asistido controlado. En el modo asistido controlado, cada respiración del paciente es disparada por la presión o por el flujo generado por su esfuerzo y «asistida» con una presión inspiratoria o un volumen seleccionados de antemano. La frecuencia de las respiraciones, por tanto, está determinada por la frecuencia espontánea del paciente. Se fija una frecuencia total de respaldo (paciente y respirador) para suministrar un número mínimo de respiraciones. En esta modalidad, con una frecuencia de respaldo de 20 respiraciones/minuto y una frecuencia inherente del paciente de 15 respiraciones/minuto, el respirador ayudará a las respiraciones y el paciente recibirá 5 respiraciones/minuto adicionales. Por otra parte, un paciente con una frecuencia espontánea de 25 respiraciones/minuto recibirá asistencia en las 25 respiraciones. Aunque resulta de utilidad en algunos pacientes, este modo no puede usarse en el proceso de destete, el cual supone una disminución gradual del soporte ventilatorio.

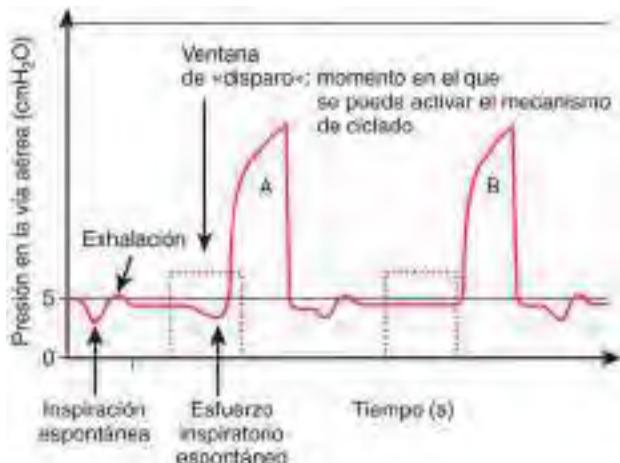


Fig. 89.10 Ventilación mandatoria intermitente sincronizada. A los intervalos fijados, el circuito del respirador se activa y aparece una «ventana de disparo» (área de la línea de puntos). (A) Si el paciente inicia la respiración en la ventana de disparo, el respirador suministra una respiración mandatoria. (B) Si no se produce un esfuerzo espontáneo, el respirador suministra una respiración mandatoria en el momento fijado después de la ventana de disparo. (De Banner MJ, Gallagher TJ: Respiratory failure in the adult: ventilatory support. En Kirby RR, Smith RA, Desautels DA, editors: Mechanical ventilation, New York, 1985, Churchill Livingstone.)

Variable de control

Una vez iniciada la respiración puede controlarse el V_t o la presión suministrada por el respirador. La respiración suministrada por la máquina está entonces controlada por volumen o por presión (tabla 89.11). En la **ventilación controlada por volumen** (VCV), el volumen suministrado por la máquina es el control principal, y la presión de insuflación generada depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio. Los cambios en la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio se detectan fácilmente por los cambios observados en la presión de insuflación. En la **ventilación controlada por presión** (PCV), el cambio de presión por encima del basal supone el control principal, y el V_t suministrado a los pulmones depende de la C y la R del sistema respiratorio. Los cambios en la C y la R del sistema respiratorio no afectan a la presión de insuflación y, por tanto, pueden pasar desapercibidos, a menos que se monitorice el V_t espirado.

La VCV y la PCV tienen sus propias ventajas y desventajas (v. tabla 89.11). Por lo general, la PCV es más eficiente que la VCV en términos de cantidad de V_t suministrado para una presión de insuflación constante durante la ventilación de un pulmón con CT no uniformes, como en el asma. En la VCV, las vías respiratorias con obstrucción parcial probablemente reciban más volumen suministrado por la máquina durante la inspiración que las vías respiratorias con una obstrucción relativamente mayor, con CT más largas (fig. 89.11A). Esta situación dará lugar a una ventilación asimétrica, a una presión inspiratoria máxima (PIP) más alta y a un descenso de la C_{DYN}. En la PCV, como se mantiene una presión de insuflación constante durante toda la inspiración, las unidades pulmonares relativamente menos obstruidas, con CT más breves, alcanzarán el equilibrio de la presión antes durante la inspiración que las áreas relativamente más obstruidas. Así pues, las unidades con constantes de tiempo más cortas alcanzarán su volumen final antes en la inspiración, y aquellas con constantes de tiempo más largas seguirán recibiendo un volumen adicional más tarde en la inspiración (fig. 89.11B). Esta situación dará lugar a una distribución más uniforme del gas inspirado, a un aporte de más V_t para la misma presión de insuflación y a una mejoría de la C_{DYN} en comparación con la VCV.

El **control de volumen regulado por presión** (PRVC) combina las ventajas de la VCV y la PCV. En este modo, el V_t y el Ti se controlan como las variables primarias, pero el respirador determina la cantidad de presión necesaria para suministrar el V_t deseado. De esta manera, la presión de insuflación se ajusta para suministrar el V_t predeterminado a lo largo del Ti, en función de la C y la R respiratoria del paciente.

Modos de soporte

La **ventilación con soporte de presión** (PSV) y la **ventilación con soporte de volumen** (VSV) están diseñadas para apoyar las respiraciones espontáneas del paciente. Con la PSV, el inicio de la inspiración lo desencadena la respiración espontánea del paciente, la cual es a continuación «apoyada» por una elevación rápida en la presión del respirador hasta un valor seleccionado de antemano. La inspiración continúa hasta que el flujo inspiratorio desciende hasta un valor fijado (generalmente el 25% del flujo máximo) a medida que se llenan los pulmones del paciente. De este modo, el Ti está controlado por los propios esfuerzos del paciente. La PSV puede combinarse con SIMV, de manera que cada respiración por encima de la frecuencia de la SIMV es apoyada por la PSV. Un modo de ventilación mecánica más suave que la SIMV consiste en permitir que el paciente controle al máximo la

Tabla 89.11 Características de los métodos de ventilación controlados por presión y por volumen

| | VENTILACIÓN CONTROLADA POR PRESIÓN | VENTILACIÓN CONTROLADA POR VOLUMEN |
|-------------------------------------|---|---|
| Parámetros de control | Presión de insuflación Tiempo inspiratorio Tiempo de elevación | Volumen corriente Flujo Patrón del flujo inspiratorio (constante frente a desacelerante) |
| Volumen suministrado por la máquina | Depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio | Constante |
| Presión de insuflación | Constante | Depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio |
| Fuga del tubo endotraqueal | En cierto modo compensada | El volumen fugado es parte del volumen corriente |
| Distribución de la ventilación | Más uniforme en los pulmones con unidades de constante de tiempo variables | Menos uniforme en los pulmones con unidades de constante de tiempo variables |
| Comodidad del paciente | Possiblemente comprometida | Possiblemente mejorada |
| Destete | Se necesita ajustar la presión de insuflación para suministrar el volumen corriente deseado | El volumen corriente permanece constante, la presión de insuflación va reduciéndose automáticamente |

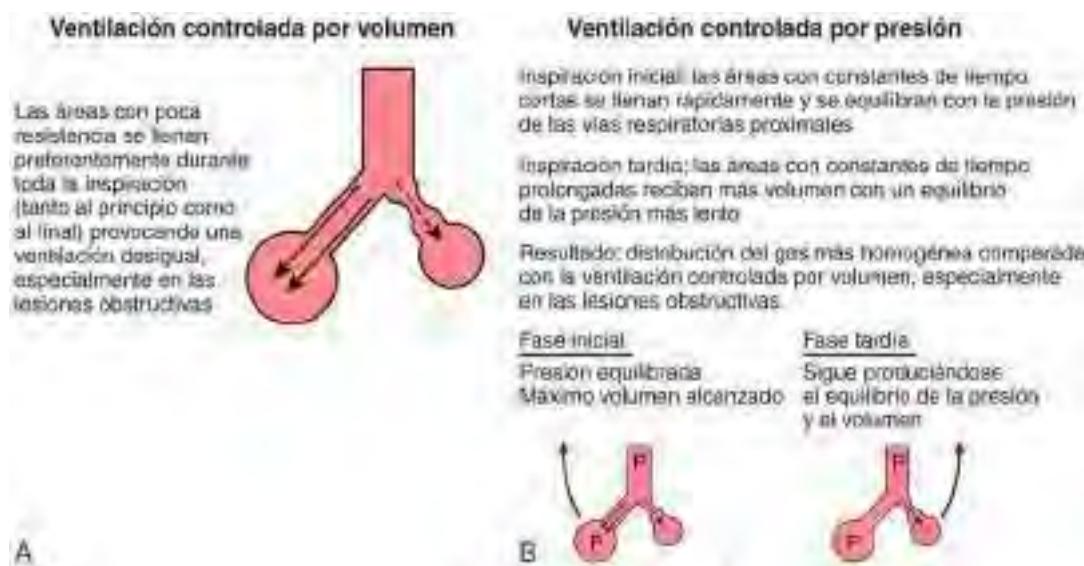


Fig. 89.11 A, En la ventilación controlada por volumen (VCV), el volumen corriente (V_t) se suministra a las áreas menos obstruidas durante toda la inspiración. Por tanto, las áreas obstruidas del pulmón reciben una proporción menor de V_t , con lo que la ventilación es desigual. B, En la ventilación controlada por presión (PCV), las áreas menos obstruidas se equilibran con la presión de insuflación y, por tanto, reciben la mayor parte del V_t al principio de la inspiración. Las áreas más obstruidas, con constantes de tiempo prolongadas, necesitan más tiempo para que se equilibre la presión y, por tanto, para seguir recibiendo una proporción de su V_t más tarde durante la inspiración. La totalidad del V_t se distribuye más uniformemente que con la ventilación ciclada por volumen.

frecuencia, el V_t y el T_i , de modo que el V_t (o la presión de insuflación) y el T_i se fijan de antemano. La PSV, como única fuente de soporte ventilatorio mecánico, no suele ser adecuada para los pacientes con neumopatías graves. Sin embargo, la PSV resulta especialmente útil en los que están destetándose y en los que necesitan ventilación mecánica para neumopatías menos graves o con debilidad neuromuscular.

La VSV es parecida a la PSV, ya que se apoyan todas las respiraciones espontáneas. En la VSV se ajusta la presión inspiratoria para apoyar las respiraciones espontáneas con el fin de garantizar un V_t seleccionado de antemano. Si hay cambios en la mecánica respiratoria o en el esfuerzo del paciente, la presión inspiratoria para apoyar la respiración iniciada por el esfuerzo del paciente se ajusta automáticamente para suministrar el V_t fijado.

Características de la fase inspiratoria

El T_i , la onda de flujo inspiratorio y el tiempo de elevación de la presión pueden ajustarse en la fase inspiratoria para adaptarse a la mecánica respiratoria del paciente.

En la PCV, la duración del T_i se establece directamente en segundos. En la VCV, el T_i puede ajustarse programando el flujo inspiratorio (volumen/tiempo). La elección del valor del T_i depende de la frecuencia respiratoria, lo que determina la duración total de cada respiración, y de la estimación de las CT inspiratoria y espiratoria. Al disminuir la tasa de flujo aportado aumenta el T_i , y viceversa. Con un aumento en el T_i , la sangre capilar pulmonar se ve expuesta a una mayor PAO_2 durante más tiempo. Esto es beneficioso en enfermedades con disminución de la CRF, como el SDRA y el edema pulmonar. Un aumento en el T_i incrementa también el V_t sin elevar la presión de insuflación en la PCV si el flujo inspiratorio sigue produciéndose al final de la espiración. Hay que saber que, para una frecuencia concreta del respirador, un aumento en el T_i disminuye el T_e . Por tanto, cualquier estrategia que utilice un aumento en el componente inspiratorio del ciclo respiratorio debería garantizar que el descenso del T_e sigue siendo suficiente para completar la espiración.

La onda del flujo inspiratorio puede ajustarse en el modo VCV como un flujo constante (onda cuadrada) o como un flujo decelerado (onda con rampa descendente). En la onda cuadrada el flujo se mantiene constante durante toda la inspiración. En la onda de rampa descendente el flujo es máximo al comienzo de la inspiración y disminuye durante toda su duración. No se sabe qué patrón de flujo es mejor para una enfermedad concreta.

En la PCV y la PSV, la PIP prescrita se alcanza a través del aporte de flujo de aire. El tiempo de elevación de la presión refleja el tiempo que necesita el respirador para alcanzar la PIP y puede ajustarse controlando el flujo al inicio de la fase inspiratoria. El tiempo de aumento del flujo inspiratorio se ajusta para que el paciente despierto se sienta cómodo y también para prevenir una elevación en la presión inspiratoria excesivamente rápida, lo que podría ocasionar un barotrauma.

Ventilación controlada por presión

Respiración inicial: las áreas con constantes de tiempo cortas se llenan rápidamente y se equilibran con la presión de las vías respiratorias proximales.

Respiración tardía: las áreas con constantes de tiempo prolongadas reciben más volumen con un equilibrio de la presión más lento.

Resultado: distribución del gas más homogénea comparada con la ventilación controlada por volumen, especialmente en las lesiones obstrutivas.

Fase inicial

Presión equilibrada
Máximo volumen alcanzado



Fase tardía

Sigue produciéndose el equilibrio de la presión y el volumen



Conclusión de la inspiración (ciclo)

Los dos mecanismos de conclusión inspiratoria utilizados con más frecuencia en las modalidades de control son el ciclado por tiempo y el ciclado por volumen. En la respiración mecánica **ciclada por tiempo**, la inspiración finaliza una vez transcurrido un T_i seleccionado de antemano, mientras que en la respiración **ciclada por volumen**, la inspiración finaliza una vez que la máquina ha suministrado un volumen fijado dentro del circuito del respirador. Una respiración ciclada por tiempo casi siempre está limitada por presión, de manera que la PIP se mantiene constante lo que dure la inspiración. Una respiración ciclada por volumen puede tener limitada la presión como mecanismo de seguridad para evitar el barotrauma. El mecanismo de finalización de la inspiración se fija de forma algo diferente en los modos de soporte. En la PSV, la inspiración se fija para concluir después de que el flujo inspiratorio disminuya por debajo de un porcentaje concreto (habitualmente el 25%) del flujo inspiratorio máximo. Esto sucede cuando el paciente ya no desea recibir un V_t adicional. Dicha respiración puede denominarse **ciclada por flujo**. En la VSV, la inspiración finaliza cuando el paciente ha recibido el V_t deseado.

Maniobras de la fase espiratoria

La maniobra más útil durante la fase espiratoria es la aplicación de PEEP, la cual se aplica con respiración tanto controlada como asistida. Los beneficios clínicos más importantes de la PEEP son el reclutamiento de alvéolos atelectásicos y el aumento de la CRF en pacientes con enfermedades alveolo-intersticiales, de manera que mejora la oxigenación. Cada vez se sabe mejor que incluso una desconexión breve del respirador, y por tanto una presión teleespiratoria nula (ZEEP), puede dar lugar a una **disminución del reclutamiento alveolar** y a un deterioro de la oxigenación. En los pacientes con lesiones obstrutivas, en las que una espiración insuficiente provoca atrapamiento de aire y auto-PEEP, la PEEP extrínseca (aplicada a través de un dispositivo mecánico) puede impedir el cierre de las vías respiratorias y mejorar la ventilación. Otros efectos beneficiosos de la PEEP son la redistribución del líquido pulmonar extravascular, desplazándolo de las zonas de intercambio gaseoso, la mejoría de la relación V/Q y la estabilización de la pared torácica. El efecto de la PEEP sobre la C pulmonar es variable, según el grado de PEEP aplicada y la mecánica pulmonar del paciente. Cambiando la ventilación de V_t a una parte más favorable de la curva de presión por volumen, la PEEP puede reclutar más alvéolos, retrasa el cierre de las vías respiratorias y mejora la C pulmonar. Por otra parte, una PEEP excesiva puede provocar sobredistensión alveolar y disminuir la C. El efecto de la PEEP en cada paciente puede confirmarse midiendo el V_t y calculando la C_{DYN} . Otros efectos nocivos de la PEEP son la disminución del retorno venoso, el aumento de la resistencia vascular pulmonar y la disminución del gasto cardíaco.

OTRAS MODALIDADES DE VENTILACIÓN

Ventilación con liberación de presión en las vías respiratorias

La ventilación con liberación de presión en las vías respiratorias (APRV) mejora la oxigenación en los casos de insuficiencia respiratoria hipoxémica grave secundaria a una enfermedad alveolo-intersticial. Esta modalidad aplica una CPAP, denominada CPAP_{HIGH}, para reclutar y mantener la CRF, con fases breves e intermitentes de liberación de CPAP_{LOW} para permitir que salga el gas. La CPAP_{HIGH} es análoga a la PIP y la CPAP_{LOW} es similar a la PEEP. A diferencia del paciente que recibe una ventilación mecánica convencional, un paciente que recibe APRV invierte la mayoría del tiempo en la fase de CPAP_{HIGH}, la cual puede durar hasta 3-5 segundos, con un tiempo breve (0,3-0,5 segundos) en la fase de CPAP_{LOW}. Estos Ti atípicamente largos pueden tolerarse gracias a una válvula inspiratoria flotante en el circuito del respirador que permite la respiración espontánea durante la fase de CPAP_{HIGH}. Por tanto, incluso aunque pueda considerarse la fase de CPAP_{HIGH} como inspiratoria y la fase de CPAP_{LOW} como espiratoria, en lo que respecta al respirador, el paciente es capaz de respirar espontáneamente durante estas fases. Los Ti del respirador más largos reclutan unidades pulmonares, y la capacidad para respirar espontáneamente durante esta fase permite que el flujo de gas se redistribuya hacia las regiones pulmonares atelectásicas. No se ha demostrado el beneficio de la APRV en la insuficiencia respiratoria hipoxémica pediátrica.

Ventilación de alta frecuencia

La ventilación mecánica a frecuencias suprafisiológicas y Vt bajos, conocida como ventilación de alta frecuencia (HFV), mejora el intercambio gaseoso en un grupo de pacientes concretos que no responden a otras modalidades ventilatorias tradicionales. El mecanismo de la ventilación alveolar en la HFV es sumamente diferente del de la ventilación convencional, ya que la HFV depende menos del Vt y más de las velocidades asimétricas y de la dispersión convectiva del gas inspirado. Los pacientes con insuficiencia hipoxica persistente grave son los que tienen más probabilidades de beneficiarse de la HFV. Esta modalidad también resulta de gran utilidad en los pacientes con fistulas broncopleurales y fugas de aire persistentes. La característica principal de la HFV es reclutar volumen pulmonar con una presión media alta en las vías respiratorias y lograr fluctuaciones menores en la presión alveolar durante la inspiración y la espiración, manteniendo de este modo una CRF satisfactoria y disminuyendo la distensión alveolar. Las dos técnicas de HFV más investigadas son la HFO y la HFJV.

La modalidad de HFV que se utiliza más frecuentemente es la **oscilación de alta frecuencia (HFO)**, que emplea un mecanismo para generar el movimiento del aire de un lado a otro. A través de un circuito paralelo, y mediante un efecto Venturi, puede arrastrarse (insuflarse) una cantidad de aire adicional. El aire es empujado hacia dentro durante la inspiración y aspirado activamente hacia fuera durante la espiración. Los determinantes principales de la oxigenación son la FiO₂ y la presión media en las vías respiratorias, mientras que la ventilación está determinada por los cambios de la presión media en las vías respiratorias (amplitud). Las frecuencias respiratorias utilizadas con más frecuencia varían desde 5 Hz (300 respiraciones/minuto) en los adultos y los niños mayores, hasta 6-8 Hz (360-480 respiraciones/minuto) en los niños pequeños, 8-10 Hz (480-600 respiraciones/minuto) en los lactantes y 10-12 Hz (600-720 respiraciones/minuto) en los recién nacidos y en los lactantes prematuros.

En la **ventilación con chorro (jet) de alta frecuencia (HFJV)** se interpone un interruptor de alta frecuencia entre la fuente de gas a alta presión y una pequeña cánula que se incorpora al TET. La cánula impulsa mínimas cantidades de gas (chorros) a gran velocidad y alta frecuencia a través del TET. Se insufla una cantidad adicional de gas desde un circuito paralelo. A diferencia de la HFO, la espiración se produce de forma pasiva gracias a la recuperación elástica del pulmón y de la pared torácica. La PEEP se ajusta a través del circuito paralelo mediante un respirador convencional en línea. La frecuencia respiratoria suele fijarse normalmente a 420 respiraciones/minuto. Los determinantes principales de la oxigenación son la FiO₂ y la PEEP, y el determinante principal de la ventilación es la PIP.

PARÁMETROS CONVENCIONALES DEL RESPIRADOR

Fracción inspirada de oxígeno

La forma de la curva de disociación de la oxihemoglobina es la que dicta el contenido de oxígeno en la sangre y no guarda una relación lineal con la PaO₂. Un valor PaO₂ que dé lugar a una saturación de la oxihemoglobina del 95% es razonable en la mayoría de las situaciones, ya que una PaO₂ mayor causaría un incremento mínimo en el contenido de oxígeno arterial, y un descenso modesto (≈ 10 mmHg) en la PaO₂ daría lugar a una bajada mínima en la saturación de la oxihemoglobina. En la mayoría de los casos, una meta razonable es un

valor de PaO₂ de 70-75 mmHg. Los valores de la FiO₂ mayores de los necesarios para alcanzar saturaciones de la oxihemoglobina de aproximadamente el 95% exponen al paciente a una toxicidad innecesaria por oxígeno. Siempre que sea posible, los valores de la FiO₂ deberían reducirse hasta $\leq 0,40$, siempre y cuando la saturación de la oxihemoglobina se mantenga en 95% o más.

Modo

La elección del modo de ventilación depende del grado de interacción deseado entre el respirador y el paciente, y de la entidad patológica que se vaya a tratar. La SIMV y la asistida controlada se eligen como modos controlados, la PCV, la VCV o la PRVC se eligen en función de las variables que quieren controlarse, y la PS y la VS son de elección como modos de soporte.

Volumen corriente y frecuencia

Como ya se ha comentado anteriormente, la ventilación alveolar, el determinante principal de la PaCO₂, se calcula utilizando el Vt, la frecuencia respiratoria y el Vd. Un cambio en el Vt provoca un cambio correspondiente en la ventilación alveolar sin afectar a la ventilación del Vd. Un cambio en la frecuencia respiratoria afecta a la ventilación alveolar y a la ventilación del Vd. La elección del Vt y de la frecuencia depende de la CT. En un paciente con pulmones relativamente normales, una frecuencia del respirador apropiada para la edad y un Vt de 7-10 ml/kg serían los parámetros iniciales apropiados. Las enfermedades asociadas a disminución de las CT (p. ej., disminución de la distensibilidad estática, como SDRA, neumonía o edema pulmonar) se tratan mejor con volúmenes corrientes pequeños (6 ml/kg) y frecuencias relativamente rápidas (p. ej., 25-40 respiraciones/minuto). Las enfermedades asociadas con constantes de tiempo prolongadas (aumento de la resistencia de las vías respiratorias, como asma y bronquiolitis) se tratan mejor con frecuencias relativamente lentas y volúmenes corrientes mayores (10-12 ml/kg). En la PCV, el Vt suministrado depende de la distensibilidad y la resistencia de las vías respiratorias del paciente, y debe monitorizarse para garantizar una magnitud adecuada para cada situación. Una presión de insuflación de 15-35 cmH₂O es suficiente para la mayoría de los pacientes, si bien puede ser preciso ajustarla según el volumen del Vt espirado. Hay que hacer hincapié en el hecho de que no es necesario alcanzar un valor de PaCO₂ «normal» con la ventilación mecánica. Podría ser aceptable una hipercapnia leve (hipercapnia permisiva), sobre todo cuando se intenta limitar una presión de insuflación o volúmenes corrientes nocivos.

Tiempo inspiratorio y tiempo espiratorio

Tanto el Ti como el Te se ajustan fijando el flujo inspiratorio en la VCV y el Ti preciso en la PCV. Al aumentar el Ti se incrementa la presión media en las vías respiratorias, mejora la oxigenación en las enfermedades con disminución de la CRF y se distribuye mejor el Vt en la enfermedad pulmonar obstructiva. Debe proporcionarse un tiempo espiratorio suficiente para garantizar un vaciamiento adecuado de los alvéolos.

Presión teleespiratoria positiva

El mejor nivel de PEEP depende de la entidad patológica que se vaya a tratar y puede variar en el mismo paciente de un momento a otro. Las decisiones suelen basarse en el cociente PaO₂/FiO₂ y en la medición de la C_{DYN}.

ASINCRONÍA ENTRE EL PACIENTE Y EL RESPIRADOR

La asincronía entre el paciente y el respirador puede ocurrir cuando el patrón respiratorio del paciente no se acopla con el del respirador. Esto puede suceder durante todas las fases de la respiración. Entre los efectos adversos de la asincronía entre el paciente y el respirador están el gasto energético, el aporte ineficiente del Vt deseado, la generación de una presión intratorácica excesiva que dé lugar a barotrauma y a consecuencias negativas sobre el gasto cardíaco, un aumento del trabajo respiratorio y molestias en el paciente. Aunque hay varios mecanismos para facilitar la sincronía entre el paciente y el respirador, es inevitable un cierto grado de asincronía, a menos que el paciente esté sedado y paralizado farmacológicamente.

Activación (trigger) del respirador

El paciente debe ser capaz de activar el respirador sin mucho esfuerzo. Los respiradores pueden dispararse por presión o por flujo. En los **respiradores que se disparan por presión**, se abre la válvula inspiratoria y se suministra el flujo cuando se genera la presión negativa fijada en el interior del circuito formado por el paciente y el respirador durante la inspiración. La presión necesaria para desencadenar una inspiración depende de la sensibilidad del trigger por presión. En los **respiradores que se disparan por flujo**, el respirador proporciona un flujo de gas basal a través del circuito formado por el paciente y el respirador. Cuando un sensor de flujo en la rama espiratoria

del circuito detecta un descenso en el flujo como consecuencia del esfuerzo inspiratorio del paciente, la válvula inspiratoria se abre y se suministra una respiración. La amplitud del cambio en el flujo necesaria para disparar una inspiración depende de la sensibilidad del *trigger* por flujo. El *trigger* por flujo se considera más confortable, sobre todo porque el paciente recibe cierta cantidad de flujo antes de disparar el respirador, a diferencia del *trigger* por presión, en el que no se administra flujo hasta que el respirador se activa. El trabajo de la respiración disminuye al aumentar la sensibilidad del *trigger*, reduciéndose el cambio en la presión o en el flujo necesario para desencadenar una inspiración. Sin embargo, al disminuir excesivamente la presión o el flujo necesarios, podría provocarse un disparo accidental y respiraciones no deseadas por la turbulencia generada por la condensación en el circuito del respirador, fugas en el TET u oscilaciones cardíacas.

Selección del tiempo inspiratorio adecuado

La duración del Ti debe equilibrarse con la fase inspiratoria propia del paciente. Si el Ti es demasiado largo, el impulso del paciente para espirar puede empezar antes de que haya finalizado el ciclo del respirador. Cuando sucede esto, la espiración se produce contra el flujo inspiratorio y una válvula de espiración cerrada, lo que aumenta el trabajo respiratorio, eleva de forma excesiva la presión intratorácica y molesta al paciente. Si el Ti es demasiado corto, el paciente puede estar inspirando todavía sin soporte del respirador. En términos generales, el Ti suele iniciarse a los 0,5-0,7 segundos en los recién nacidos, a los 0,8-1 segundos en los niños mayores y a los 1-1,2 segundos en los adolescentes y los adultos. En ocasiones es necesario realizar ciertos ajustes en función de cada paciente y del tipo de neumopatía presente. En los pacientes con enfermedades pulmonares graves (tanto obstructivas como restrictivas) puede ser necesario seleccionar valores antinaturales de Ti y de Te, como ya se ha comentado. En tales casos, puede necesitarse una analgesia o una sedación adecuadas, y en casos extremos, relajación neuromuscular.

Selección del patrón del flujo inspiratorio

En la VCV, un flujo inadecuado puede ser otra causa de asincronía entre el paciente y el respirador. Tras el inicio de la inspiración, si la cantidad de flujo fijada es inadecuada para satisfacer las demandas del paciente, se produce un estado de **hambre de flujo**, lo que aumenta el trabajo de la respiración y genera molestias. Dichos pacientes pueden precisar un patrón de flujo inspiratorio decelerado, en el cual se proporciona un flujo mayor al comienzo de la inspiración y menor hacia el final, a medida que se llenan los pulmones. Por otra parte, este patrón puede resultarle incómodo al paciente que desea un llenado alveolar más gradual. La selección del patrón inspiratorio debería basarse en la mecánica respiratoria de cada paciente. En la PCV y la PSV, el tiempo de rampa inspiratoria determina el modo en el que se eleva la presión en las vías respiratorias y el Vt suministrado. Las consideraciones a la hora de elegir una rampa adecuada en la PCV y la PSV son similares a las de la elección del patrón de flujo inspiratorio en la VCV.

Utilización de los modos de soporte

A un paciente consciente se le debe permitir que respire espontáneamente, apoyando la respiración con PSV o VSV. Con esta estrategia se minimizan las respiraciones mandatorias generadas por el respirador que se escapan del control de modulación del paciente. Por tanto, debe valorarse al paciente de forma continuada para determinar si es capaz de mantener los requisitos ventilatorios, más en modos de soporte y menos en modos de control.

Utilización de sedación y de bloqueo neuromuscular farmacológico

Una de las metas deseables durante la ventilación mecánica es lograr que el paciente esté consciente pero cómodo. Las respiraciones espontáneas con un tono muscular bueno y la presencia de tos son importantes para eliminar correctamente las secreciones traqueobronquiales. La capacidad del paciente para señalar un malestar también es importante, ya que ayuda a identificar y a prevenir factores potencialmente lesivos. En ciertas situaciones, el tratamiento de la asincronía entre el paciente y el respirador asume mucha más importancia cuando la asincronía está ocasionando un deterioro inaceptable del intercambio gaseoso y lesiones pulmonares inducidas por el respirador. Tanto la patología pulmonar alveolointersticial como las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias pueden precisar parámetros no fisiológicos e inócomodos de la frecuencia respiratoria, el Ti y las presiones de insuflación. En dichos pacientes suele necesitarse una sedación profunda; la dexmedetomidina, las benzodiazepinas y los opiáceos son los fármacos que se suelen administrar para este propósito. En situaciones extremas se necesita un bloqueo neuromuscular farmacológico con un relajante no despolarizante, como vecuronio, para abolir cualquier esfuerzo del paciente y el tono de la musculatura respiratoria. Cuando se utiliza parálisis farmacológica debe

| Estrategias de ventilación mecánica sugeridas en diferentes situaciones clínicas | | |
|--|---|----------------------|
| SITUACIÓN | ENFERMEDAD | ESTRATEGIA |
| Distensibilidad baja, resistencia normal | SDRA | PCV, APRV, HFO, HFJV |
| Distensibilidad normal, resistencia alta | Asma | PCV, PRVC |
| Distensibilidad normal, resistencia normal, para el destete | Traumatismo craneoencefálico, sobredosis de fármacos/drogas, estenosis subglótica | VCV |

APRV, ventilación con liberación de presión en las vías respiratorias; HFJV, ventilación con chorro (jet) de alta frecuencia; HFO, oscilación de alta frecuencia; PCV, ventilación controlada por presión; PRVC, control de volumen regulado por presión; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; VCV, ventilación controlada por volumen.

garantizarse una sedación profunda para que los pacientes no sientan dolor ni molestias. La sedación y la parálisis farmacológica pueden asegurar el control total de la ventilación del paciente por medios mecánicos y pueden mejorar el intercambio gaseoso hasta niveles vitales, disminuyendo las presiones de insuflación. Sin embargo, la utilización a largo plazo de estos fármacos puede asociarse a consecuencias indeseables y aumentar la morbilidad. El riesgo de acumulación de secreciones traqueobronquiales y de atelectasias puede ser mayor. La sedación farmacológica prolongada puede asociarse a dependencia química y a manifestaciones de abstinencia, y el bloqueo neuromuscular prolongado se asocia a neuromiopatía en los pacientes en estado crítico. Los beneficios de la sedación y la parálisis farmacológica, por tanto, deben sopesarse con los riesgos, y deberán hacerse valoraciones periódicas para determinar su mantenimiento.

Interacciones cardiopulmonares

La ventilación mecánica puede tener efectos beneficiosos y nocivos sobre el rendimiento cardíaco. El aporte de oxígeno a los órganos vitales mejora al disminuirse el consumo de oxígeno necesario para el trabajo respiratorio. La respiración con presión positiva disminuye la poscarga del VI, potenciando de este modo el volumen sistólico y el gasto cardíaco en los pacientes con deterioro miocárdico (p. ej., miocarditis). Por otra parte, la disminución del retorno venoso sistémico puede comprometer aún más el volumen sistólico en los pacientes hipovolémicos, de manera que estos últimos necesitarán una carga de líquido intravascular. Además, un aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP) causado por la presión intratorácica positiva puede descompensar aún más el rendimiento del ventrículo derecho, ya deteriorado. La RVP está en su valor más bajo con una CRF óptima. Cuando la CRF es demasiado baja o demasiado alta, aumenta la RVP (y por tanto la poscarga del ventrículo derecho). Los efectos beneficiosos y nocivos de las interacciones cardiopulmonares pueden coexistir y obligan a realizar valoraciones continuas y determinadas intervenciones (tabla 89.12).

MONITORIZACIÓN DE LA MECÁNICA RESPIATORIA

Volumen corriente espirado

El volumen corriente espirado (Vte) se mide con un neumotacómetro en el circuito del respirador durante la espiración. En la VCV, parte del volumen suministrado por la máquina se pierde durante la inspiración y, por tanto, nunca llega al paciente. Una medición más precisa del Vte describe el Vt que está contribuyendo a la ventilación alveolar del paciente. En la PCV, el Vte depende de la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio del paciente y, por tanto, proporciona datos diagnósticos valiosos. Un descenso en el Vte durante la PCV indica un descenso en la distensibilidad o un aumento en la resistencia, y es útil para orientar al médico hacia los estudios y el tratamiento más adecuados. Un aumento en el Vte es indicativo de mejoría, y puede indicar el destete del paciente de las presiones de insuflación para ajustar el Vte.

Presión inspiratoria máxima

En la VCV y la PRVC, la PIP es la variable secundaria determinada por la distensibilidad y la resistencia del sistema respiratorio del paciente. Un incremento en la PIP en estas modalidades es indicativo de una disminución de la C (p. ej., atelectasia, edema pulmonar, neumotórax) o de un aumento

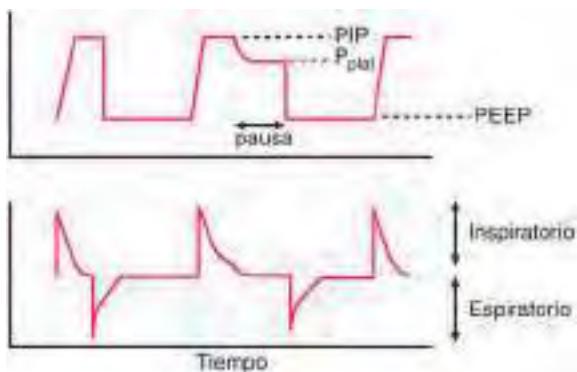


Fig. 89.12 La mejor forma de determinar la presión alveolar es midiendo la presión de meseta (P_{plat}). La inspiración cesa durante un período prolongado, dejando que la presión alveolar se equilibre con la presión del circuito del ventilador. La presión en las vías respiratorias al final de la pausa inspiratoria es la P_{plat} . La diferencia entre la presión inspiratoria máxima (PIP) y la P_{plat} es para vencer la resistencia al flujo del pulmón, mientras que la P_{plat} refleja la presión necesaria para vencer las propiedades elásticas del pulmón y de la pared torácica. PEEP, presión teleespiratoria positiva.

de la R (p. ej., broncoespasmo, obstrucción del TET). Durante la VCV y la PRVC, la disminución de la frecuencia respiratoria o la prolongación del Ti disminuirán la PIP en los pacientes con CT prolongadas, ya que hay más tiempo para que se llenen los alvéolos. En estos pacientes, un descenso en la PIP sugiere un aumento de la C o un descenso de la R del sistema respiratorio.

Distensibilidad dinámica y estática del sistema respiratorio

Los cambios en la PIP durante la VCV y la PRVC, y en el Vte durante la PCV, están determinados por la C_{DYN} del sistema respiratorio (pulmón y pared torácica). La C_{DYN} se calcula con la fórmula siguiente:

$$C_{DYN} = Vte \div (PIP - PEEP)$$

La C_{DYN} tiene en cuenta tanto las propiedades elásticas como las de resistencia al flujo del sistema respiratorio. Los cambios en la C_{DYN} pueden usarse para valorar los efectos de niveles de PEEP diferentes, ya que la ventilación corriente se desplaza a lo largo de la pendiente de la curva de volumen y presión (v. fig. 89.7). Despues de un incremento en la PEEP en las enfermedades alveolo-intersticiales (aumento de la elasticidad), un incremento en la C_{DYN} sugiere reclutamiento alveolar, mientras que un descenso en la C_{DYN} puede sugerir una sobredistensión. Del mismo modo, en las enfermedades obstructivas (aumento de la R) el ajuste de los valores de PEEP para evitar el colapso alveolar durante la inspiración puede guiarse mediante la monitorización de la C_{DYN} . Cuando no hay flujo de aire, es preciso medir la C_{STAT} para valorar la recuperación elástica del pulmón. Dicha medición se realiza manteniendo la inspiración con el paciente bajo bloqueo neuromuscular y observando la forma de las ondas de presión y tiempo y de flujo y tiempo (fig. 89.12). Durante esta maniobra, el flujo inspiratorio cesa mientras la válvula espiratoria continúa cerrada, permitiendo de este modo que la presión se equilibre a lo largo del circuito del respirador y los pulmones del paciente. Esta presión, denominada presión meseta (P_{plat}), refleja la presión alveolar. La C_{STAT} se calcula con la fórmula siguiente:

$$C_{STAT} = Vte \div (P_{plat} - PEEP)$$

La diferencia entre la C_{DYN} y la C_{STAT} es atribuible a la resistencia de las vías respiratorias. Esta diferencia es mínima en las enfermedades alveolo-intersticiales, pero es sustancial en la obstrucción de las vías respiratorias.

Valoración de la auto-PEEP

La auto-PEEP se valora usando una maniobra de pausa espiratoria en la cual la inspiración se retrasa y se deja que la presión alveolar se equilibre con las vías respiratorias. En las enfermedades con obstrucción de las vías respiratorias, el vaciamiento alveolar puede ser insuficiente si el tiempo de inspiración no es el adecuado. Una presión alveolar superior a la PEEP fijada al final de la pausa espiratoria se denomina auto-PEEP o PEEP intrínseca. La auto-PEEP puede tener consecuencias adversas sobre la ventilación y la hemodinámica. Puede solucionarse disminuyendo la frecuencia respiratoria o el Ti, dando más tiempo para la espiración. La auto-PEEP puede tratarse también aumentando la PEEP fijada (PEEP extrínseca), retrasando de este modo el cierre de las vías respiratorias durante la espiración y mejorando el vaciamiento alveolar.

Valoración de la ventilación del espacio muerto

La ventilación con presión positiva y la aplicación de PEEP pueden provocar un descenso del retorno venoso, del gasto cardíaco y, por tanto, también de la perfusión pulmonar. La ventilación de los alvéolos hipoperfundidos da lugar al espacio muerto (Vd), que no contribuye al intercambio gaseoso. La fracción de Vd/Vt puede calcularse (v. cap. 89). El cociente Vd/Vt normal es de 0,33. Un aumento del cociente Vd/Vt es indicativo de alvéolos hipoperfundidos. Los pacientes con aumento del cociente Vd/Vt pueden precisar infusión de volumen u otras medidas para incrementar el gasto cardíaco con el fin de mejorar la perfusión pulmonar. La fracción Vd/Vt se calcula y se muestra en los capnógrafos disponibles en el mercado, que miden la PetCO₂ endotraqueal de forma continua.

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR EL RESPIRADOR

Al igual que la mayoría de los tratamientos médicos, la ventilación mecánica puede ser nociva. La fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por el respirador puede ser multifactorial. El suministro de volúmenes pulmonares grandes y de presiones muy altas con una frecuencia creciente generan una tensión cíclica que puede conducir a una desestructuración de las uniones herméticas entre las células epiteliales alveolares y endoteliales capilares, con la consiguiente formación de ampollas intracapilares que provocan edema alveolar e intersticial. Este **biotrauma** puede desencadenar la liberación de citocinas proinflamatorias que lesionan aún más al pulmón y viajan por la sangre saliendo del pulmón y ocasionando fracaso multiorgánico. Las pruebas demuestran que, el daño alveolar difuso en pacientes con SDRA puede limitarse si se evitan un Vt ≥ 10 ml/kg y una $P_{plat} \geq 30$ cmH₂O.

El **atelectrauma** es el estrés de cizallamiento sobre las paredes alveolares generado por la apertura y el cierre cíclicos de los alvéolos. La PEEP puede usarse para prevenir el colapso de los alvéolos y mantenerlos abiertos. Es importante que las unidades alveolares no estén sobredistendidas ni colapsadas. Los ajustes cuidadosos de la PEEP pueden permitirle también al médico bajar una FiO₂ alta, la cual es otra fuente potencial de lesión pulmonar (**oxitrauma**). Aunque la mayoría de los pacientes recibe una FiO₂ de 1 durante la intubación endotraqueal y en la fase inicial de la ventilación mecánica, el incremento de la PEEP para reclutar alvéolos sin provocar sobredistensión debe instaurarse rápidamente para mejorar la oxigenación y poder disminuir la FiO₂. Se desconoce cuál es el valor de la FiO₂ por debajo del cual no hay riesgo de toxicidad por oxígeno, pero la mayoría de los médicos está de acuerdo en situarlo en menos de 0,6. Los mecanismos regionales pueden tener cierto cometido en la lesión pulmonar.

Neumonía asociada al respirador

La fisiopatología de la neumonía asociada al respirador (NAR) es multifactorial y podría abarcar la aspiración de secreciones orales, gástricas, o de ambas, la colonización del TET y la supresión de los reflejos tisúgenos con la sedación. La fiebre de nueva aparición y la leucocitosis, junto con la demostración de un proceso infiltrativo en la radiografía de tórax, son datos compatibles con el diagnóstico de NAR. Esta complicación puede empeorar el intercambio gaseoso, aumenta la duración de la ventilación e incluso provoca la muerte. La elevación del cabecero de la cama hasta 30° después de la instauración de la ventilación mecánica y el uso de un protocolo para la descontaminación oral durante la ventilación mecánica son dos métodos para disminuir el riesgo de NAR. La estrategia más eficaz para minimizar cualquier de las complicaciones mencionadas es la valoración regular de las condiciones para la extubación y el destete de la ventilación mecánica lo antes posible según los condicionantes clínicos.

Destete

El destete de la ventilación mecánica debería plantearse en cuanto comience a mejorar la insuficiencia respiratoria del paciente. La mayoría de los pediatras está a favor de un destete gradual del soporte ventilatorio. Con la SIMV, la frecuencia de la ventilación se va reduciendo lentamente, dejando que el paciente respire espontáneamente (normalmente asistido con soporte de presión o de volumen) para asumir una proporción mayor de la ventilación por minuto. Cuando la frecuencia del respirador es baja (menos de 5 respiraciones/minuto), de manera que su contribución a la ventilación por minuto es mínima, se examina la idoneidad para llevar a cabo la extubación. Un método alternativo de destete gradual es la transición a un modo de PSV. En este modo, no se fija ninguna frecuencia en el respirador, dejando que todas las respiraciones disparadas sean asistidas con soporte de presión. El médico disminuye lentamente el soporte de presión hasta un valor bajo (menos de 5-10 cmH₂O), y en dicho momento se valora si el paciente está listo para ser extubado. Durante cada técnica, el destete debe interrumpirse si aparece taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, hipoxemia, acidosis, diaforesis, taquicardia o hipotensión.

El método más objetivo para valorar si el paciente está listo para ser extubado es la **prueba de respiración espontánea (PRE)**. Antes de realizar una PRE el paciente debe estar despierto y con sus reflejos de las vías respiratorias intactos, debería ser capaz de manejar las secreciones orofaríngeas y presentar una situación hemodinámica estable. Además, el intercambio gaseoso debe ser adecuado, lo cual viene definido por una PaO₂ mayor de 60 mmHg recibiendo una FiO₂ menor de 0,4 y una PEEP menor o igual a 5 cmH₂O. Si se cumplen estos criterios, debería empezarse un tratamiento con CPAP o sin soporte de presión (menor o igual a 5 cmH₂O). Si se tolera esta PRE sin episodios de descompensación respiratoria o cardiovascular, lo más probable es que la extubación resulte satisfactoria.

Algunos recién nacidos y niños pequeños no pueden calmarse ni consolarse lo suficiente para llevar a cabo la PRE. En este caso, la posibilidad de extubación debe valorarse basándose en el grado de soporte ventilatorio. Los datos sugieren un riesgo de fracaso de la extubación bajo si el paciente está cómodo y muestra una situación hemodinámica estable con un intercambio gaseoso adecuado y un Vt espontáneo mayor de 6,5 ml/kg mientras recibe menos del 20% de la ventilación por minuto total del respirador. Ciertos grupos de pacientes están expuestos a un mayor riesgo de fracaso de la extubación, como los lactantes pequeños, los niños sometidos a ventilación mecánica durante más de 7 días y los pacientes con cuadros respiratorios o neurológicos crónicos. Estos niños a menudo se benefician de una transición a una modalidad no invasiva de ventilación con presión positiva (p. ej., gafas nasales con alto flujo, CPAP o BiPAP) suministrada a través de gafas nasales o de una mascarilla facial para aumentar la probabilidad de éxito de la extubación.

La probabilidad de **obstrucción de las vías respiratorias después de la extubación**, que es la causa más frecuente de fracaso de la extubación en los niños, no puede predecirse basándose en el resultado de la PRE o midiendo variables fisiológicas a la cabecera de la cama. La intubación endotraqueal traumática y el edema subglótico secundario a irritación por el TET, sobre todo en los pacientes que muestran agitación durante la ventilación mecánica, son causas frecuentes de estrechamiento de las vías respiratorias después de la extubación. Se ha demostrado que la administración de corticoides por vía intravenosa (dexametasona, 0,5 mg/kg cada 6 horas durante 4 dosis antes de la extubación) minimiza la incidencia de obstrucción de las vías respiratorias después de la extubación. Cuando se desarrolla este tipo de obstrucción, puede obviarse la necesidad de reintubación administrando adrenalina racémica nebulizada y una mezcla de oxígeno y helio.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

89.2 Ventilación mecánica a largo plazo

Véase el capítulo 446.4.

Capítulo 90

Enfermedad asociada a la altitud en los niños (mal agudo de montaña, mal de altura)

Christian A. Otto

La enfermedad de grandes alturas representa un espectro de entidades clínicas con manifestaciones neurológicas y pulmonares que se solapan en sus presentaciones y comparten elementos comunes de la fisiopatología. El **mal agudo de montaña (MAM)** es la presentación autolimitada y relativamente benigna, mientras que el **edema pulmonar de grandes alturas (EPGA)** y el **edema cerebral de grandes alturas (ECGA)** presentan manifestaciones potencialmente mortales.

A menudo es ignorado por los individuos que se desplazan a destinos situados a grandes alturas, como La Paz, Bolivia (aproximadamente 3.700 m); Lhasa, Tibet (aproximadamente 3.600 m); Cuzco, Perú (aproximadamente 3.400 m), y Quito, Ecuador (aproximadamente 2.850 m), ubicaciones en

la que es probable que desarrollen mal de altura. Más de 15 millones de personas visitaron Lhasa en el año 2014, lo que supone 6 veces más visitantes que 8 años antes tras la apertura del ferrocarril Quinghai-Tibet. En la zona occidental de Estados Unidos, cada año 35 millones de personas visitan centros turísticos alpinos. Más del 40% de los que permanecen por encima de 3.300 m de altitud padecen MAM. Solamente en Colorado, aproximadamente 150.000 niños menores de 12 años visitan anualmente las montañas durante las vacaciones de esquí con sus familias. En 2014, los síntomas del MAM fueron lo suficientemente intensos como para generar 1.350 visitas a los servicios de urgencias (SU) en todo el estado de Colorado. Dado el gran número de familias que viajan a localidades de montaña situadas a grandes alturas, es probable que miles de niños desarrollen síntomas de MAM.

ETIOLOGÍA

El umbral de altitud al que empiezan a manifestarse los síntomas clínicos se sitúa en 1.500 m. A esta altura empieza a aparecer un deterioro leve del transporte de oxígeno, aunque el mal de altura es relativamente infrecuente hasta que no se alcanzan altitudes mucho mayores. Los niños con problemas médicos de base que alteran el transporte de oxígeno pueden estar predisponidos a desarrollar mal de altura a estas altitudes más bajas. A *alturas moderadas*, entre 2.500-3.500 m, la saturación de oxígeno arterial (SaO₂) suela mantenerse bien; sin embargo, puede aparecer una hipoxia tisular leve como resultado de la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) baja y el mal de altura aumenta de frecuencia tras un ascenso rápido por encima de 2.500 m. Este es el intervalo de altitud al que viaja la mayoría de la gente y en el que está situada la mayor parte de los centros turísticos de esquí en Estados Unidos y, por tanto, es el intervalo más frecuente en el que se diagnostican la mayor parte de los casos de mal de altura. A *altitudes mayores*, 3.500-5.000 m, el mal de altura es más grave; la SaO₂ disminuye por debajo del 90% en la porción más pronunciada de la curva de disociación de la oxihemoglobina, de modo que con incrementos de altitud relativamente pequeños pueden producirse desaturaciones importantes. A estas altitudes se observa hipoxia durante el sueño, el ejercicio y la enfermedad. El EPGA y el ECGA son más frecuentes en este entorno. El *mal de altura extremo*, por encima de los 5.500 m, normalmente da lugar a un mal de altura grave durante las ascensiones rápidas sin oxígeno suplementario. Para llegar a estas altitudes se necesita un periodo de aclimatación a altitudes intermedias. La aclimatación completa es imposible, y las estancias prolongadas provocan un deterioro progresivo.

EFFECTOS GENERALES DE LA HIPOXIA HIPOBÁRICA

La presión parcial de oxígeno (PO₂) en la atmósfera disminuye logarítmicamente a medida que aumenta la altitud geográfica, pero el oxígeno se mantiene a una concentración constante del 20,93% de la presión barométrica. La SaO₂ disminuye a medida que aumenta la altitud, desencadenando con el tiempo respuestas de los quimiorreceptores centrales para normalizar la SaO₂; una hipoventilación relativa exacerba la hipoxia de la exposición a grandes alturas. Durante el sueño, la respiración periódica asociada a la exposición a grandes alturas puede dar lugar a períodos de apnea que condicionan una desaturación de oxígeno arterial adicional. La homeostasis hídrica se desplaza a menudo en altura, provocando una retención hídrica generalizada y redistribución hacia los espacios intracelular e intersticial que se manifiesta en forma de edema periférico, disminución de la diuresis y deterioro del intercambio gaseoso.

Aclimatación

Los ascensos graduales que permiten ir aclimatándose a la altura a lo largo de varias semanas han permitido hacer cima en muchos de los picos más altos del mundo sin necesidad de oxígeno suplementario. Sin este enfoque gradual, la exposición rápida a altitudes extremas da lugar a pérdida de conocimiento y a asfixia en minutos. Los niños se acliman igual o incluso mejor que los adultos, si se comparan la frecuencia cardíaca y la SaO₂ en niños de 7-9 años y sus padres durante un ascenso lento.

Algunas de las respuestas a la hipoxia están determinadas a nivel molecular por el *factor inducible por hipoxia (HIF)*. Este activador de la transcripción organiza la expresión de cientos de genes responsables de cuadros hipóticos agudos y crónicos. La aclimatación empieza a la altura que condiciona que la SaO₂ disminuya por debajo de los valores a nivel del mar. La mayoría de turistas sanos que ascienden a grandes alturas sin aclimatación no experimentará un descenso significativo de la saturación de oxígeno (SaO₂ <90%) hasta que asciendan por encima de los 2.500 m. Los niños con afecciones previas que disminuyan el transporte de oxígeno pueden manifestar intolerancia a la altitud y estrés hipótico a altitudes menores. A este respecto, son de especial relevancia las enfermedades cardíacas y respiratorias agudas y crónicas. También es importante la capacidad inherente de cada individuo para aclimatarse a la altura. Las aclimataciones previas satisfactorias predicen las

respuestas futuras de los adultos en condiciones similares, pero es posible que no suceda lo mismo en los niños. Algunos lo consiguen con facilidad sin desarrollar síntomas clínicos, otros desarrollan MAM transitoriamente durante la aclimatación y unos pocos manifiestan reacciones notables al exponerse a estas alturas, no pueden aclimatarse y desarrollan un mal de altura grave.

La respuesta más importante a la hipoxia aguda es un aumento de la ventilación por minuto. Los quimiorreceptores periféricos situados en los cuerpos carotídeos responden a la hipoxia enviando señales al centro de control respiratorio del bulbo raquídeo para aumentar la ventilación. De este modo, se disminuye la presión parcial de dióxido de carbono alveolar (PaCO_2), con el consiguiente aumento de la PaO_2 y de la oxigenación arterial. Este incremento de la ventilación, conocido como **respuesta ventilatoria hipoxica (RVH)**, cuya magnitud varía de un individuo a otro, puede estar determinada genéticamente y guarda relación con la capacidad de aclimatación. Los cambios en la RVH y el inicio del MAM con la ascensión a grandes altitudes son bastante parecidos entre los niños y sus progenitores. Otros estudios han demostrado que los grupos familiares de MAM suponen el 50% de la variabilidad del inicio del MAM entre los niños. En la patogenia del MAM y el EPGA están implicadas una RVH baja y una hipoventilación relativa, mientras que una RVH fuerte favorece la aclimatación. A medida que aumenta la ventilación, va produciéndose una alcalosis respiratoria que envía señales negativas hacia el control respiratorio central y limita un incremento adicional de la ventilación. Los riñones excretan bicarbonato intentando compensar la alcalosis. La ventilación aumenta lentamente a medida que va normalizándose el pH, que alcanza su máximo al cabo de 4-7 días. *Este proceso está potenciado por la acetazolamida, que induce la eliminación de bicarbonato por la orina.*

La hiperactividad simpática y la liberación de catecolaminas durante las ascensiones elevan la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el gasto cardíaco y el tono venoso. Salvo a altitudes extremas, la aclimatación consigue que la frecuencia cardíaca en reposo recupere casi los valores presentes a nivel del mar. Una aclimatación defectuosa se manifiesta clínicamente por una taquicardia en reposo relativa.

La aclimatación hematopoyética consiste en un aumento de la hemoglobina (Hb) y del número de eritrocitos, así como del 2,3-difosfoglicerato (DPG). Después de una ascensión rápida se produce un incremento inicial de hasta un 15% en la concentración de la Hb, principalmente por un desplazamiento de líquidos hacia el espacio extravascular. La aclimatación aumenta el volumen plasmático y el volumen sanguíneo total. En las primeras horas de la ascensión se secreta eritropoyetina como una respuesta mediada por el HIF a la hipoxia, lo que estimula la producción de nuevos eritrocitos que empiezan a circular en cuestión de 4-5 días. La hipoxemia aumenta también la concentración de 2,3-DPG, lo que condiciona un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina favoreciendo la liberación de oxígeno desde la sangre hacia los tejidos. Esto se contrarresta por una desviación hacia la izquierda de la curva por la alcalosis respiratoria secundaria a la hiperventilación. El resultado es un cambio neto nulo en la curva de disociación de la oxihemoglobina y un aumento en la unión del oxígeno a la hemoglobina ($\text{O}_2\text{-Hb}$) en el pulmón, elevando la SaO_2 . Los escaladores que suben a altitudes extremas responden con una hiperventilación notoria, alcalosis y desviación de la curva de disociación hacia la izquierda, lo que favorece la descarga de oxígeno en los entornos hipóticos y aumenta la SaO_2 .

MAL AGUDO DE MONTAÑA

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia del mal de gran altura depende de diferentes variables, como el ritmo de ascensión, la exposición previa a la altura y la susceptibilidad genética individual. Otros factores de riesgo claramente implicados en el desarrollo de MAM son pernoctar a grandes alturas, la altitud final alcanzada y la duración de la estancia a dichas alturas. El MAM es sumamente frecuente durante las **ascensiones rápidas**. Su incidencia es sumamente alta (27-83%) en cualquier escalador que ascienda rápidamente (1-2 días) desde el nivel del mar hasta altitudes de 4.300-6.100 m. El perfil de ascenso rápido asociado a los viajes en avión hasta localizaciones situadas a grandes alturas también puede dar lugar a tasas altas de crisis de MAM. Los senderistas que vuelan hasta la región de Khumbu para explorar la zona del Everest tienen una mayor incidencia de MAM (47%) comparados con los que acceden allí caminando (23%). Por lo general, los esquiadores que acuden a centros de esquí en la zona occidental de Estados Unidos desde el nivel del mar lo hacen por avión o por coche hasta dicha región, pero pernoctan a altitudes relativamente moderadas (2.000-3.000 m). La incidencia de MAM en esta población ronda el 25%.

Los niños tienen la misma incidencia de MAM que los adultos. La susceptibilidad individual (genética) para la aparición de este cuadro desempeña un papel crucial en la valoración del riesgo. La mayoría de individuos con antecedentes previos de MAM después de una ascensión rápida probablemente experimenten los mismos síntomas al volver a las mismas altitudes. El sexo no modifica la incidencia de MAM.

Fisiopatología

Los síntomas de MAM empiezan a aparecer varias horas después de subir a grandes alturas, mientras que el desarrollo de EPGA y ECGA requiere normalmente que el individuo pase varios días expuesto a dicha altitud. La hipoxia aparece a los pocos minutos de la ascensión, por lo que no puede ser una causa directa del mal de altura, sino el factor iniciador.

Las manifestaciones clínicas del MAM/ECGA suelen ser sobre todo el resultado de la disfunción del sistema nervioso central (SNC) por factores mecánicos hemodinámicos y mediadores bioquímicos de la permeabilidad. La respuesta vasodilatadora del SNC a la hipoxia provoca un aumento del flujo de sangre y del volumen de sangre del cerebro. En el MAM y el ECGA moderado o grave se aprecia una elevación notable del volumen cerebral, pero no se ha confirmado en el MAM leve. La alteración hipoxica de la autorregulación vascular del SNC y la hipertensión por el esfuerzo pueden aumentar la transmisión de la presión a los lechos capilares cerebrales, condicionando la aparición de fugas transcapilares y edema vasogénico. El factor de crecimiento endotelial vascular mediado por el HIF, la forma inducible de la sintasa de óxido nítrico, las citocinas reactivas y la formación de radicales libres pueden aumentar la permeabilidad. La activación mecánica y bioquímica del sistema trigémino vascular se ha propuesto como una causa de la **cefalea de las grandes alturas**, uno de los síntomas principales del MAM. El edema vasogénico se ha relacionado con el MAM y el ECGA graves, pero la resonancia magnética (RM) revela cambios de señal en individuos con y sin MAM clínico. Está bien establecido que los adultos pueden manifestar cambios cognitivos con la exposición aguda a grandes altitudes. La investigación de la disfunción cognitiva en niños europeos de tierras bajas demostró un deterioro significativo de la memoria verbal a corto plazo, de la memoria episódica y de las funciones ejecutivas a las 24 horas de haber subido a una altitud de 3.450 m. Estas alteraciones se atribuyen a una disfunción inducida por la hipoxia de la sustancia blanca cerebral. Los cambios neuropsicológicos son reversibles, ya que la función cognitiva regresa a sus valores basales 3 meses después de bajar al nivel del mar.

Muchas de las respuestas a la hipoxia y la exposición a la altitud ocurren tanto en individuos que desarrollan síntomas como en aquellos libres de MAM. Para explicar dicha discrepancia se propuso la hipótesis del «ajuste rígido», en la que se sugiere que el desarrollo de MAM/ECGA es el resultado de la falta de espacio intracraneal para acomodar el volumen creciente del contenido por la tumefacción y el edema cerebral que se desarrollan a dichas alturas. El concepto fundamental es la idoneidad del espacio intracraneal e intrarráquídeo para amortiguar los cambios en el volumen cerebral y del líquido cefalorraquídeo (LCR). La amortiguación se logra desplazando LCR intracraneal a través del agujero mayor hacia el espacio disponible en el canal raquídeo, seguido de un incremento en la absorción de LCR y de una disminución de su producción. Los individuos con menor capacidad de amortiguar el LCR tienen menos distensibilidad y en teoría desarrollarían más síntomas (manifestarían MAM).

Prevención

La estrategia integral para planificar viajes con niños a grandes altitudes debe centrarse en tres fases: planificación de la ascensión y valoración del riesgo, reconocimiento y tratamiento de la enfermedad asociada a la altitud y seguimiento de cualquier enfermedad con respecto a viajes futuros o pruebas diagnósticas necesarias.

La **planificación del viaje con niños a grandes altitudes** debe tener en cuenta el ritmo de ascensión, la formulación de un plan de emergencia para la comunicación y la evacuación, así como la disponibilidad de asistencia médica en el destino a grandes alturas. La disponibilidad de asistencia médica y de evacuación desde grandes altitudes condiciona el grado de preparación necesaria del personal. *Una ascensión lenta con tiempo para la aclimatación es la mejor prevención para todas las variantes del mal de altura*, residiendo unos pocos días a altitudes moderadas (2.000-3.100 m), seguido de una ascensión gradual antes de llegar a grandes altitudes. Cada 1.000 m de ascensión debe realizarse una noche adicional de aclimatación (a la misma altitud a la que se va a dormir). Una ascensión rápida por vía aérea puede evitarse mediante rutas o medios de transporte alternativos. La exposición a la hipoxia hipobárica (presión barométrica reducida con una concentración de O_2 mantenida del 20,9%) disminuye el CO_2 telespiratorio y la puntuación de la MAM, mientras que el aumento de la SaO_2 y el ejercicio aumentan la resistencia a la exposición a altitudes mayores. Un ejemplo de esta estrategia consiste en pernoctar en Denver, Colorado, 1-2 días antes de viajar a destinos alpinos más altos y constituye una técnica de aclimatación eficaz; una de sus ventajas es que disminuye la probabilidad de desarrollar MAM, EPGA y ECGA. Una tendencia similar en la preaclimatación era la exposición previa a la hipoxia normobárica (presión barométrica mantenida con una concentración de O_2 menor del 20,9%) mediante tiendas comercializadas con un

| Tabla 90.1 | | Fármacos para el tratamiento del mal agudo de montaña (mal de altura) en los niños (no se han realizado estudios en niños para indicaciones de mal de altura) | | | |
|---------------|-------------------------------------|---|--|--|--|
| FÁRMACO | CLASIFICACIÓN | INDICACIONES | DOSIS Y VÍA | EFECTOS ADVERSOS | |
| Acetazolamida | Inhibidor de la anhidrasa carbónica | Prevención del MAM* | 2,5 mg/kg v.o. cada 12 h; máximo 125 mg/dosis | Los efectos colaterales consisten en parestesias y trastornos gustativos | |
| | | Tratamiento del MAM | 2,5 mg/kg v.o. cada 12 h; máximo 250 mg/dosis | | |
| Dexametasona | Corticoide | Prevención del MAM† | | El riesgo de efectos adversos limita su uso como profiláctico | |
| | | Tratamiento del EPGA y del MAM† | 0,15 mg/kg v.o./i.m./i.v. cada 6 h; máximo 4 mg/dosis | | |
| Nifedipino | Antagonista del canal del calcio | Tratamiento del EPGA (niños pequeños)§ | 0,5 mg/kg v.o. cada 4-8 h; máximo 20 mg/dosis | Hipotensión | |
| | | Tratamiento del EPGA (>60 kg)§ | 30 mg de LM v.o. cada 12 h o 20 mg v.o. cada 8 h | | |
| | | Prevención del EPGA de reentrada | Mismas dosis que para el tratamiento del EPGA | | |
| Sildenafil | Inhibidor de la 5-fosfodiesterasa | EPGA¶ | 0,5 mg/kg/dosis v.o. cada 4-8 h; máximo 50 mg/dosis cada 8 h | | |

*La profilaxis del MAM no se recomienda de rutina en los niños. Está indicada cuando es inevitable una ascension rápida o con antecedentes de mal de altura en el niño que va a realizar una ascension parecida. En algunos niños se han logrado efectos satisfactorios con dosis bajas de hasta 1,25 mg/kg cada 12 horas.

†Su uso no está justificado debido al riesgo de efectos adversos. Ascender lentamente o usar acetazolamida.

‡El oxígeno y el descenso son los pilares del tratamiento de elección para el MAM grave. Puede administrarse dexametasona en caso de no tolerarse la acetazolamida. En el EPGA debe combinarse descenso, oxígeno y dexametasona.

§La administración de nifedipino estaría indicada en situaciones de urgencia en las que no hay oxígeno ni se puede descender.

¶En las situaciones de urgencia en las que no hay oxígeno ni se puede descender y el nifedipino no se tolera bien, el sildenafil puede ser una alternativa.

ECGA, edema cerebral de grandes alturas; EPGA, edema pulmonar de grandes alturas; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LM, liberación mantenida; MAM, mal agudo de montaña; v.o., vía oral.

contenido bajo de O₂ o mediante mascarillas de respiración hipóxica, si bien no son tan eficaces como la preaclimatación con hipoxia *hipobárica*. Otra estrategia eficaz de aclimatación es la ascension lenta y gradual. La altitud a la cual se pernocta parece ser más importante que la altitud alcanzada durante las horas de ascenso. Las normas recomiendan que, *por encima de 3.000 m, no debería aumentarse la altitud de pernoctación en más de 500 m más al día y debería incluirse un día de descanso cada 3-4 días sin ascender a altitudes de pernoctación más altas*. La aclimatación y la ascension lenta son, con mucha diferencia, la mejor manera de evitar el MAM. Los individuos deben limitar su actividad durante los primeros días a grandes altitudes y mantener una hidratación adecuada.

La **valoración del riesgo médico** abarca la consideración de la edad, los antecedentes de enfermedades asociadas a grandes altitudes y las posibles circunstancias que predisponen al mal de altura. Es posible que los lactantes muy pequeños (de menos de 4-6 semanas) no hayan completado la transición circulatoria posnatal y sean más vulnerables a la desaturación asociada a la altitud con respiración periódica, cortocircuitos de derecha a izquierda a través del agujero oval y vasoconstricción pulmonar hipóxica. Los lactantes que necesitan oxígeno suplementario durante el periodo neonatal, en especial por hipertensión pulmonar, pueden correr riesgo de hipoxemia con una exposición prolongada a grandes altitudes. La anamnesis y la exploración física permiten identificar cuadros que predisponen al EPGA, como infecciones víricas recientes, malformaciones cardíacas o apnea obstructiva del sueño. Los niños tienen una reactividad vascular pulmonar mayor que los adultos. Por dicho motivo, algunas enfermedades respiratorias, como la otitis media, la neumonía o la bronquiolitis, que aumentan la liberación de mediadores inflamatorios, incrementan la permeabilidad capilar; aunque las toleran cuando están a nivel del mar, cuando se ven sometidos a hipoxia a grandes alturas, estos cuadros pueden predisponerlos a un mal de altura grave. En los niños que hayan sufrido una infección de vías respiratorias altas o bajas recientes o una otitis media, hay que tener en cuenta estos cuadros cuando se vaya a realizar una ascension rápida por encima de los 2.000 m de altura.

Los niños con neumopatías crónicas (p. ej., fibrosis quística, displasia broncopulmonar) y apnea obstructiva del sueño (AOS) corren más riesgo de hipoxia a grandes altitudes y de desarrollar EPGA. Por dicho motivo, durante las ascensiones a grandes alturas debe monitorizarse la SO₂. Asimismo, los niños con lesiones cardíacas con aumento del flujo sanguíneo pulmonar o con hipertensión pulmonar corren más riesgo de desarrollar EPGA. Los niños con trisomía 21 presentan una reactividad vascular pulmonar mayor y un riesgo más elevado de hipertensión pulmonar, por lo que también tienen más probabilidades de presentar AOS e hipoventilación. *Los niños con*

anemia drepanocítica que viven a nivel del mar deben reconsiderar los viajes a grandes alturas o bien ascender cuidadosamente, ya que pueden sufrir crisis drepanocíticas a altitudes tan bajas como 1.500 m. Los que presentan rasgos drepanocíticos pueden desarrollar síntomas a altitudes superiores a 2.500 m.

La **acetazolamida** suele prescribirse como profilaxis del MAM gracias a su capacidad para estimular la respiración y aumentar la oxigenación alveolar y arterial. Es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que induce la eliminación renal del bicarbonato, provocando acidosis metabólica que incrementa la ventilación y la oxigenación arterial. Sin embargo, normalmente no se recomienda la administración profiláctica de acetazolamida en los niños, ya que la preaclimatación con ascensiones lentas consigue el mismo efecto. Las excepciones son los niños con susceptibilidad previa a MAM y ante una ascension inevitablemente rápida, como los vuelos a La Paz, Bolivia (3.700 m), o a Cuzco, Perú (3.400 m), desde el nivel del mar. La dosis en los niños es de 2,5 mg/kg (máximo, 125 mg/dosis) 2 veces al día (tabla 90.1). En los adultos se recomienda iniciar la profilaxis 24 horas antes de llegar a la altitud, manteniéndola durante las 48 horas siguientes a dicha altura o hasta que se llegue al destino final a una gran altitud. La estimulación respiratoria causada por la acetazolamida también mejora el sueño al erradicar la respiración periódica. Sus efectos adversos son frecuentes y consisten en parestesias, poliuria, mareos, sequedad de boca y un gusto metálico con bebidas carbonatadas. La acetazolamida es una sulfamida no bacteriostática, de manera que los antecedentes de reacciones anafilácticas a sulfamidas constituyen una contraindicación para su administración. También debe evitarse en madres lactantes y en mujeres embarazadas. La **dexametasona** es un tratamiento alternativo eficaz para la profilaxis del MAM en los adultos. Sin embargo, no debe usarse para la profilaxis en los niños por sus potenciales efectos adversos, como pancreatitis, seudotumor cerebral e interferencia con el crecimiento normal. Los niños de bajo riesgo no necesitan medicación profiláctica y deben ascender lentamente para prevenir la enfermedad.

Diagnóstico

El MAM se identifica fácilmente en los niños mayores y los adolescentes usando el **sistema de puntuación de autoevaluación de MAM de Lake Louise**. Los criterios exigen que el individuo haya ascendido recientemente a una gran altitud, haya permanecido a una altitud nueva varias horas y refiera cefalea más, al menos, uno de los síntomas siguientes: molestias digestivas (anorexia, náuseas, vómitos), debilidad generalizada o fatiga, mareos o vahidos, o dificultades para dormir. La disnea de esfuerzo también puede formar parte del cuadro clínico, aunque si aparece en reposo debe considerarse la presencia de EPGA en ausencia de otras causas. La cefalea puede ser leve o intensa; son frecuentes la anorexia con náuseas, con o sin

vómitos. Los trastornos del sueño ocasionados por la respiración periódica son frecuentes en todos aquellos que visitan zonas de gran altitud, pero se exacerban en el contexto del MAM. La gravedad de todos los síntomas de MAM puede variar entre leve e incapacitante. Los síntomas se desarrollan en las horas inmediatas a la ascensión y por lo general alcanzan su máxima gravedad entre las 24 y las 48 horas posteriores y se resuelven a continuación de forma gradual. La mayoría de los adultos deja de presentar síntomas a los 3-4 días. La naturaleza imprecisa de esta presentación ha dado lugar a numerosos errores diagnósticos y a morbilidad en los adultos. En el contexto de una exposición reciente a grandes alturas, estos síntomas justifican un diagnóstico de presunción de MAM y deben condicionar que se interrumpa la ascensión. Cualquier signo de disfunción del SNC, como ataxia leve o alteración del estado mental, es un signo inicial de ECGA.

En los lactantes y los niños pequeños que no saben hablar bien, los síntomas de MAM son menos claros y su diagnóstico a menudo es de exclusión y se caracteriza por signos inespecíficos en forma de aumento de la agitación (*fussiness*), falta de ganas de jugar, anorexia, náuseas, vómitos y trastornos del sueño. Todos estos síntomas suelen estar presentes en casi todos los niños pequeños que no saben hablar y en los lactantes. Los episodios de agitación se definen como un estado de irritabilidad que no puede explicarse fácilmente por una causa, como cansancio, hambre, erupción de los dientes o el dolor por un traumatismo, y pueden consistir en llanto, intranquilidad o tensión muscular. La falta de ganas de jugar puede ser muy notable. Las alteraciones del apetito pueden progresar hasta vómitos fracos. Los trastornos del sueño pueden manifestarse por un aumento o una disminución de las ganas de dormir en comparación con los patrones normales, y la mayoría muestra menos ganas de dormir y de tumbarse para la siesta.

La Escala de Lake Louise para los Niños (CLLS, Children's Lake Louise Score) se ha probado con éxito en niños por parte de padres adiestrados en el uso de este sistema de puntuación. La CLLS combina una puntuación para la magnitud y la intensidad de los episodios de irritabilidad inexplicados con una puntuación de síntomas sobre lo bien que ha comido, jugado o dormido el niño en las últimas 24 horas. La evaluación de la cefalea puede lograrse preguntando si le «duele la cabeza» o usando escalas de dolor visuales «con caras». Los síntomas gastrointestinales (GI) se evalúan preguntando al niño «si tiene hambre», más que tratando de evaluar su apetito. Una puntuación combinada de 7 o más es indicativa de MAM (fig. 90.1). Muchos de los síntomas manifestados en el MAM en los niños pueden explicarse también por la alteración de sus rutinas habituales como consecuencia del viaje. Un cambio de entorno, de acomodación del sueño o de las opciones para comer puede explicar parte de la agitación. Para justificar estas variaciones de la normalidad se han modificado los umbrales de puntuación de los criterios diagnósticos del MAM. El oxígeno suplementario puede ayudar al diagnóstico; un flujo de 2-4 l/min a través de gafas nasales (27-33% de O₂) durante 15-20 minutos debe mejorar notablemente otros síntomas.

Hay que buscar diagnósticos alternativos si los síntomas aparecen una vez transcurridos más de 2 días desde la llegada a la altitud y no hay cefalea ni disnea de reposo y el niño no mejora al administrar oxígeno suplementario. Hay que recalcar que la alteración del nivel de conciencia, las anomalías neurológicas, la dificultad respiratoria o la cianosis *no* forman parte de un MAM no complicado. **Cualquiera de estos signos justifica una asistencia médica inmediata.** En caso de sospecharse una enfermedad bacteriana grave, un problema quirúrgico u otro proceso que mereciese una intervención específica, se recomienda descender a menor altitud para eliminar la variable de confusión del mal de altura.

Respiración periódica

La respiración periódica en altura es frecuente a cualquier edad durante el sueño y da lugar a episodios repetidos de desaturación de la oxihemoglobina. Los niños prepúberes (9-12 años) tienen desaturaciones de oxígeno nocturnas parecidas a las de sus padres, si bien sus patrones de respiración son algo más estables y con menos periodicidad. La respiración periódica no es un signo de MAM, pero la exacerbación de la hipoxia durante el sueño desempeña un papel crucial en su desarrollo. Los recién nacidos tienen normalmente un patrón respiratorio periódico que aumenta durante el sueño y al exponerse a grandes alturas. La SaO₂ de los recién nacidos despiertos nacidos en Colorado a 3.100 m de altitud varía entre el 88-91%. Durante el sueño, al aumentar la respiración periódica, la SaO₂ puede disminuir hasta el 81% durante la primera semana de vida. La cantidad y la magnitud de la periodicidad respiratoria disminuyen a medida que el niño va madurando, y la SaO₂ durante el sueño aumenta hasta el 86% al cabo de 2 meses. A los 6 meses de vida normalmente ya se ha alcanzado un patrón maduro estable. Los recién nacidos pretermino pueden mostrar una periodicidad notable con desaturaciones prolongadas por su inmadurez. Ante una ascensión rápida con un recién nacido pretermino, lo mejor sería retrasar la escalada hasta que alcance la madurez, cuando pueda demostrarse una función respiratoria



$$\text{CLLS} = \text{FS} + \text{E} + \text{P} + \text{S}$$

La CLLS debería ser ≥ 7 con la FS ≥ 4 y E + P + S ≥ 3 para confirmar el mal agudo de montaña.

Fig. 90.1 Escala de Lake Louise en los niños (CLLS). Los episodios de agitación (*fussiness*) se definen como un estado de irritabilidad que no puede explicarse fácilmente por una causa, como cansancio, hambre, erupción de los dientes o dolor por un traumatismo. Un comportamiento de este tipo puede consistir en llanto, intranquilidad o tensión muscular. Califique la agitación del niño durante al menos 24 horas sin intervenir de ninguna manera.

y un impulso respiratorio normales. Los padres de recién nacidos sanos pueden angustiarse si aprecian en sus hijos patrones de respiración periódica notorios después de ascender a una altitud moderada. Los médicos pueden tranquilizar a los padres, asegurándoles que normalmente no se trata de un indicador de apnea verdadera; sin embargo, la respiración periódica durante el sueño puede acompañarse de desaturaciones, sobre todo a grandes alturas.

Tratamiento

El tratamiento del MAM debe consistir en el cumplimiento estricto de la contraindicación de continuar una ascensión para pernoctar a mayor altitud si aparecen síntomas de mal de altura. La interrupción de la ascensión o de la actividad para permitir una mayor aclimatación puede revertir los síntomas. Sin embargo, la ascensión agrava los procesos patológicos de base y puede dar lugar a consecuencias desastrosas. La mayor parte de los casos de MAM se resuelven en 1-4 días interrumpiendo la ascensión y aclimatándose. Si existe un médico fiable, los casos leves pueden tratarse sin descender. Puede prestarse un tratamiento conservador con reposo, analgésicos para la cefalea y antieméticos para las náuseas. El ibuprofeno y el paracetamol son útiles para tratar la cefalea de las grandes altitudes; para las náuseas y los vómitos pueden usarse comprimidos de ondansetrón.

Los síntomas más moderados pueden precisar acetazolamida y oxígeno o ambos cuando las medidas conservadoras sean infructuosas. El oxígeno es eficaz para tratar el MAM moderado, ajustando su concentración para mantener una SaO₂ mayor del 94%. Aunque no se han realizado estudios formales sobre su utilización en los pacientes pediátricos, artículos anecdotáticos han demostrado la eficacia de la acetazolamida para el tratamiento

del MAM leve en esta población. El MAM que empeora o que no responde al mantenimiento de la altitud, el reposo y la intervención farmacológica al cabo de 48 horas obliga a descender. El descenso (500-1.000 m) es el tratamiento eficaz para todas las variantes del mal de altura y debe ajustarse a la respuesta individual. *La presencia de anomalías neurológicas (ataxia o alteración del estado mental) o las pruebas de edema pulmonar (disnea de reposo) obliga a descender, ya que estos signos indican una progresión del MAM hacia un mal de altura grave.*

EDEMA CEREBRAL DE GRANDES ALTURAS

La incidencia del ECGA es muy baja y prácticamente inaudita por debajo de los 4.000 m de altura, pero su evolución es rápidamente mortal si no se detecta. Por lo general suele verse en adultos con estancias prolongadas por encima de los 4.000 m. El ECGA suele asociarse con un MAM o un EPGA simultáneo, aunque también puede aparecer por separado.

El ECGA se considera la expresión extrema de la misma fisiopatología que subyace en el MAM. Parece que se debe a un aumento del flujo sanguíneo cerebral que conduce a un aumento de la presión intracranal (PIC). La congestión venosa cerebral causada por la compresión o la elevación de la presión venosa central, o por ambas, puede ser un mecanismo poco apreciado del aumento de la PIC. En los pacientes con EPGA, la RM revela cambios de la sustancia blanca compatibles con edema vasogénico, el cual guarda relación con los síntomas; también se han descrito signos de edema citotóxico.

El ECGA está precedido a menudo por un MAM, pero se distingue del MAM grave por la presencia de **signos neurológicos**, sobre todo ataxia y alteración del nivel de conciencia, incluyendo confusión, disminución progresiva de la capacidad de reacción y finalmente coma. Otros signos menos frecuentes son parálisis focales de pares craneales, deficiencias motoras y sensitivas y convulsiones. La tomografía computarizada (TC) es compatible con edema y aumento de la PIC. La RM se muestra una señal potenciada en T2 alta en la sustancia blanca, sobre todo en el borde posterior engrosado del cuerpo caloso, con la técnica potenciada en difusión.

El descenso sigue siendo el tratamiento más eficaz para el ECGA. La posibilidad de administrar oxígeno suplementario es de suma utilidad si el descenso no es posible o hay que demorarlo. El tratamiento hiperbárico portátil es beneficioso, pero su uso no debería retrazar el descenso. La dexametasona debe administrarse a una dosis de 0,15 mg/kg por vía oral cada 6 horas. Los pocos casos infantiles leves de ECGA publicados se han recuperado con dexametasona y descenso.

EDEMA PULMONAR DE GRANDES ALTURAS

Epidemiología y factores de riesgo

El EPGA es un **edema pulmonar no cardiogénico** causado por una vasoconstricción pulmonar intensa y la elevación consiguiente de la presión capilar, secundaria a la hipoxia, con el consiguiente aumento de la permeabilidad de la membrana alveolocapilar y la extravasación de líquido intravascular hacia el espacio extravascular del pulmón. *El EPGA es el más mortal de los males de altura;* su incidencia es del 0,5% sin un factor predisponente subyacente y normalmente se produce durante un ascenso rápido por encima de 3.000 m. El desarrollo de EPGA depende de factores genéticos que afectan normalmente a la vasoreactividad pulmonar, el ritmo de ascenso, la altitud alcanzada y el tiempo transcurrido a dicha altitud. En los niños, el EPGA aparece en dos contextos diferentes. El **EPGA de tipo I** (o simplemente EPGA) ocurre en los niños que residen a altitudes bajas y viajan a grandes alturas. El **EPGA de tipo II** (también denominado EPGA de **reentrada** o de **reascensión**) afecta a los niños que residen a grandes altitudes y desarrollan síntomas cuando vuelven a sus casas después de haber descendido a alturas menores. Esta entidad también puede aparecer en niños que desarrollan enfermedades respiratorias agudas que exacerban la hipoxia a grandes alturas. Se han mencionado casos mortales de EPGA en los niños. La mayoría de los casos leves o moderados se resuelven sin dificultades; sin embargo, si no se detectan y no se tratan, pueden progresar rápidamente hasta la muerte, sobre todo cuando procesos infecciosos o cardíacos complican la enfermedad.

La incidencia en niños y niñas es prácticamente la misma, mientras que en los adultos se observa un predominio masculino, al parecer secundario a actividades deportivas extenuantes y a tareas militares. La aparición e incluso la fisiopatología del EPGA pueden variar en función de la población y del trasfondo genético. Los descendientes de tibetanos, los que residen en la meseta del Himalaya y los que tienen una mezcla mínima con otras poblaciones muestran la adaptación más extrema a las grandes alturas y rara vez experimentan EPGA. Otras poblaciones oriundas que residen a grandes alturas, como los andinos, no parecen estar protegidos contra el EPGA, y ciertas poblaciones pueden tener polimorfismos genéticos asociados al edema pulmonar.

Tabla 90.2

Situaciones asociadas a un aumento del riesgo de edema pulmonar de grandes alturas (EPGA)

AMBIENTALES

Ascensión por encima de 2.500 m
Ritmo de ascensión rápido (generalmente mayor de 1.000 m/día)
Exposición al frío

CARDÍACAS

Anomalías que causan un aumento del flujo sanguíneo pulmonar o un aumento de la presión arterial pulmonar
Comunicaciones interventriculares e interauriculares, permeabilidad del agujero oval o del conducto arterioso
Retorno venoso pulmonar anómalo o estenosis venosa pulmonar
Arteria pulmonar unilateral ausente o arteria pulmonar aislada de origen ductal
Coartación de aorta
Insuficiencia cardíaca congestiva

PULMONARES

Enfermedad pulmonar crónica
Displasia broncopulmonar
Hipoplasia pulmonar
Necesidad de oxígeno suplementario a nivel del mar
Hipertensión pulmonar
Dificultad respiratoria perinatal
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Asfixia o depresión perinatal
Apnea del sueño

INFECCIOSAS

Infección de vías respiratorias altas
Bronquitis/bronquiolitis
Neumonitis
Otitis media

FARMACOLÓGICAS

Cualquier fármaco que provoque depresión respiratoria o del sistema nervioso central
Alcohol
Símpaticomiméticos

SISTÉMICAS

Síndrome de Down (trisomía 21)
Antecedente de parto prematuro o bajo peso al nacer

Varios procesos pueden predisponer al niño a desarrollar EPGA ([tabla 90.2](#)). Las infecciones respiratorias virales previas se han relacionado con el EPGA, sobre todo en los niños. Otras entidades cardiorrespiratorias asociadas a hipertensión pulmonar, como comunicaciones interauriculares e interventriculares, estenosis de la vena pulmonar, ausencia congénita de la arteria pulmonar y AOS también predisponen a este cuadro. El síndrome de Down es un factor de riesgo para el desarrollo de EPGA, al igual que los defectos cardíacos congénitos reparados previamente y la presencia de pulmones hipoplásicos. Las anomalías cardiopulmonares estructurales no diagnosticadas pueden provocar hipoxia aguda, mal de altura al ascender o ambas cosas.

Fisiopatología

La hipoxia alveolar provoca vasoconstricción de las arteriolas pulmonares en la zona inmediatamente proximal al lecho capilar alveolar. La vasoconstricción pulmonar hipódica es una respuesta fisiológica para optimizar el equilibrio del cociente ventilación/perfusión (V/Q) al redistribuir el flujo sanguíneo pulmonar hacia las áreas de mayor ventilación, optimizando de este modo la oxigenación arterial. En condiciones que conducen a una hipoxia alveolar generalizada, una vasoconstricción pulmonar extensa determinará la aparición de elevaciones significativas de la presión arterial pulmonar; una vasoconstricción pulmonar desequilibrada puede dar lugar a zonas de hiperperfusión localizadas, aumento de las presiones capilares, distensión y fugas en los vasos restantes. Esto explica el edema parcheado y heterogéneo que se observa normalmente en el EPGA. La combinación de hipertensión pulmonar y una vasoconstricción pulmonar heterogénea parece imprescindible en la patogenia del EPGA. Los niños y los adolescentes expuestos de forma aguda a la hipoxia de las grandes alturas mostraban hipertensión pulmonar, y los aumentos en la presión de la arteria pulmonar guardaban una relación inversa con la edad. Una vez que se producen las fugas vasculares

y va acumulándose líquido en los alvéolos, un defecto en el transporte transepitelial de sodio altera la eliminación de líquido alveolar y contribuye al desarrollo de EPGA.

Diagnóstico

El diagnóstico de EPGA se basa en los signos clínicos y en su evolución en el contexto de una ascensión reciente desde altitudes menores. No existe una única prueba diagnóstica o una constelación de datos analíticos. Los síntomas suelen desarrollarse a lo largo de 24-96 horas, y empiezan a aparecer durante la primera o la segunda noche en altura, cuando la hipoxia puede exacerbarse durante el sueño. Por lo general no se observa una vez transcurridos 5 días desde la ascensión a grandes alturas (a menos que se suba más), ya que se ha producido la remodelación vascular pulmonar y la aclimatación. Los criterios mínimos para diagnosticar el EPGA son: exposición reciente a grandes alturas, disnea de reposo, datos radiológicos de infiltrados alveolares y una resolución casi completa, tanto de los signos clínicos como de los radiológicos, en las 48 horas posteriores al descenso o a la instauración de oxigenoterapia. Los ecógrafos portátiles son útiles para diagnosticar el EPGA al detectar artefactos en *cola de cometa* generados por las microrreflexiones del haz de ultrasonidos en el interior de los tabiques interlobulares engrosados por el edema intersticial y alveolar o de ambos.

Con frecuencia, los pacientes muestran en primer lugar malestar general que puede evolucionar hacia signos más específicos de disnea de reposo y posteriormente de dificultad cardiorrespiratoria. En los niños pequeños que no saben hablar y en los lactantes, el EPGA puede manifestarse como un empeoramiento de la dificultad respiratoria a lo largo de 1-2 días, palidez, disminución del nivel de conciencia, aumento de los episodios de irritabilidad, disminución de las ganas de jugar, llanto, disminución del apetito, trastornos del sueño y a veces vómitos. Los niños mayores y los adolescentes pueden quejarse de cefalea y ortopnea y manifiestan tos, disnea que no se alivia con el reposo o desproporcionalada para el esfuerzo realizado y producción de espuma espumoso de color herrumbroso. La exploración física se caracteriza por taquipneea, cianosis, elevación de la presión venosa yugular y crepitantes difusos a la auscultación pulmonar. Un agravamiento del cuadro puede presagiarse por la aparición de disnea de reposo, ortopnea, cianosis, taquicardia y dolor torácico, que puede progresar en cuestión de horas con la producción de espuma de color rosado.

Los datos de la exploración física con frecuencia son menos graves que los previstos por la radiografía del paciente y por las lecturas de hipoxemia en la pulsioximetría. Los niños a menudo tienen un aspecto pálido, con o sin cianosis visible. Es frecuente la presencia de febrícula ($<38.5^{\circ}\text{C}$), y normalmente la frecuencia respiratoria está aumentada. La auscultación demuestra típicamente la existencia de crepitantes, normalmente más intensos en el pulmón derecho que en el izquierdo en el momento de su presentación. La radiografía de tórax revela cambios intersticiales difusos típicos del edema pulmonar no cardiogénico, con edema intersticial central asociado a manguitos peribronquiales, vasos escasamente definidos, aumento de tamaño de la silueta de la arteria pulmonar con dilatación de las arterias pulmonares más periféricas y consolidaciones parcheadas de los espacios aéreos; puede haber líneas B de Kerley. En los casos graves, la consolidación de los espacios aéreos puede confluir y afectar a todo un pulmón (fig. 90.2). A menudo, el pulmón derecho muestra más cambios radiográficos de edema que el izquierdo. La cardiomegalia no es frecuente, pero sí el aumento de tamaño de la silueta pulmonar. Una desaturación notable del oxígeno arterial, cuantificada mediante pulsioximetría, es un hallazgo compatible, y las SaO_2 a menudo se sitúan por debajo del 75%. El hemograma completo suele poner de relieve leucocitosis con desviación a la izquierda de la serie granulocítica.

El **diagnóstico diferencial** del EPGA abarca neumonías, bronquitis/bronquiolitis, asma y otros tipos de edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico, así como la embolia pulmonar. El EPGA suele diagnosticarse incorrectamente como una neumonía o una enfermedad respiratoria vírica, sobre todo cuando no hay una altitud lo suficientemente alta como para sospechar patología asociada a la altura. Los primeros síntomas de tos, disnea y ortopnea, seguidos de la producción de espuma, pueden malinterpretarse fácilmente con una neumonía, impresión que se refuerza por la frecuencia de la febrícula. Las infecciones respiratorias víricas aumentan el riesgo de desarrollar EPGA, lo cual puede confundir aún más el diagnóstico.

Las complicaciones del EPGA en los niños a menudo se relacionan con procesos cardiorrespiratorios de base, a veces no diagnosticados, o con infecciones víricas simultáneas que potencian la gravedad del edema pulmonar y de la hipertensión pulmonar. La exposición aguda a grandes alturas en tales circunstancias puede dar lugar a presentaciones graves que progresan rápidamente hasta una hipoxia extrema o insuficiencia cardíaca y muerte. Los niños con trisomía 21, con o sin anomalías cardíacas estructurales, muestran una mayor predisposición a desarrollar EPGA y una rápida progresión de



Fig. 90.2 Mal agudo de montaña (MAM) y edema pulmonar de grandes alturas (EPGA). Un varón sano de 15 años voló desde Búfalo, Nueva York, hasta Denver, Colorado, e inmediatamente se trasladó en coche con sus compañeros de instituto desde el aeropuerto hasta una estación de esquí a 2.800 metros de altitud en las Montañas Rocosas. Al día siguiente se sintió mareado y se quejaba de cefalea. La cefalea y el mareo se mantuvieron y comenzó con vómitos durante 2 días. El entrenador de snowboard le llevó al servicio de urgencias local al día siguiente porque empezó a presentar disnea, tos, cefalea, vómitos y fatiga. El valor de saturación arterial de oxígeno mediante pulsioximetría era del 51%. En la radiografía de tórax se apreciaba edema pulmonar difuso (A). El paciente fue trasladado a Denver (1.600 m) en una ambulancia con oxígeno a 15 l/min a través de una mascarilla sin reinhalación. Las SaO_2 mejoraron al descender y a su llegada al servicio de urgencias del Children's Hospital de Colorado eran del 94%. Los ruidos respiratorios seguían siendo rudos y el paciente estaba taquicárdico y taquipneico. Se redujo el flujo de oxígeno hasta 1 l/min poco después de su ingreso. Dos días después de su llegada, la exploración pulmonar había mejorado y ya no presentaba crepitantes. Al repetirle la radiografía de tórax había desaparecido el edema (B). El paciente mantuvo SaO_2 adecuadas sin oxígeno suplementario y fue dado de alta. (Por cortesía del Departamento de Radiología, Children's Hospital of Colorado.)

los síntomas. La dificultad respiratoria neonatal con hipertensión pulmonar se ha relacionado con una vasoreactividad pulmonar hipoxica exagerada en los primeros años de la edad adulta y, por tanto, con una predisposición teórica al EPGA. Otros procesos relacionados con hiperaflujo pulmonar, un lecho vascular pulmonar de un área de sección transversal pequeña, la obstrucción del retorno venoso pulmonar o la obstrucción de las cavidades cardíacas izquierdas potencian el EPGA. Los procesos inflamatorios, como las infecciones víricas, predisponen a la aparición de EPGA y pueden agravar la hipoxemia.

Tratamiento

El descenso y la administración de oxígeno suplementario constituyen el tratamiento de elección para el EPGA en los niños. A diferencia del MAM, el EPGA no responde meramente al reposo y al oxígeno. En los casos factibles o en ausencia de asistencia médica, un descenso rápido de al menos 1.000 m suele lograr una recuperación rápida. Como sucede con todos los males de altura, la magnitud del descenso se adapta a la resolución de los síntomas. Los afectados deben esforzarse lo mínimo posible durante el descenso y prevenir la exposición al frío para evitar el empeoramiento de la presión de la arteria pulmonar y del edema pulmonar. La oxigenoterapia y el reposo en cama sin tener que descender pueden ser una alternativa terapéutica eficaz en los casos leves en niños en los que se dispone de una vigilancia médica a pie de cama. El EPGA leve en los niños y los adultos jóvenes a 3.750 m de altura se ha tratado únicamente con reposo en cama, aunque la recuperación clínica puede ser más lenta que cuando se administra oxigenoterapia suplementaria.

La administración suplementaria de oxígeno en altura debe hacerse a un flujo de 2-6 l/min mediante gafas nasales durante 48-72 horas para mantener una SaO_2 de al menos el 90%. El flujo de oxígeno puede ir retirándose a medida que mejoran los síntomas y la SaO_2 ; a flujos por debajo de 2-4 l/min, los niños pueden permanecer lo suficientemente estables y cómodos para continuar el tratamiento en su casa bajo la vigilancia de su familia. La mayoría de los niños experimenta una resolución completa del EPGA leve en 24-72 horas con oxigenoterapia cuando se tratan en altitud al empezar los síntomas.

La farmacoterapia para el EPGA pediátrico rara vez es necesaria, ya que el oxígeno y el descenso son medidas eficaces. Sin embargo, en las situaciones urgentes sin la opción de descenso u oxígeno, debe plantearse la farmacoterapia para tratar el EPGA. El **nifedipino**, un antagonista de los canales del

calcio, es el fármaco de elección en los adultos. Aunque no se ha estudiado su administración en niños para el EPGA, el nifedipino está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Al extrapolar las dosis para los niños se recomiendan posologías de 0,5 mg/kg por vía oral cada 4-8 horas y ajustadas a la respuesta (máximo de 10 mg/dosis). Las cápsulas de nifedipino llenas de líquido (10 mg/0,34 ml) se pueden pinchar para obtener las dosis para niños de menos de 20 kg. Con la administración de nifedipino debe vigilarse la aparición de hipotensión. Como alternativa puede administrarse diltiazem a 0,5-1 mg/kg/dosis cada 8 horas en comprimidos o en suspensión oral compuesta (12 mg/ml). Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 disminuyen la presión pulmonar a grandes alturas en adultos a través de la vasodilatación y pueden usarse en caso de no disponer de un antagonista de los canales del calcio o cuando se toleren mal. Sin embargo, actualmente no se recomienda la administración simultánea de varios vasodilatadores pulmonares. Las normas para la hipertensión pulmonar en los niños citan un nivel de evidencia I para el sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Los agonistas β -adrenérgicos regulan al alza el aclaramiento del líquido alveolar a través del transporte de sodio transepitelial y, por lo tanto, pueden tener un efecto positivo sobre el EPGA. En un único estudio aleatorizado controlado en adultos propensos a EPGA expuestos a grandes alturas, se comprobó que los que reciben salmeterol inhalado muestran una reducción de la incidencia de EPGA del 50% comparados con los que reciben placebo. La prevención del edema pulmonar con salmeterol no se asociaba a una disminución de la presión pulmonar, subrayando el aclaramiento del líquido alveolar y la mejoría de la hipoxia, que parece ser la responsable de la mejoría de la puntuación en la escala del MAM en estos pacientes comparados con el grupo placebo.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

EPGA de reentrada

Los niños que residen a grandes altitudes pueden experimentar un tipo de EPGA denominado de *reentrada* o de *reascensión*. Ocurre al volver a ascender hasta la altitud de residencia habitual después de una estancia temporal a menor altura. La mayoría de casos ocurre después de pasar varios días a dichas altitudes menores y la probabilidad de recurrencia puede justificar una profilaxis farmacológica.

Viajes con lactantes pequeños

Los recién nacidos conservan parte de las características circulatorias de su reciente vida fetal, lo cual los coloca en una situación de riesgo singular cuando se exponen a grandes altitudes. La circulación fetal tiene una resistencia pulmonar alta, un flujo sanguíneo pulmonar bajo y cortocircuitos intracardíacos y extracardíacos que optimizan la oxigenación a través de la placenta, en lugar de hacerlo a través de los pulmones fetales. Despues del nacimiento comienza una transición en la que se cierran los cortocircuitos fetales y se establece la circulación pulmonar y el transporte de oxígeno normales. *La exposición a una hipoxia notable (3.000-5.000 m) puede dar lugar a la inversión de los patrones de cortocircuitos fetales, a pesar de la ausencia de la placenta.* Por lo tanto, debe evitarse una exposición prolongada a una gran altitud en los lactantes de menos de 6 meses que viven normalmente a menores alturas o cuya gestación se produjo a bajas alturas. Los lactantes normales a nivel del mar completan estos cambios en 4-6 semanas, mientras que los lactantes nacidos a altitudes moderadas o altas tardan en hacerlo 3 meses o más. Los viajes a grandes altitudes con lactantes pequeños suelen ser normalmente seguros a partir de las 4-6 semanas de vida, cuando ya se han producido los cambios circulatorios, cuando ya se ha establecido la lactancia materna y cuando se han podido detectar anomalías congénitas. Los lactantes entre 6 semanas y 12 meses de vida pueden presentar una incidencia mayor de hipertensión pulmonar con hipoxia, conducto arterioso permeable (CAP) y agujero oval permeable (AOP) con una exposición prolongada a grandes altitudes. La exposición hipódrica induce la hipertrofia de la capa media de las arterias y arteriolas pulmonares, junto con una dilatación del tronco pulmonar y una hipertrofia y dilatación notoria del ventrículo derecho.

Los lactantes que residen a una altitud superior a 2.400 m corren más riesgo de **síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)**, posiblemente porque la hipoxia es mayor. La altitud puede suponer un factor de riesgo independiente para SMSL. Al igual que en altitudes más bajas, los lactantes deben colocarse sobre su espalda para dormir y los padres deben ser asesorados acerca del riesgo potencialmente elevado de SMSL a grandes altitudes.

Rasgo drepanocítico y drepanocitosis

Los niños con drepanocitosis o con rasgo drepanocítico deberían evitar viajar a grandes alturas, ya que la hipoxia puede desencadenar crisis drepanocíticas y dolorosas, incluidas crisis esplénicas. Hasta el 20% de los

pacientes pediátricos con drepanocitosis y talasemia drepanocítica puede experimentar una crisis vasooclusiva a una altitud moderada. Aunque la mayoría de los niños con rasgo drepanocítico permanecen asintomáticos, pueden experimentar isquemia o infartos esplénicos, con un dolor intenso en el cuadrante superior izquierdo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 91

Ahogamiento y lesiones por inmersión

Anita A. Thomas y Derya Caglar

El ahogamiento es una de las causas principales de morbilidad infantil en todo el mundo. La prevención es el paso más importante para disminuir el impacto de las lesiones por ahogamiento, seguida de la instauración precoz de la reanimación cardiopulmonar (RCP) en el lugar de los hechos.

ETIOLOGÍA

Los niños están en riesgo de ahogarse cuando se exponen a un elemento acuático en su entorno. La definición del Congreso Mundial sobre Ahogamiento es: «el proceso de experimentar deterioro respiratorio por sumersión o inmersión en un líquido». El término *ahogamiento* no implica cuál es el resultado final, si la muerte o la supervivencia; este resultado debe subdividirse en ahogamiento mortal o no mortal. La aplicación de dicha terminología debería mejorar la consistencia de las notificaciones y de la investigación; la utilización de terminología confusa como «casi», «húmedo», «seco», «secundario», «silente», «pasivo» y «activo» debería abandonarse. La lesión posterior a un incidente de ahogamiento es la *hipoxia*.

EPIDEMIOLOGÍA

En el periodo 2005-2014, una media de 3.536 personas al año fueron víctimas de un **ahogamiento mortal**, y se cifró en 6.776 el número de personas tratadas por año en los servicios de urgencia de hospitales estadounidenses por casos de **ahogamientos no mortales**. Si se compara con otros tipos de lesiones, el ahogamiento tiene una de las tasas de mortalidad más altas y está entre las 10 causas más frecuentes de muerte asociada a lesiones accidentales en todos los grupos de edad pediátricos. En el periodo 2010-2015, las tasas de mortalidad más altas por ahogamientos se observaron en niños de 1-4 años y de 15-19 años (tasas crudas de 2,56 y 1,2/100.000, respectivamente). En los niños de 1-4 años, el ahogamiento ocupaba el primer lugar como causa de mortalidad por *lesiones accidentales* en Estados Unidos en 2014. Las tasas de hospitalización pediátrica asociadas a los ahogamientos oscilaron entre 4,7-2,4 por 100.000 entre 1993 y 2008, mientras que en el mismo periodo la tasa de hospitalización por ahogamientos mortales disminuyó de 0,5 a 0,3 fallecimientos por 100.000. La morbilidad en los casos no mortales de ahogamiento está menos estudiada.

El riesgo de ahogamiento y las circunstancias que conducen a él varían según la edad (fig. 91.1). El riesgo de ahogamiento se relaciona también con otros factores del huésped, como el sexo masculino, el consumo de alcohol, un antecedente de convulsiones y lecciones de natación. Estos factores están relacionados en el contexto de la geografía, el clima, el nivel socioeconómico y la cultura.

Niños menores de 1 año

La mayoría (71%) de los fallecimientos por ahogamiento en niños menores de 1 año se produce en las **bañeras**, cuando se deja al lactante a solas o bajo la «supervisión» de un hermano mayor. Los asientos o aros de la bañera para los lactantes pueden aumentar el riesgo, al transmitirles a los cuidadores una falsa sensación de seguridad de que el niño está a salvo de problemas en dichos dispositivos. El siguiente factor de riesgo para este grupo de edad son los barreños grandes (15-20 litros), implicados en el 16% de las muertes de lactantes ahogados. Estos barreños tienen unos 30 cm de alto y están diseñados para no volcar cuando están a medio llenar. Un niño de unos 9 meses suele estar descompensado por el peso de la cabeza, de manera que puede caer de cabeza en el barreño a medio llenar, quedar atrapado y ahogarse en cuestión de minutos.

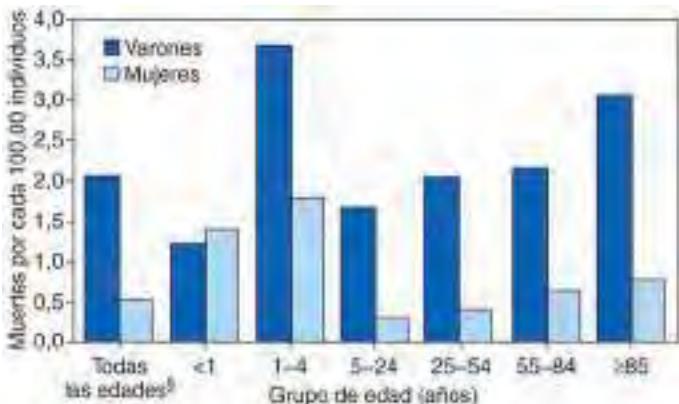


Fig. 91.1 Tasas de mortalidad por ahogamientos accidentales* por grupos de edad y sexo: Estados Unidos†, 2011. En 2011 se declararon un total de 3.961 fallecimientos por ahogamientos accidentales en Estados Unidos; la tasa de mortalidad global en los varones fue de 2,05/100.000 individuos, casi cuatro veces la tasa en las mujeres (0,52). En cada uno de los grupos de edad, salvo en los lactantes (es decir, los menores de 1 año), la tasa de mortalidad por ahogamiento era mayor en los varones. Los niños de 1-4 años eran los que tenían la tasa más elevada (3,67); tanto en los varones como en las mujeres, las tasas de mortalidad aumentaban con la edad a partir de los 5-24 años. *El ahogamiento accidental, como causa subyacente de mortalidad, engloba los códigos para el ahogamiento accidental y la sumersión (W65-74), motos acuáticas causantes de ahogamiento y sumersión (V90) y ahogamientos asociados a transportes acuáticos y a sumersiones son accidentes en motos de agua (V92) en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a revisión. †Solamente residentes estadounidenses. §Incluye fallecidos cuyas edades no fueron declaradas. (De National Vital Statistics System: Mortality public use data file for 2011. http://www.cdc.gov/nchs/data_access/vitalstatsonline.htm.)

Niños de 1-4 años

Las tasas de ahogamiento más altas se mantienen de forma constante en los niños de 1-4 años, probablemente por su naturaleza curiosa pero inconsciente, junto con la rápida progresión de sus aptitudes físicas. En el periodo de 1999-2015, las tasas estadounidenses fueron más altas en las regiones del sur; en algunas áreas llegaron a 3,8/100.000. Un factor frecuente en muchas de estas muertes es un lapso en la vigilancia por parte de un adulto, a menudo menor de 5 minutos. La mayoría de los ahogamientos en Estados Unidos se produce en piscinas residenciales. Por lo general, el niño está en su propia casa y su cuidador no espera que el niño se encuentre cerca de la piscina.

En las áreas rurales, los niños de este grupo de edad suelen ahogarse en canales de regadío o cerca de estanques y ríos. Las circunstancias son similares a las ya señaladas, en una masa de agua que está próxima a la casa. El ahogamiento es una de las causas principales de *muerte infantil asociadas a lesiones* en las granjas.

Niños en edad escolar

Los niños en edad escolar tienen mayor riesgo de ahogarse en masas de agua naturales como lagos, estanques, ríos y canales. Aunque los ahogamientos en las piscinas representan la mayoría de los ahogamientos no mortales en todos los grupos de edad, las **vías navegables naturales** son responsables de la mayor tasa de mortalidad en niños de 10-19 años. A diferencia de los niños en edad preescolar, la natación o las actividades náuticas son factores importantes en las lesiones por ahogamiento en niños en edad escolar.

Adolescentes

El segundo pico en las tasas de mortalidad por ahogamiento se produce en adolescentes mayores, de 15-19 años. Casi el 90% se ahoga en aguas abiertas. En este grupo de edad en particular, hay disparidades sorprendentes en las tasas de ahogamiento en función del sexo y la etnia. En el periodo de 1999-2015, los varones adolescentes fallecidos por ahogamiento mostraban una incidencia de 2,4/100.000, comparada con la tasa de 0,3/100.000 en las mujeres adolescentes. Esta diferencia por sexos probablemente esté relacionada con la conducta de los varones, que toman más riesgos y que consumen más alcohol. También se ha mencionado que los varones tienen una menor percepción de los riesgos asociados al ahogamiento, además de confiar en exceso en sus capacidades natatorias, respecto a las mujeres.

Las **actividades de apnea submarina peligrosas (AASP)** suelen realizarlas nadadores sanos experimentados o entusiastas en buena forma física

(entrenamiento hipóxico) o cuando los adolescentes compiten para ver quién aguanta más tiempo la respiración. Las AASP se han mencionado sobre todo en piscinas. Estas actividades consisten en una hiperventilación intencionada previa a la sumersión, la apnea estática y períodos extendidos de natación submarina o de intervalos de apnea. Es habitual encontrar a los nadadores inmóviles y sumergidos; la reanimación suele ser infructuosa.

También existe una disparidad racial notoria entre las tasas del ahogamiento y sus causas. En el año 2015, al igual que en años previos, las tasas de ahogamiento en varones de raza negra de 15-19 años casi duplicaban a las de los varones de raza blanca de la misma edad. Los niños de origen no caucásico tienen una probabilidad de padecer un ahogamiento no mortal cuatro veces mayor en todos los grupos de edad hasta los 19 años. Los niños de raza negra tienen más probabilidades de ahogarse en piscinas públicas, como las de los moteles, mientras que la probabilidad de los de raza blanca es mayor en piscinas residenciales. Los niños de origen hispano o nacidos en el extranjero tienen tasas de ahogamiento notablemente mayores que sus homólogos de raza blanca. Los que tienen un seguro privado tienen tasas de ahogamiento no mortal menores. Otros factores son las diferencias en la exposición, en las clases de natación, la actitud cultural y los temores sobre la natación, así como en la experiencia acuática, y todo ello puede contribuir al riesgo de ahogamiento global.

Condiciones subyacentes

Diversos cuadros médicos subyacentes se asocian al ahogamiento a cualquier edad. En varios estudios se ha confirmado un aumento del riesgo, hasta 19 veces mayor, en individuos que padecen **epilepsia**. El riesgo de ahogamiento en niños con convulsiones es máximo en las bañeras y en las piscinas. Las etiologías cardíacas, como arritmias, miocarditis y síndromes de QT largo, se han detectado en algunos niños que fallecen súbitamente en el agua, sobre todo en aquellos con antecedentes familiares de síntesis, parada cardíaca, ahogamientos previos o prolongación del QT. Algunos niños con síndrome de QT largo son diagnosticados erróneamente como epilépticos (v. cap. 462.5).

El ahogamiento también puede ser **intencionado**. La historia del incidente, que cambia o que es incompatible con el estado de desarrollo del niño, es la clave para reconocer un ahogamiento intencionado. La exploración física y otras lesiones físicas rara vez proporcionan pistas. Los **malos tratos infantiles** suelen reconocerse más en los ahogamientos que se producen en las bañeras. Los **suicidios** suelen producirse en nadadores que practican a solas en aguas abiertas.

Alcoholismo

El consumo de alcohol y de drogas aumenta notablemente el riesgo de ahogamiento. Hasta el 70% de los fallecimientos en adolescentes y los adultos se atribuye al consumo de alcohol. El alcohol puede deteriorar el juicio, conduciendo a la adopción de comportamientos de riesgo, disminuye el sentido del equilibrio y la coordinación, y amortigua la capacidad de respuesta cuando alguien se encuentra en problemas. Además, un adulto intoxicado puede vigilar peor a los niños que están cerca del agua.

Deporte y ocio

La mayoría de los casos de ahogamiento mortal en Estados Unidos se producen en el transcurso de actividades de ocio. El ahogamiento es la causa más importante de *muerte asociada al deporte sin origen cardíaco*. Los estudios confirman que el consumo de alcohol es frecuente durante el ocio en el agua, al igual que la falta de uso de dispositivos de flotación personales (DFP) durante actividades náuticas. En 2015, el Servicio de Guardacostas de Estados Unidos mencionó que el 85% de las personas que se ahogaron en accidentes náuticos en este país no llevaban puesto un DFP.

Impacto global del ahogamiento

La lesión por ahogamiento es la tercera causa más importante de muerte accidental en todo el mundo, y la mayoría (90%) de los fallecimientos se producen en países de rentas bajas o intermedias. Más de la mitad del ahogamiento global ocurre en las regiones del Sudeste Asiático y el Pacífico occidental de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En conjunto, las tasas de ahogamientos están ampliamente infravaloradas, ya que muchos casos de ahogamiento en estas regiones no se declaran y muchos de los fallecimientos inmediatos no se detectan. Además, estos datos excluyen cualquier caso de ahogamiento secundario a lesiones o agresiones intencionadas, accidentes en embarcaciones de recreo o de transporte náutico y ahogamientos relacionados con fuerzas de la naturaleza o tormentas catastróficas, que por lo general provocan un gran número de fallecidos en cada incidente; así pues, las cifras reales de ahogamientos probablemente sean mucho mayores.

Algunos patrones del ahogamiento pediátrico son similares en todos los países. Con mucho, las tasas más altas se ven en varones y en niños de 1-4 años.

Mientras que las bañeras y los lugares de ocio (es decir, piscinas, balnearios) son localizaciones importantes para el ahogamiento en Estados Unidos, prácticamente son lugares que pasan desapercibidos en los países en vías de desarrollo. En lugar de ello, los incidentes suelen producirse cerca o alrededor del domicilio, en masas de agua utilizadas para actividades de la vida diaria. Entre ellas están los sistemas recolectores de agua, los estanques, las canalizaciones de agua, los riachuelos y los abrevaderos. En las regiones tropicales las tasas de mortalidad aumentan durante la estación monzónica, cuando se llenan rápidamente los estanques y los abrevaderos con agua de lluvia, y alcanzan su máximo durante el día, cuando los cuidadores están ocupados con sus tareas habituales.

Los ahogamientos por desastres naturales, como **tormentas e inundaciones**, son importantes en cualquier parte del mundo. Las cifras más altas de fallecimientos asociados a inundaciones se producen en los países en vías de desarrollo, y la mayoría se debe a ahogamientos durante las marejadas ciclónicas. En Estados Unidos y gran parte de Europa, los avances en la predicción meteorológica y en los sistemas de alarma han reducido dichas cifras. Los análisis de las inundaciones más recientes y de mayor escala en Estados Unidos, como los huracanes Katrina y Sandy, demostraron que los ahogamientos fueron responsables de la mayoría de los fallecimientos, sobre todo cuando las personas quedaban atrapadas en sus vehículos, rechazaban abandonar su domicilio o eran incapaces de hacerlo, o cuando intentaban rescatar a otras.

FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los niños que se ahogan lo hacen en silencio y no avisarán de su dificultad ni piden ayuda. Esta llamada de auxilio está impedita por los esfuerzos para obtener el volumen pulmonar máximo o para mantener la cabeza fuera del agua, o como consecuencia del **laringoespasmo** secundario a la aspiración. Los niños pequeños solo pueden luchar durante 10-20 segundos, frente a los 30-60 segundos de los adolescentes, antes de que suceda una inmersión final. Un nadador en dificultades está vertical en el agua, moviendo sus brazos arriba y abajo. Los esfuerzos de una víctima de ahogamiento por respirar o su chapoteo pueden confundirse con meros «juegos» en el agua, hasta que la víctima se hunde.

Lesión anóxico-isquémica

Después de una inmersión experimental, un animal consciente sentirá pánico al principio, luchando por mantenerse a flote. En esta fase entran pequeñas cantidades de agua en la hipofaringe, lo que provoca laringoespasmo. Se produce una disminución progresiva de la saturación de oxihemoglobina de la sangre arterial (SaO_2) y el animal pierde pronto la conciencia debido a la hipoxia. La hipoxia intensa y la depresión del tronco cerebral conducen a apnea terminal. Al mismo tiempo, las respuestas cardiovasculares conducen a un descenso progresivo del gasto cardíaco y del aporte de oxígeno. A los 3-4 minutos se produce un fallo circulatorio causado por la hipoxia miocárdica. El corazón puede seguir contrayéndose de modo ineficaz con actividad eléctrica durante un breve intervalo, pero no hay una perfusión eficiente (**actividad eléctrica sin pulso**). La circulación espontánea puede recuperarse satisfactoriamente si se instaura rápidamente el protocolo de RCP. La magnitud de la **lesión hipóxico-isquémica** global determina las consecuencias y se vuelve más evidente en las horas siguientes.

Con los cuidados intensivos modernos, las consecuencias cardiorrespiratorias de la reanimación de las víctimas de ahogamiento suelen ser tratables y causan menos mortalidad que la lesión irreversible anóxico-isquémica del sistema nervioso central (SNC) (v. cap. 85), que es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad a largo plazo. Aunque no se conoce la duración exacta que debe tener la anoxia para que comience la lesión irreversible del SNC, es probable que sea del orden de 3-5 minutos. Las inmersiones de menos de 5 minutos se asocian a un pronóstico favorable, mientras que las que superan los 25 minutos suelen ser mortales.

Varias horas después de una parada cardiopulmonar puede aparecer **edema cerebral**, si bien no se conoce a fondo cuál es su mecanismo. Un edema cerebral grave puede aumentar la presión intracraneal (PIC), lo que contribuye aún más a la isquemia; la hipertensión intracraneal es un signo fatídico de lesión intensa del SNC.

Durante la hipoxia y la isquemia también pueden producirse alteraciones en otros órganos y tejidos. En los pulmones, las lesiones del endotelio vascular pulmonar pueden dar lugar a un **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (v. cap. 89). La aspiración también puede agravar la lesión pulmonar. Asimismo, puede haber disfunción miocárdica (llamada fulgurante), hipotensión arterial, descenso del gasto cardíaco, arritmias e infarto agudo de miocardio. La necrosis tubular aguda, la necrosis cortical y la insuficiencia renal son complicaciones frecuentes de los episodios graves de hipoxia-isquemia (v. cap. 550). La lesión vascular endotelial puede desencadenar coagulación intravascular diseminada, hemólisis y trombocitopenia. Hay muchos factores

que contribuyen a la lesión gastrointestinal; puede observarse diarrea sanguinolenta profusa con desprendimiento de la mucosa, que suele presagiar una lesión mortal. Suele haber una elevación aguda de transaminasas y enzimas pancreáticas en suero. Por otra parte, la agresión que sufren las barreras protectoras mucosas normales predisponde a la víctima a bacteriemia y sepsis.

Lesión pulmonar

En muchas víctimas de ahogamiento se produce aspiración pulmonar, aunque la cantidad aspirada suele ser pequeña (v. cap. 425). El agua aspirada no obstruye las vías respiratorias y se desplaza rápidamente hacia la circulación pulmonar mediante la ventilación con presión positiva. Lo que es más importante es que puede eliminar el surfactante y provocar inestabilidad alveolar, desequilibrios de ventilación y perfusión, y cortocircuitos intrapulmonares. En los seres humanos, la aspiración de pequeñas cantidades (1-3 ml/kg) puede conducir a una hipoxemia notable y a una disminución de un 10-40% de la distensibilidad pulmonar. La composición del material aspirado también puede afectar a la evolución clínica del paciente; el contenido gástrico, los microorganismos patógenos, los tóxicos químicos y otros cuerpos extraños pueden lesionar los pulmones y obstruir las vías respiratorias. El tratamiento clínico no difiere notablemente, con independencia de que el agua aspirada sea salada o dulce, ya que la mayoría de las víctimas no aspira suficiente cantidad de líquido para establecer una diferencia clínica.

Lesión en agua fría

El ahogamiento debe distinguirse de la lesión por **inmersión** en agua fría, en la que la víctima permanece a flote con la cabeza por encima del agua sin afectación respiratoria. El agua fría se define como aquella que se encuentra a una temperatura de menor de 15-20 °C.

La pérdida de calor por conducción y convección es más eficiente en el agua que en el aire. Los niños tienen un riesgo mayor de presentar **hipotermia** debido a que su cociente área de superficie corporal (ASC)/masa corporal es relativamente elevado, a la menor cantidad de grasa subcutánea y a la limitación de la capacidad termogénica. La hipotermia puede producirse por el contacto de la superficie corporal con el agua fría durante la inmersión mientras la cabeza está por encima del agua o con la sumersión. La temperatura corporal puede seguir descendiendo por el aire frío, las ropas húmedas, la hipoxia y el traslado hasta el hospital. La hipotermia en las víctimas pediátricas de ahogamiento puede apreciarse tras los casos de ahogamiento en aguas y climas relativamente templados.

Los efectos inmediatos de la inmersión en agua fría son respiratorios y cardiovasculares. Las víctimas experimentan el denominado **shock por agua fría**, que consta de una serie de respuestas fisiológicas cardiorrespiratorias que pueden provocar ahogamiento. En los adultos, la inmersión en agua helada desencadena una hiperventilación refleja involuntaria intensa y una disminución de la capacidad para contener la respiración a menos de 10 segundos, con lo que la víctima aspira agua. En los adultos aparece una bradicardia intensa pero transitoria, el denominado **reflejo de zambullida**, que se sigue rápidamente de taquicardia supraventricular y ectópica e hipertensión. *No hay pruebas de que el reflejo de zambullida tenga ningún efecto protector.*

Incluso después de sobrevivir a los minutos caóticos del **shock por agua fría**, tras otros 5-10 minutos adicionales de inmersión en agua fría, la víctima puede verse incapacitada. El enfriamiento de los músculos grandes y pequeños imposibilita a la víctima para sujetarse a algo, para nadar o para intentar protegerse a sí misma. En función de la temperatura del agua, del aislamiento, del ASC, de la capacidad termogénica, de la forma física, de los esfuerzos natacionarios o de corrientes fuertes de agua, la pérdida de calor durante una inmersión prolongada puede disminuir notablemente la temperatura central hasta valores hipotérmicos en 30-60 minutos.

Los síntomas y la gravedad de la hipotermia se clasifican en función de la temperatura corporal. La víctima con una hipotermia leve presenta una temperatura de 34-36 °C, con sus mecanismos termogénicos intactos (termogénesis con y sin tiritona, vasoconstricción) y movimientos activos. Los mecanismos compensadores suelen intentar restablecer la normotermia a temperaturas corporales mayores de 32 °C. Una temperatura central menor deteriora la función cognitiva, la coordinación y la fuerza muscular y, por tanto, la capacidad para salvarse a uno mismo. Puede fallar la termorregulación y no se producirá el recalentamiento espontáneo. Cuando la hipotermia es moderada (30 °C hasta menos de 34 °C), se pierde el conocimiento y empieza a aspirarse agua. La bradicardia progresiva, la alteración de la contractilidad miocárdica y la pérdida del tono vasomotor contribuyen a que la perfusión no sea adecuada, a hipotensión y posiblemente a que aparezca **shock**. A temperaturas por debajo de 28 °C suele haber una bradicardia extrema, que se manifiesta con disminución del gasto cardíaco, y hay una gran tendencia a la aparición espontánea de fibrilación ventricular (FV) o de asistolia. La depresión del centro respiratorio que acompaña a la hipotermia moderada o intensa produce hipoventilación y, en último término, apnea.

Cuando la temperatura corporal es muy baja (menos de 25-29 °C), el coma profundo, con pupilas dilatadas y fijas y con ausencia de reflejos, puede dar la falsa impresión de muerte.

Si el proceso de enfriamiento se realiza con rapidez y el gasto cardíaco dura lo suficiente para que se produzca una pérdida de calor suficiente antes de la aparición de la hipoxia grave, el cerebro puede enfriarse hasta un valor considerado en el rango *neuroprotector*, de aproximadamente 33 °C con condiciones experimentales controladas. Sin embargo, si la sumersión condicionó que el ahogamiento se produjese antes de alcanzar un nivel de hipotermia neuroprotector, la anoxia intensa tiene consecuencias devastadoras para los órganos. Las ventajas, implicaciones y consecuencias teóricas de la hipotermia en las víctimas de ahogamiento son objeto de una importante controversia. Se conocen los efectos adversos asociados a la hipotermia y deben compararse con los posibles beneficios observados en los datos experimentales. Se debe diferenciar claramente entre **hipotermia controlada**, como la usada en el quirófano antes de empezar con la hipoxia o la isquemia; **hipotermia accidental**, como la que sucede en el ahogamiento, que no puede controlarse y es variable, y se inicia durante el fenómeno de hipoxia-isquemia o poco después de este, e **hipotermia terapéutica**, que implica la disminución y el mantenimiento de la temperatura corporal (o cerebral) de manera controlada y con una finalidad concreta después del fenómeno hipóxico-isquémico.

Respecto a las víctimas de ahogamiento con hipotermia accidental no controlada asociada con inmersión en agua helada, se han publicado unos pocos casos de recuperación neurológica tras una parada cardiorrespiratoria prolongada (10-150 minutos). Prácticamente la mayoría de estos supervivientes habían estado sumergidos en agua a una temperatura de congelación (menos de 5 °C) y tenían una temperatura central inferior a 30 °C, y habitualmente mucho menor. Estos afortunados debieron desarrollar una hipotermia rápida y suficientemente intensa antes de que se produjera la lesión hipóxico-isquémica irreversible.

La mayoría de las veces la hipotermia suele ser un signo de mal pronóstico y no se ha demostrado el efecto neuroprotector. En un estudio del 2014 de Washington State se comprobó que la sumersión durante más de 6 minutos estaba fuertemente relacionada con buenos resultados, no con la temperatura del agua. En otro estudio en pacientes comatosos víctimas de ahogamiento admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), falleció el 65% de los pacientes hipotérmicos (temperatura corporal menor de 35 °C), en comparación con una tasa de mortalidad del 27% en las víctimas no hipotérmicas. De modo similar, en Finlandia, donde la mediana de la temperatura del agua era de 16 °C, y en Estados Unidos no se pudo probar el efecto beneficioso de la hipotermia en víctimas pediátricas de inmersión; la duración de la inmersión inferior a 10 minutos, más que la temperatura del agua, guardaba más relación con un desenlace favorable.

TRATAMIENTO

La duración de la inmersión, la velocidad del rescate, la eficacia de los esfuerzos en la reanimación del niño y la evolución clínica determinan los resultados de las víctimas de inmersión. Se pueden distinguir dos grupos según la respuesta en el lugar de los hechos. El **primer grupo** está formado por los niños que necesitaron una reanimación mínima en el lugar de los hechos y que recuperaron pronto la respiración espontánea y la conciencia. Suelen tener buenos resultados y experimentan una incidencia baja de complicaciones. Estas víctimas deben trasladarse a un servicio de urgencias (SU) para su evaluación y observación. El **segundo grupo** lo forman las víctimas con parada cardíaca que requieren una reanimación prolongada o intensiva, con un elevado riesgo de sufrir complicaciones multiorgánicas, importante morbilidad neurológica o muerte. Si se compara con las paradas cardíacas por otras causas, la secundaria al ahogamiento tiene una tasa de supervivencia mayor.

El tratamiento inicial de las víctimas de ahogamiento requiere una atención prehospitalaria coordinada y experta que siga el protocolo ABC (vías respiratorias [*airway*], respiración [*breathing*] y circulación) de la reanimación de urgencia. La RCP de las víctimas de ahogamiento debe incluir su ventilación. Los niños con lesión hipóxica grave y síntomas suelen permanecer comatosos y carecen de los reflejos troncocefálicos, a pesar de la restauración de la oxigenación y la circulación. Los cuidados posteriores en el SU y la UCIP exigen estrategias de soporte vital avanzado (SVA) y el tratamiento de la disfunción multiorgánica, con reuniones sobre la asistencia al final de la vida.

Evaluación inicial y reanimación

Véase el capítulo 81.

Una vez que ha tenido lugar la inmersión, es indispensable instaurar de forma inmediata la RCP en el lugar del suceso. El objetivo es revertir la anoxia de la inmersión y evitar la lesión hipóxica secundaria tras esta. Cada minuto que pasa sin el restablecimiento de una respiración y circulación adecuadas disminuye de modo espectacular la posibilidad de que se produzca un desenlace favorable. Cuando se hace de forma segura para la víctima y el

reanimador, la instauración de la reanimación en el agua de las víctimas que no respiran por parte de personal formado puede mejorar la probabilidad de supervivencia. Suele ser necesario sacar a la víctima del medio lo antes posible, de modo que puedan aplicarse las medidas de RCP. Los niños con un desenlace favorable suelen compartir una duración breve del incidente y una instauración lo más rápida posible de la RCP, antes de la llegada de los servicios médicos de urgencia.

La reanimación inicial debe centrarse en restaurar rápidamente la oxigenación, la ventilación y una circulación adecuadas. La vía aérea debe estar libre de vómitos o material extraño que pueda provocar obstrucción o aspiración. Las compresiones abdominales no deben utilizarse para sacar el líquido de los pulmones, dado que muchas víctimas tienen el abdomen distendido por haber tragado agua; las compresiones abdominales pueden incrementar el riesgo de regurgitación y aspiración. En caso de sospecha de presencia de cuerpo extraño es preferible realizar maniobras de compresiones torácicas o golpes en la espalda.

Se debe proteger la columna cervical en todos los pacientes con una posible lesión traumática de esta (v. caps. 82 y 85). Las lesiones cervicales son inusuales en las víctimas de ahogamientos. Solo el 0,5% de las víctimas de inmersión tiene lesiones de la columna cervical, y el relato del incidente y la edad de la víctima pueden guiar la sospecha de una lesión cervical. Las víctimas de ahogamientos con lesiones cervicales suelen ser preadolescentes o adolescentes cuyo ahogamiento tuvo que ver con actividades de zambullidas, colisión de vehículos a motor, caída desde una altura, accidentes mientras practicaban un deporte acuático, malos tratos infantiles u otros signos clínicos de una lesión traumática grave. En esos casos, el cuello debe mantenerse en posición neutra y protegerse con un collarín cervical bien ajustado. También se debe tener precaución con la columna cervical en los pacientes rescatados en circunstancias desconocidas. En las inmersiones de bajo impacto, las lesiones de columna son muy raras y la inmovilización de esta no está justificada de rutina.

Si la víctima tiene una respiración ineficaz o está en apnea, se debe iniciar el soporte ventilatorio de inmediato. La respiración boca a boca o boca-nariz realizada por algún testigo capacitado consigue muchas veces restablecer la respiración espontánea. Tan pronto como sea posible, se debe administrar oxígeno suplementario a todas las víctimas. En pacientes con insuficiencia respiratoria hay que instaurar una ventilación con presión positiva mediante un dispositivo de mascarilla-bolsa reservorio con una fracción de oxígeno inspirado al 100%. Si la apnea, la cianosis, la hipoventilación o la dificultad respiratoria persisten, una persona con experiencia debe realizar una intubación endotracheal lo antes posible. La intubación también está indicada para proteger la vía aérea en pacientes con disminución del nivel de conciencia o inestabilidad hemodinámica. La hipoxia debe corregirse rápidamente para optimizar las posibilidades de recuperación.

Junto al mantenimiento de la oxigenación, la ventilación y el control de las vías respiratorias es preciso evaluar el estado cardiocirculatorio y tratar las alteraciones según las guías y los protocolos de reanimación habituales. La evaluación de la frecuencia y el ritmo cardíacos, la presión arterial, la temperatura y la perfusión de los órganos debe realizarse de inmediato y la RCP debe instaurarse rápidamente ante un niño sin pulso, bradicárdico o con hipotensión grave. La monitorización continua del electrocardiograma (ECG) es útil para el diagnóstico y tratamiento de las arritmias. El relleno capilar lento, las extremidades frías o el nivel de conciencia alterado son indicadores potenciales de shock (v. cap. 88).

La detección y el tratamiento de la hipotermia son aspectos singulares de la reanimación cardíaca en las víctimas de ahogamientos. Debe evaluarse también la temperatura central, en especial en niños, porque la hipotermia grave puede deprimir la función miocárdica y provocar arritmias. Hay que quitar la ropa mojada para evitar que siga perdiéndose calor, aunque en los pacientes hemodinámicamente estables, el recalentamiento debe iniciarse en un entorno controlado en el SU o en la UCIP. Los pacientes inestables (con arritmias) deben recalentarse hasta 34 °C, con cuidado de no excederse. Se está investigando si la hipotermia terapéutica podría ser de ayuda o si bastaría con evitar la hipotermia como elemento clave para mejorar la supervivencia a largo plazo.

A menudo se necesitan líquidos intravenosos (i.v.) y fármacos vasoactivos para mejorar la circulación y la perfusión. Se debe establecer un acceso venoso tan pronto como sea posible para la administración de líquidos o sustancias presoras. Una aguja intraósea es una técnica de acceso vascular que puede salvar la vida de la víctima al evitar el retraso que se suele asociar con los múltiples intentos de establecer un acceso i.v. en niños en estado crítico. La adrenalina suele ser el fármaco de elección inicial en víctimas con parada cardiorrespiratoria (la dosis i.v. es de 0,01 mg/kg de una solución 1:10.000 [0,1 mg/ml] cada 3-5 minutos en función de las necesidades). La adrenalina se puede administrar endotracheal (la dosis por el tubo endotracheal es de 0,1-0,2 mg/kg de una solución a una concentración 1:1.000 [1 mg/ml]) si no está disponible el acceso i.v. La administración intravascular de un bolo de solución Ringer lactato o de suero salino al 0,9% (10-20 ml/kg) se usa a

menudo para aumentar la precarga; puede ser necesario repetir las dosis. No deberían usarse soluciones hipotónicas o que contengan glucosa para aumentar el volumen intravascular en las víctimas de ahogamiento.

Evaluación y tratamiento intrahospitalario

Todas las víctimas pediátricas de inmersión probablemente deban ingresar en el hospital para su observación durante al menos 6-8 horas, incluso aunque estén asintomáticas cuando llegan al SU. En todas ellas debe realizarse, como mínimo, una monitorización de las constantes vitales (frecuencias respiratoria y cardíaca, presión arterial y temperatura) y de la oxigenación mediante pulsioximetría, un examen pulmonar y uno neurológico meticuloso y seriado. También se pueden realizar otros estudios en función de circunstancias específicas (p. ej., posibilidad de malos tratos o negligencia, posibles lesiones traumáticas o sospecha de intoxicación). Casi la mitad de los niños que al principio están asintomáticos o con muy pocos síntomas (aquellos que no requieren SVA antes de la hospitalización o que tienen una puntuación inicial en la Escala de Coma de Glasgow [GCS] de 13 o más) experimenta cierto grado de dificultad respiratoria o de hipoxemia que progresará hacia edema pulmonar, por lo general durante las primeras 4-8 horas tras la inmersión. La mayoría de los niños en estado de alerta con síntomas respiratorios precoces responde bien al oxígeno y, a pesar de que las radiografías iniciales pueden ser anormales, dejan de presentar síntomas y vuelven a tener una saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría (SpO_2) normal con aire ambiente y una exploración pulmonar también normal a las 4-6 horas, por lo que no es probable que sufran un deterioro respiratorio posterior. Se puede considerar dar el alta a pacientes seleccionados de bajo riesgo que están alerta y asintomáticos, con una exploración y oxigenación normales, tras 6-8 horas de observación si se puede asegurar un seguimiento adecuado.

Tratamiento cardiorrespiratorio

En los niños que no están en parada cardíaca, el grado de soporte respiratorio debe ser el adecuado para su estado y es una continuación del instaurado antes de su llegada al hospital. Es preciso realizar valoraciones seriadas para garantizar que la oxigenación y la ventilación son las adecuadas y que se mantiene el control de la vía aérea (v. cap. 89). Por lo general, debería evitarse la hipercapnia en los niños con una lesión cerebral potencial. Los pacientes con hipoventilación potencial o real, o con un trabajo respiratorio marcado, deben recibir ventilación mecánica para evitar el desarrollo de hipercapnia y para disminuir el gasto energético que supone el esfuerzo respiratorio.

También deberían mantenerse las medidas para estabilizar la situación cardiovascular. Las condiciones que contribuyen a la insuficiencia miocárdica son la lesión hipóxico-isquémica, la hipoxia mantenida, la hipotermia, la acidosis, la elevación de las presiones en la vía respiratoria durante la ventilación mecánica, las alteraciones del volumen intravascular y los trastornos electrolíticos. Pueden desarrollarse insuficiencia cardíaca, shock, arritmias y parada cardíaca. La monitorización continua del ECG es imperativa para detectar y tratar las arritmias (v. cap. 462).

Una oxigenación y ventilación adecuadas son un requisito para mejorar la función miocárdica. La reposición de la volemia y la administración de inotrópicos suele ser necesaria para mejorar la función cardíaca y restablecer la perfusión tisular (v. cap. 81). El aumento de la precarga con líquidos puede resultar beneficioso al mejorar el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Sin embargo, una administración excesiva de líquidos, especialmente en presencia de una función miocárdica defectuosa, puede agravar el edema pulmonar.

En los pacientes con parada cardiorrespiratoria persistente a su llegada al SU tras un ahogamiento en agua no helada, la decisión de continuar o detener los intentos de reanimación puede tomarse revisando la historia y la respuesta al tratamiento. Como se han publicado casos de buenos resultados manteniendo la RCP en el SU, la mayoría de las víctimas de ahogamiento deben tratarse enérgicamente a su llegada. Sin embargo, en el caso de los niños que no responden de forma rápida a la reanimación intensiva, la necesidad de RCP prolongada tras la inmersión en agua no helada predice de forma casi invariable la muerte o un estado vegetativo persistente. Por tanto, en la mayoría de los casos, debe suspenderse la RCP en el SU en las víctimas de inmersión en agua no helada que no responden al soporte vital avanzado e intensivo durante 25-30 minutos. La decisión final sobre la interrupción de los intentos de reanimación y cuándo adoptarla debe individualizarse, sabiendo que una prolongación de los esfuerzos generalmente no dará como resultado un superviviente con un buen pronóstico.

Tratamiento neurológico

Las víctimas de ahogamiento que llegan al hospital despiertas y alertas suelen tener buen pronóstico neurológico. En las víctimas en estado de coma, la lesión irreversible del SNC es altamente probable. El tratamiento neurológico intensivo más eficaz en el ahogamiento se centra en el restablecimiento

rápido y el mantenimiento de una oxigenación, una ventilación y una perfusión adecuadas. La temperatura central y el control de la glucemia pueden ser moduladores importantes de la lesión neurológica tras el fenómeno de hipoxia-isquemia.

Los pacientes en estado de coma tienen riesgo de hipertensión intracranal. Aunque la monitorización de la PIC y el tratamiento para reducir la hipertensión intracranal probablemente podrían preservar la perfusión cerebral y prevenir la herniación, hay pocas pruebas de que mejoren el pronóstico de las víctimas del ahogamiento. Los pacientes con una PIC elevada suelen tener malos resultados, ya sea su fallecimiento o un estado vegetativo persistente. Los niños con una PIC normal también pueden tener un mal pronóstico, aunque con menor frecuencia. Todavía no se ha demostrado que los tratamientos neurológicos intensivos convencionales, como la administración de productos osmóticos, los diuréticos, la restricción de líquidos, los relajantes musculares, la hiperventilación, los barbitúricos y los corticoides, sean beneficiosos para las víctimas del ahogamiento, ni solos ni combinados. De hecho, existen algunas pruebas de que estos tratamientos pueden reducir la mortalidad global, pero solo a costa del incremento del número de supervivientes con morbilidad neurológica grave.

Las convulsiones después de una lesión cerebral hipóxica son frecuentes, aunque su detección suele resultar difícil en la UCI, ya que estos pacientes suelen estar sedados, lo cual enmascara los signos clínicos. La monitorización electroencefalográfica (EEG) continua en los pacientes con cuadros críticos revelaba una incidencia de convulsiones del 13%, de las que el 92% eran exclusivamente no epilépticas. Sin embargo, la monitorización EEG tiene un valor limitado en las víctimas de ahogamiento, excepto para detectar las convulsiones o como medida adicional para la evaluación clínica del estado de muerte cerebral (v. cap. 86). Las convulsiones deben tratarse en la medida de lo posible para estabilizar el consumo de oxígeno cerebral, aunque sus beneficios no son concluyentes. Puede optarse por la fosfentoína o la fenitoína (dosis de carga de 10-20 mg de equivalentes de fenitoína/kg, seguida por la dosis de mantenimiento de 5-8 mg de equivalentes de fenitoína/kg/día repartidos en 2-3 dosis; deben monitorizarse las concentraciones); pueden tener ciertos efectos neuroprotectores y pueden reducir el edema pulmonar neurogénico. Las benzodiazepinas, los barbitúricos y otros anticomiales también pueden desempeñar un papel en el tratamiento de estos pacientes, aunque ningún estudio ha demostrado de manera concluyente una mejoría de los resultados neurológicos.

Con un tratamiento óptimo, muchos niños inicialmente en coma pueden experimentar una mejoría neurológica espectacular, que suele tener lugar en las primeras 24-72 horas. Por desgracia, la mitad de los niños en estado de coma profundo ingresados en una UCIP morirá a causa de su lesión cerebral hipóxica o sobrevivirá con un daño neurológico intenso. Muchos niños sufren muerte cerebral. En las víctimas de ahogamiento en estado de coma profundo, en las que no se produce una mejora sustancial de su estado neurológico al cabo de 24-72 horas y cuyo coma no se puede explicar por otras causas, debe considerarse seriamente la conveniencia de limitar o suspender las medidas de soporte.

Otros aspectos del tratamiento

Unas pocas víctimas de inmersión pueden tener lesiones traumáticas (v. cap. 82), sobre todo si estaban participando en deportes acuáticos como la navegación, el submarinismo o la práctica del surf, y para detectarlas es necesario un elevado índice de sospecha. *Deben mantenerse las normas de protección de la columna y la médula espinal en las víctimas con alteración del nivel de conciencia y una posible lesión traumática.* Una anemia significativa sugiere la existencia de un traumatismo y una hemorragia interna.

La lesión hipóxico-isquémica puede producir muchos efectos sistémicos, si bien es infrecuente que tenga lugar una disfunción orgánica duradera con importancia clínica si no hay lesiones del SNC. La hiperglucemias se asocia a mal pronóstico en las víctimas de ahogamiento pediátricas en estado crítico. Se desconoce su etiología, pero probablemente la hiperglucemias sea una respuesta de estrés. El control de la glucemia en las víctimas de ahogamiento debe centrarse en evitar la hipoglucemias, la hiperglucemias y las fluctuaciones amplias o rápidas de la glucosa sérica para prevenir lesiones adicionales.

Pueden verse manifestaciones de insuficiencia renal aguda después de la lesión hipóxico-isquémica (v. cap. 550). Rara vez son necesarios los diuréticos, la restricción de líquidos o la diálisis para tratar la sobrecarga hídrica o los trastornos electrolíticos; lo habitual es que la lesión renal se normalice en los supervivientes. Se han descrito casos de **rabdomiolisis** tras el ahogamiento.

La diarrea sanguinolenta profusa y la formación de tejido necrótico en las mucosas suelen indicar un pronóstico sombrío; el tratamiento conservador consiste en reposo del intestino, aspiración nasogástrica y neutralización del pH gástrico. El apoyo nutricional en las víctimas de ahogamiento no suele ser difícil, porque la mayoría de los niños fallece o se recupera con rapidez

y reanuda una dieta normal en unos días. En ocasiones están indicadas la alimentación enteral por sonda intestinal o la nutrición parenteral en niños que no se recuperan con prontitud.

La hipertermia tras el ahogamiento u otros tipos de lesión cerebral pueden aumentar el riesgo de mortalidad y exacerbar el daño hipóxico-isquémico del SNC. Casi la mitad de las víctimas de ahogamiento tiene fiebre durante las primeras 48 horas tras la inmersión. La hipertermia no se debe, por lo general, a una infección, y suele remitir sin antibióticos en alrededor del 80% de los pacientes; no está recomendada su administración profiláctica. Sin embargo, se ha llegado al consenso de que debería evitarse en todo momento en el periodo de recuperación agudo (al menos en las primeras 24-48 horas) la fiebre o la hipertermia (temperatura central mayor de 37,5 °C) en las víctimas comatosas de ahogamientos reanimadas de una parada cardíaca.

Las secuelas psiquiátricas y psicosociales en la familia de un niño ahogado son frecuentes. El duelo, la culpabilidad y la ira son típicos entre los familiares, incluidos los hermanos. Las tasas de divorcio aumentan en los años posteriores a una lesión grave de los niños, y los padres a menudo refieren tener dificultades en sus puestos de trabajo y problemas de drogadicciones. Los amigos y la familia pueden culpar a los padres del suceso. Se debe considerar el asesoramiento profesional, la atención de un sacerdote o el apoyo de un asistente social para todas las víctimas de un ahogamiento y sus familias.

Tratamiento de la hipotermia

Se debe prestar atención a la temperatura central del cuerpo en el lugar de los hechos, durante el traslado y a su llegada al hospital. El objetivo es prevenir o tratar una hipotermia moderada o grave. Es muy importante despojar a las víctimas de ahogamiento de la ropa húmeda. Las medidas de recalentamiento suelen clasificarse en pasivas, externas activas o internas activas (v. cap. 93). Las medidas de recalentamiento pasivo pueden aplicarse antes del traslado al hospital o en el hospital, y consisten en abrigar al niño con mantas secas, proporcionar un entorno caliente y evitar una mayor pérdida de calor. Las medidas de recalentamiento deben instaurarse lo antes posible en las víctimas de ahogamiento hipotérmicas que no hayan tenido una parada cardíaca.

La RCP completa con compresiones torácicas está indicada en las víctimas con hipotermia si no se puede encontrar pulso o en el ECG no existen complejos QRS de morfología estrecha (v. caps. 81 y 93). Si la temperatura central es inferior a 30 °C, se deben realizar los intentos de reanimación según las directrices de la American Heart Association para la RCP, pero puede administrarse medicación i.v. con una frecuencia menor en la hipotermia moderada debido a la disminución de la rapidez de eliminación de los fármacos. Cuando una víctima con hipotermia intensa (temperatura central menor de 30 °C) presenta FV, se deben realizar hasta tres intentos de desfibrilación, pero no se debe volver a intentar hasta que la temperatura central sea igual o mayor de 30 °C, que es cuando la desfibrilación tiene más probabilidades.

Hay una gran controversia acerca de la suspensión de los intentos de reanimación prolongados en las víctimas hipotérmicas de ahogamiento. Antes de dar por finalizados los intentos de reanimación, debe tenerse en cuenta la temperatura corporal. Otras consideraciones que hay que tener en cuenta son si el agua estaba helada o si el enfriamiento se produjo rápidamente con agua fría a gran flujo. Las víctimas con hipotermia intensa pueden parecer clínicamente muertas, si bien aún es posible la recuperación neurológica completa, aunque es inusual. Los intentos de reanimación no deberían suspenderse basándose en la presentación clínica inicial, a menos que la víctima esté obviamente muerta (con lividices en zonas dependientes o rigidez cadavérica). Las maniobras de recalentamiento, en general, deben mantenerse hasta que la temperatura central sea de al menos 32-34 °C; si por entonces la víctima sigue sin tener un ritmo cardíaco eficaz y sigue sin responder a una RCP intensiva, se pueden suspender los intentos de reanimación.

No está indicado el recalentamiento completo en todas las víctimas antes de suspender los intentos de reanimación. En la mayoría de los casos probablemente esté justificado suspender las maniobras de reanimación en las víctimas de inmersión en agua no helada que siguen en asistolia después de 30 minutos de una RCP avanzada energética. El médico debe emplear su propio criterio clínico cuando tiene que decidir el cese de los intentos de reanimación, teniendo en cuenta las circunstancias concretas de cada caso.

Una vez se ha realizado una RCP satisfactoria en una víctima de ahogamiento que había sufrido parada cardíaca, debe tenerse en cuenta la temperatura y controlar de manera continua la temperatura central. En las víctimas con periodos de reanimación breves y que despiertan pronto después de la reanimación, están justificados los intentos para restaurar y mantener la normotermia. Es necesaria una monitorización cuidadosa para no pasar por alto un empeoramiento de la hipotermia que tendría consecuencias desastrosas.

En las víctimas que permanecen en coma tras una RCP satisfactoria, los problemas más importantes son el recalentamiento de los pacientes hipotérmicos y aplicar de manera controlada la hipotermia terapéutica. Aunque

no se ha alcanzado un consenso de opinión o basado en pruebas, muchos investigadores recomiendan actualmente que no se apliquen medidas de recalentamiento activo para alcanzar temperaturas corporales normales en las víctimas hipotérmicas que no responden debido a una encefalopatía hipóxico-isquémica tras la restauración de la circulación espontánea adecuada. El recalentamiento activo debe limitarse a las víctimas con temperaturas centrales inferiores a 32 °C, pero debe permitirse una temperatura de 32-37,5 °C sin medidas de recalentamiento adicionales.

Existe mayor controversia acerca de la **inducción de la hipotermia terapéutica** en las víctimas de ahogamiento que permanecen en coma debido a una encefalopatía hipóxico-isquémica tras la RCP por una parada cardíaca. *Todavía no existe una recomendación específica para la hipotermia terapéutica, sobre todo en los niños.* La Advanced Life Support Task Force del International Liaison Committee on Resuscitation (2002) no recomendó la hipotermia en niños reanimados tras una parada cardiorrespiratoria, alegando insuficiencia de pruebas y citando estudios antiguos que demostraban un posible efecto negativo en estas víctimas. En varios estudios posteriores relativos a la circulación con membrana extracorpórea, recalentamiento e hipotermia terapéutica en ahogados de edad pediátrica y adulta no se ha demostrado una mejoría de los resultados neurológicos ni de la mortalidad.

Los investigadores del ensayo aleatorizado controlado (EAC) Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Pediatric Cardiac Arrest (THAPCA) analizaron *a posteriori* los hallazgos del *tratamiento de temperatura dirigida* (TTD) en supervivientes pediátricos comatosos de paradas cardíacas extra-hospitalarias secundarias a ahogamiento. El ahogamiento suponía el 28% de los EAC del TTD pediátrico de referencia (33 °C frente a 36,8 °C), y la observación principal de los autores es que la hipotermia dirigida, frente a la normotermia dirigida, no mejoraba la supervivencia.

PRONÓSTICO

Los resultados de las víctimas de ahogamiento son notablemente bimodales: en la gran mayoría de las víctimas son buenos (intactos o secuelas neurológicas leves) o malos (secuelas neurológicas graves, estado vegetativo persistente o muerte), mientras que muy pocos casos presentan lesiones neurológicas intermedias al alta hospitalaria. La evaluación posterior de los supervivientes con buenos resultados puede identificar a aquellos con un déficit cognitivo persistente. De los niños ahogados hospitalizados, el 15% fallece y hasta un 20% sobrevive con daños neurológicos graves permanentes.

Algunos indicadores sólidos del pronóstico se basan en el incidente y en la respuesta al tratamiento en el lugar de los hechos. Se comprobó una supervivencia sin alteraciones o con un deterioro neurológico leve en el 91% de los niños con una inmersión inferior a 5 minutos de duración y en el 87% de aquellos en los que la reanimación duró menos de 10 minutos. Los niños con un ritmo sinusal normal, reactividad pupilar o reactividad neurológica en el lugar del suceso tuvieron casi siempre (99%) un desenlace satisfactorio. El pronóstico probablemente sea malo en los pacientes con coma profundo, apnea, ausencia de respuestas pupilares e hiperglucemia en el SU, con inmersiones de duración superior a 10 minutos y falta de respuesta a medidas de RCP realizadas durante 25 minutos. En un estudio integral de casos clínicos, todas las víctimas pediátricas con *medidas de reanimación durante más de 25 minutos* fallecieron o bien presentaron una morbilidad neurológica grave, y todas las víctimas de una *inmersión de más de 25 minutos* fallecieron. La calidad de vida asociada a largo plazo y el rendimiento escolar en aquellos que recibieron RCP por los testigos del incidente o por personal del servicio médico de urgencias fue mejor cuando la duración de la inmersión fue menor de 5 minutos, mientras que cuando la duración de la inmersión superaba los 10 minutos, la morbilidad era mayor y la calidad de vida era peor. En otros estudios de ahogamientos pediátricos, la duración de la inmersión era el indicador pronóstico más fiable de los resultados, pero no la temperatura del agua. Sin embargo, hay casos clínicos de recuperación intacta después de un ahogamiento en agua no congelada con inmersiones de mayor duración o con esfuerzos de reanimación más prolongados.

La puntuación de la GCS tiene cierta utilidad para pronosticar la recuperación. Los niños con una puntuación mayor o igual a 6 en el momento del ingreso suelen tener un desenlace favorable, mientras que aquellos que tienen 5 o menos tienen una probabilidad mucho mayor de un resultado neurológico malo. Sin embargo, en algunas ocasiones se han visto niños con una puntuación de 3 o 4 en la GCS en el SU que se recuperan por completo. La mejoría progresiva de la puntuación de la GCS en las primeras horas de hospitalización puede indicar un mejor pronóstico. En general, la GCS no permite diferenciar de modo adecuado los niños que sobrevivirán sin secuelas de aquellos que lo harán con una lesión neurológica importante.

La exploración neurológica y la evolución durante las primeras 24-72 horas son los datos que mejor indican el pronóstico del SNC a largo plazo. Es poco probable que los niños que recuperan la conciencia en 48-72 horas, incluso después de una reanimación prolongada, tengan secuelas neurológicas graves.

Por el contrario, varios estudios han demostrado que los pacientes con una mejoría mínima durante este periodo inicial rara vez muestran una recuperación neurológica significativa, a pesar de que los esfuerzos de la reanimación sean intensivos, y permanecen en un estado vegetativo persistente o fallecen. Los métodos tecnológicos y de laboratorio para mejorar el pronóstico no se han mostrado mejores que la exploración neurológica. Después de la RCP deben realizarse evaluaciones neurológicas seriadas en las 48-72 horas siguientes, teniendo en cuenta la limitación o la interrupción del soporte vital en los pacientes sin una recuperación neurológica significativa, aunque esta pueda producirse antes de disponer de una certeza pronóstica absoluta.

PREVENCIÓN

La mejor manera de disminuir la carga de lesiones asociadas al ahogamiento es la prevención. El ahogamiento es un problema con muchos aspectos, pero varias estrategias preventivas resultan eficaces. Los pediatras son los que tienen la oportunidad de identificar e informar a las familias de riesgo mediante un asesoramiento de anticipación. Los consejos deben centrarse en la anticipación previsora respecto a la supervisión apropiada de los niños, el acceso a las lecciones de natación, la presencia de socorristas, las barreras para el acceso a las piscinas y el uso de DFP. Una estrategia de prevención centrada en la familia para mejorar la seguridad en el entorno acuático consiste en explorar e identificar los peligros acuáticos a los que se expone cada uno de los miembros de la familia en su entorno, con las actividades relacionadas con el agua y según la fase de desarrollo de sus hijos. A continuación, el médico puede comentar cuáles son los mejores instrumentos y estrategias para la prevención que pudieran ser relevantes para la familia. Es importante identificar los riesgos, tanto dentro de la casa como alrededor de ella, y en otras localizaciones habituales de la familia, como cuando se van de vacaciones, ya sea en casas de parientes o de vacaciones. En algunas familias el eje podría girar en torno a la seguridad con las bañeras o los barreños; en otras, las piscinas privadas o los jacuzzis pueden ser los riesgos más importantes. Si la familia disfruta de ratos de ocio en aguas abiertas o cerca de estas, deben aprender también normas de seguridad náuticas y de aguas abiertas. En los entornos rurales, los sistemas de recolección de agua y las masas de agua pueden ser los peligros principales.

Los padres deben levantar sistemas de protección acuática alrededor de sus hijos. En la tabla 91.1 se describe una estrategia frente a los peligros y una serie de estrategias preventivas relevantes para las fuentes de agua más habituales implicadas en los ahogamientos infantiles. Una estrategia preventiva frecuente para la exposición a cualquier tipo de masa acuática y para cualquier edad es garantizar una **supervisión apropiada**. Los pediatras

deben definir claramente a los padres lo que constituye una supervisión apropiada para los diferentes niveles de desarrollo infantil. Muchos padres infravaloran la relevancia de una supervisión adecuada o simplemente no son conscientes de los riesgos asociados al agua. Incluso los padres que afirman que es necesaria una supervisión constante admiten a menudo lapsos breves en los que dejan solos a sus hijos cerca del agua. Los padres sobrevaloran a menudo las capacidades de supervisión de los hermanos mayores; muchos ahogamientos en bañeras suceden cuando se deja a un lactante o a un niño pequeño al cuidado de un niño menor de 5 años.

La supervisión de los lactantes y de los niños pequeños supone la obligatoriedad de que haya siempre un adulto responsable con el niño en todo momento. La persona encargada debe mantenerse alerta y no debe consumir alcohol ni drogas, ni socializar, sino que debe estar atento y centrado por completo en la vigilancia del niño. Incluso un momento de descuido breve, como responder a una llamada telefónica, ir a por una bebida o mantener una conversación, puede tener consecuencias trágicas. Si el niño no sabe nadar se necesita una «supervisión de contacto», lo que significa que el cuidador debe estar a la distancia máxima de un brazo del niño. Los adolescentes necesitan la supervisión activa de un adulto y evitar consumir drogas o alcohol durante las actividades en el agua.

Las **clases de natación** proporcionan otro nivel de protección. Los niños pueden empezar sus clases de natación a edades tempranas adecuadas para su desarrollo y encaminadas hacia la disponibilidad y el nivel de destreza de cada niño. Las clases de natación son beneficiosas y proporcionan cierto grado de protección a los niños pequeños. En un estudio de Bangladesh, donde los ahogamientos son responsables del 20% de todas las muertes en niños de 1-4 años, se demostró que las clases de natación y los medios de seguridad acuática son rentables y disminuyen la mortalidad por ahogamientos. Al igual que con cualquier otra intervención sobre la seguridad acuática, los padres deben saber que las clases de natación y la adquisición de habilidades natatorias no pueden ser las únicas medidas en las que debe basarse la prevención del ahogamiento. *Ningún niño está a prueba de ahogamientos*. La persona que se encargue de la supervisión debe saber dónde o cómo conseguir ayuda y saber cómo puede rescatar con garantías a un niño en problemas. El personal entrenado en rescates acuáticos es el único que puede llevarlo a cabo con garantías, de modo que las familias deben animar a sus hijos para que naden en las zonas destinadas a ello y solo en presencia de un socorrista en activo.

Los niños y los adolescentes nunca deben nadar solos, independientemente de sus capacidades natatorias. Aunque van adquiriendo mayor independencia y participan en actividades de ocio sin sus padres, se les debe aconsejar que busquen áreas vigiladas por **socorristas**. En 2015, los socorristas

Tabla 91.1 Estrategias para la prevención de ahogamientos

| | DOMICILIO | OCIO | VECINDARIO |
|---------------------------|---|--|---|
| Peligros acuáticos | Piscinas Estanques Bañeras Barreños grandes | Juegos en piscinas o vadeos de zonas de agua Juegos cerca del agua Náutica | Canales de regadío Abrevaderos Drenajes acuáticos |
| Riesgos comunes | Lapso en la supervisión Exposición inesperada del niño que empieza a andar Descubrimiento tardío del niño Confianza en manguitos o en juguetes de piscina Confianza en la supervisión de un hermano o en asientos para la bañera | Lapso en la supervisión Cambio meteorológico Falta de familiaridad o cambio en las condiciones del agua: <ul style="list-style-type: none"> • Declive pronunciado • Corrientes/mareas • Baja temperatura Consumo de alcohol Presión por parte de los amigos | Lapso en la supervisión, sobre todo cuando el cuidador está estableciendo relaciones sociales Conducta de riesgo cuando están con amigos |
| Estrategias de prevención | Educar a las familias sobre los peligros y los riesgos Supervisar constantemente a los lactantes y los niños pequeños alrededor del agua Instalar un vallado de aislamiento en los cuatro costados de las piscinas Instalar un equipo de rescate y un teléfono cerca de la piscina Aprender a nadar y técnicas de supervivencia en el agua Evitar las bañeras, en lugar de las duchas, si el niño/adolescente tiene un trastorno comicial Aprender técnicas de primeros auxilios y de RCP | Supervisión constante por parte de adultos Nadar en áreas con socorristas Llevar puesto un dispositivo de flotación personal aprobado por el Servicio de Guardacostas de Estados Unidos Evitar el consumo de alcohol y de drogas Aprender a nadar y técnicas de supervivencia en el agua Enseñar a los niños las normas de seguridad en el agua Conocer el estado del tiempo y las condiciones del agua Aprender técnicas de primeros auxilios y de RCP | Identificar las masas de agua peligrosas Evitar el acceso al agua mediante barreras Acotar mediante un vallado una «zona de seguridad» para que jueguen los niños Acotar zonas de baño provistas de socorristas Proporcionar el acceso a clases baratas de natación y de supervivencia en el agua |

RCP, reanimación cardiopulmonar.

tas rescataron a 940 estadounidenses de ahogarse y probablemente eviten millones más mediante advertencias verbales e intervenciones oportunas en caso de necesidad. Es importante recalcar que, aunque se considere al niño un nadador avezado, la capacidad para nadar en una piscina no se traduce en la misma seguridad en aguas abiertas, donde la temperatura del agua, las corrientes y los obstáculos submarinos suponen retos adicionales con los que no están familiarizados. La supervisión de los socorristas reduce el riesgo de ahogamiento de los nadadores, ya que estos profesionales también vigilan las conductas de riesgo y están adiestrados en las tareas difíciles y potencialmente peligrosas de rescatar a víctimas de ahogamientos.

Dos de las estrategias enumeradas en la [tabla 91.1](#) merecen una atención especial. La intervención más evaluada y eficaz contra el ahogamiento se aplica a las piscinas. Los **vallados de aislamiento** que rodean las piscinas, con una puerta de seguridad de cierre automático, pueden evitar hasta el 75% de los ahogamientos en las piscinas. Las normas que debería cumplir un vallado adecuado son muy específicas y en estados Unidos están elaboradas por la Consumer Product Safety Commission; se desarrollaron utilizando a niños que empezaban a gatear y caminar de manera activa en un programa gimnástico, midiendo su capacidad para trepar por barreras de materiales y alturas diferentes, y estudios recientes demuestran su eficacia para la prevención de ahogamientos de niños pequeños. En las familias que disponen de una piscina privada en su propiedad, los cuidadores suelen creer erróneamente que si su hijo se cayese en el agua haría mucho ruido o salpicaría para avisarles. Lamentablemente, estos episodios suelen ser silenciosos, lo que aumenta el tiempo hasta que se descubre la caída del niño en el agua. Este hecho destaca la importancia de que la valla separe realmente la piscina de la casa, y no rodear solamente la parcela.

El uso de **chalecos salvavidas** o DFP aprobados por los guardacostas estadounidenses debe aconsejarse a todas las familias que vayan a adentrarse en aguas abiertas o a estar cerca de ellas, sin limitarse a los implicados en deportes náuticos. Este hecho es particularmente importante para las familias que van a participar en actividades acuáticas durante sus vacaciones. Debe elegirse el DFP con relación al peso del niño y a la actividad propuesta. Los niños pequeños deben llevar puesto un DFP que mantenga su cabeza por fuera del agua. A los padres también se les debe urgir a que lleven el suyo, ya que al hacerlo sirven de ejemplo para sus hijos. No hay que confiar la vida de los niños a juguetes, como flotadores y manguitos, como medidas de prevención frente a los ahogamientos.

Los esfuerzos preventivos deben tener también en cuenta las **prácticas culturales**. Cada grupo étnico puede tener ciertas actitudes, creencias, vestimentas u otro tipo de costumbres que pueden afectar a su seguridad en el agua. Debe estudiarse el mayor riesgo de los niños de las minorías étnicas mediante programas de prevención comunitarios.

Aparte de las guías de prevención, los pediatras pueden desempeñar un papel activo en la prevención del ahogamiento participando en programas de asesoramiento para mejorar la legislación del vallado de las piscinas, del uso de los DFP y del consumo de alcohol en diferentes actividades acuáticas. Varios condados en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda disponen de leyes que exigen el vallado de las piscinas. Su eficacia se ha visto limitada por la falta de ejecución. Del mismo modo, todos los estados disponen de leyes contra la navegación bajo la influencia de alcohol o sustancias estupefacientes, pero, al igual que antes, falta ponerlas en práctica. Asimismo, pueden necesitarse programas comunitarios para garantizar la disponibilidad de clases de natación en grupos marginados y áreas de natación con socorristas.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 92

Quemaduras

Alia Y. Antoon

Las quemaduras son una de las principales causas de *lesiones accidentales* en niños, superada tan solo por las debidas a accidentes de tráfico. En la última década ha descendido la incidencia de quemaduras que requieren tratamiento médico. Esto ha coincidido con un aumento en la atención prestada al tratamiento y la prevención de las quemaduras, más programas de formación en prevención de incendios y quemaduras, la mayor disponibilidad de centros de tratamiento regionales, el uso extendido de detectores de humo, la mayor regulación de los productos de consumo y de seguridad laboral, así como con ciertos cambios sociales, como la reducción del tabaquismo y del abuso de alcohol.

EPIDEMOLOGÍA

En Estados Unidos, alrededor de 2 millones de personas requieren asistencia médica por quemaduras cada año. Alrededor del 50% de estos pacientes son menores de 5 años, con una media de edad de 32 meses. La causa más importante son las **escaldaduras**, y una de sus causas es el uso del microondas para calentar líquidos. La causa principal de quemaduras en niños de 5-14 años son las **lesiones por llamas**. Entre los niños de 5-10 años suelen deberse a jugar con cerillas, mientras que en los de más edad sucede por ignición de gasolina. Los incendios siguen siendo la etiología principal de la mortalidad y provocan hasta el 34% de las lesiones mortales en los menores de 16 años.

Las escaldaduras suponen el 85% de las lesiones totales y predominan en niños menores de 4 años. Aunque la incidencia de escaldaduras por agua caliente se ha reducido gracias a que la legislación obliga a regular los calentadores nuevos a 48,9 °C, estas lesiones siguen siendo la primera causa de hospitalización por quemaduras. La *inhalación de vapores* usada como remedio casero para tratar las infecciones respiratorias es otra posible causa de quemaduras. Las quemaduras por llama suponen el 13%, el resto son eléctricas y químicas. La **combustión de la ropa** ha descendido desde la aprobación de la Federal Flammable Fabric Act, que obliga a que los pijamas sean ignífugos; sin embargo, la Consumer Product Safety Commission votó a favor de relajar la norma de inflamabilidad de las prendas de dormir infantiles recogidas en la Federal Flammable Fabric Act. El **poliéster** es el tejido más resistente a la ignición por una fuente de calor pequeña. Este tejido no quema en profundidad a medida que se funde, sino que se extingue por sí solo a medida que se elimina la fuente de ignición. Por otra parte, el **algodón** sigue quemando una vez que se ha extinguido la llama, con lo que las quemaduras son más profundas. El poliéster se funde hacia abajo, respetando la cara y la vía aérea; el algodón quema hacia arriba, hacia la cara. Las estufas de cartuchos de madera, las acristaladas por delante y las de superficie superior plana están convirtiéndose en fuentes frecuentes de quemaduras de las manos en los niños. Cerca del 18% de las quemaduras se produce como consecuencia de **malos tratos infantiles** (normalmente escaldaduras), lo que hace que sea importante valorar el patrón y el lugar de la quemadura y su congruencia con la historia del paciente (v. cap. 16). Las **quemaduras por fricción** en tapiz rodante son también un problema importante. Las manos son las localizaciones más frecuentes de las lesiones, y la lesión por fricción de segundo grado y profunda se asocia a veces a fracturas de los dedos. La *anoxia*, no la quemadura, es la principal causa de morbilidad en los incendios en las casas.

La revisión de la historia suele indicar un patrón común: escaldaduras en un lado de la cara, el cuello y el brazo, si el líquido ha caído de una mesa o un fogón; quemaduras en la zona de la pierna tapada por el pantalón, si se incendió la ropa; quemaduras en salpicaduras dispersas, si se trata de lesiones producidas al cocinar, y quemaduras en la palma de la mano al contactar con un horno caliente. Sin embargo, las **quemaduras en guante o calcetín** de manos y pies, las quemaduras profundas en una sola área del tronco, las nalgas o la espalda, y las quemaduras en regiones pequeñas y del grosor total (p. ej., quemaduras de cigarrillo) en niños pequeños deben plantear la sospecha de malos tratos a menores.

El **tratamiento de las quemaduras** conlleva una serie de actividades: prevención, cuidados inmediatos y reanimación, tratamiento de la herida, alivio del dolor, reconstrucción, rehabilitación y adaptación psicosocial. Los niños con quemaduras masivas necesitan un apoyo psicosocial adecuado y precoz, además de la reanimación. El desbridamiento quirúrgico, el cierre de la herida y los esfuerzos rehabilitadores deben instaurarse de forma simultánea para obtener una rehabilitación óptima. Para lograr la máxima supervivencia, la estrategia clínica incluye la extirpación quirúrgica de los tejidos necróticos, controlar la infección y usar los antibióticos con prudencia; un soporte vital con intubación endotraqueal, y la instauración de una nutrición precoz. El aspecto que presentan los niños que han sufrido quemaduras es distinto al de sus compañeros y es preciso recurrir a medidas de apoyo para que las víctimas reanuden su asistencia al colegio, sus actividades sociales y deportivas.

PREVENCIÓN

El objetivo de las medidas preventivas es la disminución progresiva del número de quemados graves ([tabla 92.1](#)). Unos primeros auxilios y una clasificación eficaces pueden reducir tanto la extensión (área) como la gravedad (profundidad) de las lesiones. El uso de ropas ignífugas, detectores de humo y el control de la temperatura del agua caliente (regulación de termostatos) hasta 48,9 °C en los edificios, así como la prohibición de fumar, han sido medidas que han tenido cierto éxito en la disminución de la incidencia de quemaduras. El tratamiento de los niños con quemaduras importantes en los centros de quemados específicos tiene la ventaja de que se presta una asistencia médica eficaz al paciente, se mejora la supervivencia y se consigue aumentar la rentabilidad. La supervivencia de al menos un 80%

Tabla 92.1 Profilaxis de las quemaduras**PREVENCIÓN DE INCENDIOS**

Instalar y usar detectores de humo
Regular el termostato del agua caliente: en edificios públicos, la temperatura máxima del agua debería ser de 48,9 °C
Mantener el fuego, las cerillas y los encendedores fuera del alcance de los niños
Evitar fumar cigarrillos, especialmente en la cama
No dejar velas encendidas sin control
Utilizar prendas de vestir tratadas con productos ignífugos
Ir con cuidado a la hora de cocinar, sobre todo con aceite
Alejar los trapos de los fuegos de la cocina

PREVENCIÓN DE LAS LESIONES

Si se prende fuego en la ropa: rodar, no correr y envolver en una manta
Realizar simulacros de incendio
Si está en un local cerrado, avanzar arrastrándose por debajo del humo
Usar material informativo*

*Folletos y videos de la National Fire Protection Association.

de los pacientes con quemaduras en el 90% de la superficie corporal (SC) es posible; la supervivencia total de los niños con quemaduras de todos los tamaños es del 99%. La muerte es más probable en los niños con lesiones cerebrales anóxicas irreversibles producidas en el momento de la quemadura. Es de sobra conocido que las quemaduras siguen patrones previsibles. Entre las fuentes de las quemaduras por patrones estacionales están:

Invierno:

- ◆ Las chimeneas o las estufas acristaladas y los radiadores aumentan el número de quemaduras en las manos.
- ◆ Las lesiones en cinta rodante, debido al incremento deportivo de interior; los niños imitan a los adultos y los niños pequeños tocan las cintas.

Verano:

- ◆ Hogueras, fuegos artificiales, donde las temperaturas pueden alcanzar los 537,8 °C.
- ◆ Quemaduras por contacto con parrillas calientes; quemaduras en manos y pies por las ascuas.
- ◆ Cortacéspedes.

Primavera/otoño:

- ◆ Quema de rastrojos.
- ◆ Quemaduras de gasolina.
- ◆ Escaldaduras con el agua corriente, que pueden evitarse combinando cambios de comportamiento y del entorno.

Los pediatras pueden desempeñar un papel importante en la prevención de las quemaduras más habituales en niños formando a los padres y a los médicos de atención primaria. El uso de ropa adecuada, de detectores de humo y la planificación de salidas de emergencia en la casa son medidas preventivas simples, efectivas, eficaces y rentables. La National Fire Protection Association (NFPA) recomienda cambiar las pilas de los detectores de humo anualmente y la alarma de dichos detectores cada 10 años (o antes, si está especificado en el dispositivo). Hay que tener en cuenta los problemas de abandono y malos tratos a menores, sobre todo cuando la historia de las lesiones no concuerda con la distribución de las quemaduras.

TRATAMIENTO AGUDO, REANIMACIÓN Y VALORACIÓN**Indicaciones para el ingreso**

Las quemaduras que afectan a más del 10% del área de superficie corporal (ASC), las que se asocian a inhalación de humo, las causadas por corrientes eléctricas de alta tensión (voltaje) y cuando se sospeche malos tratos, deben atenderse con carácter urgente y con su ingreso correspondiente (tabla 92.2). Las quemaduras pequeñas de primer y segundo grado en manos, pies, cara, perine y superficies articulares también requieren ingreso ante la dificultad de realizar un seguimiento cercano. Los niños implicados en incendios en espacios cerrados y los que presentan quemaduras en cara y cuello deben ingresar para su observación durante al menos 24 horas para descartar la aparición de efectos de la anoxia por la toxicidad del monóxido de carbono (CO) sobre el sistema nervioso central (SNC) o los efectos en los pulmones de la inhalación de humo.

Primeros auxilios

El tratamiento agudo debe consistir en las medidas siguientes:

1. Apagar las llamas haciendo rodar al niño en el suelo. Cubrir al quemado con una manta, un abrigo o una alfombra.

Tabla 92.2 Indicaciones para la hospitalización por quemaduras

Quemaduras que afectan a más del 10% de ASC
Quemaduras que afectan a más del 10-20% del ASC en adolescentes/adultos
Quemaduras de tercer grado
Quemaduras eléctricas por corriente de alta tensión o por fulguración
Quemaduras por sustancias químicas
Lesiones por inhalación, con independencia del ASC quemada
Entorno domiciliario o social inadecuado
Sospecha de malos tratos o abandono de menores
Quemaduras en cara, manos, pies, perine, genitales o articulaciones mayores
Quemaduras en pacientes con cuadros médicos preexistentes que pudieran complicar la fase de recuperación aguda
Lesiones asociadas (fracturas)
Embarazo

ASC, área de superficie corporal

Tabla 92.3 Tratamiento agudo de las quemaduras

Primeros auxilios, incluido el lavado de las heridas y la resección del tejido desvitalizado
Reposición de líquidos
Administración de las demandas energéticas
Control del dolor
Profilaxis de las infecciones: extirpación precoz e injerto
Prevenir un gasto metabólico excesivo
Control de la flora bacteriana en la herida
Apósitos biológicos y sintéticos para cerrar la herida

2. Una vez comprobada la permeabilidad de la vía aérea, hay que despojar al paciente de la ropa que siga en combustión lenta o que esté impregnada de líquido caliente. Deben retirarse las joyas, en especial anillos y pulseras, incluso cortándolos, para evitar la constricción y el compromiso vascular durante la fase edematosas en las primeras 24-72 horas siguientes a la quemadura.
3. En caso de **quemaduras químicas**, sacudir con un cepillo cualquier resto químico en polvo o sólido y a continuación realizar una copiosa irrigación o lavar la zona afectada con agua. Llamar al centro de toxicología local para conocer el agente neutralizante para tratar una ingestión química.
4. Cubrir la zona quemada con paños secos y limpios y aplicar compresas húmedas y frías (no heladas) sobre las lesiones pequeñas. Las lesiones por quemaduras en zonas extensas (más del 15% de SC) disminuyen la regulación de la temperatura corporal y contraindicar la aplicación de compresas frías.
5. Si la quemadura es causada por **alquitrán caliente**, usar aceite mineral para eliminarlo.
6. Administrar analgésicos.

Tratamiento de urgencia

Las medidas de soporte vital son las siguientes (tablas 92.3 y 92.4):

1. Revisar rápidamente el estado cardiovascular y pulmonar, y documentar las afecciones preexistentes (asma, cardiopatía congénita, enfermedad hepática o renal).
2. Asegurar y mantener una vía aérea adecuada y proporcionar oxígeno humidificado mediante mascarilla o intubación endotraqueal (fig. 92.1). Esto último puede ser necesario en niños con quemaduras faciales o con quemaduras sufridas en un espacio cerrado, antes de que aparezca edema facial o faríngeo. Si se sospecha hipoxia o intoxicación por CO, debe utilizarse oxígeno al 100% (v. caps. 81 y 89).
3. Los niños con quemaduras que afectan a más del 15% de SC requieren reanimación con líquidos intravenosos (i.v.) para mantener una perfusión adecuada. En las situaciones de urgencia, y en caso de que no sea accesible una vía i.v., debería intentarse colocar una vía intraósea. Durante la colocación de vías venosas centrales para la administración de grandes volúmenes de líquido, debe prestarse especial atención para usar un catéter de calibre muy pequeño en los niños pequeños con el fin de evitar lesionar el revestimiento vascular, lo que podría predisponer a la formación de coágulos. En todas las lesiones por inhalación, al margen de la SC afectada, debe canalizarse una vena para controlar la administración de líquidos. Todas las lesiones eléctricas y las causadas por voltajes de alta tensión exigen también

Tabla 92.4 Cuatro fases del tratamiento de las quemaduras, con cambios fisiológicos y objetivos

| FASE Y CRONOLOGÍA | CAMBIOS FISIOLÓGICOS | OBJETIVOS |
|---|---|---|
| 1: Evaluación y reanimación inicial, de 0 a 72 horas | Fuga capilar masiva y shock por quemadura | Reposición hídrica adecuada y evaluación detallada |
| 2: Resección inicial de la herida y cierre biológico, días 1-7 | Estado hiperdinámico y catabólico con alto riesgo de infección | Identificar con precisión y resecar todo el espesor de las heridas y lograr un cierre biológico |
| 3: Cierre definitivo de la herida, día 7 hasta 6 semanas | Estado catabólico continuado y riesgo de incidentes sépticos no originados en la herida | Sustituir las coberturas transitorias por las definitivas y cerrar las heridas complejas pequeñas |
| 4: Rehabilitación, reconstrucción y reincorporación, desde el día 1 hasta el alta | Cese del estado catabólico y fuerza de la recuperación | Inicialmente para mantener el arco de movilidad y reducir el edema; posteriormente para fortalecer y facilitar el regreso al domicilio, el trabajo o la escuela |

De Sheridan RL: Burns, including inflammation injury. En Vincent JL, Abraham E, Moore FA et al, editors: *Textbook of critical care*, ed 7, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 168-1, p. 1173).

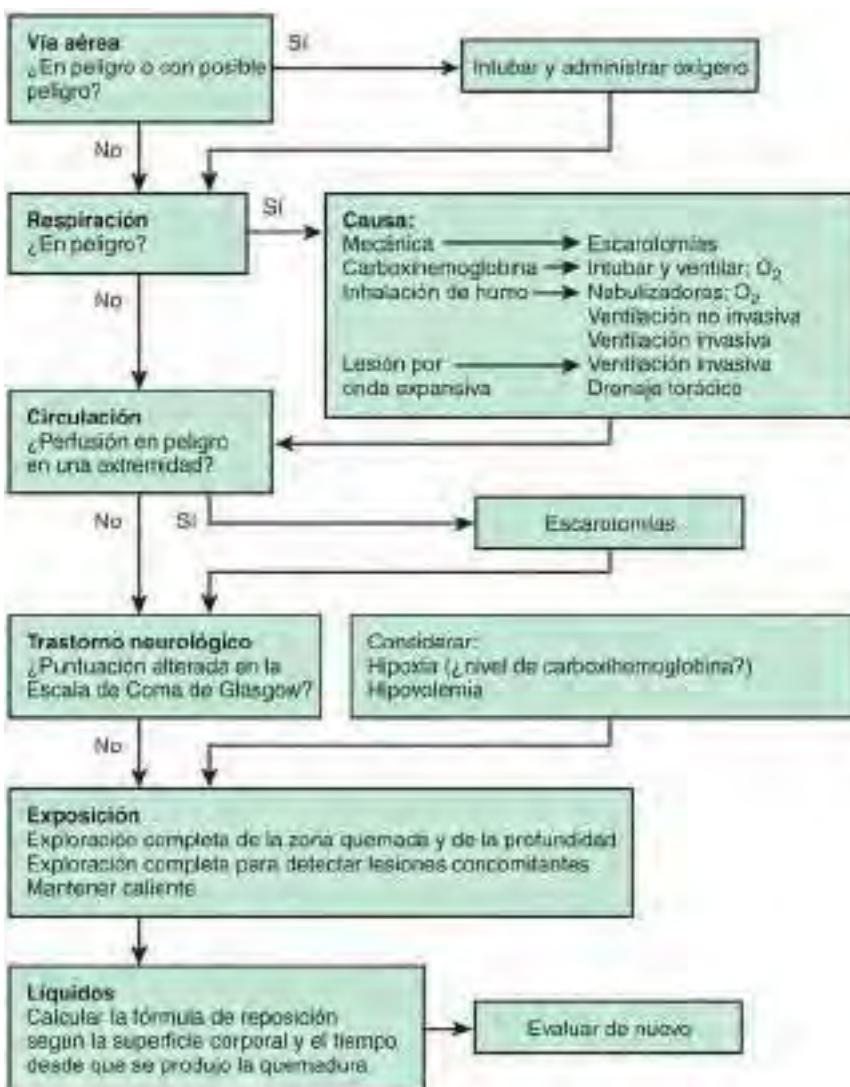


Fig. 92.1 Algoritmo para el estudio primario de una quemadura importante. (De Hettiaratchy S, Papini R: *Initial management of a major burn I: overview*. BMJ 328:1555-1557, 2004.)

- un acceso venoso para forzar una diuresis alcalina cuando existen lesiones musculares, con el fin de evitar una lesión renal por mioglobinuria. Puede administrarse inicialmente una solución de Ringer lactato a 10-20 ml/kg/h (si no se dispone de él, se puede utilizar suero salino fisiológico) mientras se calcula la cantidad exacta de líquidos que hay que reponer. Se consultará con la unidad especializada de quemados para coordinar la fluidoterapia, el tipo de líquido, la fórmula más adecuada para calcular la cantidad y las preferencias respecto al uso de soluciones coloidales, sobre todo si se prevé el traslado a un centro de quemados.
4. Evaluar las lesiones asociadas, frecuentes en los pacientes con antecedentes de quemaduras por corrientes de alta tensión, en especial si la víctima

sufrió una caída desde una altura. Puede haber lesiones de la columna vertebral, de otros huesos o de órganos intratorácicos o intraabdominales (v. cap. 82). Hay que proteger la columna cervical del niño hasta que se descarten lesiones a este nivel. Existe un riesgo muy elevado de alteraciones cardíacas, como taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, secundarias a la conductividad de las corrientes eléctricas de alto voltaje. La reanimación cardiopulmonar (RCP) debe practicarse con rapidez en el lugar del suceso e instaurar la monitorización cardíaca en cuanto llegue al servicio de urgencias (SU) (v. cap. 81).

5. Los niños con quemaduras en más del 15% del ASC no deben recibir líquidos orales (al principio) porque pueden desarrollar distensión

Tabla 92.5 Categorías de las quemaduras según la profundidad

| | QUEMADURA DE PRIMER GRADO | QUEMADURA DE SEGUNDO GRADO O DE GROSOR PARCIAL | QUEMADURA DE TERCER GRADO O DE GROSOR TOTAL |
|--------------------------|---|---|---|
| Aspecto de la superficie | Seca, sin ampollas Edema mínimo o ausente Eritematoso Palidece, sangra | Vesículas húmedas, ampollas El tejido subyacente muestra un moteado blanco y rosa con buen relleno capilar Sangra | Seca, escaras coriáceas Mezcla de colores blanco, céreo, caqui, caoba, hollín No blanquean ni sangran |
| Dolor | Muy dolorosa | Muy dolorosa | Insensibilidad |
| Profundidad histológica | Solo capas epidérmicas | Epidermis, capas papilar y reticular de la dermis Puede incluir cúpulas de capas subcutáneas | En dirección descendente; pueden incluir la grasa, el tejido subcutáneo, la fascia, el músculo y el hueso |
| Tiempo de cicatrización | 2-5 días sin dejar cicatriz | Superficial: 5-21 días sin injerto Profundidad parcial: 21-35 días sin infección. Si se infecta se convierte en una quemadura de grosor total | Las zonas grandes requieren injertos, pero las pequeñas pueden cicatrizar desde los bordes al cabo de semanas |

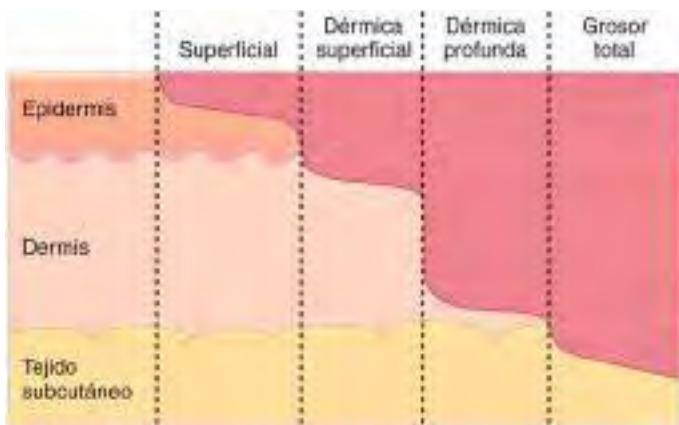


Fig. 92.2 Diagrama de las diferentes profundidades de las quemaduras. (De Hettiaratchy S, Papini R: Initial management of a major burn II: assessment and resuscitation, BMJ 329:101–103, 2004.)

- gástrica. En ellos es necesaria la inserción de una sonda nasogástrica en el SU para prevenir la aspiración.
6. Se debe insertar un catéter de Foley en la vejiga para monitorizar la diuresis en todos los niños que necesitan reanimación con líquidos i.v.
 7. Todas las lesiones deben cubrirse con paños estériles hasta que se decida si se debe tratar al paciente en régimen ambulatorio o enviarlo a un centro de tratamiento especializado.
 8. Debe medirse el nivel de CO (carboxihemoglobina [COHb]) en todas las víctimas de incendios y administrarse oxígeno al 100% hasta que se conozca el resultado.
 9. Debe revisarse el estado vacunal del niño: en las quemaduras de menos del 10% del ASC no se necesita profilaxis antitetánica, mientras que en las que afectan a más del 10% del ASC se necesita vacunación antitetánica. Para la profilaxis antitetánica en niños menores de 11 años se administrará la DTPa (difteria, toxido tetánico y tos ferina acelular) y en los mayores de 11 años TDPa (tétanos, difteria y tos ferina) (v. cap. 238).

Clasificación de las quemaduras

La clasificación y el tratamiento adecuados de las quemaduras obliga a valorar la extensión y profundidad de la lesión (tabla 92.5 y fig. 92.2). Las **quemaduras de primer grado** afectan solo a la epidermis y se caracterizan por inflamación, eritema y dolor (similar a una quemadura solar leve). El daño tisular suele ser mínimo y no se forman ampollas. El dolor desaparece en 48-72 horas y, en un pequeño porcentaje de pacientes, el epitelio dañado se desprenderá posteriormente sin dejar cicatrices residuales.

Las **quemaduras de segundo grado** afectan a toda la epidermis y a una porción variable de la dermis (la formación de vesículas y ampollas es característica de estas quemaduras). Una quemadura de segundo grado *superficial* es muy dolorosa porque en muchas quedan expuestas numerosas terminaciones nerviosas viables. Estas quemaduras superficiales de segundo grado curan en 7-14 días, a medida que se regenera el epitelio en ausencia de infección. Las quemaduras de segundo grado *intermedias o profundas* cicatrizan de forma espontánea si las lesiones se mantienen limpias y sin infección.

El dolor es menor con estas quemaduras que en las más superficiales, porque hay pocas terminaciones nerviosas que sigan siendo viables. La pérdida de líquidos y los efectos metabólicos de las quemaduras dérmicas profundas (de segundo grado) son esencialmente iguales que en las de tercer grado.

Las **quemaduras de todo el espesor de la piel, o de tercer grado**, suponen la destrucción de toda la epidermis y la dermis, sin que queden células epidérmicas residuales que puedan regenerar la zona lesionada. Estas zonas quemadas no pueden epitelizarse y solo curan mediante la retracción de la herida o con un injerto cutáneo. La ausencia de dolor y de relleno capilar demuestra la pérdida de los elementos nerviosos y capilares.

Se están usando diversas tecnologías para determinar con mayor precisión la profundidad de las quemaduras. El *Doppler* con láser puede usarse desde 48 horas hasta 5 días después de la quemadura. Genera un mapa en color del tejido afectado; el color *amarillo* indica quemaduras de segundo grado, reflejando la presencia de capilares, arteriolas y vénulas, mientras que el color *azul* refleja un flujo sanguíneo ausente o muy escaso, lo que indica quemaduras de tercer grado. Su precisión llega casi hasta el 95% y, junto a una valoración adecuada, permite aplicar el tratamiento apropiado sin demoras. Las imágenes de Doppler pueden usarse tanto en pacientes en régimen ambulatorio como en los ingresados.

Otra tecnología denominada *microscopía confocal de reflectancia* (MCR) puede combinarse con la *tomografía de coherencia óptica* (TCO) para visualizar la morfología tisular a nivel subcelular. Determina si las células están dañadas y permite detectar los cambios morfológicos de la piel hasta una profundidad de 1 mm. Proporciona una determinación precisa de la profundidad de la quemadura y permite aplicar el tratamiento adecuado.

Cálculo del área de superficie corporal de una quemadura

Para calcular el ASC afectada por una quemadura se deben utilizar las gráficas de quemaduras adecuadas correspondientes a los distintos grupos de edad de los niños. El volumen de líquido necesario para la reanimación se calcula una vez determinadas la extensión y la profundidad de la quemadura. La morbilidad de una quemadura también depende de la extensión y la profundidad. La tasa de crecimiento variable de la cabeza y los miembros durante la infancia obliga a utilizar gráficas específicas del ASC, como la gráfica modificada de Lund y Brower o la gráfica del Shriners Hospital for Children de Boston (fig. 92.3). La **regla de los nueve** usada en adultos puede utilizarse solo en niños mayores de 14 años o como cálculo aproximado para iniciar el tratamiento antes de trasladar al paciente a un centro de quemados. En las quemaduras pequeñas que afectan a menos del 10% del ASC se puede emplear la **regla de la palma**, sobre todo en los pacientes tratados en régimen ambulatorio; en los niños, la superficie comprendida entre el borde de la muñeca y la base de los dedos (la palma de la mano) corresponde al 1% del ASC.

TRATAMIENTO

Tratamiento ambulatorio de las quemaduras menores

Un paciente con quemaduras de primer y segundo grado que afectan a menos del 10% del ASC puede tratarse en régimen ambulatorio, a menos que no se cuente con un apoyo familiar adecuado o existan problemas de malos tratos o abandono del niño. Estos pacientes ambulatorios no precisan recibir la dosis de recuerdo de la vacuna antitetánica (a menos que no estén realmente inmunizados) ni la administración profiláctica de penicilina. No se deben tocar las ampollas, y hay que cubrirlas con crema de *bacitracina* o

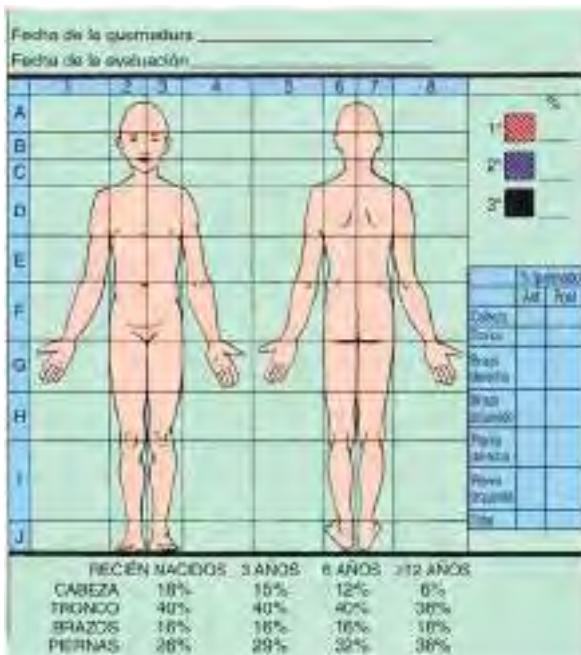


Fig. 92.3 Gráfica para determinar la extensión de una quemadura según el porcentaje de la superficie corporal asociado al grado de desarrollo. Ant, anterior; Post, posterior. (Por cortesía del Shriners Hospital for Crippled Children, Burn Institute, Boston Unit.)



Fig. 92.4 Escaldadura por té en el pecho y el hombro de un niño que demuestra la heterogeneidad en la profundidad de la quemadura. P, profunda; I, intermedia; S, superficial. (De Enoch S, Roshan A, Shah M: Emergency and early management of burns and scalds, BMJ 338:937–941, 2009.)

Inicialmente es difícil evaluar la profundidad de las lesiones por escaldadura, por lo que es conveniente realizar primero un tratamiento conservador y determinar su extensión y profundidad antes de proceder al injerto (fig. 92.4). Así se evita el riesgo de una anestesia y un injerto innecesarios.

Reposición de líquidos

La reposición hídrica debería comenzar lo antes posible tras la lesión, en el SU, antes del traslado del niño a un centro de quemados. Para la mayoría de los niños, la *fórmula de Parkland* es una buena guía inicial para orientar la reanimación con líquidos (4 ml de Ringer lactato/kg/% del ASC quemada). La mitad del líquido se administra en las primeras 8 horas, contadas a partir del momento en que ocurrió la lesión. La mitad restante se administra a velocidad uniforme durante las siguientes 16 horas. La velocidad de la infusión se ajusta según la respuesta del paciente al tratamiento. El pulso y la presión arterial deben normalizarse, y debe conseguirse una diuresis adecuada (más de 1 ml/kg/h en niños; 0,5–1 ml/kg/h en adolescentes) variando la velocidad de infusión i.v. de líquidos. Las constantes vitales, el equilibrio ácido-base y el nivel de conciencia reflejan la idoneidad de la reanimación. Debido al edema intersticial y al secuestro de líquidos en las células musculares, los pacientes pueden ganar hasta un 20% de peso respecto al que tenían antes de sufrir las quemaduras. Aquellos con un 30% de superficie corporal quemada requieren un acceso venoso de grueso calibre (vía venosa central) para administrar el líquido necesario en las primeras 24 horas, que son decisivas. En los pacientes con quemaduras de una extensión superior al 60% del ASC puede ser necesario colocar un catéter venoso central con varias luces; es preferible que la asistencia de estos pacientes se realice en una unidad especial de quemados. Además de la reanimación con líquidos, los niños deben recibir un tratamiento habitual con líquidos de mantenimiento (v. cap. 69).

Durante las segundas 24 horas tras la quemadura, los pacientes empiezan a reabsorber el edema y a eliminarlo por la orina. La mitad del líquido necesario el primer día se administra en forma de solución de Ringer lactato en glucosa al 5%. En niños menores de 5 años es posible que sea necesario añadir glucosa al 5% durante las primeras 24 horas de reanimación. Existe cierta controversia respecto a si deben administrarse *coloideos* en las primeras etapas de la reanimación del quemado. Una de las preferencias consiste en utilizar soluciones coloidales simultáneamente si la extensión de las quemaduras supera el 85% de SC total. En general, los coloides suelen instaurarse entre 8–24 horas después de producirse las quemaduras. En los niños menores de 12 meses la tolerancia al sodio es limitada, por lo que, si las concentraciones de sodio en orina se elevan, debe disminuirse el volumen y la concentración de este en la solución administrada durante la reanimación. La idoneidad de la reanimación debe valorarse constantemente midiendo las constantes vitales, la diuresis, la gasometría, el hematocrito y las concentraciones de proteínas. En algunos pacientes es preciso colocar vías arteriales y venosas centrales, tanto para la monitorización como para la reposición, sobre todo si van a ser sometidos a varias escisiones e injertos. Puede estar indicada la monitorización de la presión venosa central para valorar la circulación en pacientes con inestabilidad hemodinámica o cardiorrespiratoria. La canalización de la vena femoral es un acceso seguro para la reanimación con líquidos, en especial en lactantes y niños. Los pacientes quemados que requieren monitorización frecuente de la gasometría se benefician de la canalización de la arteria radial o femoral.

Tabla 92.6 Membranas de uso frecuente para las heridas y quemaduras

| MEMBRANA | CARACTERÍSTICAS |
|-------------------------------------|---|
| Xenoinjerto porcino | Se adhiere al coágulo Excelente control del dolor |
| Biobrane | Bilaminada Crecimiento fibrovascular hacia la capa interna |
| Acticoat | Apósito no adherente que libera plata |
| AQUACEL Ag | Hidrofibra de absorción que libera plata |
| Diferentes membranas semipermeables | Proporciona vapor y una barrera bacteriana |
| Diferentes apósticos hidrocoloides | Proporciona vapor y una barrera bacteriana Absorbe exudado |
| Diferentes gases impregnadas | Proporciona una barrera mientras permite el drenaje |

sulfadiazina argéntica. Los apósticos se deben cambiar una vez al día, después de lavar la herida con agua tibia, para eliminar cualquier resto de crema de la aplicación anterior. Las lesiones muy pequeñas, sobre todo las situadas en la cara, pueden tratarse con pomada de bacitracina y dejarse al descubierto. El **desbridamiento** de la piel desvitalizada está indicado cuando se rompen las ampollas. Hay una gran variedad de apósticos y membranas para las heridas (p. ej., el apósito AQUACEL Ag [ConvaTec USA, Skillman, NJ], que es un material suave de tipo fieltro impregnado con ion de plata) que se envuelven con un apósito seco estéril para las quemaduras de segundo grado. También existen membranas parecidas para las heridas que controlan el dolor, evitan la desecación de la herida y disminuyen la colonización (tabla 92.6). Estos apósticos suelen mantenerse entre 7–10 días, pero se comprueban dos veces por semana.

Las quemaduras de la palma de la mano con grandes ampollas suelen cicatrizar por debajo de estas, y basta con vigilarlas estrechamente en régimen ambulatorio. La inmensa mayoría de las quemaduras superficiales cura en 10–20 días. Las de segundo grado profundas tardan más en cicatrizar y se pueden beneficiar de una pomada de desbridamiento enzimático (colagena-sa) que se aplica a diario y ayuda a eliminar el tejido necrótico. Estas pomadas no deben aplicarse sobre la cara para que no entren en los ojos.

Tabla 92.7 Productos tópicos para las quemaduras

| PRODUCTO | EFICACIA | FACILIDAD DE USO |
|--------------------------------------|--|---|
| Crema de sulfadiazina argéntica | Buena penetración | Cambio una vez al día Los residuos deben lavarse con cada cambio de apósito |
| Crema de acetato de mafenida* | Amplio espectro, incluida <i>Pseudomonas</i> | Apósitos cerrados Cambios dos veces al día |
| | Penetración rápida y profunda en la herida | Los residuos deben lavarse con cada cambio de apósito |
| Solución de nitrato de plata al 0,5% | Bacteriostática Amplo espectro, incluidos algunos hongos Penetración superficial | Apósitos cerrados y voluminosos empapados cada 2 horas y cambiados una vez al día |
| AQUACEL® Ag | Apósito impregnado de plata | Aplicación directa en las quemaduras de segundo grado; apósito oclusivo mantenido durante 10 días |

*Solución de acetato de mafenida a concentraciones del 2,5-5% para su uso ante contaminaciones intensas por microorganismos multirresistentes y para usar solamente hasta 5 días.

La administración de complementos por vía oral puede iniciarse incluso a las 48 horas de producirse la quemadura. Se pueden suministrar preparados lácteos, alimentos artificiales, leche homogeneizada o productos elaborados a base de soja mediante infusión en bolo o continua con una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación intestinal. A medida que el paciente tolera los líquidos por vía oral, la administración i.v. de estos se reduce de forma proporcional para mantener constante el aporte total de líquidos, especialmente si hay alteraciones de la función pulmonar.

Se pueden administrar **infusiones de albúmina al 5%** para mantener los valores de albúmina sérica en los 2 g/l deseables. Las siguientes infusiones son eficaces: en las quemaduras que afectan al 30-50% del ASC, 0,3 ml de albúmina al 5%/kg/% del ASC quemada en un periodo de 24 horas; si la superficie quemada es del 50-70%, 0,4 ml/kg/% del ASC quemada en un periodo de 24 horas, y para las quemaduras que afectan al 70-100%, 0,5 ml/kg/% del ASC quemada en 24 horas. Se recomienda administrar **concentrados de hematíes** si el hematocrito desciende por debajo del 24% (hemoglobina de 8 g/dl). Algunos expertos recomiendan dicho tratamiento cuando el hematocrito es menor del 30% o la hemoglobina es inferior a 10 g/dl en pacientes con infecciones sistémicas, hemoglobinopatía, enfermedad cardiorrespiratoria o hemorragia previa (o activa), o cuando resulta necesario practicar una escisión precoz y un injerto en las quemaduras que abarcan todo el espesor de la piel. El **plasma fresco congelado** (PFC) está indicado si en la valoración clínica o analítica se descubre un déficit de los factores de la coagulación, un tiempo de protrombina 1,5 veces mayor que el valor control o un tiempo de tromboplastina parcial superior a 1,2 veces el valor de control en los niños con hemorragia o en los que se ha programado una técnica cruenta o un injerto que puede causar una pérdida de sangre mayor que la mitad de la volemia total del paciente. El PFC puede utilizarse en la reanimación con volumen en las primeras 72 horas de la lesión en los pacientes menores de 2 años con quemaduras en más del 20% del ASC y lesiones por inhalación asociadas.

Puede ser necesario administrar **suplementos de sodio** en niños con quemaduras que afectan a más del 20% de SC, sobre todo si se utiliza una solución de nitrato de plata al 0,5% como antibacteriano tópico para curar la herida. Con el nitrato de plata las pérdidas pueden ser de hasta 350 mEq/m² del área de superficie quemada. Suelen tolerarse bien los suplementos de cloruro sódico por vía oral a dosis diarias de 4 g/m² de superficie quemada, distribuidos en 4-6 tomas iguales para evitar la diarrea osmótica. El objetivo es mantener los niveles plasmáticos de sodio por encima de 130 mEq/l y la concentración de sodio en orina por encima de 30 mEq/l. Los niños menores de 5 años son especialmente propensos a desarrollar hiponatremia y edema cerebral. Se suministran **suplementos de potasio** i.v. para mantener los valores de potasio sérico por encima de 3 mEq/l. Las pérdidas de potasio pueden aumentar de manera significativa cuando se utiliza una solución de nitrato de plata al 0,5% como antibacteriano tópico o cuando es preciso administrar aminoglucósidos, diuréticos o anfotericina.

Prevención de la infección y tratamiento quirúrgico de las quemaduras

Existe cierta controversia sobre el uso **profiláctico de penicilina** en los pacientes quemados hospitalizados con quemaduras agudas y en el **cambio periódico de los catéteres venosos centrales** para prevenir la infección. En algunas unidades de quemados se utiliza un tratamiento con ciclos de 5 días de penicilina en todos los quemados en la fase aguda; se administra por vía oral o intravenosa una dosis estándar de penicilina G sódica, repartida en cuatro dosis. En los niños con alergia a la penicilina puede administrarse **eritromicina** como alternativa. Otras unidades han suspendido la administración

profiláctica de penicilina sin que se haya observado un aumento de las tasas de infección. De igual forma, existen datos contradictorios sobre si el cambio de localización del catéter i.v. cada 48-72 horas reduce o aumenta la incidencia de sepsis relacionada con el catéter. Algunos recomiendan retirar y cambiar de sitio el catéter venoso central cada 5-7 días, aunque el lugar no esté inflamado y no haya signos de sepsis relacionada con el catéter.

La mortalidad relacionada con las quemaduras no se asocia con los efectos tóxicos de la piel dañada por el calor, sino con las consecuencias metabólicas y bacterianas de una herida grande abierta, con la reducción de las defensas del huésped y con la malnutrición. Estas alteraciones son las que preparan el terreno para que se produzca una infección bacteriana que puede poner en peligro la vida del paciente. El tratamiento de la herida y la prevención de la infección también estimulan la cicatrización precoz y mejoran el pronóstico desde un punto de vista funcional y estético. El tratamiento tópico de la quemadura con solución de nitrato de plata al 0,5%, crema de sulfadiazina argéntica o crema de acetato de mafenida o una solución tópica a una concentración del 2,5-5% tiene como objetivo la prevención de la infección en las heridas por bacterias multirresistentes (**tabla 92.7**). Los últimos tres productos tienen capacidad de penetración en los tejidos. Con independencia del antimicrobiano local que se elija, es fundamental eliminar por completo el tejido de una quemadura de tercer grado antes de que se produzca la colonización bacteriana y realizar el injerto lo antes posible para evitar la sepsis en las heridas profundas. Los niños con quemaduras en más del 30% del ASC deben ingresar en una unidad con control bacteriano para prevenir las contaminaciones cruzadas y mantener al paciente en un ambiente con humedad y temperatura controladas para reducir al mínimo el hipermetabolismo.

Las quemaduras de tercer grado profundas mayores del 10% del ASC se benefician de una escisión e injerto precoces. En los grandes quemados con quemaduras profundas de segundo y de tercer grado es necesario realizar una escisión secuencial y un injerto para mejorar el pronóstico. La escisión precoz con cierre inmediato de la herida se consigue mediante **autoinjertos**, a menudo engranados para incrementar la eficacia de la cobertura. Existen alternativas para el cierre de la herida como los aloinjertos, los xenoinjertos e Integra (Integra LifeSciences, York, PA) u otras coberturas de piel sintética (membrana bilaminada compuesta por una malla porosa de 6-sulfato de condroitina con enlaces cruzados que se ha desarrollado para inducir neovascularización a medida que se biodegrada) que pueden ser importantes para cubrir la herida en pacientes con lesiones extensas, con el fin de limitar la pérdida de líquidos, electrolitos y proteínas, y para aliviar el dolor y reducir al mínimo la pérdida de calor. Las células epidérmicas cultivadas (queratinocitos autólogos) son una alternativa costosa y no siempre eficaz. Un equipo de expertos en quemaduras puede realizar sin riesgos la escisión precoz escalonada o total, al mismo tiempo que continúa el aporte de líquidos para la reanimación. Las claves importantes para el éxito consisten en: 1) determinación exacta de la profundidad de la quemadura en los períodos preoperatorio e intraoperatorio; 2) elección del área de escisión y su ejecución en el momento adecuado; 3) control intraoperatorio de la pérdida de sangre; 4) utilización de instrumental específico; 5) selección y uso de antibióticos perioperatorios, y 6) elección del vendaje adecuado para la herida. Este procedimiento puede lograr la cobertura precoz de la herida sin el uso de hormona de crecimiento recombinante humana.

Soporte nutricional

Es prioritario cubrir los requerimientos aumentados de energía de un quemado. Las quemaduras ocasionan una respuesta hipermetabólica que se caracteriza por el catabolismo de las grasas y las proteínas. Según el tiempo transcurrido desde la quemadura, los niños con quemaduras en el 40% de SC

requieren alrededor del 50-100% más del gasto energético basal (consumo de oxígeno) correspondiente a su edad. La escisión precoz y el injerto pueden reducir estas necesidades energéticas. El dolor, la ansiedad y la inmovilización aumentan las necesidades fisiológicas, a lo que hay que añadir los gastos adicionales de energía causados por el estrés debido al frío si no se controlan la humedad y la temperatura; esto es especialmente cierto en lactantes pequeños, cuyo mayor cociente ASC/masa permite una pérdida proporcionalmente mayor de calor que en adolescentes y adultos. Las necesidades calóricas pueden reducirse manteniendo la temperatura ambiental a 28-33 °C, cubriendo de forma adecuada al paciente durante el traslado y administrando, cuando sea necesario, analgésicos y ansiolíticos. En niños con grandes superficies quemadas puede ser necesario usar unidades especiales para controlar la temperatura y humedad ambientales. Se necesitan períodos adecuados de sueño, que deben formar parte del régimen terapéutico. La sepsis aumenta el metabolismo, y el estrés metabólico se reduce con una nutrición enteral inicialmente rica en hidratos de carbono y un gran aporte calórico de proteínas (1.800 kcal/m²/24 horas de mantenimiento más 2.200 kcal/m² de superficie quemada/24 horas).

El objetivo de los **suplementos calóricos** es mantener el peso corporal y reducir al máximo la pérdida de peso cubriendo las demandas metabólicas para impedir la pérdida de masa corporal magra. El aporte de calorías es alrededor de 1,5 veces la tasa metabólica basal, con 3-4 g/kg de proteínas al día. El objetivo del tratamiento nutricional es apoyar y compensar las necesidades metabólicas. También es necesario administrar vitaminas, sobre todo las del grupo B, vitaminas C y A, y zinc.

La **alimentación** se debe iniciar tan pronto como sea posible, ya sea por vía enteral o parenteral, para cubrir todas las necesidades calóricas y mantener el sistema gastrointestinal (GI) activo e intacto después de la fase de reanimación. Los pacientes con quemaduras de más del 40% de superficie corporal requieren alimentación con sonda nasogástrica o intestinal para facilitar la administración continua de calorías sin que exista riesgo de aspiración. La alimentación parenteral se debe interrumpir en cuanto sea posible, cuando se consiga administrar la suficiente cantidad de calorías por vía enteral, para disminuir las complicaciones infecciosas. La alimentación GI continua es esencial, aunque haya que interrumpirla, si hay que someter al paciente a varias intervenciones hasta que tenga lugar la totalidad del injerto. El uso de productos anabolizantes (hormona de crecimiento, oxandrolona, insulina a dosis bajas) o anticatabólicos (propranolol) sigue siendo una cuestión de controversia, aunque los β-bloqueantes pueden reducir el estrés metabólico. El tratamiento de las quemaduras grandes (tercer grado o más del 50% del ASC) en pacientes que pudieran estar malnutridos puede complementarse con un anabolizante esteroideo, como *oxandrolona*, a una dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día por vía oral para promover la síntesis proteica, manteniendo la alimentación por vía nasogástrica y la hiperalimentación i.v.

Tratamiento tópico

El tratamiento tópico se utiliza ampliamente y resulta eficaz contra la mayoría de los patógenos de las quemaduras (v. tabla 92.7). Se usan varios productos tópicos: solución de nitrato de plata al 0,5%, crema o solución de acetato de sulfacetamida, crema de sulfadiazina argéntica y la pomada de Accuzyme o AQUACEL Ag⁺. La pomada Accuzyme es un agente de desbridamiento enzimático que puede causar una sensación de escozo 15 minutos después de su aplicación. Las preferencias varían entre las distintas unidades de quemados. Cada agente tópico tiene ventajas y desventajas en su aplicación, comodidad y espectro bacteriostático. El *acetato de mafenida* es un producto de amplio espectro muy eficaz, con capacidad para difundir a través de las escaras de la quemadura, y es, por tanto, el tratamiento de elección en lesiones de zonas cartilaginosas como las orejas. La solución de acetato de mafenida a una concentración del 5% es útil para el tratamiento de las quemaduras intensamente contaminadas por bacterias multirresistentes (su uso debería limitarse a 5 días). La inhibición de la anhidrasa carbónica por parte del acetato de mafenida puede alterar el equilibrio acidobásico si se tratan grandes superficies, y las reacciones adversas a los productos que contienen azufre pueden producir una **leucopenia** transitoria. Esta última reacción se observa sobre todo con el uso de la crema de sulfadiazina argéntica cuando se aplica sobre grandes superficies en niños menores de 5 años. Este fenómeno es transitorio, se resuelve por sí solo y es reversible. No debe usarse ningún fármaco que contenga el grupo sulfa si el niño tiene antecedentes de alergias a estos compuestos.

Lesiones por inhalación

La lesión por inhalación es grave en lactantes y niños, en especial si existen alteraciones pulmonares previas (v. cap. 89). Deben sospecharse estas lesiones en los pacientes confinados en espacios cerrados (edificios), con antecedentes de una explosión o de disminución del nivel de conciencia, o con signos de depósitos de carbón en la orofaringe o la nariz, vello facial chamuscado y esputo carbonáceo. La mortalidad estimada varía en función de los criterios diagnósticos, pero es del 45-60% en adultos; no se dispone de cifras exactas para niños. La evaluación va encaminada a la identificación precoz de la lesión de la vía respiratoria por inhalación, que puede suceder por 1) acción directa

del calor (los problemas son mayores cuando las quemaduras son por vapor); 2) asfixia aguda; 3) intoxicación por CO, y 4) humos tóxicos, como los cianuros de los plásticos combustibles. Los óxidos de azufre y nitrógeno y los álcalis que se forman durante la combustión de los materiales sintéticos originan sustancias químicas corrosivas que pueden erosionar la mucosa y causar una descamación tisular significativa. La exposición al humo puede ocasionar la degradación del surfactante y la disminución de su producción, lo que produce atelectasias. Las lesiones por inhalación y las quemaduras son sinérgicas, y la combinación de sus efectos puede incrementar la morbilidad y la mortalidad.

Las complicaciones pulmonares de las quemaduras y la inhalación pueden dividirse en tres síndromes, con manifestaciones clínicas y evolución en el tiempo diferentes:

1. Las complicaciones tempranas son la intoxicación por CO, la obstrucción de las vías respiratorias y el edema pulmonar.
2. Los signos clínicos del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) suelen aparecer más tarde, a las 24-48 horas, aunque en ocasiones pueden ocurrir incluso después (v. cap. 89).
3. Las complicaciones tardías (entre días y semanas) consisten en neumonía y embolia pulmonar.

La lesión por inhalación debe evaluarse observando la presencia de lesiones evidentes (inflamación o residuos de carbón en las fosas nasales), sibilancias, crepitantes o mala entrada de aire, y mediante determinaciones analíticas (COHb) y de la gasometría.

El tratamiento inicial se centra en el establecimiento y mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea del paciente mediante intubación nasotraqueal u orotraqueal precoz y rápida, así como en una ventilación y una oxigenación adecuadas. Las **sibilancias** son frecuentes, y la administración de β-agonistas en aerosol o de corticoides inhalados es de utilidad. En los casos de intubación nasotraqueal prolongada o en las pocas ocasiones en las que se ha realizado una traqueostomía, es preciso realizar una higiene broncopulmonar energética y fisioterapia respiratoria. Un tubo endotraqueal se puede mantener durante meses sin necesidad de practicar una traqueostomía. En caso de que deba practicarse una traqueostomía, esta debería posponerse hasta que las quemaduras situadas a ese nivel o en sus proximidades hayan cicatrizado y, a continuación, practicar la intervención programada con anestesia y una hemostasia y una posición traqueal óptimas. Los niños con lesiones por inhalación o quemaduras en la cara y el cuello pueden desarrollar rápidamente una obstrucción de la vía aérea, con lo que la intubación endotraqueal se convierte en una intervención para salvarle la vida. La extubación debe demorarse hasta que el paciente cumpla los criterios de mantenimiento de la vía aérea.

Los signos que indican lesión del SNC por hipoxemia secundaria a asfixia o a **intoxicación por monóxido de carbono** pueden variar entre la irritabilidad y la depresión. La intoxicación por CO puede ser *leve* (menos del 20% de COHb), con disnea ligera, cefaleas, náuseas y disminución de la agudeza visual y de las funciones cerebrales superiores; *moderada* (20-40% de COHb), con irritabilidad, agitación, náuseas, visión borrosa, deterioro del juicio y fatiga rápida, o *intensa* (40-60% de COHb); en este caso, produce confusión, alucinaciones, ataxia, shock, acidosis y coma. Para el diagnóstico y el pronóstico es importante determinar la COHb. La PaO₂ puede ser normal, y los valores de saturación de la oxihemoglobina pueden llevar a error porque la COHb no se detecta en las pruebas habituales que miden la saturación de oxígeno. Se supone que existe intoxicación por CO hasta que se realizan las pruebas y se trata con oxígeno al 100%. Si la intoxicación por CO es significativa, requiere tratamiento con oxígeno hiperbárico (v. cap. 77). La **intoxicación por cianuro** debe sospecharse en caso de que persista una acidosis metabólica a pesar de una reposición hídrica adecuada y en entornos que contengan polímeros sintéticos. A menos que se sospeche específicamente, la mayoría de los centros de quemados no realizan de rutina un cribado para la intoxicación por cianuro.

Los pacientes con lesiones graves por inhalación o con otras causas de deterioro respiratorio que causan SDRA y que no mejoran con la ventilación convencional controlada por presión (fallo progresivo de la oxigenación manifestado por una saturación de oxígeno menor del 90% con una FiO₂ entre 0,9-1 y una presión teleespiratoria positiva de al menos 12,5 cmH₂O) pueden mejorar con ventilación de alta frecuencia o el tratamiento con óxido nítrico. Este último se suele administrar a través del respirador a 5 partes por millón (ppm) y se incrementa hasta 30 ppm. Este método terapéutico reduce la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (v. cap. 89).

Analgesia y adaptación psicológica

Véase el capítulo 76.

Para reducir el estrés metabólico precoz, disminuir el posible trastorno de estrés postraumático (TEPT) y permitir una futura estabilización y rehabilitación física y psicológica es importante administrar una analgesia adecuada, ansiolíticos y soporte psicológico. Los pacientes y los familiares necesitan el apoyo del equipo para superar el proceso de duelo y aceptar el cambio de aspecto de la víctima a largo plazo.

Los niños con quemaduras muestran fluctuaciones variables y frecuentes en la intensidad del dolor. La percepción del dolor depende de la profundidad de la quemadura, su fase de curación, la edad del paciente, la etapa de desarrollo emocional, los conocimientos, la eficiencia y la experiencia del equipo terapéutico, el uso de analgésicos y otros fármacos, el umbral del dolor del paciente y de factores interpersonales y culturales. Desde el inicio del tratamiento es crucial **aliviar el dolor de forma preventiva** cada vez que se realiza un cambio de apósito. También es necesario revisar el uso de diversas intervenciones, tanto farmacológicas como no farmacológicas, durante el tratamiento. Es esencial prescribir los opiáceos a las dosis y en el momento adecuados para que el efecto analgésico coincida con el momento de realizar las curas. La presencia de una persona que apoya al paciente de un modo constante y que «conozca» el perfil personal de la víctima puede ayudarla a que se integre y participe con ánimo en la curación de sus lesiones. El problema de una *medicación insuficiente* es más prevalente en adolescentes, en los que el temor a la dependencia de fármacos puede influir de modo negativo en el tratamiento. Un problema relacionado es que la experiencia específica del dolor del niño puede interpretarse de modo erróneo; los pacientes ansiosos, los que están confusos o solos, o los que antes padecían trastornos emocionales pueden sufrir un dolor intenso incluso con heridas pequeñas. Por lo general, resulta útil la administración de ansiolíticos junto con analgésicos, ya que dicha combinación posee algo más que un efecto sinérgico. Es necesario prestar la misma atención para disminuir la tensión del paciente intubado. Otros sistemas para aliviar el dolor y la ansiedad (**técnicas de relajación**) pueden reducir la respuesta fisiológica al estrés.

Se recomienda administrar *sulfato de morfina* por vía oral (liberación inmediata) a dosis regulares de 0,3-0,6 mg/kg cada 4-6 horas al principio y hasta que se cubra la herida. Los bolos i.v. de sulfato de morfina se administran a una dosis de 0,05-0,1 mg/kg (máximo, 2-5 mg) cada 2 horas. Los supositorios de sulfato de morfina se pueden utilizar a una dosis complementaria de 0,3-0,6 mg/kg cada 4 horas cuando no es factible la vía oral. La administración de preparados de *codeína* debería limitarse a los niños mayores de 6 años por el metabolismo ultrarrápido de la codeína a la morfina. Para la ansiedad se prescribe *lorazepam* según una pauta regular de 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 6-8 horas. Para controlar el dolor durante una cura (cambio de apóstitos o desbridamiento) se administra morfina oral (0,3-0,6 mg/kg) 1-2 horas antes, complementada con un bolo de morfina i.v. (0,05-0,1 mg/kg) inmediatamente antes del procedimiento. El lorazepam (0,04 mg/kg) se administra por vía oral o, si es necesario, intravenosa para tratar la ansiedad antes del procedimiento. El *midazolam* también es muy útil para la sedación consciente a una dosis de 0,01-0,02 mg/kg en pacientes no intubados y de 0,05-0,1 mg/kg en pacientes intubados en perfusión o bolos i.v., que puede repetirse a los 10 minutos. Durante el proceso de retirada de los analgésicos se disminuye la dosis de opiáceos orales en un 25% durante 1-3 días, añadiendo algunas veces paracetamol mientras se reduce la cantidad de opiáceos de forma progresiva. Para la retirada gradual de los ansiolíticos, la estrategia consiste en reducir las dosis de benzodiazepinas en un 25-50% de la dosis diaria durante 1-3 días. La *risperidona*, hasta una dosis de 2,5 mg/día, está usándose en niños con quemaduras graves.

En los pacientes con ventilación asistida, el control del dolor se consigue con sulfato de morfina de modo intermitente en forma de bolo i.v. de 0,05-0,1 mg/kg cada 2 horas. Puede ser necesario incrementar las dosis de modo gradual, y algunos niños pueden requerir una perfusión continua; se administra una dosis inicial de infusión a 0,05 mg/kg/h que se incrementa paulatinamente a medida que cambian las necesidades del paciente. Rara vez es necesario administrar naloxona, aunque debe estar disponible de modo inmediato para revertir el efecto de la morfina si fuera necesario; si hace falta, en caso de depresión respiratoria, se debe administrar a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un total de 2 mg, bien por vía intramuscular o intravenosa. En los pacientes con respiración asistida que requieren tratamiento para la ansiedad se utiliza midazolam en bolo i.v. intermitente (0,04 mg/kg en inyección lenta cada 4-6 horas) o en perfusión continua. No es necesario interrumpir la administración de opiáceos en los pacientes intubados que van a ser desconectados del respirador. La dosis de benzodiazepinas debe reducirse a alrededor de la mitad 24-72 horas antes de la extubación, ya que la supresión demasiado brusca puede producir convulsiones.

Se ha generalizado la utilización de *medicación psicotrópica* en el tratamiento de los niños con quemaduras, como la prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como antidepresivos, el uso de haloperidol como neuroleptico en el entorno de los cuidados intensivos y el tratamiento del TEPT con benzodiazepinas. Otro campo en expansión es el uso de la sedación consciente con ketamina o propofol para realizar los cambios de los apóstitos.

Reconstrucción y rehabilitación

Para asegurar el mejor resultado estético y funcional, se debe comenzar la terapia ocupacional y física el mismo día del ingreso y mantenerla durante toda la hospitalización y, en algunos pacientes, incluso tras el alta. La rehabilitación física incluye la adopción de posturas adecuadas del cuerpo y las extremidades, inmovilización y ejercicios (movimientos activos y pasivos),

ayuda para realizar las actividades de la vida diaria y una deambulación progresiva. Estas medidas mantienen una actividad articular y muscular con una amplitud de movimientos tan normal como sea posible tras la curación o la reconstrucción. Es necesario realizar **presoterapia** para disminuir la formación de cicatrices hipertróficas. Existen prendas de ropa prefabricadas y a medida que pueden usarse en las distintas zonas que están cicatrizando. Estas prendas a medida producen una compresión homogénea sobre las zonas en proceso de cicatrización y reducen el tiempo que tardan en madurar las cicatrices, disminuyen su grosor y el enrojecimiento y prurito asociados. Es preciso un ajuste constante de los recursos terapéuticos en las zonas de formación de cicatrices (liberación de la cicatriz, injertos, reconfiguración), así como numerosas intervenciones menores de cirugía estética para mejorar el aspecto y optimizar la capacidad funcional a largo plazo. Se han conseguido repoblar las zonas alopecia y las cicatrices mediante técnicas de expansión tisular. El uso del láser de ultrapulsos para reducir las cicatrices constituye un complemento para su tratamiento.

Reincorporación al colegio y pronóstico a largo plazo

Es mejor para el niño volver al colegio de inmediato después del alta. En algunos casos es posible que tenga que asistir media jornada durante algunos días (debido a la rehabilitación). Sin embargo, es importante que retome su rutina normal de asistencia al colegio y convivencia con sus compañeros. La planificación del retorno a casa y al colegio a menudo requiere un **programa escolar de reincorporación** individualizado. En el caso de los niños en edad escolar, la planificación del regreso al colegio ocurre de forma simultánea con la planificación del alta. El profesor del hospital debe contactar con el colegio del niño para establecer el programa junto con el profesorado, el personal de enfermería, los asistentes sociales, los terapeutas infantiles (de actividades habituales y de ocio) y los rehabilitadores. Este equipo debe trabajar con los estudiantes y el personal del colegio para tratar la ansiedad, responder a las preguntas que puedan plantearse y proporcionar información. Las quemaduras y cicatrices asustan a quienes no están familiarizados con este tipo de lesiones, y pueden condicionar una tendencia al distanciamiento o al rechazo del quemado. El programa de reincorporación al colegio debe estar adaptado al desarrollo del niño y a las necesidades educativas cambiantes.

Los adelantos médicos han hecho posible que se salve la vida a niños con quemaduras masivas; mientras que algunos niños presentan dificultades físicas persistentes, la mayoría tiene una calidad de vida satisfactoria. El cuidado integral de las quemaduras, que incluye un cuidado posterior multidisciplinar experimentado, desempeña un papel importante en la recuperación. Las complicaciones a largo plazo de las quemaduras se enumeran en la **tabla 92.8**.

QUEMADURAS ELÉCTRICAS

Existen tres tipos de quemaduras eléctricas. Las **quemaduras eléctricas menores** suelen producirse al morder el cable de un alargador. Estas lesiones producen quemaduras localizadas en la boca, que suelen afectar a partes de los labios superior e inferior, es decir, a los puntos que han entrado en contacto con el cable, y, en ocasiones, a las comisuras bucales. La hospitalización no es necesaria, porque son lesiones no conductoras (no se extienden más allá del lugar de la lesión) y el tratamiento se centra en el área dañada visible en la boca. El tratamiento local con cremas antibióticas es suficiente hasta que el paciente es atendido en la consulta externa de una unidad de quemados o por un cirujano plástico.

Un tipo de quemadura eléctrica más grave son las **quemaduras eléctricas por cables de alta tensión**, que obligan a ingresar al paciente para observación, con independencia de la extensión de la superficie quemada. Es típico que se produzca una lesión muscular profunda que no puede evaluarse inicialmente de modo preciso. Estas lesiones están causadas por un voltaje elevado (más de 1.000 V) y suelen producirse en instalaciones de alto voltaje, como estaciones de energía eléctrica o vías férreas; los jóvenes escalan los postes eléctricos llevados por la curiosidad y accidentalmente tocan un registro eléctrico o el cable de alta tensión. Estas lesiones son mortales en el 3-15% de los niños que llegan al hospital para recibir tratamiento. Los supervivientes tienen una elevada morbilidad, que incluye la amputación de un miembro. Los puntos de entrada y salida de la corriente a través de la piel muestran un aspecto característico que se relaciona con la densidad de la corriente y el calor que genera. La mayoría de las veces la lesión de entrada se encuentra en las extremidades superiores, y hay lesiones de salida pequeñas en las inferiores. El trayecto de la descarga sigue el camino más corto entre ambos puntos y puede afectar a cualquier órgano o tejido que la corriente encuentre en su camino. Algunos pacientes presentan heridas múltiples a la salida de la corriente que indican la posibilidad de que esta haya seguido distintos trayectos en el organismo, poniendo en peligro prácticamente cualquier estructura corporal (**tabla 92.9**).

Tabla 92.8 Complicaciones frecuentes a largo plazo y discapacidades en los pacientes con quemaduras

| COMPLICACIONES QUE AFECTAN A LA PIEL Y A LAS PARTES BLANDAS | DISCAPACIDADES PSQUIÁTRICAS Y NEUROLÓGICAS |
|---|---|
| Cicatrices hipertróficas | Trastornos del sueño |
| Susceptibilidad a traumatismos menores | Trastornos de la adaptación |
| Piel seca | Trastorno de estrés postraumático |
| Contracturas | Depresión |
| Prurito y dolor neuropático | Problemas de la imagen corporal |
| Alopecia | Neuropatía y dolor neuropático |
| Heridas abiertas crónicas | Efectos neurológicos a largo plazo de la intoxicación con monóxido de carbono |
| Neoplasias cutáneas | Lesión cerebral anóxica |
| DISCAPACIDADES ORTOPÉDICAS | COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO INTENSIVO |
| Amputaciones | Trombosis venosa profunda, insuficiencia venosa o venas varicosas |
| Contracturas | Estenosis traqueal, trastornos de las cuerdas vocales o de la deglución |
| Ossificación heterotópica | Disfunción renal o suprarrenal |
| Reducción transitoria de la densidad ósea | Enfermedad hepatobiliar o pancreática |
| DISCAPACIDADES METABÓLICAS | Enfermedad cardiovascular |
| Sensibilidad al calor | Hiperreactividad de las vías respiratorias o poliposis bronquial |
| Obesidad | DISCAPACIDADES PREVIAS QUE CONTRIBUYEN A LAS LESIONES |
| | Conducta de alto riesgo |
| | Trastorno psiquiátrico sin tratamiento o mal tratado |

Modificada de Sheridan RL, Schultz JT, Ryan CM et al: Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises: case 6-2004: a 35-year-old woman with extensive, deep burns from a nightclub fire, *N Engl J Med* 350:810-821, 2004.

Tabla 92.9 Lesión eléctrica: consideraciones clínicas

| | MANIFESTACIONES CLÍNICAS | TRATAMIENTO |
|-----------------|--|---|
| Generales | — | Liberación del paciente; ABC de la reanimación; inmovilizar la columna Anamnesis: voltaje, tipo de corriente Hemograma completo con plaquetas, electrólitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa |
| Cardíacas | Arritmias: asistolia, fibrilación ventricular, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, extrasístoles auriculares, alteraciones en la conducción, fibrilación auricular, cambios en el ST y en la onda T | Tratar las arritmias Monitorización cardíaca, electrocardiograma y radiografías en sospecha de lesión torácica Creatina fosfocinasa con determinaciones de isoenzimas si estuviese indicado |
| Pulmonares | Parada respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de aspiración | Proteger y mantener la permeabilidad de la vía aérea Ventilación mecánica si estuviese indicado, radiografía de tórax, gasometría arterial |
| Renales | Insuficiencia renal aguda, mioglobinuria | Fluidoterapia intensiva a menos que haya una lesión del sistema nervioso central Mantener una diuresis adecuada, >1 ml/kg/h Considerar la monitorización venosa central o la presión de la arteria pulmonar Medir la mioglobina en orina; análisis de orina; medir BUN y creatinina |
| Neurológicas | Inmediatas: pérdida de conocimiento, parálisis motora, alteraciones visuales, amnesia, agitación; hematoma intracraneal Secundarias: dolor, paraplejia, lesión del plexo braquial, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, trastornos autónomos, edema cerebral Tardías: parálisis, convulsiones, cefalea, neuropatía periférica | Tratar las convulsiones Restricción de líquidos si estuviese indicada Considerar la realización de radiografías de columna y RM, especialmente cervicales TC o RM cerebral, si estuviese indicada |
| Cutáneas/orales | Quemaduras de la comisura bucal, lesiones en lengua y dientes; quemaduras dérmicas por ignición de la ropa, quemaduras de entrada y salida y quemaduras por cortocircuitos Las quemaduras eléctricas en la boca podrían afectar a las comisuras bucales y los labios, quemaduras eléctricas de bajo voltaje secundarias a la capacidad de conducción de la saliva | Buscar herida de entrada y de salida Tratar las quemaduras cutáneas; determinar el estado de vacunación antitetánica Consulta con cirugía plástica o con otorrinolaringólogo, si estuviese indicado Verificar que no hay heridas de entrada y de salida, ni compromiso cardíaco. Confirmar la localización de todas las lesiones Tratamiento mediante observación hasta que desprende la escara y se rellena de tejido de granulación Evaluación por parte de un cirujano plástico tras la primera cura y una vez que se ha producido la cicatriz |

Tabla 92.9 Lesión eléctrica: consideraciones clínicas (cont.)

| MANIFESTACIONES CLÍNICAS | | TRATAMIENTO |
|--------------------------|---|---|
| Abdominales | Perforación visceral y lesión de órganos sólidos; íleo; lesión abdominal rara sin quemaduras abdominales visibles | Colocar una sonda nasogástrica si hubiera compromiso de las vías respiratorias o íleo Medición de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, amilasa, BUN y creatinina y TC si estuviese indicada |
| Musculoesqueléticas | Síndrome compartimental por necrosis subcutánea, edema de miembros y quemaduras profundas Fracturas de huesos largos, lesiones de la columna | Monitorización ante posibilidad de síndrome compartimental Radiografías y consulta con cirugía ortopédica o general, si estuviese indicado |
| Oculares | Cambios visuales, neuritis óptica, cataratas, parálisis de la musculatura extraocular | Consulta con oftalmología, si estuviese indicado |

Modificada de Hall ML, Sills RM: Electrical and lightning injuries. En Barkin RM, editor: *Pediatric emergency medicine*, St. Louis, 1997, Mosby, p 484.

La lesión de vísceras abdominales, de estructuras torácicas y del sistema nervioso en áreas alejadas de la lesión evidente en la extremidad ocurre y debe buscarse, sobre todo en la lesión con varios trayectos o en los casos en los que la víctima cae de un poste. En algunas ocasiones se producen *cortocircuitos* que originan quemaduras por llama que también pueden prender la ropa. Las **alteraciones cardíacas** que se manifiestan por fibrilación ventricular o parada cardíaca son frecuentes; los pacientes que sufren descargas eléctricas de alta tensión requieren monitorización cardíaca hasta que se stabilicen y se hayan evaluado de forma completa. Los pacientes con alto riesgo tienen un electrocardiograma alterado y una historia con pérdida de conocimiento previa. Otra posible complicación es la lesión renal causada por **necrosis muscular profunda** y la posterior mioglobinuria; estos pacientes requieren una diuresis forzada alcalina para reducir al mínimo esta lesión. Las lesiones de partes blandas (músculo) de una extremidad pueden dar lugar a un **síndrome compartimental**. La eliminación drástica de todos los tejidos muertos y desvitalizados, incluso con riesgo de pérdida funcional, sigue siendo la clave para el tratamiento eficaz de la extremidad lesionada por la electricidad. El desbridamiento precoz facilita el cierre de la herida. Los vasos grandes dañados deben aislarse y enterrarse en el seno de un músculo viable para evitar su exposición. La supervivencia depende de los cuidados intensivos inmediatos, mientras que el resultado funcional depende del tratamiento a largo plazo y de la cirugía reparadora posterior.

Las **quemaduras por fulguración** se producen cuando una corriente de alto voltaje descarga directamente sobre una persona (lo más peligroso) o cuando lo hace sobre el terreno o un objeto cercano (en contacto con la víctima). Se observa una quemadura por *voltaje escalonado* cuando la descarga se produce en el suelo, asciende por una pierna y desciende por la otra (la vía de menor resistencia). Las quemaduras por fulguración dependen del camino seguido por la corriente, el tipo de ropa, la existencia de objetos metálicos y la humedad de la piel. Puede haber lesiones a la entrada, a la salida y en el trayecto de la descarga; las de peor pronóstico son las lesiones que se producen en la cabeza o las piernas. Es frecuente el daño de los órganos internos atravesados por la corriente, y su gravedad no está relacionada con la de las quemaduras cutáneas. En los sitios en los que existe sudoración se observan quemaduras lineales, que suelen ser de primer o segundo grado. El patrón *en forma de plumas* o arborescente es característico de las lesiones por fulguración. Los rayos pueden prender la ropa o producir quemaduras cutáneas graves por el calentamiento de las piezas de metal de la ropa. Entre las complicaciones internas de las quemaduras por fulguración se encuentran la parada cardíaca por asistolia, la hipertensión transitoria, las extrasístoles ventriculares, la fibrilación ventricular y la isquemia miocárdica. La mayoría de las complicaciones cardíacas se resuelve si se proporciona soporte vital al paciente mediante reanimación cardiopulmonar (v. cap. 67). Las complicaciones que afectan al SNC consisten en edema cerebral, hemorragia, convulsiones, cambios de humor, depresión y parálisis de las extremidades inferiores. También se producen rabdomiolisis y mioglobinuria (con posible insuficiencia renal). Entre las manifestaciones oculares están la hemorragia vítreo, la iridociclitis, los desgarros retinianos y el desprendimiento de retina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 93

Lesiones por frío

Alia Y. Antoon

La participación de los niños y jóvenes en actividades de ocio con motos de nieve, montañismo, senderismo en invierno, escalada y esquí ha tenido como consecuencia un aumento del riesgo de sufrir lesiones por frío. Estas pueden afectar localmente a los tejidos; en este caso, el tipo de lesión depende de si hubo exposición a frío húmedo (congelación mínima, pie de inmersión o de trinchera) o a frío seco (que produce congelación local). La lesión por frío también puede producir efectos sistémicos (hipotermia).

FISIOPATOLOGÍA

Entre las células o en su interior se pueden formar cristales de hielo, que interfieren en la bomba de sodio y pueden dar lugar a la ruptura de las membranas celulares. Además pueden producirse otras lesiones derivadas de la acumulación de hematíes o plaquetas que causan microembolias o trombosis. Es posible que la sangre de la zona afectada se desvíe debido a respuestas vasculonerviosas secundarias a la lesión por frío, lo que aumenta la lesión de la parte afectada, a la vez que mejora la perfusión de otros tejidos. El espectro de las lesiones producidas es variable, desde leves hasta graves, y refleja los trastornos estructurales y funcionales que experimentan los vasos sanguíneos de pequeño calibre, los nervios y la piel.

ETIOLOGÍA

En general, el calor corporal puede perderse por *conducción* mediante ropa mojada, contacto con metales u objetos sólidos conductores, por *convección* mediante viento frío, por *evaporación* y por *irradiación*. La susceptibilidad a la lesión por frío puede aumentar a causa de la deshidratación, el alcoholismo o la drogadicción, el deterioro del nivel de conciencia, el agotamiento físico, el hambre, la anemia, el déficit circulatorio por enfermedades cardiovasculares y por la sepsis; las personas muy jóvenes o de edad avanzada también son más susceptibles. Ciertos fármacos pueden contribuir a la hipotermia, mientras que otros disminuyen el metabolismo o la eliminación durante la hipotermia ([tabla 93.1](#)).

La **hipotermia** aparece cuando el organismo no puede mantener por más tiempo la temperatura central normal mediante mecanismos fisiológicos como la vasoconstricción, los escalofríos, la contracción muscular y la termogénesis sin escalofríos. Cuando cesan los escalofríos, el cuerpo es incapaz de mantener su temperatura central, y cuando esta desciende por debajo de 35 °C aparece el síndrome de hipotermia. El viento frío, la ropa mojada o inadecuada y otros factores aumentan la lesión local y pueden causar una hipotermia peligrosa, incluso en presencia de una temperatura ambiente no inferior a 17-20 °C.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Congelación mínima

Este trastorno produce zonas pálidas, firmes y frías en la cara, las orejas o las extremidades. En las siguientes 24-72 horas pueden formarse ampollas

Tabla 93.1

Fármacos que muestran una reducción en su metabolismo o su excreción en la hipotermia

Atropina
Digoxina
Fenobarbital
Fentanilo
Gentamicina
Lidocaína

Procaína
Propranolol
Sulfanilamida (crema AVC)
Succinilcolina
D-tubocurarina

Adaptada de Bope ET, Kellerman RD, editors, *Conn's current therapy 2014*, Philadelphia, 2014, Elsevier/Saunders (Box 3, p 1135).

y producirse descamación que, en ocasiones, deja un ligero aumento de la sensibilidad al frío que dura unos días o semanas. El tratamiento consiste en calentar la zona con una mano caliente o un objeto templado antes de que la lesión llegue a la fase en la que aparecen pinchazos o dolor y antes de que se produzca entumecimiento. El recalentamiento en una bañera de agua (40-42,2 °C) es una medida eficaz.

Pie de inmersión (pie de trinchera)

El pie de inmersión se produce en épocas frías cuando los pies permanecen en botas húmedas o mojadas y mal ventiladas. Los pies se vuelven fríos, entumecidos, pálidos, edematosos y húmedos. Es probable que se produzcan maceración tisular e infección, y también es frecuente que existan trastornos autonómicos prolongados. Estos últimos causan una intensa sudoración, dolor e hipersensibilidad a los cambios de temperatura que pueden persistir durante años. El tratamiento consiste en secar el pie, un recalentamiento suave y la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para mitigar el dolor. La prevención consiste en el uso de calzado que se ajuste de modo adecuado, aislante, impermeable y que no oprima. Una vez que la lesión se ha producido, los pacientes deben elegir ropa y calzado más apropiados, secos y que se ajusten bien. Las alteraciones de la integridad cutánea se tratan manteniendo la zona afectada seca y bien ventilada, y previniendo o tratando la infección. Para controlar los síntomas vegetativos solo se pueden aplicar medidas de soporte.

Congelación

Con la congelación, los pinchazos y el dolor cutáneo iniciales empeoran hasta originar zonas frías, blancas, duras, insensibles y entumecidas. Sobre las zonas expuestas pueden aparecer vesículas claras o hemorrágicas. Cuando la zona afectada se calienta, aparecen manchas y prurito, y a menudo se enrojece, se inflama y duele. La lesión puede abarcar desde una completa normalidad hasta un daño tisular extenso, incluso gangrena, si no se instaura el tratamiento oportuno.

El tratamiento consiste en el calentamiento de la zona dañada. Es importante no causar nuevas lesiones al frotar la zona con nieve o hielo. Puede calentarse la zona con una mano templada o colocándola en el abdomen o la axila mientras se traslada al paciente a un centro donde pueda realizarse un calentamiento más rápido con un baño de agua tibia (no caliente), si es posible. Si la piel se vuelve dolorosa e insensible, la administración de AINE es útil, y es necesario un analgésico. Es muy probable que los ciclos de congelación y descongelación sucesivos causen una lesión tisular permanente y es posible que se deba retrasar el calentamiento definitivo, y aplicar solo remedios suaves, si es necesario que el paciente camine sobre los pies lesionados hasta llegar al lugar donde se pueda realizar un tratamiento definitivo. En el hospital se debe sumergir la zona afectada en agua caliente (alrededor de 42 °C), con cuidado de no quemar la piel anestesiada. Las ampollas rotas pueden desbridarse, pero no deben romperse las que están intactas. Puede ser útil emplear vasodilatadores, como prazosina y fenoxibenzamina. Los anticoagulantes (p. ej., heparina, dextrano) han tenido resultados contradictorios, al igual que la simpatectomía química y quirúrgica. El oxígeno es útil solo en las grandes alturas. Las medidas que tienen mejores resultados son los cuidados locales meticulosos, la profilaxis de la infección y el mantenimiento de la zona recalentada seca, al descubierto y en un ambiente estéril. La recuperación puede ser completa, y está justificada la observación prolongada con tratamiento conservador antes de plantearse cualquier extirpación o amputación de tejidos. Es preciso administrar analgesia y mantener un estado nutricional adecuado durante el periodo de espera prolongado.

Hipotermia

La hipotermia puede observarse en los deportes de invierno cuando una lesión, el equipamiento insuficiente o el agotamiento disminuyen la intensidad del ejercicio físico, sobre todo si no se presta suficiente atención

Tabla 93.2

Tratamiento de la hipotermia

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Manipulación suave del paciente para evitar arritmias
ABCDE: reanimación cardiopulmonar para la fibrilación ventricular y la asistolia
Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de base
Constantes vitales, pulsioximetría, electrocardiograma
Quitar las ropas húmedas o frías y colocar al paciente en un entorno caliente

PRUEBAS DE LABORATORIO

Gasometría arterial corregida para la temperatura
Electrólitos, BUN, creatinina, Ca, Mg, P
Hemograma completo con fórmula, TP/TTT, fibrinógeno
Glucosa, amilasa/lipasa
Pruebas funcionales hepáticas
Pruebas adicionales, si se consideran convenientes, como panel de toxicología

RECALENTAMIENTO PASIVO

≥32 °C en pacientes que tienen capacidad termogénica espontánea

RECALENTAMIENTO ACTIVO

<32 °C, inestabilidad cardiovascular, pacientes con riesgo de desarrollar hipotermia

Monitorización estrecha de los descensos de la temperatura central
Aguda: recalentamiento externo e interno, o ambos
Crónica (<32 °C durante más de 24 h): recalentamiento interno
Oxigenación con membrana extracorpórea
Disponibilidad de despliegue rápido

ABCDE, vías respiratorias y posiblemente antibióticos, respiración, circulación, discapacidad o deterioro neurológico y posiblemente glucosa, circulación extracorpórea si fracasa todo lo anterior; BUN, urea nitrogenada en sangre; Ca, calcio; Mg, magnesio; P, fósforo; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

Adaptada de Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, editors: *Current pediatric therapy*, ed 18, Philadelphia, 2006, Saunders/Elsevier (Table 4, p 174).

al viento frío. Las inmersiones en agua helada y el viento húmedo y frío producen hipotermia con rapidez. A medida que desciende la temperatura corporal central, poco a poco aparecen de modo insidioso letargo extremo, fatiga, descoordinación y apatía, seguidos de confusión mental, torpeza de movimientos, irritabilidad, alucinaciones y, por último, bradicardia. En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta diversas enfermedades como cardiopatías, diabetes mellitus, hipoglucemia, sepsis, sobredosis de β-bloqueantes y abuso de drogas. El descenso de la temperatura rectal por debajo de 34 °C es el dato diagnóstico más útil. La hipotermia asociada a ahogamiento se analiza en el capítulo 91.

En estos casos la prioridad es la prevención. Es de suma importancia para quienes practican deportes de invierno llevar varias capas de ropa de abrigo, guantes y calcetines con botas aislantes, pero que no impidan la circulación, además de una prenda de abrigo para la cabeza. También es importante protegerse de forma adecuada del agua y del viento. El 30% de las pérdidas de calor se produce por la cabeza. Durante el ejercicio es importante el aporte de líquido y comida abundantes. Quienes realizan deporte deben vigilar la aparición de entumecimiento o frialdad en cualquier parte del cuerpo, sobre todo en la nariz, las orejas y las extremidades, deben disponer de métodos para generar calor local y ser conscientes de que han de buscar un refugio si detectan síntomas de una lesión local por frío. La aplicación de vaselina en la nariz y en las orejas ayuda a proteger frente a la congelación.

El tratamiento en el lugar del suceso tiene como objetivo prevenir nuevas pérdidas de calor y transportar al paciente con rapidez a un refugio adecuado (tabla 93.2). Se debe proporcionar ropa seca lo antes posible, y el traslado debe realizarse siempre que el paciente tenga pulso. Si no se detecta pulso en la evaluación inicial, está indicada la reanimación cardiopulmonar (fig. 93.1) (v. cap. 81). Durante el traslado se deben evitar los movimientos bruscos y las sacudidas por el riesgo de causar arritmias ventriculares. Durante la hipotermia suele ser difícil obtener un ritmo sinusal normal.

Si el paciente está consciente, hay que estimular el ejercicio muscular suave y administrar una bebida caliente; si está inconsciente, debe iniciarse el calentamiento de inmediato con mantas y un saco de dormir, con un compañero que aporte calor para aumentar la eficacia del calentamiento. Al llegar a un centro donde se pueda proporcionar un tratamiento definitivo, mientras se prepara un baño caliente a 45-48 °C de temperatura, el paciente



Fig. 93.1 Recomendaciones para la evaluación extrahospitalaria y el tratamiento de la hipotermia accidental. CEC, circulación extracorpórea; DEA, desfibrilador externo automático; ECG, electrocardiograma; ETCO₂, dióxido de carbono teleespíritu; FV, fibrilación ventricular; HPMK, maletín de tratamiento de prevención de la hipotermia (*Hypothermia Prevention Management Kit*); i.o., vía intraósea; i.v., vía intravenosa; RCP, reanimación cardiopulmonar; TV, taquicardia ventricular; UCI, unidad de cuidados intensivos. (Tomada de Zafren K, Giesbrecht GG, Danzl DF et al: *Wilderness Medical Society practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia: 2014 Update*, Wilderness Environ Med 25:S66-S85, 2014, Fig. 2.)

debe calentarse mediante inhalación de aire u oxígeno húmedo y caliente o con edredones calientes o mantas térmicas. Es necesario vigilar los parámetros bioquímicos en suero y el electrocardiograma hasta que la temperatura central supere los 35 °C y pueda estabilizarse. En las primeras fases del periodo de calentamiento y reanimación es necesario controlar los líquidos, el pH, la presión arterial y la presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂). En la hipotermia grave puede haber una combinación de acidosis metabólica y respiratoria. La hipotermia puede elevar falsamente el pH; no obstante, la mayoría de los expertos recomienda calentar la muestra de gases arteriales hasta 37 °C antes de analizarla y considerar los resultados como en un

paciente normotermo. En los pacientes con alteraciones intensas deben plantearse otras medidas de calentamiento, como la irrigación del estómago y el colon con suero salino templado o la diálisis peritoneal, aunque se desconoce la eficacia de estas medidas en el tratamiento de la hipotermia. En la hipotermia profunda accidental (temperatura central de 28 °C) con parada cardiocirculatoria, el recalentamiento con circulación extracorpórea puede salvar la vida de los pacientes jóvenes previamente sanos. Si el recalentamiento no tiene éxito a pesar de la instauración de las medidas convenientes, debe sospecharse la posibilidad de infección, sobredosis farmacológica, trastornos endocrinos o una reanimación ineficaz.

Sabañones (eritema pernio)

El sabañón (eritema pernio) es una forma de lesión por frío que se caracteriza por la presencia de lesiones eritematosas, ampollosas o ulcerativas. Se supone que las lesiones tienen un origen vascular o por vasoconstricción. A menudo son pruriginosas y pueden resultar dolorosas y producir inflamación y costras. Son más frecuentes en las orejas, las puntas de los dedos de las manos y los pies, y en las zonas expuestas de las piernas. Las lesiones duran 1-2 semanas, pero pueden persistir más tiempo. El tratamiento consiste en profilaxis, evitando la exposición prolongada al frío y protegiendo las áreas potencialmente susceptibles con gorros, guantes y calcetines. La prazosina y la fenoxibenzamina pueden ayudar a mejorar la circulación si se trata de un problema recurrente. Cuando hay prurito significativo, pueden ser de utilidad las preparaciones con corticoides para uso local.

La **perniosis lúpica familiar**, una variante autosómica dominante del lupus, se debe a mutaciones en los genes *TREX1*, *SAMHD1* y *STING*. Los pacientes desarrollan lesiones cutáneas periféricas eritematosas inducidas

por el frío y también manifiestan la enfermedad sistémica típica del lupus (cap. 183). También pueden manifestar fiebre y artralgias. Los que presentan la mutación *STING* pueden desarrollar vasculitis acral necrosante.

NECROSIS GRASA INDUCIDA POR FRÍO (PANICULITIS)

Esta lesión frecuente, por lo general benigna, aparece por exposición al aire frío, la nieve o el hielo y se manifiesta en superficies expuestas (o con menos frecuencia en zonas cubiertas) en forma de lesiones maculoeritematosas (en algunos casos violáceas o azuladas), papulosas o nodulares. El tratamiento consiste en la administración de AINE. Las lesiones pueden durar entre 10 días y 3 semanas, aunque pueden persistir más tiempo. Hay una posibilidad de coagulopatía grave asociada a mal pronóstico en algunas lesiones por frío graves, que justifica un tratamiento anticoagulante (v. cap. 680.1).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 94

Integración de la genética en la práctica pediátrica

Brendan Lee

Las pruebas genéticas consisten en el análisis del material genético para obtener información relacionada con el estado de salud de una persona utilizando el análisis cromosómico (citogenético) (v. cap. 98) o pruebas basadas en el ADN.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas genéticas diagnósticas ayudan a explicar una serie de signos y síntomas de una enfermedad. La lista de trastornos para los que se dispone de pruebas genéticas específicas es amplia. La página de internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/> proporciona una base de datos de las pruebas disponibles que recoge la información de los fabricantes, por lo que las afirmaciones no están validadas por los responsables de la página, los National Institutes of Health (NIH).

Las enfermedades monogénicas pueden analizarse según tres estrategias distintas: análisis de ligamiento (aunque en la actualidad se utiliza muy poco), hibridación genómica comparativa sobre matrices (aCGH, de *array comparative genomic hybridization*) y análisis directo de mutaciones, generalmente por secuenciación de ADN (**tabla 94.1**). El primero se emplea si el gen responsable se ha mapeado pero aún no se ha identificado, o si es poco práctico encontrar mutaciones específicas, por lo general debido al gran tamaño y al mayor número de mutaciones diferentes en algunos genes. La matriz CGH puede usarse para detectar grandes delecciones o multigénicas o duplicaciones (**variaciones del número de copias**). Además, debido al incremento de la resolución, mediante aCGH pueden detectarse delecciones o duplicaciones monogénicas o intrágénicas menores, aunque es importante tener en cuenta que el alcance en cada gen puede variar de un proveedor a otro. *El análisis directo de la mutación es la opción preferida y es posible gracias a la disponibilidad de la secuencia completa del genoma humano.* Una característica novedosa es la identificación cada vez con más frecuencia de enfermedades oligogénicas en las que hay más de un gen patológico que contribuye a un fenotipo complejo o combinado. La capacidad de secuenciar de cientos a miles de genes a la vez ha aportado nueva información a esta capa adicional de complejidad en la patogenia de las enfermedades.

El **análisis de ligamiento** implica rastrear un rasgo genético en una familia utilizando marcadores polimórficos estrechamente ligados como sustituto del rasgo (**fig. 94.1**). Requiere analizar una familia extensa y es vulnerable a varios errores, como la recombinación genética, la heterogeneidad genética y el diagnóstico incorrecto del probando. La **recombinación genética** se produce entre cualquier par de loci, de modo que la frecuencia es proporcional a la distancia entre ellos. Este problema puede mejorarse por el uso de marcadores muy estrechamente ligados y, si es posible, empleando marcadores que flanquean el gen específico. La **heterogeneidad genética** puede ser problemática para un análisis basado en el ligamiento si existen múltiples loci genómicos distintos que puedan provocar el mismo fenotipo, lo que conlleva el riesgo de que el locus estudiado no sea el responsable de la enfermedad en la familia. Un **diagnóstico incorrecto** del probando también lleva a rastrear el gen equivocado. El análisis de ligamiento sigue siendo útil para varias enfermedades genéticas, pero se está sustituyendo cada vez más por la disponibilidad de la secuenciación directa del ADN de un solo gen o de toda la colección de genes que codifican todas las proteínas. Es fundamental ofrecer consejo genético a la familia para explicar las complejidades de interpretación de los resultados del análisis.

La **hibridación genómica comparativa de matrices** puede detectar una variación del número de copias en el ADN de un paciente mediante su comparación con un ADN de control estándar (v. cap. 98). De este modo, aCGH proporciona un nivel de resolución genética entre el que está disponible con la secuenciación de ADN y el posible mediante análisis cromosómico. Mien-

tras que las primeras tecnologías solo podían identificar delecciones grandes o duplicaciones que podrían englobar múltiples genes, la aCGH puede resolver delecciones o duplicaciones de varias kilobases en un gen. En teoría, este método puede detectar mutaciones de tipo delección y duplicación que se habrían pasado por alto por el análisis cromosómico o el análisis directo de mutaciones mediante secuenciación de ADN. Sin embargo, debido a que la resolución específica y la cobertura de las distintas plataformas de aCGH pueden variar en gran medida para las diferentes regiones génicas, la sensibilidad para detectar las delecciones y duplicaciones puede variar según las distintas enfermedades y laboratorios. La resolución más alta sería la detección de una delección o duplicación promedio en un exón único.

El **análisis directo de la mutación basado en ADN** evita los errores de los análisis de ligamiento mediante la detección de la mutación específica del gen (es decir, cambio de secuencia). La estrategia concreta utilizada se adapta a la biología del gen que se está analizando. En algunas enfermedades se producen una o varias mutaciones distintas en todas las personas afectadas. Esto es lo que sucede en la drepanocitosis, en la que la misma sustitución individual de una base se produce en todas las personas que tienen la enfermedad. En otras enfermedades existen muchas mutaciones posibles que explican el trastorno en distintas personas. La fibrosis quística, por ejemplo, >1.000 mutaciones distintas del gen *CFTR*. El análisis de mutaciones sería difícil, porque ninguna técnica individual detectará todas las mutaciones posibles. Sin embargo, una vez completada la secuencia del genoma humano, y gracias a la tecnología de secuenciación de ADN de alto rendimiento, el método de elección consiste en secuenciar directamente el ADN que se produce mediante amplificación por **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** del ADN aislado de leucocitos de sangre periférica. La limitación de esta estrategia consiste en que solo se secuencia el ADN que se amplifica, y este suele limitarse a las regiones codificantes o *exónicas* de un gen. Debido a que las mutaciones en ocasiones se producen en las regiones no codificantes o *intrónicas*, el hecho de no detectar una mutación no descarta el diagnóstico. La secuenciación del genoma completo debería identificar las mutaciones en las regiones no codificantes. Además, los genes en una región deletionada no se detectarán. Aunque la secuenciación del ADN puede ser muy específica, no es del todo sensible debido a las limitaciones prácticas de las técnicas comercializadas. Las técnicas de secuenciación de genes pueden no ser capaces de identificar enfermedades causadas por secuencias de repetición de tripletes; se necesitan pruebas específicas.

El avance más útil en el diagnóstico clínico basado en ADN es la aplicación de la tecnología de **secuenciación de última generación** para analizar paneles de genes dirigidos a los síntomas de la enfermedad (p. ej., convulsiones, síndromes de ataxia) o el **exoma completo (secuenciación del exoma completo [WES, de whole exome sequencing])**. Dentro de poco, la secuenciación del genoma completo (SGC), en la que se identifican secuencias codificadoras y no codificadoras, proporcionará aún más información, aunque la interpretación clínica inicial seguirá limitándose a las secuencias codificadoras de los aproximadamente 20.000 genes humanos, el llamado exoma digital, ya que se extrae electrónicamente de los datos del genoma completo. La dificultad no radica tanto en la generación de la secuencia de ADN, sino en la interpretación de la enorme variación genética dentro de una única muestra. La secuenciación directa de decenas a cientos de genes en los paneles de secuenciación de última generación ofrece una sensibilidad potencialmente mayor puesto que la «profundidad» de lectura es mayor sin que se vea complicada por una alta tasa de descubrimiento de variantes de secuencias desconocidas (**VUS, de variants of unknown sequences**). La WES y la SGC también permiten la identificación de nuevas asociaciones entre enfermedades y genes, así como de los fenotipos causados por más de un gen patológico (es decir, fenotipos oligogénicos). Una consideración ética importante es la notificación de hallazgos casuales en un paciente, susceptibles de una actuación médica o no médica. La WES y la SGC pueden identificar mutaciones que causan hipofunción sensible a aminoglucósidos, lo que sería susceptible de una actuación médica. Asimismo, el descubrimiento de variantes de la apolipoproteína E en un niño que aumentan el riesgo de susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer tal vez no sería susceptible de actuación médica. Por tanto, el asesoramiento de los pacientes en quienes se van a utilizar estos tests es importante para que solo se les notifiquen los resultados deseados. En la actualidad, el American College of Medical Genetics (www.acmg.net) está desarrollando directrices para la notificación de los hallazgos casuales de la WES. La práctica varía

Tabla 94.1 Estrategias para las pruebas genéticas

| TIPO DE ANÁLISIS DE MUTACIONES | RESOLUCIÓN | VENTAJAS | INCONVENIENTES | REQUISITOS DE LA MUESTRA |
|---|--|---|--|--|
| Análisis de enlaces | Depende de la localización de marcadores polimórficos cerca del supuesto gen enfermo | Possible cuando la mutación genética causante de la enfermedad específica no es identificable o no se encuentra | Puede que solo proporcione una probabilidad diagnóstica basada en la posibilidad de la recombinación genética entre la supuesta mutación del ADN y los marcadores polimórficos | Requiere múltiples familiares con un patrón documentado de herencia mendeliana en la familia |
| Hibridación genómica comparativa de matrices (aCGH) | Varios cientos de pares de bases a varios cientos de kilobases | Puede detectar pequeñas delecciones o duplicaciones en uno o más genes | Puede pasar por alto pequeñas delecciones o inserciones, dependiendo de la resolución de la matriz usada | Basta con una muestra en un único paciente, pero contar con muestras de los progenitores biológicos puede ayudar con la interpretación |
| Análisis directo basado en el ADN (p. ej., secuenciación del ADN) | Cambios únicos de pares de bases | Alta especificidad si se encuentra una mutación perjudicial descrita previamente | Puede pasar por alto la delección o duplicación de un segmento de un gen | Basta con una muestra en un único paciente, pero contar con muestras de los progenitores biológicos puede ayudar con la interpretación |

Tabla 94.2 Las variantes que son hallazgos casuales se asignan a una de las siguientes cuatro categorías

| | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Inicio en la infancia | Susceptible de actuación médica* |
| Inicio en la infancia | No susceptible de actuación médica† |
| Inicio en la edad adulta | Susceptible de actuación médica* |
| Inicio en la edad adulta | No susceptible de actuación médica† |

*«Susceptible de actuación médica» se refiere a una variante de un gen en la que el conocimiento de la variante en particular influirá en la toma de decisiones, como el inicio de un tratamiento o la planificación familiar.

†«No susceptible de actuación médica» se refiere a variantes que incrementan el riesgo del individuo de desarrollar una enfermedad en la que ningún tratamiento ha demostrado modificar significativamente la toma de decisiones médicas.

De Bick D, Dimmock D: Whole exome and whole genome sequencing. *Curr Opin Pediatr* 23:594–600, 2011.

entre las distintas instituciones y las recomendaciones difieren entre las organizaciones genéticas internacionales en lo referente a revelar hallazgos casuales de WES/SCG a los pacientes; muchas dejan la decisión al paciente y la familia. La mayoría requiere revelar al paciente y/o familia las enfermedades importantes (susceptibles de actuación) que tengan una estrategia específica y satisfactoria de tratamiento o prevención (tabla 94.2).

Las pruebas genéticas se interpretan a la luz de tres factores: validez analítica, validez clínica y utilidad clínica. La **validez analítica** es la precisión de la prueba: ¿detecta la prueba correctamente la presencia o ausencia de la mutación? La mayoría de las pruebas genéticas tiene una validez analítica muy elevada, suponiendo que no se haya producido un error humano, como una mezcla de la muestra. Los errores humanos son posibles y, a diferencia de la mayoría de las pruebas médicas, es improbable que una prueba genética se repita, puesto que se asume que el resultado no variará a lo largo del tiempo. Por tanto, los errores humanos pueden pasarse por alto durante períodos prolongados. Sin embargo, puede ser reinterpretado con el tiempo a medida que nuestro conocimiento sobre las mutaciones y genes causantes de las enfermedades aumenta.

La **validez clínica** es el grado en el que la prueba predice correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad. Pueden producirse resultados de la prueba tanto falsos positivos como falsos negativos. Los **resultados falsos positivos** son más probables en las pruebas predictivas que en las de tipo diagnóstico. Un factor contributivo destacado es la **no penetrancia**: una persona con un genotipo de riesgo puede que no exprese la enfermedad. Otro factor es el hallazgo de una **variante genética de significado desconocido** (VSI). La detección de una variación de la secuencia de bases en una persona afectada no demuestra que sea la causa de su enfermedad. En la WES, puede haber más de 30.000 VUS; en la SGC, puede haber más de 3.000.000 VUS. Se emplean varias líneas de evidencia para establecer la patogenicidad. Entre ellas pueden citarse: encontrar la variante solo en las personas afectadas, inferir que la variante altera la función del producto génico, determinar si el aminoácido alterado por la mutación se conserva en la evolución y establecer

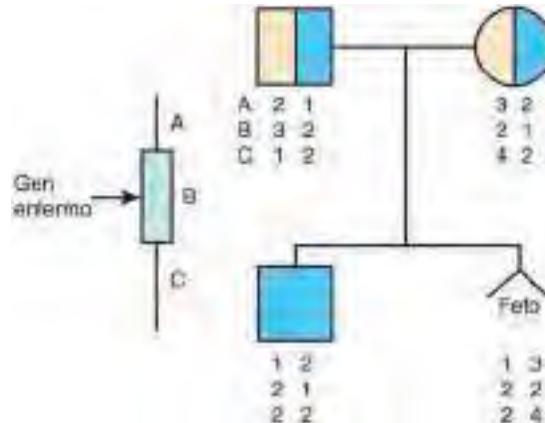


Fig. 94.1 Utilización del análisis de ligamiento en el diagnóstico prenatal de una enfermedad autosómica recesiva. Ambos progenitores son portadores y tienen un hijo afectado. Los números que aparecen bajo los símbolos indican los alelos en 3 loci polimórficos: A, B y C. El locus B se encuentra en el gen enfermo. El hijo afectado heredó el cromosoma 1-2-2 de su padre y el 2-1-2 de su madre. El feto ha heredado el mismo cromosoma del padre, pero el cromosoma 3-2-4 de la madre, por lo que lo más probable es que sea un portador.

si la mutación se segregó con la enfermedad en la familia. En algunos casos, es posible determinar si la variante es patógena o accidental, pero en otros casos puede que aún sea imposible asignar la causalidad con un 100% de confianza.

Los **resultados falsos negativos** reflejan la incapacidad de detectar una mutación en una persona afectada. Esto se produce sobre todo en las enfermedades donde la heterogeneidad genética (**heterogeneidad alélica** [distintas mutaciones se producen en un gen causal] o del **locus** génico [>1 gen puede producir una enfermedad]) es la norma. Es difícil detectar todas las mutaciones posibles en el seno de un gen, puesto que estas pueden variar tanto en localización dentro del gen como en el tipo de mutación. La secuenciación directa puede pasar por alto las delecciones o reorganizaciones de los genes (es decir, variantes estructurales), y las mutaciones pueden encontrarse en secuencias no codificantes, como intrones o en el promotor; una prueba negativa de ADN no excluye necesariamente un diagnóstico.

La **utilidad clínica** es el grado en el que los resultados de una prueba guían el tratamiento clínico. Para las pruebas genéticas, la utilidad clínica consiste en establecer un diagnóstico que obvie la necesidad de una investigación adicional o que guíe la vigilancia o el tratamiento. Los resultados de las pruebas también pueden utilizarse como base para el consejo genético. Existen algunas enfermedades en las que es posible realizar pruebas genéticas, pero en las que su resultado no añade nada a la valoración clínica. Si el diagnóstico y las implicaciones genéticas ya están claras puede que no sea necesario continuar las pruebas genéticas.

PRUEBAS PREDICTIVAS

Las pruebas genéticas predictivas consisten en la realización de pruebas en una persona que esté en situación de riesgo de desarrollar una enfermedad genética (**presintomática**), por lo general basándose en los antecedentes familiares, aunque no manifieste signos ni síntomas. Esto suele realizarse en enfermedades que muestran una penetrancia dependiente de la edad; la probabilidad de manifestar signos y síntomas se incrementa con la edad, como en el cáncer o en la enfermedad de Huntington.

Hay que tener una precaución especial con las pruebas predictivas, porque la presencia de una mutación génica no significa necesariamente que se desarrolle la enfermedad. Muchas de las enfermedades con penetrancia dependiente de la edad presentan una *penetrancia incompleta*. Una persona que herede una mutación puede que nunca desarrolle signos de la enfermedad. Han surgido preocupaciones porque una prueba de ADN positiva puede provocar la estigmatización de una persona y tal vez no proporcione información que oriente el tratamiento médico. La estigmatización podría causar estrés psicológico, pero también discriminación, consistente en la negación de seguros de salud, de vida o de discapacidad, o bien de un empleo (v. cap. 95).

Suele aceptarse que las pruebas genéticas predictivas deberían realizarse en los niños solo si los resultados beneficiasen a su tratamiento médico. De lo contrario, la prueba debería diferirse hasta que el niño haya crecido y sea capaz de comprender los riesgos y beneficios de la prueba y pueda conceder su consentimiento informado. Cada estado y cada país ofrecen grados variables de protección contra la discriminación basada en las pruebas genéticas. En Estados Unidos, la aprobación de la ley GINA (**Genetic Information Nondiscrimination Act**) en 2008 supuso un hito crucial en la prevención de la discriminación genética. Se trata de una ley federal que prohíbe la discriminación en la cobertura sanitaria o en el trabajo basada en la información genética; no protege contra la denegación de los seguros de vida.

PRUEBAS DE PREDISPOSICIÓN

Es de esperar que pueda disponerse de pruebas genéticas que predecirán el riesgo de enfermedad. Las enfermedades comunes tienen una etiología multifactorial; muchos genes distintos pueden contribuir al riesgo de cualquier enfermedad específica (v. cap. 99). La mayoría de las variantes genéticas en las que se ha encontrado una correlación con el riesgo de una enfermedad común añaden pequeños incrementos de riesgo relativo, que probablemente en la mayoría de los casos sea demasiado pequeño para orientar el tratamiento. Sin embargo, es posible que a medida que se descubran más genes que contribuyen a las enfermedades comunes se pongan de manifiesto ejemplos de variantes que confieren niveles más significativos de riesgo. También es posible que, si se analizan varios genes juntos, se obtenga más información sobre el riesgo de lo que cualquier variante de un gen individual ofrecería. Los fundamentos de las pruebas de predisposición consisten en que los resultados llevarían a estrategias orientadas a la reducción del riesgo como parte de una *estrategia personalizada* para el mantenimiento de la asistencia sanitaria. Esto podría incluir la evitación de las exposiciones ambientales que incrementarían el riesgo de enfermedad (tabaquismo y deficiencia de α_1 -antitripsina), la vigilancia médica (cáncer de mama familiar y mamografía) o, en algunos casos, un tratamiento farmacológico (estatinas e hipercolesterolemia). La utilidad de las pruebas de predisposición deberá valorarse de forma crítica mediante estudios pronósticos a medida que se desarrollen estas pruebas.

PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS

Los polimorfismos de los genes del metabolismo de fármacos pueden dar lugar a patrones característicos de absorción, metabolismo, excreción o eficacia de fármacos (v. caps. 72 y 99). El conocimiento de los genotipos individuales orientará el tratamiento farmacológico, lo que permitirá personalizar la elección del fármaco y la posología para evitar la toxicidad y ofrecer una respuesta terapéutica. Un ejemplo son las pruebas para detectar los polimorfismos en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) para evaluar la susceptibilidad de una toxicidad potencialmente mayor al tratamiento con el antimetabolito metotrexato en la terapia de la leucemia linfoblástica aguda.

94.1 Consejo genético

Brendan Lee y Pilar L. Magoulas

| Tabla 94.3 | Indicaciones de consejo genético |
|--|--|
| Edad paterna avanzada | Examen de la madre en el primer trimestre |
| • Edad materna ≥ 35 años | • Prueba de detección materna triple o cuádruple o variante de esta prueba |
| • Edad paterna ≥ 40 años | • Ecografía fetal |
| Hijo previo o antecedentes familiares de: | Pruebas prenatales no invasivas (NIPT) |
| • Anomalía congénita | • Cariotipo fetal |
| • Dismorfología | Detección de heterocigotos basada en el riesgo étnico |
| • Discapacidad intelectual | • Anemia drepanocítica |
| • Defecto congénito aislado | • Enfermedades de Tay-Sachs, Canavan y Gaucher |
| • Trastorno metabólico | • Talasemias |
| • Anomalía cromosómica | Paneles de cribado de sopores universales |
| • Trastorno de un solo gen | Seguimiento de pruebas genéticas neonatales anormales |
| Enfermedad genética de inicio en adultos (pruebas presintomáticas) | Antes de la secuenciación del genoma o exoma completo |
| • Cáncer | Antes de la prueba genética previa a la implantación |
| • Enfermedad de Huntington | • Suero materno α -fetoproteína |
| Farmacogenómica | |
| Consanguinidad | |
| Exposición teratogénica (ocupacional, abuso) | |
| Abortos repetidos o infertilidad | |
| Anomalías en la evaluación del embarazo | |
| • | |

servir como miembros de equipos médicos en muchas especialidades diferentes. Es de esperar que quien ofrece el consejo presente la información de un modo neutro y no directivo, y que ofrezca recursos de apoyo psicosocial a la persona o familia para afrontar las decisiones que deben adoptarse.

El consejo genético ha evolucionado a partir de un modelo de atención que se desarrolló en el contexto del diagnóstico prenatal y la pediatría hacia un enfoque multidisciplinario de la medicina que tenga en cuenta todos los aspectos de la atención sanitaria (v. tabla 94.3). En el ámbito prenatal, una indicación común para la asesoría genética es evaluar el riesgo de ocurrencia o recurrencia de tener un hijo con una afección genética y discutir las opciones de manejo o tratamiento que podrían estar disponibles antes, durante o después del embarazo, como el diagnóstico genético preimplantacional, el diagnóstico prenatal o la intervención fetal, y el manejo perinatal. En pediatría y genética de adultos, los objetivos de la asesoría genética son ayudar a establecer un diagnóstico en un individuo, brindar atención longitudinal y apoyo psicosocial a la familia, y discutir la base genética y la herencia de la afección en lo que se refiere a los miembros de la familia inmediatos y distantes.

El papel del asesoramiento genético se ha expandido, particularmente con los avances en la comprensión de la genética de las terapias de enfermedades raras y comunes de inicio en la edad adulta. En el primer contexto, la asesoría genética tiene un papel importante en la evaluación del riesgo de cáncer, especialmente de mama, ovario o colon, para el cual existen modelos de riesgo bien definidos y pruebas genéticas disponibles para evaluar el riesgo para un individuo. En este último, el asesor genético puede discutir los desarrollos en la terapéutica de las enfermedades raras y hacer las referencias apropiadas para las terapias médicas.

COMUNICACIÓN CON LAS FAMILIAS

El tipo de información que se proporciona a una familia depende de la urgencia de la situación, de la necesidad de tomar decisiones y de la necesidad de recopilar información adicional. Existen cuatro situaciones en las que el consejo genético juega particularmente un rol importante en este proceso.

La primera es en el **diagnóstico prenatal** de una anomalía congénita o enfermedad genética. La necesidad de información es imperiosa porque una familia a menudo debe tomar decisiones delicadas sobre el tratamiento y las opciones de manejo, como la intervención fetal o la continuación de un embarazo en el contexto de anomalías fetales. También se deben considerar los riesgos para la madre. El segundo tipo de situación ocurre cuando un niño nace con una **anomalía congénita** que pone en peligro su vida o con una sospecha de **enfermedad genética**. Las decisiones deben tomarse inmediatamente con respecto a la cantidad de apoyo que se debe proporcionar al niño y si se deben intentar algunos tratamientos. La tercera situación surge cuando hay preocupación por una **condición genética** que afectará a una persona más adelante en la vida. Por ejemplo, esto puede ocurrir en un adolescente o adulto joven con antecedentes familiares de un trastorno genético de inicio en el adulto (p. ej., enfermedad de Huntington, cáncer hereditario de mama/ovario), en una persona con una sospecha de

condición genética todavía no diagnosticada, o si una pareja con antecedentes personales o familiares de una condición genética (o un portador) está pensando en tener hijos. En estas situaciones, a menudo es necesario tener varias reuniones con una familia para discutir las posibles opciones de pruebas, detección y manejo. La urgencia no es un problema tan preocupante como asegurarse de que tendrán toda la información y las opciones de las que se disponga. La cuarta situación es el consejo previo a la secuenciación del genoma, donde se ofrece a la familia las opciones de lo que quiere que se les comunique sobre los resultados de las pruebas (hallazgos casuales susceptibles o no de actuación frente a un diagnóstico específico).

CONSEJO GENÉTICO

Proporcionar la información precisa a las familias requiere lo siguiente:

- ◆ Recopilar una historia familiar cuidadosa y elaborar un árbol genealógico que recoja los familiares del paciente (incluidos los abortos espontáneos, abortos, mortinatos y personas fallecidas) con su sexo, edad, etnia y estado de salud, hasta los parientes de tercer grado incluidos.
- ◆ Obtener información de las historias clínicas sobre la persona afectada (en algunos casos también sobre otros familiares).
- ◆ Documentar los antecedentes prenatales, del embarazo y del parto.
- ◆ Revisar la última información médica, de laboratorio y genética disponible respecto a la enfermedad.
- ◆ Realizar una exploración física cuidadosa de la persona afectada (fotografías, determinaciones) y de las personas aparentemente no afectadas de la familia (esto generalmente lo realiza un médico en lugar de un asesor genético).
- ◆ Establecer o confirmar el diagnóstico mediante las pruebas diagnósticas disponibles.
- ◆ Ofrecer a la familia información sobre grupos de ayuda y recursos locales y nacionales.
- ◆ Proporcionar nueva información a la familia a medida que se disponga de ella (es necesario establecer un mecanismo de actualización).

Las sesiones de consejo genético deben englobar la enfermedad específica, conocer el diagnóstico de la enfermedad concreta, su historia natural, los aspectos genéticos de la enfermedad y el riesgo de recidiva, el diagnóstico prenatal y las opciones de reproducción, los tratamientos y la derivación, los grupos de ayuda, así como un consejo no directivo.

Enfermedad o enfermedades específicas

Si se establece y se confirma un diagnóstico específico, esto debería discutirse con la familia y ofrecerle información por escrito. Sin embargo, el diagnóstico a menudo corresponde a un espectro (p. ej., uno de muchos tipos de artrogriposis) o es clínico en lugar de basado en pruebas de laboratorio. En estas situaciones la familia debe comprender los límites de los conocimientos actuales y qué investigaciones adicionales probablemente ofrecerán una información mejor en el futuro.

Conocimiento del diagnóstico de la enfermedad concreta

Aunque no siempre es posible establecer un diagnóstico exacto, lograr la mayor precisión posible es esencial. Las estimaciones del riesgo de recurrencia para varios familiares dependen de un diagnóstico preciso, que considera la probabilidad de que un hallazgo particular sea aislado, asociado con un síndrome, o no sindrómico (p. ej., labio leporino y paladar hendido aislado). Cuando no puede establecerse este (como sucede con muchos casos de anomalías congénitas múltiples), deberían discutirse los diversos diagnósticos diferenciales con la familia y ofrecer una información empírica. Si están disponibles, las pruebas diagnósticas específicas deberían comentarse. A menudo, los riesgos empíricos de recurrencia pueden ofrecerse incluso sin un diagnóstico específico basado en pruebas de laboratorio. De forma simultánea, incluso las pruebas de laboratorio negativas pueden modificar aún más este riesgo.

Historia natural de la enfermedad

Es fundamental comentar la historia natural de la enfermedad genética concreta en la familia. Las personas afectadas y sus familias tendrán preguntas sobre el pronóstico y el posible manejo o tratamiento que pueden responderse solo si se conoce la historia natural. Si existen otros posibles diagnósticos diferenciales también debe discutirse su historia natural. Si la enfermedad se asocia a un espectro de pronósticos clínicos o complicaciones, se deben comentar los diferentes escenarios y la variabilidad de la enfermedad, así como el tratamiento y la derivación al especialista apropiado.

Aspectos genéticos de la enfermedad y riesgo de recurrencia

Esta información es relevante para la familia porque todos sus miembros deben ser informados de sus opciones reproductivas. La base genética del trastorno

puede explicarse con ayudas visuales (p. ej., imágenes de cromosomas y patrones de herencia). Se debe proporcionar una estimación precisa de los riesgos de incidencia y recurrencia para distintos miembros de la familia, incluidas las personas no afectadas. Si no puede establecerse un diagnóstico definitivo es necesario utilizar riesgos de recurrencia empíricos. El consejo genético debería ofrecer a las personas la información necesaria para comprender las distintas opciones y dejar a los pacientes que tomen sus propias decisiones informadas sobre el embarazo, la adopción, la inseminación artificial, el diagnóstico prenatal, la detección selectiva, la detección de portadores y la interrupción del embarazo. Puede ser necesario realizar más de una sesión de consejo genético.

Diagnóstico prenatal y prevención

Se dispone de muchos métodos distintos de diagnóstico prenatal, que dependen del trastorno genético específico (v. cap. 115). El uso de la ecografía permite el screening prenatal de anomalías anatómicas como las cardiopatías congénitas. La amniocentesis y la toma de muestras de vellosidades corionínicas se utilizan para obtener tejido fetal destinado al análisis de anomalías cromosómicas, trastornos bioquímicos y estudios de ADN. El muestreo de sangre materna o de suero se utiliza para algunos tipos de cribado, incluyendo el cribado prenatal no invasivo mediante el análisis directo de fragmentos de ADN fetal encontrados en la sangre materna. Su uso se ha generalizado para el cribado de afecciones como la trisomía 21. Además, esta fuente de ADN fetal libre de células también se ha utilizado clínicamente para la secuenciación del ADN para las condiciones de novo dominantes en el feto que pueden ocurrir con mayor frecuencia con el aumento de la edad paterna. En el ámbito de la investigación, las células fetales intactas también se pueden recuperar de la sangre materna (aunque todavía no están disponibles en comparación con el ADN fetal libre) para su análisis, y esto puede ofrecer potencialmente pruebas de mayor resolución, incluidas las pruebas del exoma completo o del genoma completo. Es importante destacar que las pruebas actuales de ADN fetal de la sangre materna deben considerarse pruebas de detección, y las pruebas invasivas como la amniocentesis o el muestreo de las vellosidades corionínicas deben considerarse pruebas diagnósticas confirmatorias.

Tratamientos y derivación

Varias enfermedades genéticas requieren el cuidado de múltiples especialistas. Muchas condiciones genéticas ahora tienen pautas de diagnóstico y manejo para ayudar en el tratamiento y manejo de estos pacientes complejos. La prevención de complicaciones conocidas es una prioridad, por lo que es esencial un seguimiento cercano con los especialistas necesarios que participan en el cuidado del niño para identificar cualquier problema potencialmente preocupante en una etapa temprana. El ajuste psicológico de la familia también puede requerir una intervención específica. Algunos retos pueden involucrar cuándo discutir el diagnóstico de una enfermedad crónica con el paciente, sus hermanos y otros miembros de la familia o amigos. La decisión de hacerlo siempre debe involucrar a los padres y una evaluación de la madurez y capacidad del niño o adolescente.

Los progenitores suelen dirigir la atención a medicinas alternativas o las terapias no tradicionales después de una búsqueda exhaustiva en internet. Estos tratamientos no tienen que dejarse de lado necesariamente porque el médico y el asesor genético deberían actuar como un recurso básico para ayudar a los progenitores a navegar entre el laberinto de tratamientos no convencionales. En su lugar, los méritos relativos de los tratamientos deberían enmarcarse en el contexto del coste y el beneficio, el fundamento científico, la evidencia de estudios controlados y/o de tipo observacional, el efecto placebo, la seguridad del tratamiento y las lagunas en nuestra base de conocimiento científico.

Grupos de ayuda

Se han constituido numerosos grupos de autoapoyo para proporcionar información y para sufragar la investigación sobre enfermedades genéticas y no genéticas específicas. Una parte significativa del consejo genético consiste en informar sobre estos grupos a los pacientes y en sugerir una persona de contacto para las familias. Muchos grupos han abierto páginas de internet con información muy útil. Con el auge de las redes sociales y su capacidad para conectar a las familias con síndromes raros de todo el mundo, es importante recalcar a las familias que el curso de su enfermedad individual será único.

Seguimiento

Se debería alentar a las familias para continuar haciendo preguntas y para mantenerse informados con las novedades sobre la enfermedad específica. Los nuevos descubrimientos suelen influir en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas específicas. Los grupos de autoapoyo son una fuente adecuada de nueva información.

Consejo no directivo

El consejo genético suele ser no directivo; las opciones sobre la reproducción se dejan a criterio de las familias para que decidan lo que es adecuado para ellas. El papel del consejero (médico, asesor genético, enfermera, genetista médico) consiste en informar en términos comprensibles y subrayar el abanico de las opciones disponibles.

94.2 Tratamiento de las enfermedades genéticas

Brendan Lee y Nicola Brunetti-Pierri

Las enfermedades genéticas suelen ser de tipo crónico; pocas son susceptibles de tratamientos curativos, aunque ha habido un aumento rápido de los mismos en los últimos años. Sin embargo, se dispone de muchas opciones terapéuticas. Todas las personas/familias deberían recibir información sobre la enfermedad, consejo genético, orientación anticipativa y un seguimiento médico adecuado. Se dispone de tratamiento quirúrgico para muchas enfermedades que se asocian a anomalías congénitas o a predisposición a tumores.

Entre los recursos disponibles pueden citarse la National Organization of Rare Disorders (www.rarediseases.org), Genetic Alliance (www.geneticalliance.org), National Library of Medicine (www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html) y un gran número de páginas de internet sobre enfermedades específicas. Un listado actualizado de ensayos clínicos financiados con fondos federales y privados, incluidos muchos para las enfermedades genéticas, está disponible en la página de internet www.clinicaltrials.gov.

Los tratamientos médicos específicos para los trastornos genéticos pueden clasificarse en tratamientos fisiológicos y tratamientos sustitutivos. Otro enfoque corrige los errores de plegado de las proteínas inducidos por mutaciones mediante el uso de pequeñas moléculas que se unen específicamente a las proteínas mutantes, estabilizando su conformación, previniendo así la degradación temprana y permitiendo el tráfico celular y la localización adecuados. Esta estrategia ha encontrado aplicaciones exitosas para el tratamiento de la fibrosis quística causada por mutaciones específicas de *CFTR*, incluyendo el F508del (v. cap. 432).

TRATAMIENTOS FISIOLÓGICOS

Los tratamientos fisiológicos intentan mejorar el fenotipo de una enfermedad genética mediante la modificación de la fisiología de la persona afectada. El propio defecto subyacente no se altera por el tratamiento. Los tratamientos fisiológicos se emplean en los **errores innatos del metabolismo** (v. cap. 102). Consisten, entre otros, en las modificaciones de la dieta como la evitación de la fenilalanina en las personas con fenilcetonuria; suplementación con coenzimas para algunos pacientes con acidemia metilmalónica y enfermedades mitocondriales; estimulación de vías alternativas para excretar amoníaco en los pacientes con trastornos del ciclo de la urea; fototerapia para aumentar la excreción de bilirrubina no conjugada neurotóxica en el síndrome de Crigler-Najjar; tratamiento con bifosfonatos para los que tienen osteogénesis imperfecta con el fin de reducir las fracturas óseas; y evitar el consumo de cigarrillos en las personas con déficit de α_1 -antitripsina o alimentos y medicamentos específicos por personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o porfiria aguda intermitente. Los tratamientos fisiológicos pueden ser muy eficaces, pero suele ser necesario mantenerlos de por vida puesto que no afectan al trastorno genético subyacente. Muchos de estos tratamientos son más eficaces cuando se inician a una edad temprana, antes de que se haya producido un daño irreversible, lo que constituye el fundamento de la detección selectiva neonatal para los errores innatos del metabolismo.

Muchos tratamientos fisiológicos utilizan fármacos de pequeña molécula (p. ej., para eliminar el amoníaco en pacientes con trastornos del ciclo de la urea). Los **tratamientos farmacológicos** se destinan directamente a una vía celular defectuosa que se ve alterada por un producto génico anómalo o defectivo. Sin embargo, existen relativamente pocos tratamientos de este tipo. Un ejemplo es la inhibición de una reacción enzimática que se encuentre por encima de la enzima defectuosa, para prevenir la acumulación de metabolitos tóxicos, como la nitisinona (NTBC) para el tratamiento de la tirosinemia tipo I. Un enfoque similar es la reducción parcial de la síntesis del sustrato de la enzima mutante o de sus precursores en los trastornos por almacenamiento lisosómico (v. cap. 104.4).

TRATAMIENTOS SUSTITUTIVOS

Los tratamientos sustitutivos consisten en la reposición de un metabolito, una enzima, un órgano o incluso un gen específico ausente.

Reposición enzimática

La **terapia de reposición enzimática** es un componente del tratamiento de la fibrosis quística para controlar la malabsorción intestinal. Las enzimas pancreáticas se administran fácilmente por vía oral puesto que deben llegar al tubo digestivo. La asfotasa alfa (fosfatasa alcalina recombinante unida a una fracción constante de IgG1 que aumenta su afinidad por el hueso) está disponible para el tratamiento intravenoso de la hipofosfatosis, un trastorno esquelético causado por la deficiencia de la fosfatasa alcalina.

Las estrategias de reposición enzimática son eficaces para muchas enfermedades por depósito lisosómico. Las enzimas actúan sobre el lisosoma mediante la modificación con manosa-6-fosfato, que se une a un receptor específico. Este receptor también está presente en la superficie celular, de modo que las enzimas lisosómicas con residuos manosa-6-fosfato expuestos pueden infundirse en la sangre, de donde pasan a las células y se transportan a los lisosomas. Se dispone de tratamientos sustitutivos enzimáticos para las enfermedades de Gaucher y de Fabry, algunas mucopolisacaridosis (MPS I, II, IVA, VI), deficiencia de lipasa ácida y enfermedad de Pompe, y se están realizando pruebas para la MPS IIIA, MPS VII, leucodistrofia metacromática, α -mannosidosis, enfermedad de Niemann-Pick tipo B, y lipofuscinosis ceroide neuronal, infantil tardía (CLN2). Otros ejemplos incluyen la terapia de reemplazo de enzimas para la hipofosfatosis.

Una complicación de esta terapia es la respuesta de anticuerpos contra la enzima recombinante infundida. La magnitud de esta respuesta no siempre es predecible y varía dependiendo del preparado enzimático y de la enfermedad. En la mayoría de los casos la respuesta de anticuerpos del paciente no afecta a la eficacia del tratamiento (p. ej., enfermedad de Gaucher), pero en otras situaciones puede ser un obstáculo significativo (p. ej., en la enfermedad de Pompe y fenilcetonuria).

Trasplante

El **trasplante de células y órganos** es una estrategia potencialmente eficaz para sustituir un gen defectivo. Además de realizar el trasplante para sustituir los tejidos dañados, el trasplante de células progenitoras, hepático o de médula ósea también se emplea en varias enfermedades, sobre todo en errores innatos del metabolismo, y trastornos hematológicos o inmunitarios. Un trasplante con éxito es esencialmente curativo, aunque puede conllevar riesgos y efectos secundarios significativos (v. caps. 161-165). Los trasplantes celular y de tejidos son eficaces en muchos contextos clínicos, pero siempre hay morbilidad a corto plazo, a menudo asociada con cualquiera de los regímenes quirúrgicos (hígado) o preparatorios (médula ósea), y morbilidad a largo plazo relacionada con la inmunosupresión crónica y el fracaso del injerto. El trasplante de médula ósea es el mejor ejemplo de la terapia con células progenitoras, pero muchos esfuerzos se centran en identificar, caracterizar, expandir y emplear otras células progenitoras de tejidos para terapias regenerativas.

Por otra parte, la investigación se ha centrado en la sustitución de un gen defectivo (**terapia génica**). En teoría, si es posible dirigirse al tejido específico que tiene una deficiencia en el gen o producto génico, esto puede ofrecer un medio menos invasivo de lograr la curación de una enfermedad genética. En última instancia, la terapia génica depende de la interacción única entre la fisiopatología de la enfermedad, que es específica para el paciente, y el vehículo de transporte del gen.

Los vehículos de transferencia génica incluyen vectores virales y no virales administrados a través de enfoques ex vivo o in vivo. En los abordajes ex vivo se extraen las células del paciente y después de la corrección genética se infunden en el paciente. Un ejemplo de esto es la terapia celular CAR-T aprobada por la FDA para el linfoma no Hodgkin. En los enfoques in vivo, el vector de la terapia génica se inyecta directamente en el cuerpo mediante inyecciones sistémicas (p. ej., intravenosas) o localizadas (p. ej., intramusculares, intracerebrales, intraoculares). La mayoría de los ensayos clínicos en humanos han utilizado vectores virales debido a su eficacia en la transducción de tejidos. En algunas enfermedades, como la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X y la deficiencia de adenosina deaminasa, la enfermedad granulomatosa crónica y el síndrome de Wiskott-Aldrich, la terapia génica clínica es una opción viable y eficaz (v. cap. 152.1). La transferencia de genes ex vivo de células madre hematopoyéticas puede considerarse actualmente tan efectiva como el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas en pacientes presintomáticos con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X y leucodistrofia metacromática. La terapia génica in vivo también es prometedora para la amaurosis congénita de Leber por vía intraocular, la deficiencia de lipoproteína lipasa por inyecciones intramusculares y la hemofilia B por inyección intravenosa sistémica. La FDA aprobó recientemente en Estados Unidos la primera terapia génica humana in vivo para el tratamiento de una forma específica de retinitis pigmentosa con deficiencia de RPE65 mediante la expresión mediada por el virus adenoasociado (AAV) del gen RPE65 normal a través de una inyección intraretinal.

La **edición de genes** con corrección directa de una mutación patológica es un posible enfoque de la terapia genética. La CRISPR/Cas9 (agrupaciones de repeticiones palindrómicas cortas y espaciadas regularmente/Sistema asociado a la CRISPR) es un mecanismo que permite la modificación genética permanente de genes en las células. Los genes CRISPR son secuencias de ADN bacteriano que se utilizan como mecanismo de defensa para destruir el ADN de infecciones virales. Combinado con las proteínas relacionadas de Cas nucleasa, el ARN o ADN extraño es reconocido, extirpado y digerido. En la edición de genes, un complejo de la enzima nucleasa y una secuencia complementaria de ARN reconocen la secuencia base en el gen mutado. Una vez ligada a la secuencia objetivo, la nucleasa estimula ambas hebras e inserta la secuencia corregida (no mutada). El sistema CRISPR ha corregido el defecto genético en un modelo de ratón de distrofia muscular Duchenne y ha reducido la carga tumoral en células de cáncer de próstata humanas explantadas en ratones. Las células T editadas por CRISPR pueden modificarse para atacar y destruir las células tumorales. CRISPR/Cas9 se ha empleado para corregir la mutación en *MYBPC3* (cardiomiopatía hipertrófica) en un modelo experimental de embrión humano. Se están llevando a cabo ahora ensayos clínicos que aplican este enfoque en el tejido somático. Actualmente, no se han aprobado estudios de edición de genes embrionarios y/o de línea germinal en humanos.

La prevención de las enfermedades genéticas se ha logrado mediante el **diagnóstico genético previo a la implantación**. Este procedimiento requiere la fertilización in vitro y pruebas genéticas de células de un solo embrión de la mutación de las familias conocidas y se realiza con amplificación por PCR del gen afectado. Para evitar enfermedades recurrentes, solo se utilizan los embriones no afectados para la implantación.

Además, las mutaciones del ADN mitocondrial pueden evitarse mediante el uso de **terapias de reemplazo mitocondrial**. En una técnica, el ADN nuclear de la madre portadora de la mutación se extrae del ovocito no fertilizado y se transfiere al ovocito donante mitocondrial no afectado (menos el ADN nuclear de esa célula). En otro enfoque, el pronúCLEO del ovocito fecundado de la madre portadora de la mutación se transfiere al ovocito fecundado de la donante mitocondrial no afectada (menos el pronúCLEO).

Estas diferentes y prometedoras metodologías tienen muchas consideraciones técnicas y éticas que están siendo discutidas por organizaciones médicas, éticas, legales y de formulación de políticas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 95

Implicaciones genéticas en la práctica pediátrica

Daryl A. Scott y Brendan Lee

Desde que se finalizó el Proyecto Genoma Humano, hemos asistido a una expansión sin precedentes en nuestra comprensión de las influencias que las variaciones de la secuencia genómica y los cambios epigenéticos (no basados en la secuencia) que afectan a la expresión génica tienen sobre la salud del ser humano. Esta época también ha sido testigo del desarrollo e implementación de nuevas pruebas clínicas que han facilitado a los médicos detectar tales cambios. Además, se ha asistido a un aumento espectacular de la disponibilidad de información sobre los aspectos genéticos de los trastornos pediátricos, en especial en internet (tabla 95.1).

RELEVANCIA DE LOS TRASTORNOS GENÉTICOS EN LA INFANCIA

Los problemas médicos asociados con enfermedades genéticas pueden presentarse a cualquier edad. Los más evidentes y graves suelen manifestarse en la infancia. Se estima que 53/1.000 niños y adultos jóvenes tendrán enfermedades con un componente genético significativo. Si se incluyen las anomalías congénitas la tasa aumenta a 79/1.000. En 1978, se estimó que alrededor de la mitad de los ingresos en hospitales pediátricos se debió a enfermedades genéticas. En 1996, debido a los cambios en la provisión de la asistencia sanitaria y a la mayor comprensión de la base genética de muchas enfermedades, este porcentaje aumentó al 71% en un gran hospital pediátrico estadounidense, y el 96% de los trastornos crónicos causantes de hospitalización tenían un componente genético evidente o estaban influidos

por susceptibilidad genética. Las categorías principales de los trastornos genéticos son las enfermedades monogénicas, genómicas, cromosómicas y multifactoriales.

De forma individual, cada **enfermedad monogénica** es infrecuente, pero colectivamente representan una contribución significativa a la patología pediátrica. El signo distintivo de una enfermedad monogénica es que el fenotipo está determinado en su inmensa mayoría por cambios que afectan a un único gen. Los fenotipos asociados con los trastornos monogénicos pueden variar entre los distintos pacientes dependiendo de la gravedad del cambio que afecta al gen y de modificaciones adicionales causadas por factores genéticos, ambientales y estocásticos. Esta característica de la enfermedad genética se denomina **expresividad variable**. Algunos trastornos monogénicos comunes son la anemia drepanocítica y la fibrosis quística. Algunos síndromes y enfermedades identificables pueden ser causados por más de un gen (por ejemplo, el síndrome de Noonan por *RAF1*, *NF1*, *NRAS*, *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *KRAS*, *BRAF*, *SOC2*, *LZTR1* y *RIT1*). Además, las mutaciones que afectan a un solo gen pueden producir fenotipos diferentes (por ejemplo, síndrome de *SCN5A* y Brugada, síndrome de QT largo 3, miocardiopatía dilatada, fibrilación auricular familiar y síndrome del seno enfermo congénito).

Los trastornos monogénicos tienden a producirse cuando los cambios en un gen tienen un efecto profundo sobre la cantidad del producto génico sintetizado (demasiado o demasiado poco) o sobre la función del producto génico (una pérdida de función o una ganancia perjudicial de función). Los trastornos monogénicos pueden producirse por cambios secuenciales de novo que no están presentes en los progenitores no afectados del individuo afectado o pueden deberse a cambios hereditarios. Cuando se sabe que un trastorno monogénico está causado por cambios en un único gen o en un pequeño número de genes individuales, la búsqueda de los cambios perjudiciales se realiza en la mayoría de los casos mediante la secuenciación directa de ese gen y, en ocasiones, con la búsqueda de pequeñas delecciones y/o duplicaciones. Cuando múltiples genes pueden causar un trastorno en particular, en ocasiones es más eficaz y coste-efectivo buscar un gran número de genes causantes de la enfermedad utilizando un panel específico de la enfermedad que use tecnología de secuenciación de última generación, en lugar de buscar los genes de forma individual. Cuando no se dispone de estos paneles, o cuando el diagnóstico es dudoso, los médicos pueden optar por la búsqueda de las regiones codificantes de proteínas de todos los genes mediante **secuenciación del exoma completo (SEC)** basándose en los datos clínicos. De hecho, en muchos casos, la SEC es más barata que la secuenciación de múltiples genes individuales. En el futuro, la secuenciación del genoma completo (en la que se secuencia todo el genoma de un individuo) puede que se convierta en una opción clínica válida a medida que el coste de estas pruebas disminuya y nuestra capacidad de interpretar las consecuencias clínicas de los miles de cambios que se identifican en estas pruebas mejore (v. cap. 94).

El riesgo de tener un hijo con un trastorno monogénico específico varía según las distintas poblaciones. En algunos casos esto se debe al **efecto fundador**, en el que una mutación específica que afecta a un gen causante de una enfermedad se vuelve relativamente frecuente en una población derivada de un pequeño número de fundadores. Esta alta frecuencia se mantiene cuando existe un intercambio genético relativamente escaso con personas ajenas a la población debido a barreras sociales, religiosas o físicas. Esto es lo que sucede con la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos asquenazies y en la población canadiense francófona. Otras mutaciones pueden deberse a una **selección positiva** del estado de portador heterocigoto. En este caso, los individuos que tienen una sola copia de una mutación genética (**heterocigotos**) tienen una ventaja de supervivencia sobre los no portadores. Esto puede producirse incluso cuando los individuos que heredan 2 copias del cambio (**homocigotos**) tienen problemas médicos graves. Este tipo de selección positiva es evidente en individuos de África subsahariana que son portadores de una sola copia de la mutación de la hemoglobina que confiere una resistencia relativa al paludismo, pero que causa anemia drepanocítica en homocigotos.

Los **trastornos genómicos** son un grupo de enfermedades causadas por alteraciones del genoma, como delecciones (pérdida del número de copias), **duplicaciones** (ganancia del número de copias), **inversiones** (alteración de la orientación de una región genómica) y **reordenamientos cromosómicos** (alteración de la localización de una región genómica). Los **trastornos génicos contiguos** se deben a cambios que afectan a 2 o más genes que contribuyen al fenotipo clínico y que se localizan próximos entre sí en un cromosoma. El síndrome de DiGeorge, que se debe a delecciones de genes localizados en el cromosoma 22q11, es un ejemplo común. Algunos trastornos genómicos se asocian con fenotipos específicos cuyo patrón puede reconocerse clínicamente. Otros trastornos genómicos no tienen un patrón específico de anomalías, pero pueden causar retraso del desarrollo,

Tabla 95.1

Páginas de internet útiles como referencia en temas genéticos

| RECURSO | DIRECCIÓN DE INTERNET |
|---|---|
| National Center for Biotechnology Information. Referencia general mantenida por la National Library of Medicine | www.ncbi.nlm.nih.gov |
| Online Mendelian Inheritance in Man. Un recurso muy útil para los médicos que contiene información sobre todos los trastornos mendelianos conocidos y >12.000 genes. La información se centra en la relación entre fenotipo y genotipo | www.ncbi.nlm.nih.gov/omim |
| Genetic Testing Registry. Recurso que proporciona información sobre genes individuales, pruebas genéticas, laboratorios clínicos y enfermedades médicas. Este recurso también permite acceder a GeneReviews, una recopilación de revisiones realizadas por expertos sobre diversos trastornos genéticos | www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/ |
| Genetics Home Reference. Recurso que proporciona información fácilmente comprensible sobre los efectos de las variaciones genéticas en la salud del ser humano. | www.ghr.nlm.nih.gov |
| National Human Genome Research Institute. Recurso de información sobre genética humana y aspectos éticos. | www.genome.gov |
| Human Gene Mutation Database. Índice de todas las mutaciones descritas en genes humanos donde se pueden hacer búsquedas, con fenotipos y referencias | www.hgmd.cf.ac.uk |
| DECIPHER. Base de datos diseñada para ayudar a los médicos a determinar las posibles consecuencias de delecciones y duplicaciones cromosómicas | http://decipher.sanger.ac.uk |
| Database of Genomic Variants. Base de datos de alteraciones cromosómicas observadas en controles sanos | http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home |
| Gene Letter. Revista online de genética | www.geneletter.com |
| American Society of Human Genetics | www.ashg.org |
| American College of Medical Genetics | www.acmg.net |

deterioro cognitivo, malformaciones congénitas estructurales, anomalías de los patrones del crecimiento y cambios del aspecto físico. La **hibridación in situ fluorescente (FISH)** puede proporcionar información sobre el número de copias y la localización de una región genómica específica. Los **análisis de detección del número de copias basados en matrices** pueden utilizarse para detectar las delecciones cromosómicas (grandes y pequeñas) y las duplicaciones en todo el genoma, pero no proporcionan información sobre la orientación o localización de las regiones genómicas. Los **análisis cromosómicos (cariotipado)** pueden detectar delecciones y duplicaciones cromosómicas relativamente grandes y también pueden ser útiles para identificar inversiones y reordenamientos cromosómicos, incluso cuando son cambios neutros respecto al número de copias que no provocan una delección o duplicación de material genómico.

Las delecciones, duplicaciones y reordenamientos cromosómicos que afectan a cromosomas completos, o a grandes porciones de un cromosoma, suelen denominarse típicamente **trastornos cromosómicos**. Uno de los trastornos cromosómicos más habituales es el síndrome de Down, que se asocia en la mayoría de los casos con una copia adicional (**trisomía**) de un cromosoma 21 completo. Cuando falta todo o una parte de un cromosoma, el trastorno se denomina **monosomía**. Las translocaciones son un tipo de reordenamiento cromosómico, en el que una región genómica de un cromosoma se transfiere a una localización diferente en el mismo cromosoma o en un cromosoma no homólogo. Las translocaciones pueden ser equilibradas, lo que significa que no se ha perdido ni ganado material genético, o pueden ser desequilibradas, cuando se ha delecionado o duplicado parte del material genético.

En algunos casos, solo una porción de las células que constituyen el cuerpo de una persona están afectadas por un solo defecto monogénico, un trastorno genómico o un defecto cromosómico. Esta situación se denomina **mosaismo** e indica que el cuerpo del individuo está constituido por dos o más poblaciones celulares diferentes.

Los trastornos **poligénicos** están causados por los efectos acumulados de cambios o variaciones de más de un gen. Los trastornos **multifactoriales** se deben a los efectos acumulados de cambios o variaciones de múltiples genes y/o a los efectos combinados de factores genéticos y ambientales. La espina bífida y el labio leporino/fisura palatina aislados son malformaciones congénitas comunes que presentan patrones de herencia multifactorial. La herencia multifactorial se observa en muchos trastornos pediátricos frecuentes, como el asma y la diabetes mellitus. Estos rasgos pueden agruparse en las familias, pero no tienen un patrón mendeliano de herencia (v. cap. 97). En estos casos, los cambios genéticos o variaciones que contribuyen a una condición en particular se desconocen en su mayoría y el consejo genético se basa en datos empíricos.

EL PARADIGMA CAMBIANTE DE LA GENÉTICA EN MEDICINA

Cada vez se dispone de un mayor número de análisis genéticos para una amplia variedad de trastornos, tanto infrecuentes como relativamente habituales. Estos análisis suelen utilizarse en pediatría para resolver la incertidumbre sobre la etiología subyacente de los problemas médicos de un niño y proporcionan una base para mejorar el consejo genético y posiblemente para proporcionar un tratamiento específico. Incluso cuando no se dispone de un tratamiento específico, identificar una causa genética puede ayudar a los médicos a proporcionar a los individuos y a las familias una información precisa sobre el pronóstico y el riesgo de recidiva, y suele ayudar a aliviar los sentimientos infundados de culpa y a refrenar la culpa mal dirigida.

En última instancia, las pruebas genéticas llegarán a sustentar una proporción elevada de todas las decisiones médicas y se incorporarán sin fisuras a la asistencia médica rutinaria. Aunque la mayoría de las pruebas genéticas tienen como finalidad actualmente identificar o confirmar un diagnóstico, en el futuro, puede que las pruebas genéticas tengan una aplicación más amplia como método de determinar si un individuo presenta una predisposición a desarrollar una enfermedad particular. Una de las áreas en las que estas pruebas probablemente tengan un impacto significativo es el tratamiento farmacológico individualizado. Se sabe desde hace mucho tiempo que la variación genética de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos justifica las diferencias del efecto terapéutico y la toxicidad de ciertos fármacos. A medida que se identifican los cambios genéticos que subyacen a estas variaciones, se están desarrollando nuevas pruebas genéticas que permitan a los médicos ajustar los tratamientos basándose en las variaciones individuales en el metabolismo de los fármacos, la respuesta a los mismos y la susceptibilidad a la toxicidad (v. cap. 72). Es probable que la expansión de estas pruebas dependa, al menos en parte, del grado en el que puedan vincularse con estrategias para prevenir la enfermedad o mejorar el pronóstico (v. cap. 94). A medida que se establezcan estos vínculos, entraremos en una nueva era de tratamiento médico personalizado.

Existen programas de cribado de portadores que llevan implantados mucho tiempo con un éxito considerable, como los de la enfermedad de Tay-Sachs y de muchos otros trastornos monogénicos infrecuentes que tienen una alta prevalencia en poblaciones específicas. A las parejas se les suele ofrecer la realización del cribado de diversas enfermedades, en parte basado en sus antecedentes familiares (enfermedad de Tay-Sachs, hemoglobinas, fibrosis quística). En las parejas de riesgo se puede ofrecer la realización de pruebas previas al embarazo o prenatales, que se basan en análisis genéticos dirigidos a detectar mutaciones específicas causantes del trastorno.

Se suele ofrecer la realización de pruebas de cribado prenatal para detectar enfermedades cromosómicas, como la trisomía 13, trisomía 18 y síndrome de Down. Cada vez se detectan más embarazos afectados por estos y otros trastornos genéticos mediante pruebas de cribado no invasivas dirigidas al ADN libre de las células fetales en la sangre materna y por ecografía fetal. Cuando se sospecha la presencia de trastornos genéticos, la biopsia de vellosidades coriónicas a las 10-12 semanas de gestación o la amniocentesis a las 16-18 semanas de gestación puede proporcionar material para el análisis genético. En las parejas con riesgo de tener un defecto genético específico, el **diagnóstico genético preimplantación** puede usarse en ocasiones para seleccionar embriones iniciales no afectados para su implantación como parte de un procedimiento de fecundación in vitro.

Aunque el material genético obtenido en la etapa prenatal se puede utilizar para identificar trastornos monogénicos, trastornos genómicos y anomalías cromosómicas, la información obtenida en cualquier embarazo depende de las pruebas que se solicitan. Es importante que los médicos seleccionen las pruebas prenatales más apropiadas y que las parejas comprendan tanto las limitaciones de estas pruebas como que ningún número determinado de pruebas genéticas puede garantizar el nacimiento de un niño sano.

Aunque no se dispone de tratamientos específicos para la mayoría de los trastornos genéticos, hay algunas excepciones significativas (v. cap. 94). Los **errores congénitos del metabolismo** fueron los primeros trastornos genéticos que se identificaron; muchos pueden tratarse mediante variación de la dieta (v. cap. 102). Estas enfermedades se deben al déficit determinado genéticamente de enzimas específicas, lo que ocasiona la acumulación de substratos tóxicos y/o la deficiencia de productos finales fundamentales.

Los trastornos metabólicos individuales tienden a ser muy infrecuentes, pero su impacto combinado sobre la población pediátrica es considerable. La espectrometría de masas en tandem ha abaratado relativamente el cribado de gran número de estos trastornos en el periodo neonatal. El uso de esta tecnología no solo aumenta drásticamente el número de los trastornos metabólicos identificados en una población, sino que también permite iniciar el tratamiento en un estadio mucho más precoz del desarrollo.

Otra área donde se han realizado progresos en lo referente a las terapias genéticas es el tratamiento de los **trastornos de almacenamiento lisosómico** (v. cap. 104.4). Estas enfermedades metabólicas están causadas por defectos de la función lisosómica. Los lisosomas son orgánulos celulares que contienen enzimas digestivas específicas. Algunos de estos trastornos que se caracterizaban por ser enfermedades rápidamente letales, crónicas o intratables se pueden tratar en la actualidad con enzimas especialmente modificadas que se administran por infusión intravenosa. Estas enzimas después se absorben por las células y se incorporan en los lisosomas. Trastornos como la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Fabry suelen tratarse mediante **reposición enzimática**, y se están desarrollando terapias similares para otras enfermedades lisosómicas.

Los avances terapéuticos se están extendiendo también a otras enfermedades genéticas no metabólicas. Las mejoras en el tratamiento quirúrgico y en la medicina de cuidados intensivos están aumentando la supervivencia de niños con malformaciones congénitas potencialmente mortales como la hernia diafragmática congénita y las malformaciones cardíacas graves. En muchos casos, la esperanza de vida de los niños con enfermedades genéticas debilitantes también está aumentando. Por ejemplo, en la fibrosis quística, las mejoras en la nutrición y el tratamiento de las enfermedades pulmonares crónicas permiten que un porcentaje cada vez mayor de pacientes afectados sobreviva hasta la edad adulta, lo que crea una necesidad de transición de la atención pediátrica a la atención de adultos.

Las terapias de reemplazo genético se han anticipado desde hace mucho tiempo y están comenzando a mostrar algún beneficio (v. cap. 94). Las terapias basadas en células madre también han sido proclamadas como un tratamiento potencial para una serie de trastornos intratables, pero aún no se ha materializado una evidencia clara de que dichas terapias sean efectivas.

ASPECTOS ÉTICOS

Como con toda la asistencia médica, las pruebas, el diagnóstico y el tratamiento genéticos deben realizarse con confidencialidad. No hay nada tan personal como la propia información genética y debe hacerse todo lo posible para evitar cualquier estigma al paciente. Muchas personas temen que los resultados de las pruebas genéticas les supongan a ellos o a sus hijos un riesgo de **discriminación genética**. Este tipo de discriminación se produce cuando las personas son tratadas de forma injusta debido a diferencias en su ADN que sugieren que pueden tener un trastorno genético o que tienen mayor riesgo de desarrollar una determinada enfermedad. En Estados Unidos, la ley GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act) de 2008 protege a las personas de la discriminación genética por parte de aseguradoras sanitarias y empresarios, pero no extiende la protección contra la discriminación por los proveedores de seguros de vida, discapacidad o cuidados crónicos.

Las decisiones sobre las pruebas genéticas deben basarse en una evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos, como en todas las decisiones en medicina. En el contexto pediátrico, estas decisiones pueden ser más difíciles porque los médicos y los progenitores a menudo deben tomarlas en nombre de un niño que no puede participar directamente en las conversaciones sobre las pruebas. Los análisis de diagnóstico molecular suelen usarse para diagnosticar los síndromes malformativos, el retraso cognitivo u otras discapacidades cuando existe un beneficio claro para el niño. En otros casos, como las pruebas genéticas para la susceptibilidad a las enfermedades de inicio en la edad adulta, es adecuado esperar hasta que el niño o adolescente sea lo bastante maduro para sopesar los riesgos potenciales y beneficios, y tomar sus propias decisiones sobre las pruebas genéticas.

Las políticas referentes a los análisis genéticos en niños han sido desarrolladas de forma colaborativa por la American Academy of Pediatrics (AAP) y el American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG; *Pediatrics*; 131 [3]:620-622, 2013). Estas recomendaciones se resumen a continuación:

Recomendaciones generales

1. Las decisiones sobre si se deben ofrecer las pruebas y el cribado genéticos deberían tomarse en función de los mejores intereses del niño.
2. Lo mejor es ofrecer las pruebas genéticas en el contexto del consejo genético, que pueden realizarlo genetistas clínicos, asesores genéticos o cualquier otro profesional sanitario con una formación y experiencia apropiadas. La AAP y el ACMG apoyan la expansión de las oportunidades educativas en genómica y genética humana para estudiantes de medicina, residentes y pediatras de atención primaria en ejercicio.

Pruebas diagnósticas

3. En los niños con síntomas de una enfermedad genética, el fundamento de las pruebas genéticas es similar al de otras evaluaciones diagnósticas médicas. Se debería informar a los progenitores o tutores sobre los riesgos y beneficios de las pruebas, y se debería obtener su permiso. Idealmente, y siempre que sea apropiado, se debería obtener el consentimiento del niño.
4. La realización de análisis farmacogenéticos es aceptable si se efectúa con fines terapéuticos, con el permiso de los progenitores o tutores y, cuando sea apropiado, con el consentimiento del niño. Si el resultado de un análisis farmacogenético conlleva implicaciones que van más allá de la utilización selectiva de fármacos o de la sensibilidad a la dosis, dichas implicaciones más amplias deberían comentarse antes de realizar el análisis.

Cribado neonatal

5. La AAP y el ACMG respaldan que se ofrezca de forma obligatoria el cribado neonatal a todos los niños. Después de informar y asesorar sobre los beneficios sustanciales del cribado neonatal, sus riesgos remotos y los siguientes pasos cuando se obtiene un resultado positivo del cribado, los progenitores deberían tener la posibilidad de rechazar el procedimiento, y un rechazo informado debería respetarse.

Análisis de portadores

6. La AAP y el ACMG no respaldan el análisis de portadores sistemático cuando estas pruebas no proporcionen beneficios para la salud en los niños. La AAP y el ACMG desaconsejan los programas de análisis o de cribado realizados a nivel escolar porque no es probable que el entorno escolar permita una participación voluntaria, un consentimiento reflexivo, privacidad, confidencialidad o un asesoramiento apropiado sobre los resultados de las pruebas.
7. Se debería ofrecer las pruebas genéticas y el cribado a las adolescentes embarazadas o que estén planteándose tener descendencia, según las indicaciones clínicas, y los riesgos y beneficios deberían explicarse con claridad.

Pruebas genéticas predictivas

8. Los progenitores o tutores pueden autorizar la realización de pruebas genéticas predictivas para niños asintomáticos con riesgo de desarrollar enfermedades de inicio en la infancia. Lo ideal es obtener el consentimiento del niño.
9. Las pruebas genéticas predictivas para enfermedades que se inicien en la edad adulta deberían diferirse a menos que una intervención iniciada en la infancia pueda reducir la morbilidad o mortalidad. Se podría realizar una excepción para familias en quienes la incertidumbre diagnóstica causase una carga psicosocial significativa, en particular cuando un adolescente y sus progenitores coincidieran en su interés por las pruebas predictivas.
10. Por motivos éticos y legales, los profesionales sanitarios deberían mostrarse cautelosos a la hora de ofrecer las pruebas genéticas predictivas a menores sin la participación de sus progenitores o tutores, aunque el menor sea maduro. Los resultados de esas pruebas pueden tener

implicaciones médicas, psicológicas y sociales significativas, no solo para el menor, sino también para otros familiares.

Pruebas de histocompatibilidad

- Las pruebas de compatibilidad tisular en los menores de cualquier edad están permitidas para beneficiar a los familiares inmediatos, pero solo deberían realizarse después de una evaluación exhaustiva de las implicaciones psicosociales, emocionales y físicas del menor que vaya a actuar como donante potencial de células progenitoras. Se debería instaurar un defensor del donante u otro mecanismo similar desde el principio para evitar la coerción y para salvaguardar los intereses del niño.

Adopción

- La justificación de la realización de pruebas genéticas de niños en las familias biológicas debería aplicarse a los niños adoptados y a aquellos en espera de adopción. Si un niño tiene un riesgo genético conocido, los futuros progenitores adoptivos deben ser conscientes de esta posibilidad. En casos infrecuentes, la realización de pruebas genéticas predictivas de un riesgo conocido antes de la adopción puede ir a favor de los mayores intereses del niño para asegurar su asignación a una familia capaz y dispuesta a aceptar las posibles dificultades médicas y de desarrollo del niño. Cuando no existen estas indicaciones, las pruebas genéticas no se deben realizar como condición para la adopción.

Revelación de la información

- Cuando se realicen las pruebas genéticas, se debe alentar a los progenitores o tutores a que informen a sus hijos de los resultados de las mismas a una edad apropiada. Se debe advertir a los progenitores o tutores de que, en la mayoría de los casos, cuando un adolescente maduro solicita que se le informe de los resultados de las pruebas, se le deben comunicar.
- Los resultados de las pruebas genéticas de un niño pueden tener implicaciones para los progenitores y otros familiares. Los profesionales sanitarios tienen la obligación de informar a los progenitores y al niño, cuando sea apropiado, sobre estas posibles implicaciones. Los profesionales sanitarios deben alentar a los pacientes y las familias a compartir esta información y ofrecerse a ayudar a explicar los resultados a la familia ampliada o remitirlos para recibir consejo genético.
- Siempre que se realizan pruebas genéticas, pueden descubrirse «por casualidad» paternidades mal atribuidas, el uso de gametos de donante, adopción u otras cuestiones sobre las relaciones familiares, sobre todo cuando se realizan pruebas a múltiples familiares. Este riesgo debería comentarse y se debería instaurar un plan sobre la revelación o no de esta información antes de realizar las pruebas.

Pruebas directas al consumidor

- La AAP y el ACMG desaconsejan encarecidamente el uso de pruebas genéticas directas al consumidor y basadas en kits domiciliarios en niños debido a la falta de supervisión del contenido, precisión e interpretación de las pruebas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 96

El genoma humano

Daryl A. Scott y Brendan Lee

El genoma humano consta de unos 20.000 genes, que codifican la amplia variedad de proteínas presentes en el cuerpo humano. Las células reproductivas o de la línea germinal contienen una copia (N) de este complemento genético y son **haploides**, mientras que las células somáticas (de la línea no germinal) contienen dos copias completas (2N) y son **diploides**. Los genes se organizan en largos segmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) que, durante la división celular, se compactan en estructuras intrincadas junto con proteínas para formar los cromosomas. Cada célula somática tiene 46 cromosomas (22 pares de autosomas, o cromosomas no sexuales, y 1 par de cromosomas sexuales [XY en el varón, XX en la mujer]). Las células germinales (óvulo o espermatozoide) contienen 22 autosomas y 1 cromosoma sexual, lo que suma un total de 23. En la fecundación se recomponen el complemento cromosómico diploide completo de 46 en el embrión.

La mayor parte del material genético está contenido en el núcleo celular. Las mitocondrias (los orgánulos celulares productores de energía) contienen su propio genoma específico. El **cromosoma mitocondrial** consiste

en una porción circular de ADN bicatenario, que contiene 16.568 pares de bases (pb) de ADN y está presente en múltiples copias en cada célula. Las proteínas que se encuentran en la mitocondria se sintetizan en la misma mitocondria (usando la información contenida en el genoma mitocondrial) o se producen fuera de la mitocondria (usando la información contenida en el genoma nuclear) y después, se transportan al orgánulo. El espermatozoide no suele aportar mitocondrias al embrión en desarrollo, por lo que todas las mitocondrias proceden de la madre y la dotación genética mitocondrial de un niño deriva exclusivamente de su madre biológica (v. cap. 106).

FUNDAMENTOS DE GENÉTICA MOLECULAR

El ADN consiste en un par de cadenas de un esqueletoto de monosacárido-fosfato unidas por bases púricas y pirimidínicas para formar una **doble hélice** (fig. 96.1). El monosacárido del ADN es la desoxirribosa. Las pirimidinas son la citosina (C) y la timina (T), mientras que las purinas son la guanina (G) y la adenina (A). Las bases están unidas por puentes de hidrógeno, de modo que la A siempre se empareja con la T y la G con la C. Cada hebra de la doble hélice tiene polaridad, con un fosfato libre en un extremo (5') y un grupo hidroxilo no unido en el monosacárido situado en el otro extremo (3'). Las dos hebras están orientadas con una polaridad opuesta entre sí en la doble hélice.

La replicación del ADN sigue el emparejamiento de bases de la hebra paterna de ADN. Las dos hebras originales se desdoblán mediante la rotura de los puentes de hidrógeno existentes entre los pb. Los nucleótidos libres, consistentes en una base unida a una cadena monosacárido-fosfato, forman nuevos puentes de hidrógeno con sus bases complementarias en la hebra paterna; las enzimas llamadas **ADN polimerasas** crean nuevos enlaces fosfodiéster. La replicación de los cromosomas comienza simultáneamente en múltiples sitios, formando burbujas de replicación que se expanden en ambas direcciones hasta que toda la molécula de ADN (cromosoma) se replica. Los errores en la replicación del ADN, o mutaciones inducidas por mutágenos ambientales, como la radiación o las sustancias químicas, se detectan y pueden corregirse por los sistemas de reparación del ADN.

El principio central de la genética molecular es que la información codificada en el ADN, localizada predominantemente en el núcleo celular, se transcribe en el ácido ribonucleico mensajero (**ARNm**), que luego se transporta al citoplasma, donde se traduce en proteínas. Un gen prototípico consta de una región reguladora, segmentos denominados **exones** que codifican

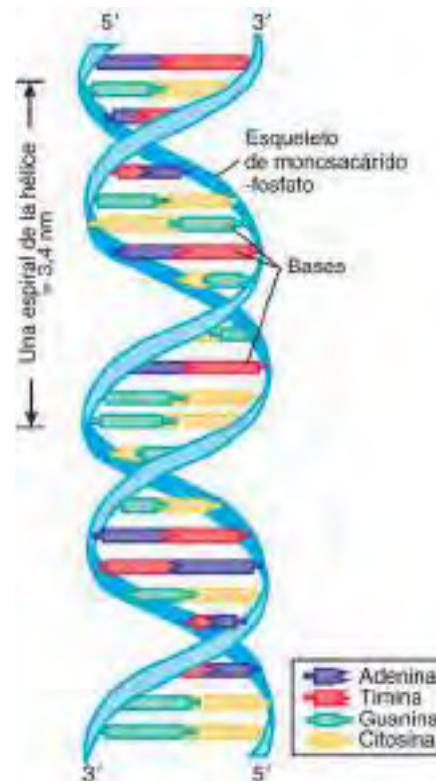


Fig. 96.1 Doble hélice del ADN con el esqueleto de monosacárido-fosfato y las bases nitrogenadas. (De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, et al, editors: *Medical genetics*, ed 2, St. Louis, 1999, Mosby, p 8.)

la secuencia de aminoácidos de una proteína y segmentos interpuestos denominados **intrones** (fig. 96.2).

La transcripción se inicia con la unión de la ácido ribonucleico (ARN) polimerasa a la región promotora 5' al comienzo de la secuencia codificante. Varias proteínas específicas se unen a la región para reprimir o activar la transcripción mediante el despliegue de la cromatina, que es un complejo de ADN y proteínas histónicas. La acción de estas proteínas reguladoras (**factores de transcripción**) es lo que determina en gran medida cuándo un gen se encuentra activado o desactivado. Algunos genes también se activan o desactivan mediante metilación de las bases citosina que están adyacentes a las bases guaninas (bases CpGs [citosina-fosfato-guanina]). La metilación es un ejemplo de cambio **epigenético**, es decir, una modificación que afecta a la expresión génica y posiblemente a las características de una célula u organismo, pero que no implica una variación de la secuencia genética subyacente. La regulación génica es flexible y sensible, de modo que los genes se activan o desactivan durante el desarrollo o en respuesta a condiciones ambientales y estímulos internos y externos.

La transcripción se produce a lo largo de toda la longitud del gen, sintetizando el ARNm en dirección 5' a 3' para formar una transcripción de ARNm cuya secuencia sea complementaria a la de una de las cadenas de ADN. El ARN, al igual que el ADN, es una cadena de monosacárido-fosfato con pirimidinas y purinas. En el ARN, el monosacárido es la ribosa y el uracilo sustituye a la timina que está presente en el ADN. En el extremo 5' del ARN se añade una «capucha» consistente en una molécula de 7-metilguanosina, con un enlace 5'-5', y en la mayoría de los transcritos se añaden de forma enzimática varios cientos de bases adenina en el extremo 3' después de la transcripción.

El **procesamiento** del ARNm tiene lugar en el núcleo y consiste en la escisión de los intrones y el empalme de los exones entre sí. Unas secuencias específicas en el inicio y el final de los intrones marcan los sitios donde la maquinaria de empalme actuará sobre el transcripto. En algunos casos puede

haber patrones con especificidad tisular para el empalme, de modo que el mismo transcripto primario puede producir múltiples proteínas diferentes.

El transcripto procesado se exporta a continuación al citoplasma, donde se une a los ribosomas, que son complejos de ARN **ribosomal (ARNr)** y proteínas. El código genético se lee a continuación en tripletes de bases, de modo que cada triplete corresponde a un aminoácido específico o proporciona una señal que termina la **traducción**. Los codones tripletes son reconocidos por los ARN de transferencia (ARNt) que contienen un anticodón complementario y se unen al aminoácido correspondiente, tras lo que lo llevan al péptido en crecimiento. Los aminoácidos nuevos se unen mediante enzimas al péptido y, cada vez que esto sucede, el ribosoma avanza un paso de un codón triplete a lo largo del ARNm. Al final se alcanza un codón de terminación, punto en el que la traducción finaliza y el péptido se libera. En algunas proteínas puede haber **modificaciones postraduccionales**, como la unión de glucidos (glucosilación); a continuación, la proteína se transporta a su destino intra o extracelular mediante mecanismos de transporte que reconocen distintas porciones del péptido.

Otro mecanismo de regulación genética son los ARNs **no codificantes**, que son ARNs transcritos del ADN pero no traducidos a proteínas. Los ARN no codificantes funcionan como mediadores en el empalme, el procesamiento de los ARN codificantes en el núcleo y la traducción de los ARNm codificantes en los ribosomas. Los papeles de los ARN no codificantes grandes (>200 pb) y de los ARN no codificantes cortos (<200 pb) van más allá de estos procesos e influyen en varias funciones biológicas, como la regulación de la expresión génica. Por ejemplo, los **microARN (miARN)** son una clase de pequeños ARN que controlan la expresión génica en la célula al actuar directamente sobre conjuntos específicos de ARN codificantes mediante unión directa ARN-ARN. Esta interacción ARN-ARN puede dar lugar a la degradación del ARN codificante diana o a la inhibición de la traducción de la proteína especificada por ese ARN codificante. Los miARN, en general, regulan y actúan sobre varios cientos de ARNm.

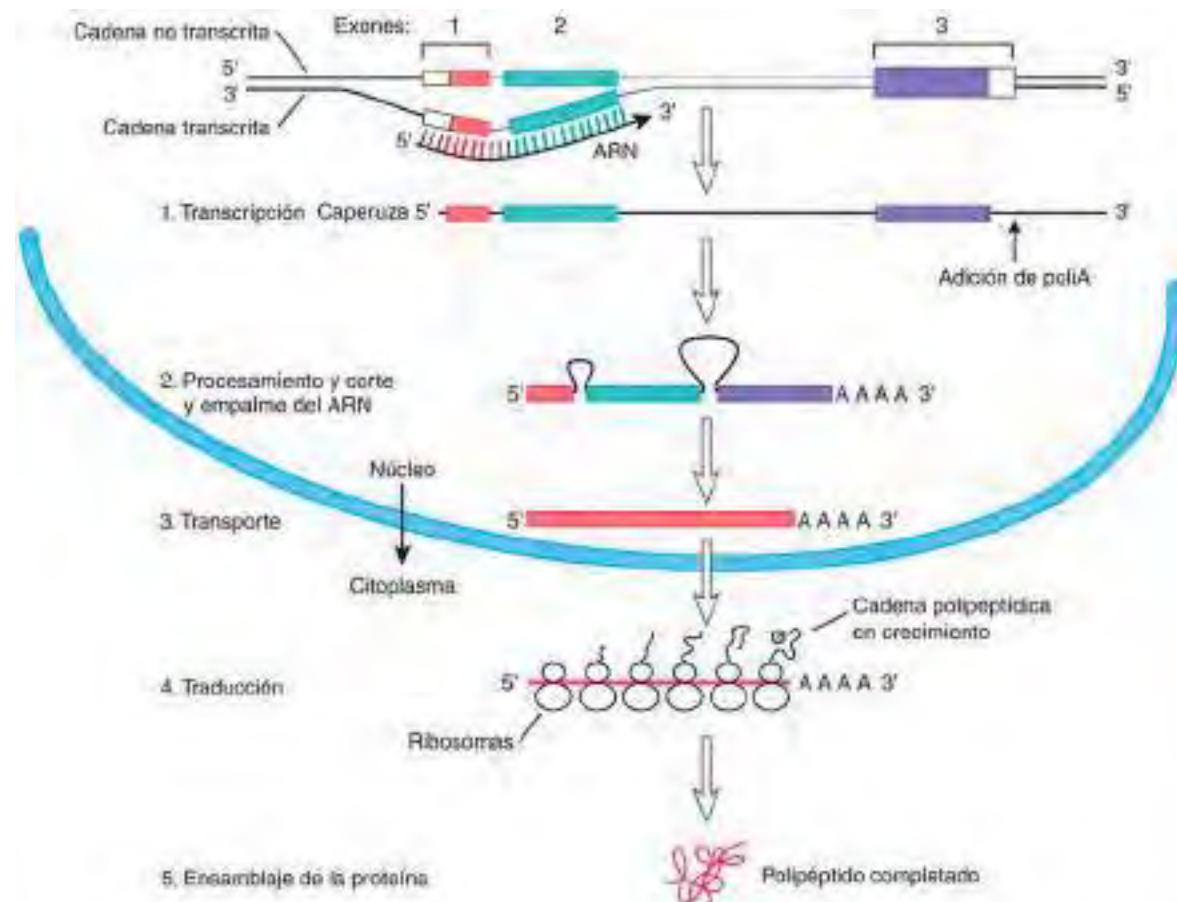


Fig. 96.2 Flujo de información del ADN al ARN y a las proteínas para un gen hipotético con 3 exones y 2 intrones. En los exones, las regiones coloreadas indican las secuencias codificantes. Los pasos son la transcripción, procesamiento y corte y empalme del ARN, transporte del ARN del núcleo al citoplasma, traducción y ensamblaje de proteínas. (De Nussbaum RL, McInnis RR, Willard HF, Hamosh A, editors: Thompson & Thompson genetics in medicine, ed 7, Philadelphia, 2007, Saunders/Elsevier, p 31.)

VARIACIÓN GENÉTICA

El proceso de síntesis proteica a partir de un gen está sujeto a perturbaciones en múltiples niveles debido a alteraciones de la secuencia codificante (fig. 96.3). Los cambios en la región reguladora pueden alterar la expresión génica, como un aumento o disminución de la tasa de transcripción, una incapacidad de activar el gen o una activación del mismo en un momento inadecuado o en las células incorrectas. Los cambios en la secuencia codificante pueden provocar una **sustitución** de un aminoácido por otro (**variante de error o no sinónima**) o dar lugar a un codón de terminación en lugar del codón de un aminoácido. En general, las variantes con falta de sentido o sin sentido son las más comunes (56% de las variantes); las pequeñas dele-

ciones o inserciones representan aproximadamente el 24% de las variantes (tabla 96.1). Algunos cambios de una sola base no afectan al **aminoácido** (**variantes silenciosas, tambaleantes o sinónimas**), porque puede haber varios codones trillizos que correspondan a un solo aminoácido. Las sustituciones de aminoácidos pueden tener un grave efecto sobre la función de la proteína si las propiedades químicas del aminoácido que sustituye son muy distintas a las del habitual, o bien pueden tener un efecto sutil o nulo sobre dicha función, sobre todo si el aminoácido sustituido presenta una similitud química con el original.

Los cambios genéticos también pueden consistir en **inserciones** o **deleciones**. Cuando estas alteraciones afectan a un múltiplo no íntegro de tres



Fig. 96.3 Varios tipos de variantes de secuencias intrágénicas. Las mutaciones del promotor alteran la velocidad de transcripción o la regulación génica. Los cambios de bases en los exones pueden tener varios efectos, como se muestra en la figura. Las variantes en los intrones pueden motivar la inclusión de algunas secuencias intrónicas en el ARNm procesado final o pueden provocar que se elimine algún exón.

Tabla 96.1 Principales clases, grupos y tipos de variantes de secuencia, y sus efectos sobre los productos proteicos

| CLASE | GRUPO | TIPO | EFFECTO SOBRE EL PRODUCTO PROTEICO |
|-------------|---|-------------------------------|---|
| Sustitución | Sinónima | Silente* | Mismo aminoácido |
| | No sinónima | De aminoácido* | Distinto aminoácido; puede afectar a la función o estabilidad de la proteína |
| | | De terminación* | Codón de terminación; pérdida de función o expresión debido a la degradación del ARNm |
| | | Sitio de corte y empalme | Corte y empalme aberrante; salto de exón o retención de intrón |
| | Promotor | Promotor | Alteración de la expresión génica |
| Deleción | Múltiplo de 3 (codón) | | Deleción en marco de lectura de 1 o más aminoácido(s); puede afectar a la función o estabilidad de la proteína |
| | No múltiplo de 3 | Del marco de lectura | Probablemente provoque la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión |
| | Deleción grande | Deleción parcial de un gen | Puede causar la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión |
| | | Deleción del gen completo | Pérdida de expresión |
| Inserción | Múltiplo de 3 (codón) | | Inserción en marco de lectura de 1 o más aminoácido(s); puede afectar a la función o estabilidad de la proteína |
| | No múltiplo de 3 | Del marco de lectura | Probablemente provoque la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión |
| | Inserción grande | Duplicación parcial de un gen | Puede causar la terminación prematura con pérdida de la función o de la expresión |
| | | Duplicación del gen completo | Puede tener un efecto debido al aumento de la dosis génica |
| | Expansión de repetición de trinucleótidos | Mutación dinámica | Alteración de la expresión génica o alteración de la estabilidad o función de la proteína |

*Se ha demostrado que algunas provocan un corte y empalme aberrante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

De Turnpenny P, Ellard S (Editors): *Emery's elements of medical genetics*, ed 14, Philadelphia, 2012, Elsevier/Churchill Livingstone, p 23.

bases en la secuencia codificante, se produce un **desplazamiento del marco de lectura**, lo que modifica el agrupamiento de las bases en tripletes. Esto da lugar a que se traduzca una secuencia incorrecta de aminoácidos y a menudo a una interrupción prematura de la traducción. La inserción o delección de un múltiplo íntegro de tres bases en la secuencia codificante insertará o provocará la delección del número correspondiente de aminoácidos en la proteína, de modo que se producirán alteraciones en el marco que mantienen la secuencia de aminoácidos aparte de los aminoácidos eliminados o duplicados. Las inserciones o delecciones a mayor escala pueden alterar una secuencia codificante o provocar la delección completa de todo un gen o grupo de genes.

Las variantes patogénicas suelen clasificarse en dos grupos: las que producen un aumento de la función o las que causan una pérdida de la misma. Las **variantes con pérdida de función** causan una reducción del nivel de función de la proteína debido a la menor expresión o producción de una proteína, que no trabaja de un modo tan eficaz. En algunos casos, la pérdida de la función de la proteína de un gen basta para producir una enfermedad. La **haploinsuficiencia** es la situación en la que el mantenimiento de un fenotipo normal requiere la producción de proteínas por ambas copias de un gen, de modo que una reducción del 50% de la función del mismo provoca un fenotipo patológico. Por tanto, los fenotipos haploinsuficientes se heredan, por definición, de forma dominante. Las variantes con pérdida de función pueden tener un efecto negativo dominante cuando el producto proteico anómalo interfiere con la función del producto proteico normal. Ambas situaciones causan enfermedades heredadas de forma dominante. En otros casos, las variantes con pérdida de función deben estar presentes en ambas copias de un gen antes de que aparezca un fenotipo anómalo. Esta situación suele producir enfermedades que se heredan de forma recesiva (v. cap. 97).

Una **variante con ganancia de función** suele causar enfermedades heredadas de forma dominante. Estas variantes pueden dar lugar a la síntesis de una molécula proteica con una mayor capacidad para realizar una función normal o pueden conferir una nueva propiedad a la proteína. La variante con ganancia de función que se produce en la **acondroplasia**, la forma más frecuente de las displasias con talla baja y extremidades cortas, ejemplifica el aumento de la función de una proteína normal. La acondroplasia se debe a una mutación del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR3*), que produce la activación del receptor, incluso en ausencia del factor de crecimiento fibroblástico. En la **drepanocitosis**, un aminoácido se sustituye en la molécula de hemoglobina y con una mínima modificación de la capacidad de la proteína para transportar oxígeno. Sin embargo, las cadenas de hemoglobina patológica tienen una nueva propiedad. A diferencia de las cadenas de hemoglobina normal, las de la patológica se agregan en condiciones de desoxigenación, formando fibras que deforman los eritrocitos.

Otra categoría de mutaciones con ganancia de función da lugar a la sobreexpresión o expresión inapropiada de un producto génico. Muchos genes causantes de cáncer (**oncogenes**) son reguladores normales de la proliferación celular durante el desarrollo. Sin embargo, cuando se expresan en la vida adulta y/o en células en las que no suelen expresarse pueden dar lugar a una neoplasia.

En algunos casos, los cambios en la expresión génica se deben a **variaciones del número de copias** (VNC) de un gen que está presente en el genoma (fig. 96.4). Aunque algunas VNC son frecuentes y no parecen causar enfermedades ni predisponer a ellas, otras son claramente patógenas. La **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A** (la forma más frecuente de neuropatía periférica crónica infantil hereditaria) se debe a duplicaciones del gen de la proteína de la mielina periférica 22, que dan lugar a una sobreexpresión, debido a la existencia de 3 copias activas de este gen (v. cap. 631.1). Las delecciones de este mismo gen (que dejan una sola copia) provocan un trastorno distinto, la neuropatía hereditaria con propensión a la parálisis por presión.

Las delecciones y duplicaciones pueden tener una extensión variable e, incluso cuando no son visibles con un análisis cromosómico tradicional, pueden afectar a varios genes. Estos cambios suelen denominarse **microdelecciones** y **microduplicaciones**. Cuando la delección o duplicación de dos o más genes en la misma región cromosómica desempeñan funciones distintas en las características clínicas resultantes, el cuadro final puede denominarse también **trastorno de genes contiguos**.

En algunos casos, la identificación de una serie específica de características hace sospechar al clínico un síndrome de microdeleción o microduplicación específico. Algunos ejemplos de estos trastornos son los síndromes de Smith-Magenis, DiGeorge y Williams. En otros casos, el clínico debe estar alerta ante esta posibilidad cuando se presenta una serie inusualmente diversa de características clínicas en un paciente o ante la presencia de características adicionales a un proceso conocido. Por ejemplo, debido a la íntima proximidad física de una serie de genes, distintas delecciones que afectan al brazo corto del cromosoma X pueden producir individuos con diferentes combinaciones de las siguientes características: ictiosis, síndrome

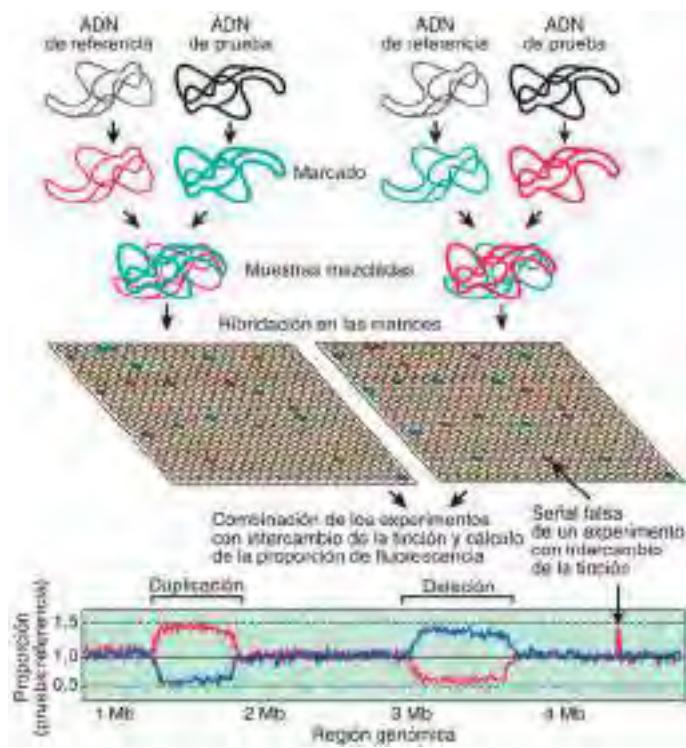


Fig. 96.4 Hibridación genómica comparativa basada en micromatriz. Las muestras de ADN de prueba y de referencia se marcan de forma distinta y se pasan por una matriz diana de sondas (p. ej., clones de cromosoma artificial bacteriano u oligonucleótidos) que contienen fragmentos de ADN de todo el genoma humano. El experimento suele repetirse intercambiando las tinciones de prueba y de referencia para detectar los efectos de la tinción o para identificar señales falsas. Las muestras de ADN se hibridan con su sonda correspondiente y la proporción de fluorescencia de cada sonda (prueba:referencia) se usa para detectar las regiones que varían en el número de copias entre la muestra de prueba y la de referencia (línea roja: hibridación original; línea azul: hibridación con cambio de la tinción). La igualdad en el número de copias de los ADN de prueba y de referencia se identifica por una unión igual, que da lugar a una proporción 1:1. La duplicación en una región genómica de la muestra de prueba se identifica por una proporción mayor, mientras que una delección se detecta por una reducción de la proporción, pero una delección en la muestra de prueba es indistinguible de una duplicación en la muestra de referencia. Estas proporciones suelen convertirse en una escala log₂ para su análisis posterior. (Adaptada de Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome, Nat Rev Genet 7:85–97, 2006, con autorización de Nature Reviews Genetics.)

de Kallmann, albinismo ocular, discapacidad intelectual, condrodisplasia punteada y talla baja.

Las reorganizaciones del ADN también se producen en las **células somáticas** (células que no producen óvulos ni espermatozoides). Las reorganizaciones que tienen lugar en las células **linfoides** son necesarias para la formación de inmunoglobulina funcional en los linfocitos B y los receptores para el reconocimiento de抗原s en los linfocitos T. Unos segmentos de gran tamaño de ADN, que codifican las regiones variables y constantes de las inmunoglobulinas o del receptor del linfocito T (TCR), se encuentran físicamente unidos en un estadio específico durante el desarrollo del linfocito inmunocompetente. Las reorganizaciones tienen lugar durante el desarrollo de la estirpe celular linfoidal en el ser humano y dan lugar a la gran diversidad de moléculas de inmunoglobulina y de TCR. Debido a esta reorganización del ADN posterior a la línea germinal, no hay dos personas, ni siquiera gemelos monocigóticos, que sean verdaderamente idénticas porque los linfocitos maduros de cada uno habrán experimentado reordenaciones aleatorias del ADN en estos loci.

Los estudios de la secuencia del genoma humano revelan que dos personas cualesquier difieren en alrededor de una de cada 1.000 bases. Algunas de estas diferencias son silenciosas; otras dan lugar a los cambios que explican diferencias fenotípicas (color del pelo o de los ojos, aspecto físico); algunas tienen relevancia médica, al causar trastornos monogénicos como la drepanocitosis o al explicar la susceptibilidad a enfermedades

pediátricas habituales como el asma. Las variantes genéticas en un solo gen que se producen con una frecuencia mayor al 1% en la población se suelen denominar **polimorfismos**. Pueden ser silentes o sutiles, o bien causar efectos fenotípicos significativos.

CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO EN LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

El **genotipo** es la información heredable, codificada internamente, de una persona y se refiere a qué versión alternativa concreta (**alelo**) de un gen está presente en una localización específica (**locus**) en un cromosoma. El **fenotipo** es el conjunto de características estructurales, bioquímicas y fisiológicas observadas en una persona, determinadas por el genotipo, y se refiere también a los efectos estructurales y funcionales observados de una variante alélica en un locus específico. Muchas variantes provocan fenotipos predecibles. En estos casos, los médicos pueden predecir la evolución clínica y planificar las estrategias terapéuticas apropiadas basándose en el genotipo del paciente.

Cada vez más, existe una expansión fenotípica en la que múltiples alelos (variantes) dentro de un gen pueden estar asociados con presentaciones clínicas diversas y distintas.

El **síndrome del QT largo** ejemplifica un trastorno con unas correlaciones genotipo-fenotipo predecibles (v. cap. 462.5). Este síndrome presenta una heterogeneidad genética, lo que significa que las variantes patogénicas de distintos genes pueden causar el mismo trastorno. El riesgo de complicaciones cardíacas (síncope, parada cardiaca abortada o muerte súbita) es mayor en pacientes con el gen *KCNQ1* (63%) o al gen *KCNH2* afectados (46%) que entre los pacientes con variantes patogénicas en el gen *SCN5A* (18%). Además, los pacientes con variantes del gen *KCNQ1* padecen la mayoría de sus episodios durante el ejercicio y pocas veces durante el reposo o el sueño. Por el contrario, los que tienen variantes patogénicas de *KCNH2* y *SCN5A* son más propensos a presentar episodios durante el sueño o el reposo, y pocas veces durante el ejercicio. Por tanto, las variantes en genes específicos (genotipo) se correlacionan con manifestaciones concretas (fenotipo) del síndrome del QT largo. Estos tipos de relaciones suelen denominarse *correlaciones genotipo-fenotipo*.

Las variantes patogénicas del gen de la fibrilina 1 asociadas al **síndrome de Marfan** representan otro ejemplo de correlaciones predecibles entre genotipo y fenotipo (v. cap. 722). Este síndrome se caracteriza por la combinación de manifestaciones esqueléticas, oculares y aórticas. La forma más grave de su evolución consiste en la disección de la raíz aórtica y muerte súbita. El gen de la fibrilina 1 está compuesto por 65 exones y se han encontrado mutaciones en casi todos ellos. La localización de la mutación en el seno del gen (genotipo) puede desempeñar un papel significativo a la hora de determinar la gravedad de la enfermedad (fenotipo). El síndrome de Marfan neonatal está causado por mutaciones en los exones 24-27 y 31-32, mientras que las formas más leves se deben a mutaciones de los exones 59-65 y 37 y 41.

Las correlaciones genotipo-fenotipo se han observado también en algunas complicaciones de la **fibrosis quística** (FQ) (v. cap. 432). Aunque la enfermedad pulmonar es la causa principal de morbilidad, la FQ es una enfermedad multisistémica que afecta no solo a los epitelios del aparato respiratorio, sino también al páncreas exocrino, intestino, aparato reproductor masculino, sistema hepatobiliar y glándulas sudoríparas exocrinas. La FQ está causada por variantes patogénicas en el gen del regulador de la conductancia transmembrana (*CFTR*) de la FQ. Se han identificado >1.600 mutaciones distintas. La más frecuente es una delección de tres nucleótidos que elimina el aminoácido fenilalanina (F) en la posición 508 en la proteína (variante ΔF508), que supone alrededor del 70% de todas las variantes patogénicas y se asocia a un cuadro de enfermedad grave. Las mejores correlaciones genotipo-fenotipo en la FQ se observan en el contexto de la función pancreática, de modo que las mutaciones más frecuentes se clasifican como con suficiencia o insuficiencia pancreática. Las personas con suficiencia pancreática suelen tener 1 o 2 alelos de suficiencia pancreática, lo que indica que dichos alelos son dominantes. Por el contrario, la correlación genotipo-fenotipo en la enfermedad pulmonar es mucho más débil y las personas con genotipos idénticos tienen grandes variaciones en la gravedad de su enfermedad pulmonar. Este hallazgo puede explicarse en parte por modificadores genéticos o factores ambientales.

Hay muchos trastornos en los que los efectos de las variantes sobre el fenotipo pueden modificarse por cambios en el otro alelo del mismo gen, por modificaciones en **genes modificadores** específicos y/o por variaciones de un número de genes no especificados (**trasfondo genético**). Cuando la anemia drepanocítica se cohereda con el gen de la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, la expresión fenotípica de la drepanocitosis es menos grave. Los genes modificadores de la FQ pueden influir en el desarrollo del ileo meconial congénito o en la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.

Los genes modificadores también pueden afectar a las manifestaciones de la enfermedad de Hirschsprung, la neurofibromatosis de tipo 2, la craneosinostosis y la hiperplasia suprarrenal congénita. La combinación de variantes genéticas que producen un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y versiones más largas del elemento TATAA en el promotor del gen de la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa agravan la hiperbilirrubinemia fisiológica neonatal.

PROYECTO GENOMA HUMANO

Se puede realizar un mapeo génico rudimentario mediante análisis de ligamiento, que se basa en el principio de que los alelos situados en dos loci genéticos localizados próximos entre sí se segregarán juntos en una familia a menos que se separen por **recombinación** genética. La frecuencia de recombinación entre los loci puede usarse para estimar la distancia física entre dos puntos. Algunos de los primeros mapas del genoma humano fueron mapas de ligamiento basados en un conjunto de loci genéticos polimórficos, que se encuentran a lo largo de todo el genoma humano. El análisis de ligamiento aún se emplea para mapear la localización de los cambios genéticos responsables de rasgos fenotípicos y trastornos genéticos que se heredan de forma mendeliana.

A diferencia de los mapas de ligamiento, que se basan en frecuencias de recombinación, los mapas físicos aprovechan fragmentos solapantes de ADN para determinar la localización de los loci entre sí. Se pueden usar varias estrategias para crear mapas físicos de una región cromosómica. En una estrategia, los segmentos de la región de interés, con longitudes que van de cientos o miles hasta unos cuantos millones de pares de bases, se aislan y se insertan en microorganismos como bacterias o levaduras. Las regiones comunes contenidas en distintos microorganismos se pueden identificar y esta información se puede usar para componer un mapa constituido por fragmentos solapantes de ADN, cada uno contenido en un microorganismo diferente. Los fragmentos contenidos en cada microorganismo se pueden secuenciar a continuación para obtener la secuencia de ADN de toda la región. Una estrategia alternativa consiste en fragmentar todo el genoma en porciones aleatorias, secuenciar los fragmentos y después utilizar un ordenador para clasificarlos en función de los segmentos solapantes. Esta estrategia de «genoma completo», combinada con las tecnologías de secuenciación de «última generación», ha permitido una reducción drástica del coste de la secuenciación del genoma completo de un individuo.

El análisis del genoma humano ha producido también varios hallazgos sorprendentes. El número de genes aún no se conoce con precisión, pero parece estar alrededor de los 20.000. Esto es menor de lo esperado y está en el mismo rango de muchos organismos más simples. Sin embargo, el número de proteínas codificadas por el genoma es mucho mayor debido a la presencia de regiones promotoras alternativas en algunos genes, al corte y empalme alternativo, y a las modificaciones postraducción, lo que permite que un único gen codifique varios productos proteicos.

También resulta evidente que la mayor parte del genoma humano no codifica proteínas (menos del 5% se transcribe y se traduce, aunque un porcentaje mucho mayor puede transcribirse sin traducción). Muchas secuencias transcritas no se traducen, sino que representan genes que codifican ARN dotados de un papel regulador. Una elevada proporción del genoma consiste en secuencias repetidas que se intercalan entre los genes. Algunas de ellas son elementos genéticos transponibles que tienen la capacidad de moverse de un sitio a otro del genoma. Otros son elementos estáticos que se expandieron y dispersaron en el pasado durante la evolución humana. Otras secuencias repetidas pueden desempeñar un papel estructural. También hay regiones de duplicaciones genómicas. Estas duplicaciones son sustratos para la evolución y permiten que los motivos genéticos se copien y modifiquen para que desempeñen nuevas funciones en la célula. Las duplicaciones también pueden intervenir en la reorganización cromosómica al permitir que los segmentos de los cromosomas no homólogos se emparejen durante la meiosis e intercambien material. Esta es otra fuente de cambio evolutivo y un origen potencial de inestabilidad cromosómica, dando lugar a anomalías congénitas o a cáncer. Las repeticiones de bajo número de copias también desempeñan un papel destacado como causa de trastornos genómicos. Cuando estas repeticiones de bajo número de copias flanquean segmentos genómicos únicos, estas regiones pueden duplicarse o sufrir delección mediante un proceso denominado *recombinación homóloga no alélica*.

La disponibilidad de la secuencia de todo el genoma humano permite el estudio de grandes grupos de genes, así como la búsqueda de patrones de expresión génica o de alteración del genoma. Las micromatrizes permiten el análisis de la expresión de miles de genes en un pequeño fragmento de vidrio. Cada vez se realizan más estudios de expresión génica con técnicas de secuenciación de última generación para obtener información sobre

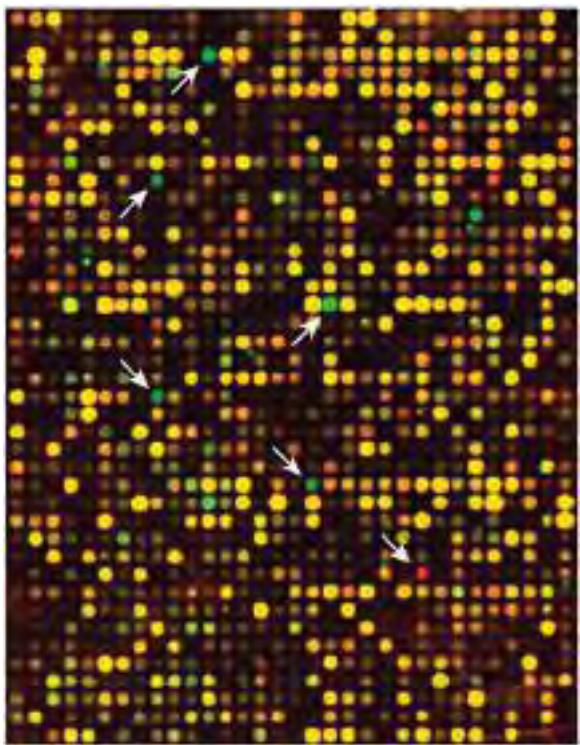


Fig. 96.5 Micromatriz con 36.000 oligonucleótidos. La micromatriz se expuso al ARN de fibroblastos normales (marcados en rojo; v. flechas) y de fibroblastos de un paciente con una enfermedad de Niemann-Pick tipo C (marcados en verde). Las flechas indican las regiones en las que existía una intensa señal de hibridación con ARN normal o patológico. Esta micromatriz se empleó para buscar genes con una elevada expresión en los fibroblastos de los pacientes. (De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, et al, editors: Medical genetics, ed 3, St. Louis, 2006, Mosby, p 116.)

todos los transcriptos de ARN en una muestra tisular. En algunos casos, los patrones de expresión génica proporcionan el rasgo característico de estados patológicos especiales, como el cáncer, o de respuesta a un tratamiento (fig. 96.5).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 97

Patrones de herencia genética

Daryl A. Scott y Brendan Lee

HISTORIA FAMILIAR Y NOTACIÓN DEL ÁRBOL GENEALÓGICO

La historia familiar sigue siendo la herramienta fundamental de cribado para los pediatras a la hora de identificar el riesgo que presenta un paciente de desarrollar un amplio rango de enfermedades, desde trastornos multifactoriales, como la diabetes y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad, a afecciones monogénicas, como la anemia drepanocítica y la fibrosis quística. Mediante una historia familiar detallada el médico puede a menudo determinar el modo de transmisión genética y los riesgos de los miembros de la familia. Dado que no todo el agrupamiento familiar de la enfermedad se debe a factores genéticos, la historia familiar también puede identificar factores ambientales y conductuales comunes que influyan en la aparición de la enfermedad. El objetivo principal de la historia familiar es identificar la susceptibilidad genética y la piedra angular de dicha historia es un árbol genealógico sistemático y estandarizado.

Un **árbol genealógico** proporciona una representación gráfica de la estructura y los antecedentes médicos de una familia. Cuando se recoge la información se debe ser sistemático y utilizar símbolos y configuraciones estándar (figs. 97.1 a 97.4), de modo que cualquier persona pueda leer y comprender la información. En el contexto pediátrico, el **probando** suele ser el niño o adolescente que se está evaluando y se indica en el árbol genealógico con una flecha.

Se debería obtener un árbol genealógico de 3-4 generaciones en cada nuevo paciente como método de cribado inicial para los posibles trastornos genéticos que se segregan en el seno de la familia. Este árbol puede aportar pistas sobre el patrón de herencia de estos trastornos y ayudar al clínico a determinar el riesgo para el probando y otros familiares. Cuanto más cercana sea la relación del probando con la persona de la familia que presenta el trastorno genético, mayor será el complemento genético compartido. Los familiares de **primer grado**, como un progenitor, un hermano por parte de ambos padres o un hijo, comparten de media la mitad de su información genética; los primos hermanos comparten un octavo. En ocasiones, la persona que proporciona la historia familiar puede mencionar un pariente lejano que está afectado por un trastorno genético. En estos casos puede ser necesario establecer un árbol genealógico más extenso para identificar el riesgo de otros familiares. Por ejemplo, unos antecedentes de un primo materno lejano con discapacidad intelectual por un síndrome del X frágil pueden significar que un niño varón presenta un riesgo elevado de sufrir dicho síndrome.

HERENCIA MENDELIANA

Existen tres formas clásicas de herencia genética: **autosómica dominante**, **autosómica recesiva** y **ligada al X**. Estas variedades se denominan *formas de herencia mendeliana* debido a Gregor Mendel, el monje del siglo XIX cuyos experimentos llevaron a establecer las leyes de **segregación de las características, dominancia y mezcla independiente**. Estas leyes siguen siendo los fundamentos de la herencia monogénica.

Herencia autosómica dominante

La herencia autosómica dominante está determinada por la presencia de un gen anómalo en uno de los autosomas (cromosomas 1-22). Los genes autosómicos aparecen en parejas, y cada parente aporta una copia. En un rasgo autosómico dominante, un cambio en uno de los genes emparejados afecta el fenotípico de un individuo, aunque la otra copia del gen esté funcionando correctamente. Un **fenotípico** puede referirse a una manifestación física, una característica de comportamiento o una diferencia detectable solo a través de pruebas de laboratorio.

El árbol genealógico de los trastornos autosómicos dominantes presenta varias características. Estos trastornos se transmiten según un **patrón vertical** (de progenitores a hijos) y aparece en múltiples generaciones. En la fig. 97.5, esto se ilustra por el individuo I.1 que transmite el gen mutado a II.2 y II.5. Un individuo afectado tiene un 50% (1/2) de posibilidades de transmitir los genes perjudiciales en *cada* gestación y, por tanto, de tener un hijo afectado por el trastorno. Esto se denomina **riesgo de recurrencia** del trastorno. Los individuos no afectados (familiares que no manifiestan el rasgo y no albergan una copia del gen deletéreo) no transmiten la enfermedad a sus hijos. Los varones y las mujeres se ven afectados por igual.

Aunque no es una característica en sí misma, el hallazgo de una transmisión de varón a varón confirma esencialmente la herencia autosómica dominante. La transmisión vertical también puede observarse en los rasgos ligados al X. Sin embargo, dado que un parente transmite su cromosoma Y a su hijo varón, la transmisión de varón a varón no puede observarse en los rasgos ligados al X. Por tanto, la transmisión de varón a varón descarta una herencia ligada al X como explicación posible. Aunque la transmisión de varón a varón también puede producirse en los genes ligados al Y, existen muy pocos trastornos de este tipo en comparación con los miles de ellos que tienen un patrón de herencia autosómica dominante.

Aunque la transmisión de los progenitores a los hijos es característica de la herencia autosómica dominante, en muchos pacientes con un trastorno autosómico dominante no hay antecedentes de afectación en miembros de la familia. Esto tiene varias posibles razones: en primer lugar, el paciente puede tener el trastorno debido a una **mutación de novo (nueva)** producida en el ADN del óvulo o espermatozoide que se han unido para formar al nuevo individuo. En segundo lugar, muchas enfermedades autosómicas dominantes tienen una **penetrancia incompleta**, lo que significa que no todas las personas que portan la mutación tienen manifestaciones fenotípicas. En un árbol genealógico esto puede aparecer como el **salto de una generación**, en la que el individuo no afectado vincula a dos personas afectadas (fig. 97.6). Existen muchas posibles razones por las que un

Instrucciones:

- La clave debería contener toda la información relevante para la interpretación del árbol genealógico (p. ej., definir los colores).
- Para los árboles genealógicos clínicos (no públicos), consta de:
 - Nombre del probando/consultando
 - Apellidos/iniciales de los familiares para su identificación, según sea apropiado
 - Nombre y cargo de la persona que realiza el árbol genealógico
 - Nombre de la persona que proporciona la información de la historia familiar
 - Ficha de realización/actualización
 - Pazón para realizar el árbol genealógico (p. ej., ecografía anómala, cáncer familiar, retraso del desarrollo, etc.)
 - Ascendencia de ambas ramas de la familia
- Orden recomendado de la información indicada bajo los símbolos (o en la parte inferior derecha):
 - Edad: puede consignarse año de nacimiento (p. ej., n. 1978) y/o fallecimiento (p. ej., f. 2007)
 - Evaluación (v. fig. 97.4)
 - Número del árbol genealógico (p. ej., I-1, I-2, I-3)
- Limitar la información que permite la identificación para mantener la confidencialidad e intimidad.

| | Varón | Mujer | Sexo no especificado | Comentarios |
|---|-------|-------|----------------------|--|
| 1. Individuo | | | | Asignar el sexo según el fenotipo (v. el texto para los trastornos del desarrollo sexual, etc.). No escribir la edad en el símbolo. |
| 2. Individuo afectado | | | | Usar la clave/leyenda para definir el color u otro tipo de relleno (p. ej., rayado, puntos, etc.). Usar solo cuando haya afectación clínica. |
| | | | | Con >2 enfermedades, el símbolo del individuo puede partirse en consonancia, coloriendo cada segmento con un color distinto, que se define en la leyenda. |
| 3. Múltiples individuos, número conocido | | | | Número de hermanos escrito en el interior del símbolo. (Los individuos afectados no deben agruparse.) |
| 4. Múltiples individuos, número desconocido o no indicado | | | | Usar «n» en lugar de «?». |
| 5. Individuo fallecido | | | | Indicar la causa de la muerte si se conoce. No utilizar una cruz (†) para indicar el fallecimiento para evitar su confusión con una evaluación positiva (+). |
| 6. Consultando | | | | Individuo que solicita consejo/pruebas genéticas. |
| 7. Probando | | | | Miembro de la familia afectado que solicita atención médica con independencia de otros familiares. |
| 8. Mortinato (MN) | | | | Incluir la edad gestacional y el cariotipo si se conocen. |
| 9. Embarazo (E) | | | | Edad gestacional y cariotipo debajo del símbolo. Puede usarse un sombreado claro para los afectados; definir en la clave/leyenda. |
| Embarazos no llegados a término | | | | |
| 10. Aborto espontáneo (AE) | | | | Si se conoce la edad gestacional/sexo, escribirlo debajo del símbolo. Usar la clave/leyenda para definir el sombreado. |
| 11. Interrupción del embarazo (IE) | | | | Otras abreviaturas (p. ej., AT, IVE) no se usan para mantener la homogeneidad. |
| 12. Embarazo ectópico (EE) | | | | Escribir EE debajo del símbolo. |

Fig. 97.1 Símbolos, definiciones y abreviaturas habituales de los árboles genealógicos. (De Bennett RL, French KS, Resta RG, et al: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors, J Genet Couns 17:424-433, 2008.)

trastorno puede mostrar una penetrancia incompleta, como el efecto de genes modificadores, factores ambientales, el sexo y la edad. En tercer lugar, las personas con la misma variante autosómica dominante manifestarán el trastorno en distintos grados. Esto se denomina **expresión variable** y es una característica de muchas enfermedades autosómicas dominantes. En cuarto

lugar, algunas mutaciones genéticas espontáneas no se producen en el óvulo o el espermatozoide que forman el cigoto, sino en una célula del embrión en desarrollo. Estos fenómenos se denominan **mutaciones somáticas**, y como no todas las células están afectadas, el cambio se denomina **mosaico**. El fenotipo resultante provocado por una mutación somática puede variar,

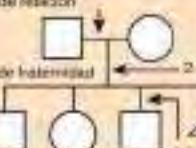
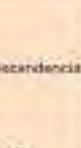
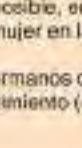
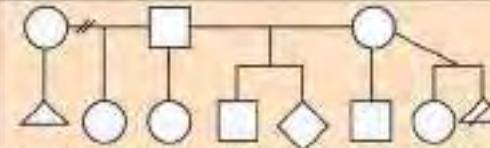
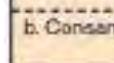
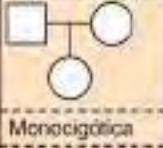
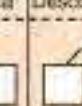
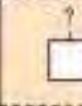
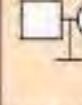
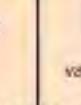
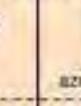
| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| 1. Definiciones: | Comentarios: | | | |
| 1. Línea de relación  2. Línea de descendencia  3. Línea de herencia  4. Línea del individuo  | Si es posible, en la pareja, el varón debería estar a la izquierda de la mujer en la línea de relación. Los hermanos deberían aparecer de izquierda a derecha por orden de nacimiento (del más mayor al más joven). | | | |
| 2. Línea de relación (horizontal) | | | | |
| a. Relaciones |  | | | |
| b. Consanguinidad |  | | | |
| 3. Línea de descendencia (vertical o diagonal) | | | | |
| a. Genética |  | | | |
| - Gestación múltiple | Monocigótica  | Dicigótica  | Desconocida  | Tricigótica  |
| | La línea horizontal que indica la monocigosidad se coloca entre las líneas del individuo y no entre cada símbolo. Se puede usar un asterisco (*) si la cigosidad está demostrada. | | | |
| - Historia familiar no disponible/ no conocida para el individuo |  |  | | |
| - Sin descendencia por elección propia o por motivos desconocidos |  |  | vasectomía ligadura de trompas | Indicar el motivo, si se conoce. |
| - Infertilidad |  |  | azoospermia endometriosis | Indicar el motivo, si se conoce. |
| b. Adopción | acogida  | entrega  | por familiares  | Los corchetes se usan para todas las adopciones. Los progenitores adoptivos y biológicos se indican por líneas de descendencia de puntos y continuas, respectivamente. |

Fig. 97.2 Definiciones de las líneas del árbol genealógico. (De Bennett RL, French KS, Resta RG, et al: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors, J Genet Couns 17:424-433, 2008.)

pero suele ser más leve que si todas las células contuviesen la mutación. En el **mosaismo de la línea germinal** la mutación se produce en las células que componen la línea germinal que produce los óvulos o espermatozoides. Un mosaico de la línea germinal puede no tener manifestaciones de la enfermedad pero sí producir múltiples óvulos o espermatozoides que porten la mutación.

Herencia autosómica recesiva

La herencia autosómica recesiva requiere variantes deletéreas en ambas copias de un gen para causar enfermedad. Algunos ejemplos son la fibrosis quística y la anemia drepanocítica. Los trastornos autosómicos recesivos se caracterizan por la **transmisión horizontal**, es decir, la observación de múltiples miembros afectados de un mismo parente en la misma generación, pero ningún miembro de la familia afectado en otras generaciones (fig. 97.7). Se asocian con un riesgo de recurrencia del 25% para los padres portadores que han tenido un hijo afectado anteriormente. Los hijos y las hijas tienen la

misma probabilidad de resultar afectados, aunque algunos rasgos muestran una expresión diferencial entre los sexos. Los hijos de padres consanguíneos tienen un mayor riesgo de rasgos recesivos autosómicos raros debido a la mayor probabilidad de que ambos padres puedan portar un gen afectado por una mutación deletérea que heredaron de un antepasado común. La **consanguinidad** entre los padres de un niño con un presunto trastorno genético implica, pero no demuestra, una herencia autosómica recesiva. Aunque las uniones consanguíneas son poco comunes en la sociedad occidental, en otras partes del mundo (sur de la India, Japón y Oriente Medio) hasta el 50% de todos los niños pueden ser concebidos en uniones consanguíneas. El riesgo de un trastorno genético para la descendencia de una unión de primos (6-8%) es aproximadamente el doble del riesgo en la población general (3-4%).

Es probable que todas las personas tengan varias variantes deletéreas, recesivas y perjudiciales infrecuentes. Debido a que la mayoría de las variantes que porta la población general se producen con una frecuencia muy baja, no

| Instrucciones: | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — D representa un donante de óvulos o esperma. — S representa una madre sustituta (portadora de la gestación). — Si la madre es tanto donante del óvulo como madre sustituta, por el interés de la evaluación genética, solo se la denominará donante (p. ej., 4 y 5); el símbolo del embarazo y su línea de descendencia se colocan debajo de la mujer portadora del embarazo. — La historia familiar disponible debería indicarse en el donante de gameto y/o en la portadora de la gestación. | |
| Potenciales situaciones reproductivas | Comentarios |
| 1. Donante de esperma | <p>Pareja en la que la mujer está embarazada con esperma de donante. No se muestra la línea de relación entre ella y el donante de esperma.</p> |
| 2. Donante de óvulo | <p>Pareja en la que la mujer está embarazada con un óvulo de donante y el esperma de la pareja. La línea de descendencia de la madre gestante es continua porque hay una relación biológica que puede afectar al feto (p. ej., teratógenos).</p> |
| 3. Solo madre sustituta | <p>Pareja cuyos gametos se usan para implantarlos en una mujer (sustituta) que gesta el embarazo. La línea de descendencia de la madre sustituta es continua porque hay una relación biológica que puede afectar al feto (p. ej., teratógenos).</p> |
| 4. Madre sustituta donante de óvulo | <p>a)</p> <p>b)</p> <p>Pareja en la que el esperma del varón se usa para inseminar a a) una mujer sin relación o b) a una hermana que gesta el embarazo para la pareja.</p> |
| 5. Adopción planificada | <p>Pareja que contrata a una mujer para gestar un embarazo usando un óvulo de la mujer gestante y esperma de donante.</p> |

Fig. 97.3 Símbolos y definiciones correspondientes a las técnicas de reproducción asistida. (De Bennett RL, French KS, Resta RG, et al: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors, J Genet Couns 17:424–433, 2008.)

tiene sentido desde el punto de vista económico realizar un cribado de toda la población para identificar el pequeño número de personas que portan estas variantes. Como resultado, estas variantes suelen permanecer sin detectar, a menos que una pareja cuyos dos miembros portan variantes patogénicas que afectan al mismo gen tenga un hijo afectado.

Sin embargo, en algunas poblaciones genéticamente aisladas (pequeñas poblaciones aisladas por la geografía, motivos religiosos, culturales o del idioma) determinadas variantes patogénicas recesivas son mucho más habituales que en la población general. Incluso aunque puede que no haya una consanguinidad mayor, las parejas de estas poblaciones genéticamente aisladas tienen una mayor probabilidad de compartir alelos patogénicos heredados de un antepasado común. Se han desarrollado programas de cribado en algunos de estos grupos para detectar a las personas portadoras de variantes frecuentes causantes de enfermedad y, por tanto, con mayor riesgo de tener hijos afectados. Diversas enfermedades autosómicas recesivas son más frecuentes entre los judíos asquenazies que en la población general. A las parejas con antepasados judíos asquenazies se les debería ofrecer el cribado prenatal o preconcepcional para la enfermedad de Gaucher tipo 1 (tasa de

portadores 1:14), fibrosis quística (1:25), enfermedad de Tay-Sachs (1:25), disautonomía familiar (1:30), enfermedad de Canavan (1:40), glucogenosis tipo 1A (1:71), enfermedad de la orina del jarabe de arce (1:81), anemia de Fanconi tipo C (1:89), enfermedad de Niemann-Pick tipo A (1:90), síndrome de Bloom (1:100), mucolipidosis IV (1:120) y posiblemente la hipoglucemía hiperinsulinémica familiar neonatal.

La prevalencia de portadores de algunas variantes autosómicas recesivas en ciertas poblaciones más amplias es inusualmente elevada. En tales casos se supone la existencia de una **ventaja del heterocigoto**. La frecuencia de portadores de la drepanocitosis en la población africana y de fibrosis quística en la población de Europa del norte es mucho más elevada de lo que sería de esperar por mutaciones de novo. En estas poblaciones, es posible que los portadores heterocigotos hayan tenido una ventaja en términos de supervivencia y de reproducción sobre los no portadores. En la drepanocitosis se piensa que el estado de portador puede conferir cierta resistencia al paludismo; en la fibrosis quística sucede algo similar frente al cólera o a las infecciones por *Escherichia coli* enteropatogénica. Se recomienda realizar el **cribado del estado de portador** basado en la población para la fibrosis quística en las

| Instrucciones: | | |
|---|---------|--|
| — Es se utiliza en la evaluación para representar la información clínica y/o de pruebas complementarias sobre el árbol genealógico | | |
| a. Es debe definirse en la clave/leyenda | | |
| b. Si se realiza más de una evaluación, utilizar subíndices (E_1 , E_2 , E_3) e indicarlo en la clave | | |
| c. Los resultados de las pruebas deben indicarse entre paréntesis o definirse en la clave/leyenda | | |
| — Un símbolo solo se sombra cuando el individuo tiene síntomas clínicos | | |
| — Para los estudios de ligamiento, la información del haplotipo se escribe debajo del individuo | | |
| El haplotipo de interés debería estar a la izquierda y destacado de forma apropiada | | |
| Las secuencias repetitivas, trinucleótidos y números de las expansiones se escriben con el alelo afectado en primer lugar y entre paréntesis | | |
| — Si se conoce la mutación, identificarla entre paréntesis | | |
| Definición | Símbolo | Ejemplo |
| 1. Evaluación documentada (*) | ○+ | Mujer con ecocardiograma negativo: E - (eco) |
| Usarla sólo si el individuo ha sido explorado/evaluado por el médico o su equipo de investigación/clínico o si la evaluación externa se ha revisado y verificado. | | |
| 2. Portador (no es probable que manifieste la enfermedad con independencia del patrón de herencia) | ■ | Varón portador de la enfermedad de Tay-Sachs por indicación del paciente (no se usa * porque no se han verificado los resultados). |
| 3. Portador asintomático/presintomático (clínicamente no afectado en la actualidad, pero podría presentar síntomas más adelante) | ○ | Mujer de 25 años con mamografía negativa y prueba de ADN positiva para BRCA1. E ₁ - (mamografía) E ₂ + (5385insC BRCA1) |
| 4. Estudio no informativo (ni) | □ Eni | Varón de 25 años con exploración física normal y prueba de ADN no informativa de enfermedad de Huntington (E ₂). E ₁ - (exploración física) E ₂ - (36m/18n) |
| 5. Individuo afectado con evaluación positiva (E+) | ■ E+ | Individuo con fibrosis quística y estudio de mutación positivo; solo se ha identificado una mutación en la actualidad. E ₁ - (ΔF508) E ₂ + (ΔF508N) Feto masculino de 10 semanas con cariotipo de trisomía 18. P 10 sem E - (BVC) 47,XY,+18 |

Fig. 97.4 Símbolos del árbol genealógico para la evaluación genética e información de las pruebas complementarias. (De Bennett RL, French KS, Resta RG, et al: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors, J Genet Couns 17:424-433, 2008.)

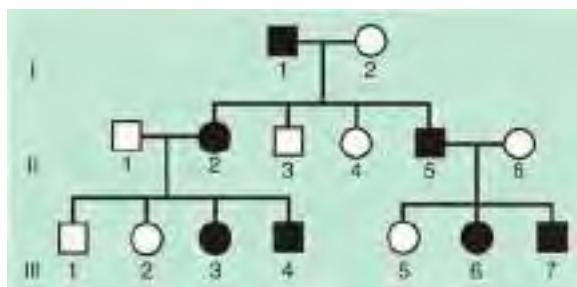


Fig. 97.5 Árbol genealógico de la herencia autosómica dominante, donde se muestra la herencia típica de una forma de acondroplasia (gen FGFR3) que sigue este patrón. En negro se muestran los pacientes afectados.

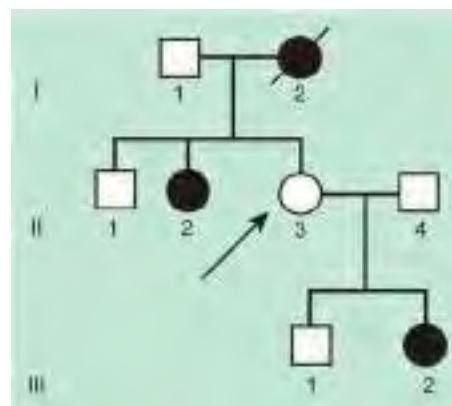


Fig. 97.6 Penetrancia incompleta. Esta familia segregá un síndrome de cáncer familiar, la poliposis adenomatosa familiar. El individuo II.3 es un portador obligado, pero no hay signos que sugieran la enfermedad. Se denomina no penetrante. En negro se muestran los pacientes afectados.

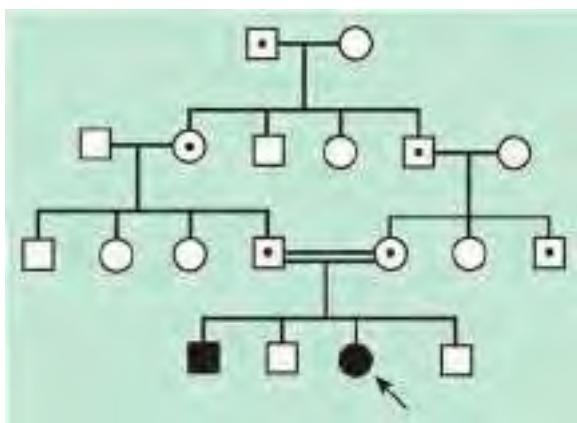


Fig. 97.7 Árbol genealógico de la herencia autosómica recesiva con consanguinidad parental. El punto central indica los portadores; en color negro aparecen los pacientes afectados.

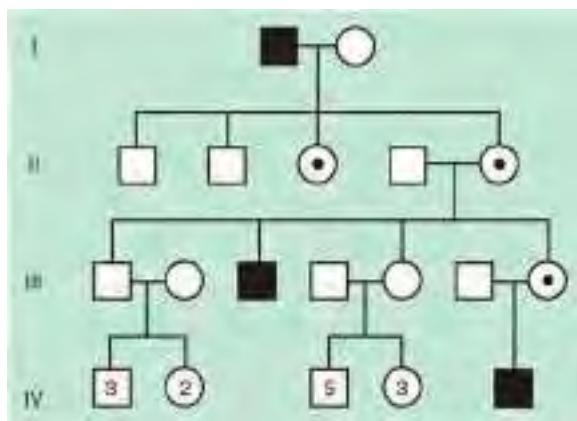


Fig. 97.9 Árbol genealógico que muestra una herencia recesiva ligada al X. El punto central indica los portadores; en color negro aparecen los pacientes afectados.

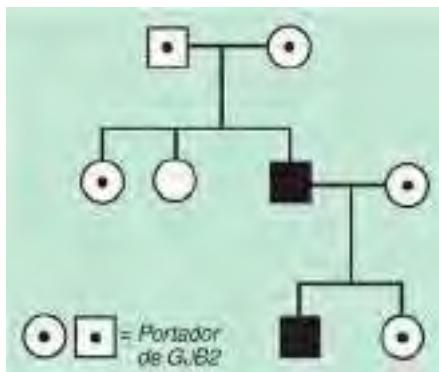


Fig. 97.8 Herencia seudodominante. Los pacientes afectados se representan en negro (hipoacusia). El punto central indica el portador asintomático (no afectado).

personas del norte de Europa y con ascendencia judía askenazí, así como la de la drepanocitosis en aquellas con ascendencia africana.

Si se conoce la frecuencia de una enfermedad autosómica recesiva, la frecuencia del estado heterocigoto o portador puede calcularse a partir de la **fórmula de Hardy-Weinberg**:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

donde p es la frecuencia de un alelo del par y q es la frecuencia del otro. Por ejemplo, si la frecuencia de la fibrosis quística en los estadounidenses de raza blanca es de $1/2.500$ (p^2), entonces puede calcularse la frecuencia del heterocigoto ($2pq$): si $p^2 = 1/2.500$, entonces $p = 1/50$ y $q = 49/50$; $2pq = 2 \times 1/50 \times 49/50 = 98/2.500$, es decir, un 3,92%.

Herencia seudodominante

La **herencia seudodominante** se refiere a la observación de una transmisión aparentemente dominante (de un progenitor a un hijo) de un trastorno autosómico recesivo conocido (fig. 97.8). Esto sucede cuando una persona homocigota afectada tiene una pareja que es un portador heterocigoto. Esto es más probable que ocurra para rasgos recesivos relativamente comunes dentro de una población, como la anemia drepanocítica o la pérdida de audición autosómica recesiva no sindrómica causada por mutaciones deletéreas en el *GJB2*, el gen que codifica la conexina 26.

Herencia ligada al X

La herencia ligada al cromosoma X describe el patrón de herencia de la mayoría de los trastornos causados por cambios deletéreos en los genes localizados en el cromosoma X (fig. 97.9). En los trastornos de tipo X, los hombres se ven afectados con mayor frecuencia que las mujeres. Las mujeres portadoras de estos trastornos generalmente no se ven afectadas o, si se ven afectadas, se ven afectadas de manera más leve que los hombres. En cada embarazo, las mujeres portadoras tienen un 25% de probabilidades de tener un hijo afectado, un 25% de probabilidades de tener una hija portadora y un 50% de probabilidades de tener un hijo que no herede el gen vinculado.

al cromosoma X mutado. Dado que los hombres afectados transmiten su cromosoma X a todas sus hijas y su cromosoma Y a todos sus hijos, tienen un 50% de probabilidades de tener un hijo no afectado que no sea portador del gen de la enfermedad y un 50% de probabilidades de tener una hija portadora. La transmisión entre hombres no incluye la herencia ligada al cromosoma X, pero sí se observa con la herencia autosómica dominante y la ligada al cromosoma Y.

Una mujer puede presentar en ocasiones signos de un rasgo ligado al X de forma similar a los varones. Esto puede suceder por la homocigosisidad de un rasgo ligado al X, por la presencia de una anomalía de un cromosoma sexual (mujer 45,X o 46,XY), o por una inactivación no aleatoria del cromosoma X. La **inactivación del cromosoma X** se produce en una fase precoz del desarrollo e implica la inactivación aleatoria e irreversible de la mayoría de los genes presentes en un cromosoma X de las células femeninas (fig. 97.10). En algunos casos, un número predominante de células inactiva el mismo cromosoma X, lo que da lugar a la expresión fenotípica de una variante patogénica ligada al X si esta reside en el cromosoma activo. Esto puede suceder debido al azar o a la selección contra las células que hayan inactivado el cromosoma X que tiene el gen normal, o por anomalías del cromosoma X que resultan en la inactivación del cromosoma X que porta el gen normal.

En algunos trastornos ligados al cromosoma X, tanto los hombres **hemocigotos** como las mujeres heterocigotas que portan un gen afectado ligado al cromosoma X tienen manifestaciones fenotípicas similares. En estos casos, un hombre afectado tendrá un 50% de probabilidad de tener una hija afectada y un 50% de probabilidad de tener un hijo no afectado en cada embarazo, mientras que en el caso de la mujer la mitad de la descendencia masculina y femenina se verá afectada (fig. 97.11). Algunos trastornos ligados al cromosoma X son letales en un alto porcentaje de hombres, como la **incontinencia pigmentaria** (v. cap. 614.7). En tales casos, el pedigree típicamente muestra solo mujeres afectadas y una proporción total de mujeres/hombres de 2:1, con un mayor número de abortos espontáneos (fig. 97.12).

HERENCIA LIGADA AL Y

Existen pocos rasgos ligados al Y, que presentan *solo* una transmisión de varón a varón y únicamente se ven afectados los varones (fig. 97.13). La mayoría de los genes ligados al Y están relacionados con la determinación del sexo masculino y la reproducción, y se asocian a infertilidad. Por tanto, es infrecuente observar una transmisión familiar de un trastorno ligado al Y. Sin embargo, los avances en las tecnologías de reproducción asistida pueden permitir la transmisión familiar de la infertilidad masculina.

HERENCIA ASOCIADA A LAS REGIONES SEUDOAUTOSÓMICAS

Hay que destacar las regiones seudoautosómicas de los cromosomas X e Y. Debido a que estas regiones están formadas por secuencias homólogas de nucleótidos, los genes que se encuentran en estas regiones están presentes en igual número tanto en hombres como en mujeres. *SHOX* es uno de los genes mejor caracterizados localizado en estas regiones. Las mutaciones heterocigotas del gen *SHOX* provocan la **discondrosteosis de Leri-Weil**, una displasia esquelética infrecuente que implica el arqueamiento bilateral de los antebrazos con luxaciones del cúbito en la muñeca y talla baja generalizada. Las mutaciones homocigotas de *SHOX* provocan un cuadro mucho más grave, el **enanismo mesomélico de Langer**.

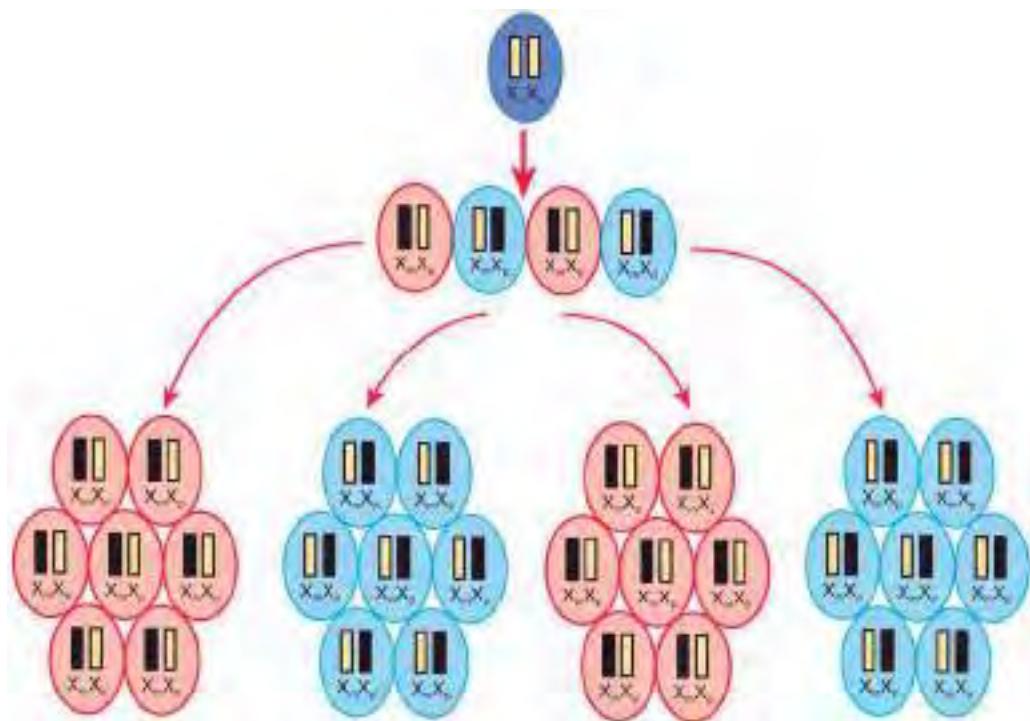


Fig. 97.10 Inactivación del cromosoma X. En negro se marca el cromosoma X activo. El color de la célula representa que su cromosoma X activo deriva del padre (X_p , azul) o de la madre (X_m , rosa).

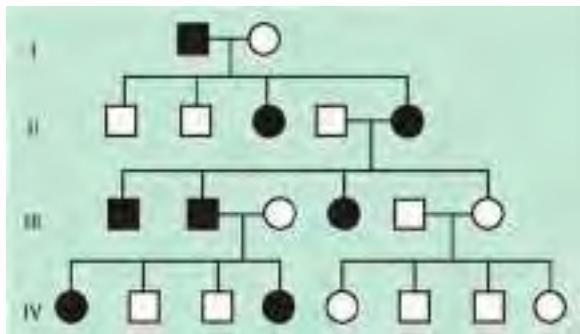


Fig. 97.11 Árbol genealógico con un patrón que demuestra una herencia dominante ligada al X. En color negro aparecen los pacientes afectados. Obsérvese que no hay transmisión de padre a hijo varón en esta situación, y la hemicigosidad (es decir, gen ligado al X en un varón) no es mortal. En algunas enfermedades dominantes ligadas al X, los varones ligados al X tienen un fenotipo más grave y puede que no sobrevivan. En este caso, solo las mujeres manifiestan la enfermedad (v. fig. 97.12).

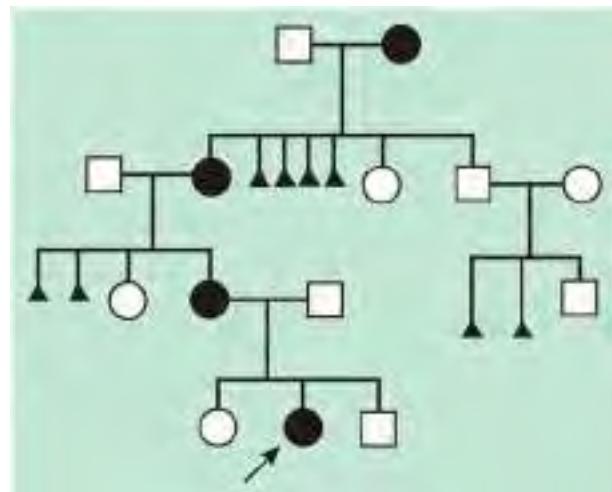


Fig. 97.12 Árbol genealógico de una enfermedad dominante ligada al X con letalidad masculina, como la incontinencia de pigmento. En color negro aparecen los pacientes afectados.

HERENCIA DIGÉNICA

Este tipo de herencia explica la aparición de **retinitis pigmentaria** (RP) en los hijos de progenitores que portan una variante patogénica cada uno en un gen distinto asociado a la RP (fig. 97.14). Ambos progenitores tienen una visión normal, como sería de esperar, pero los hijos que sean **dobles heterocigotos** (que han heredado ambas mutaciones) desarrollan RP. Los árboles genealógicos digénicos presentan características de herencia tanto autosómica dominante (transmisión vertical) como autosómica recesiva (riesgo de recurrencia del 25%). Una pareja en la que ambos progenitores sanos sean portadores de la mutación en dos genes distintos asociados a RP que presenten herencia digénica tienen un riesgo del 25% de tener hijos afectados, a semejanza de lo que sucede en la herencia autosómica recesiva. Sin embargo, sus hijos afectados y los hijos afectados de las generaciones posteriores tienen un riesgo del 25% de transmitir ambas mutaciones a su descendencia, que estaría afectada (transmisión vertical).

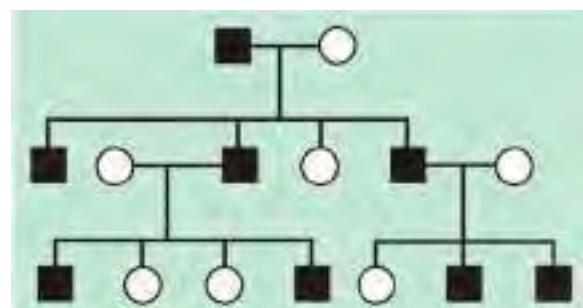


Fig. 97.13 Herencia ligada al Y. En color negro aparecen los pacientes afectados.

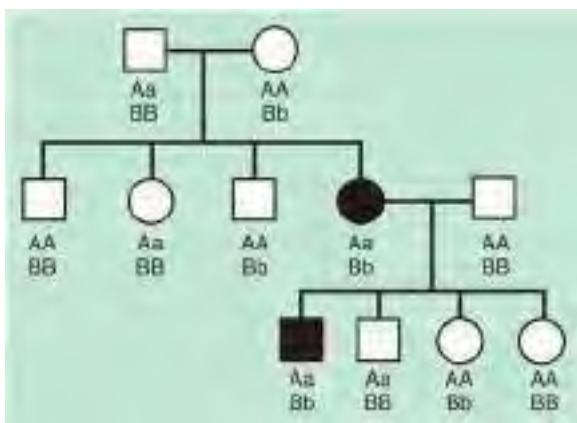


Fig. 97.14 Árbol genealógico digénico. En este caso, los alelos de la enfermedad son *a* y *b*, que residen en loci genéticos o genes distintos. Para que una persona desarrolle la enfermedad se requiere la heterocigosisidad de los alelos mutantes en ambos genes (*A/a;B/b*). En color negro aparecen los pacientes afectados.

HERENCIA SEUDOGENÉTICA Y AGRUPAMIENTO FAMILIAR

En ocasiones, hay razones no genéticas para la aparición de una enfermedad concreta en varios miembros de una familia, lo que puede simular una transmisión genética. Entre los factores no genéticos se encuentran los de tipo ambiental identificables, la exposición a teratógenos o la existencia de factores aún no determinados e indefinidos. Como ejemplo de factores identificables, puede que varios hermanos de una familia tengan asma debido a la exposición al humo de cigarrillos de sus progenitores, o bien talla baja, retraso del desarrollo y un aspecto facial anómalo debido al consumo de alcohol durante la gestación.

En otros casos, la enfermedad es lo bastante frecuente en la población general como para que un cierto agrupamiento familiar pueda producirse simplemente por azar. El cáncer de mama afecta al 11% de todas las mujeres y puede que varias mujeres de una misma familia desarrollen cáncer de mama incluso sin predisposición genética. Sin embargo, el cáncer de mama hereditario asociado con mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* debería sospecharse en cualquier mujer con antecedentes personales de cáncer de mama aparecido antes de los 50 años, cáncer de mama y ovario de inicio precoz a cualquier edad, cáncer de mama bilateral o multifocal, antecedentes familiares de cáncer de mama, o cáncer de mama y ovario compatible con una herencia autosómica dominante, así como en casos de antecedentes personales o familiares de cáncer de mama en el varón.

Sin embargo, esta agrupación dentro de las familias puede estar causada por factores genéticos aún no definidos o variantes de secuencias patógenas no identificadas (nucleares o mitocondriales).

HERENCIA NO TRADICIONAL

Algunas enfermedades genéticas se heredan de un modo que no sigue los patrones mendelianos clásicos. Este patrón no tradicional de herencia aparece en las enfermedades mitocondriales, las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes y los defectos por impronta.

Herencia mitocondrial

El genoma mitocondrial de una persona deriva por completo de su madre porque el espermatozoide contiene relativamente pocas mitocondrias, que se degradan después de la fecundación. Por tanto, las **enfermedades mitocondriales** presentan esencialmente una **herencia materna**. Una mujer con una enfermedad mitocondrial solo tendrá hijos afectados de ambos性, mientras que un varón afectado no tendrá descendencia con la enfermedad (fig. 97.15). Las mutaciones del ADN mitocondrial suelen ser delecciones o mutaciones puntuales; de forma global, 1 de cada 400 personas tiene una mutación heredada y patógena del ADN mitocondrial (v. cap. 106). En familias concretas la herencia mitocondrial puede ser difícil de distinguir de una herencia autosómica dominante o ligada al X, pero en muchos casos, si se presta atención al sexo de los progenitores que transmiten y que no transmiten la enfermedad, se puede sospechar una base mitocondrial (tabla 97.1).

Las mitocondrias son la fuente celular de energía, de modo que los órganos más afectados por la presencia de mitocondrias anómalas son los que

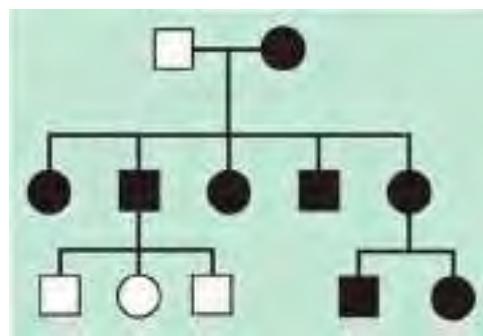


Fig. 97.15 Árbol genealógico de una enfermedad mitocondrial que muestra una herencia materna. En color negro aparecen los pacientes afectados.

tienen mayores necesidades energéticas, como el cerebro, el músculo, el corazón y el hígado (v. caps. 105.4, 388, 616.2 y 629.4) (fig. 97.16). Las manifestaciones más frecuentes son el retraso en el desarrollo, convulsiones, disfunción cardíaca, disminución de la fuerza y el tono muscular, y problemas de audición y visión.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales pueden ser muy variables, debido en parte a que las células pueden contener múltiples mitocondrias, de las que cada una tiene varias copias del genoma mitocondrial. Por tanto, una célula puede tener una mezcla de genomas sanos y patológicos, lo que se denomina **heteroplasmia**. Por el contrario, la **homoplasmia** se refiere a un estado en el que todas las copias del genoma mitocondrial llevan la misma variante de secuencia. La segregación desigual de mitocondrias mutantes y normales y la ventaja replicativa pueden producir grados variables de heteroplasmia en las células de una persona afectada, incluido cada óvulo individual de la mujer afectada. Debido a esto, la madre puede ser asintomática y aun así tener niños con una afectación grave. El nivel de heteroplasmia en el que suelen aparecer los síntomas de la enfermedad también puede variar dependiendo del tipo de variante mitocondrial. La detección de variantes del genoma mitocondrial puede requerir tomar muestras del tejido afectado para analizar el ADN. Las pruebas para detectar las variantes del ADN mitocondrial pueden ser inadecuadas en algunos tejidos, como la sangre, porque la variante puede encontrarse sobre todo en los tejidos afectados, como el músculo (fig. 97.17).

El factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF-15) y los niveles de lactato en sangre son pruebas de detección de trastornos mitocondriales.

Enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes

Estas enfermedades se distinguen por la naturaleza dinámica especial de la variante causante de la enfermedad. Algunas de las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes son el síndrome del X frágil, la distrofia miotónica, la enfermedad de Huntington, las ataxias espinocerebelosas y algunas otras (tabla 97.2 y fig. 97.18). Estas enfermedades se deben a la expansión del número de repeticiones de tres pares de bases. El **gen del X frágil**, *FMR1*, tiene normalmente entre 5 y 40 tripletes CGG. Un error en la replicación puede dar lugar a la expansión de este número hasta un nivel en la zona gris de 41-58 repeticiones, o a un nivel denominado **premutación**, que consta de 59-200 repeticiones. Algunos portadores de la premutación, más frecuentemente varones, desarrollan un síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil (FXTAS) en la edad adulta. Las mujeres portadoras de la premutación tienen un riesgo de sufrir una insuficiencia ovárica primaria asociada con el X frágil (*FXPO1*). Las personas con una premutación también tienen un riesgo de presentar una mayor expansión del gen en las meiosis posteriores, de modo que se entra en el rango de **mutación completa** (>200 repeticiones) en la descendencia. Cuando se alcanza este valor, el gen *FMR1* se hipermetila y se pierde la producción de la proteína que codifica.

Algunas expansiones de tripletes asociadas con otros genes pueden producir enfermedad mediante un mecanismo distinto a la disminución de producción proteica. En la enfermedad de Huntington la expansión provoca que el producto génico tenga un efecto nuevo y tóxico sobre las neuronas de los ganglios basales. En la mayoría de los trastornos de repetición de tripletes existe una correlación clínica con el tamaño de la expansión, de modo que una expansión más extensa provoca una mayor gravedad y que la enfermedad aparezca a una edad más temprana. La observación de una mayor gravedad del trastorno y de una edad más temprana de inicio en

Tabla 97.1 Ejemplos representativos de enfermedades debidas a mutaciones del ADN mitocondrial y su herencia

| ENFERMEDAD | FENOTIPO | MUTACIÓN MÁS FRECUENTE DE LA MOLÉCULA DEL ADNmt | HOMOPLASIA FRENTE A HETEROPLASIA | HERENCIA |
|---|--|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Neuropatía óptica hereditaria de Leber | Atrofia rápida del nervio óptico que provoca ceguera en adultos jóvenes; sesgo sexual, aproximadamente 50% hombres con pérdida de la visión y solo 10% mujeres | Sustitución p.Arg340His en el gen ND1 del complejo I de la cadena de transporte de electrones; otras mutaciones de aminoácidos del complejo I | Homoplásica (generalmente) | Materna |
| NARP, enfermedad de Leigh | Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentaria, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, acidosis láctica | Mutaciones puntuales en el gen de la subunidad 6 de la ATPasa | Heteroplásica | Materna |
| MELAS | Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, seudoictus; puede manifestarse solo como diabetes mellitus o sordera | Mutación puntual en el ARNt ^{Leu} | Heteroplásica | Materna |
| MERRF | Epilepsia mioclónica, fibras rojas rasgadas en el músculo, ataxia, hipoacusia neurosensorial | Mutación puntual en el ARNt ^{Lys} | Heteroplásica | Materna |
| Hipoacusia | Hipoacusia neurosensorial progresiva, a menudo inducida por antibióticos aminoglucósidos | m. 1555A > G Mutación en el ARNr 12S | Homoplásica | Materna |
| Oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC) | Hipoacusia neurosensorial no sindrómica | M. A7445A > G en el ARNr 12S | Homoplásica | Materna |
| Oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC) | Debilidad progresiva de los músculos extraoculares, cardiomielitis, ptosis, bloqueo cardíaco ataxia, pigmentación retiniana, diabetes | Mutación puntual común MELAS en el ARNt ^{Lys} ; amplias delecciones similares al SKS | Heteroplásica | Materna si mutaciones puntuales |
| Síndrome de Pearson | Insuficiencia pancreática, pancitopenia, acidosis láctica | Delecciones amplias | Heteroplásica | Esporádica, mutaciones somáticas |
| Síndrome de Kearns-Sayre (SKS) | OEP de inicio precoz con bloqueo cardíaco, pigmentación retiniana | Gran delección de 5 kb | Heteroplásica | Esporádica, mutaciones somáticas |

ADNmt, ADN mitocondrial; ARN, ARN ribosómico; ARNt, ARN de transferencia.

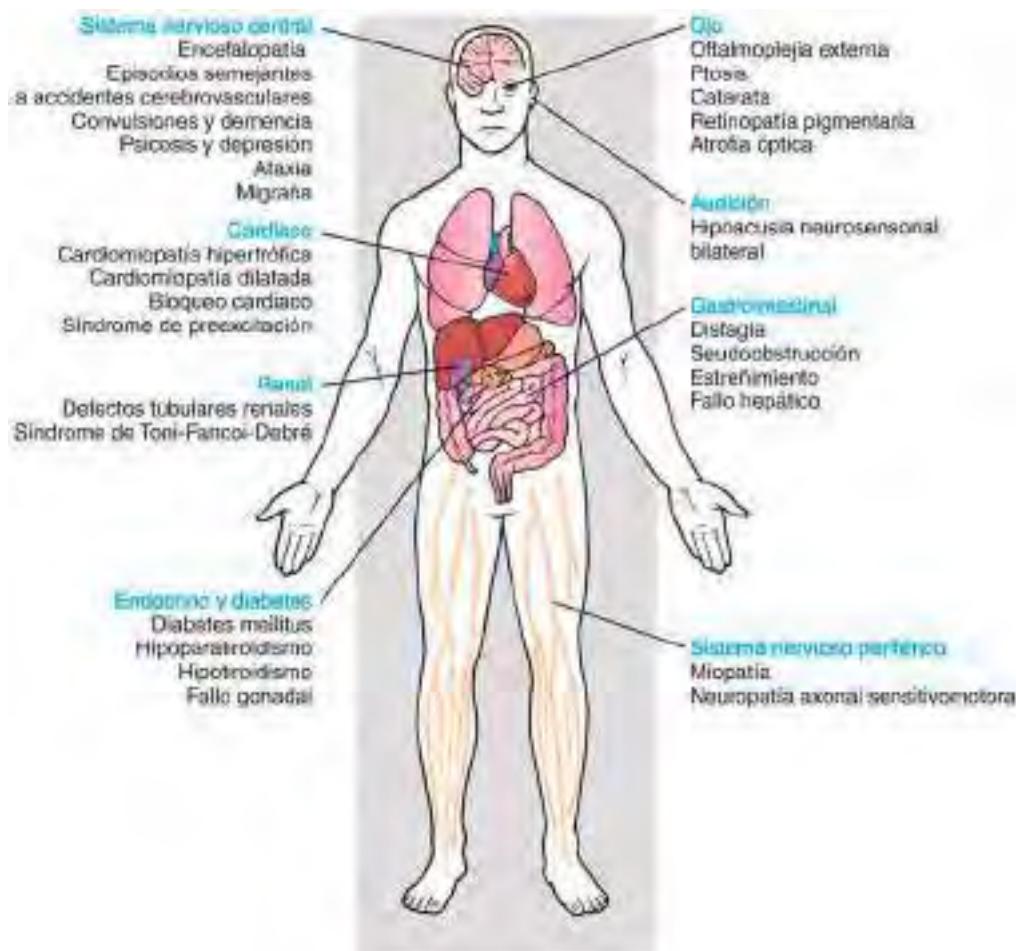
De Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors: *Thompson & Thompson genetics in medicine*, ed 6, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p 246.

Fig. 97.16 La gama de tejidos afectados y fenotipos clínicos asociados con mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt). (Modificada de Chinnery PF, Turnbull DM: Mitochondrial DNA and disease, Lancet 345: S17–S21, 1999.)

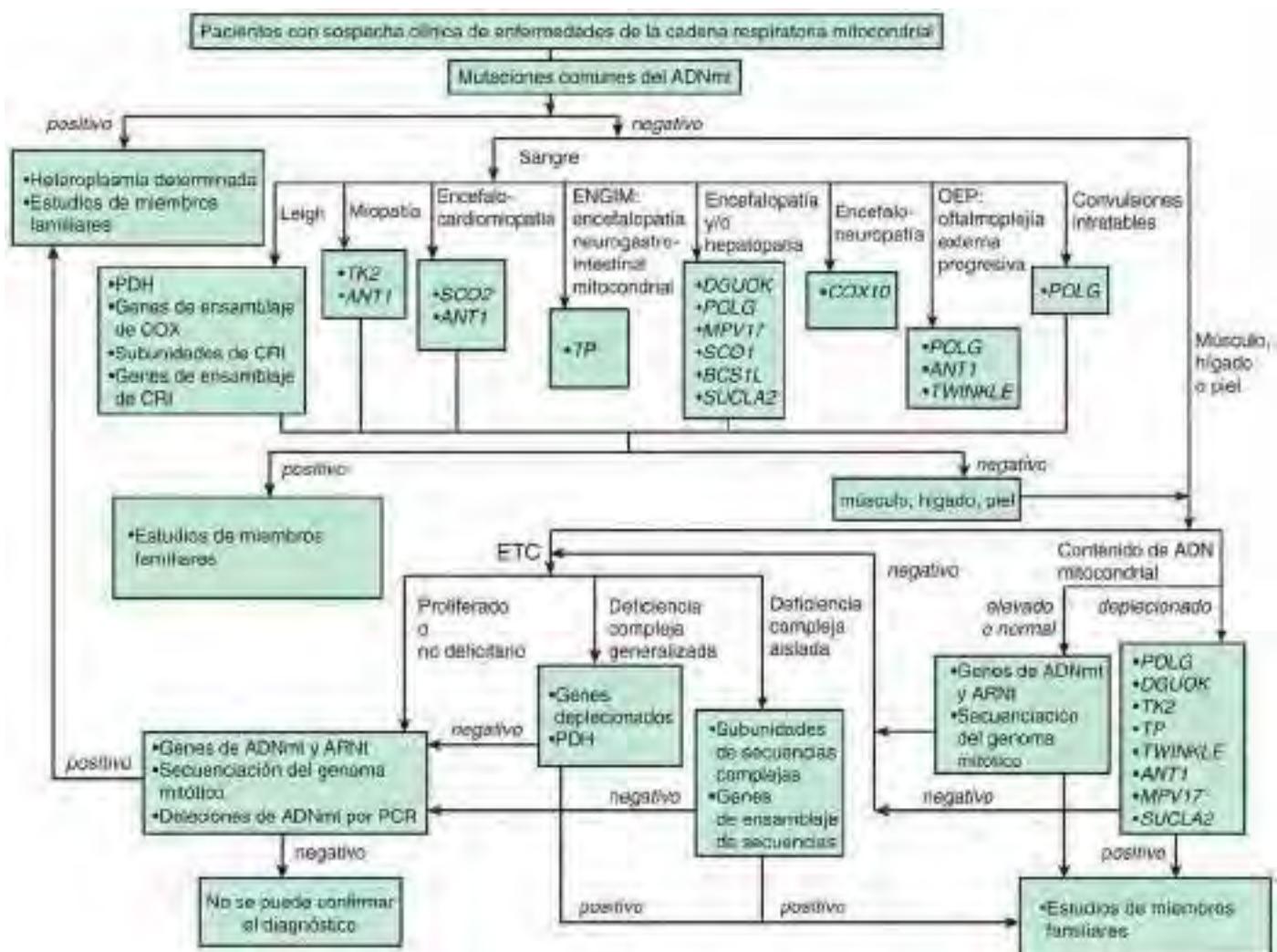


Fig. 97.17 Algoritmo clínico para pruebas de diagnóstico genético de ADN mitocondrial (ADNmt) y ADN nuclear (ADNn) en pacientes con sospecha de trastornos mitocondriales (Baylor College of Medicine, Mitochondrial Diagnostics Laboratory). CR, cadena respiratoria; CRI, complejo respiratorio I; CTE, cadena de transporte de electrones; ENGIM, encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial; OEP, oftalmoplejia externa progresiva; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PDH, piruvato deshidrogenasa. (De Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al: The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease, Mol Genet Metab 94:16-37, 2008.)

las generaciones posteriores se denomina **anticipación genética** y es una característica definitoria de las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes (fig. 97.19).

Impronta genética

Las dos copias de la mayoría de los genes autosómicos son equivalentes desde el punto de vista funcional. Sin embargo, en un pequeño número, solo una de ellas se transcribe y la otra se silencia. Este silenciamiento génico suele asociarse a la metilación del ADN, que es una **modificación epigenética**, es decir, sin modificación de la secuencia de nucleótidos del ADN (fig. 97.20). En la **impronta**, la expresión génica depende del progenitor del que proviene el cromosoma (v. cap. 98.8). Las enfermedades por impronta se deben a un desequilibrio de las copias activas de un gen determinado, lo que puede ocurrir por varios motivos. Los **síndromes de Prader-Willi** y de **Angelman**, que son dos enfermedades distintas asociadas a una alteración del desarrollo, son ilustrativos. Ambos se asocian a microdeleciones del cromosoma 15q11-12. La microdeleción que se produce en el síndrome de Prader-Willi siempre se encuentra en el cromosoma 15 de origen paterno, mientras que en el síndrome de Angelman se trata de la copia materna. El gen *UBE3A* es el gen responsable del síndrome de Angelman. La copia paterna del gen *UBE3A* se silencia por mecanismos transcripcionales en el cerebro, mientras que la copia materna se sigue transcribiendo. Si una persona tiene una delección materna se produce una cantidad insuficiente de proteína *UBE3A* en el cerebro, lo que provoca los déficits neurológicos observados en este síndrome.

La **disomía uniparental (DUP)**, un fenómeno infrecuente en el que un niño hereda ambas copias de un cromosoma del mismo progenitor, es otro mecanismo genético que puede provocar los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. La herencia de ambos cromosomas 15 de la madre es una situación funcionalmente idéntica a la de la delección de la región 15q12 paterna y producirá un síndrome de Prader-Willi. Alrededor del 30% de los casos de Prader-Willi se deben a una mutación DUP15 materna, mientras que la DUP15 paterna supone solo el 3% de los casos de síndrome de Angelman (v. cap. 98.8).

Una mutación en un gen con impronta es otra causa. Las variantes patogénicas del gen *UBE3A* suponen casi el 11% de los pacientes con síndrome de Angelman y también dan lugar a una transmisión familiar. La causa más infrecuente es una mutación en el centro de impronta, que origina una incapacidad para establecer la impronta. En una mujer la incapacidad de restablecer la impronta del cromosoma 15 paterno dará lugar a un riesgo del 50% de transmisión de una copia metilada de forma incorrecta del gen *UBE3A* a un niño que presentará un síndrome de Angelman.

Aparte de la región 15q12, otras regiones con impronta de interés clínico son las del brazo corto del cromosoma 11 (dónde se encuentran los genes del síndrome de Beckwith-Wiedemann y de la nesidioblastosis) y el brazo largo del cromosoma 7 con DUP materna de la región 7q, que se ha asociado a algunos casos de talla baja idiopática y de síndrome de Russell-Silver.

La impronta de un gen puede producirse durante la gametogénesis o en la fase inicial del desarrollo embrionario (reprogramación). Los genes

Tabla 97.2 Enfermedades asociadas a las expansiones de repeticiones de polinucleótidos

| ENFERMEDAD | DESCRIPCIÓN | SECUENCIA REPETIDA | RANGO NORMAL | RANGO ANÓMALO | PROGENITOR EN EL QUE SUELE PRODUCIRSE LA EXPANSIÓN | LOCALIZACIÓN DE LA EXPANSIÓN |
|---|---|--------------------------|--------------|---------------------------------------|---|------------------------------|
| CATEGORÍA 1 | | | | | | |
| Enfermedad de Huntington | Pérdida del control motor, demencia, trastorno afectivo | CAG | 6-34 | 36-100 o más | Más a menudo a través del padre | Exón |
| Atrofia muscular espinal y bulbar | Enfermedad de la motoneurona de inicio adulto asociada a insensibilidad a los andrógenos | CAG | 11-34 | 40-62 | Más a menudo a través del padre | Exón |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 1 | Ataxia, disgracia y dismetría progresivas | CAG | 6-39 | 41-81 | Más a menudo a través del padre | Exón |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 2 | Ataxia y disgracia progresivas | CAG | 15-29 | 35-59 | — | Exón |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph) | Distorción, atrofia muscular distal, ataxia, oftalmoplejía externa | CAG | 13-36 | 68-79 | Más a menudo a través del padre | Exón |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 6 | Ataxia, disgracia y nistagmo progresivos | CAG | 4-16 | 21-27 | — | Exón |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 7 | Ataxia, disgracia y degeneración retiniana progresivas | CAG | 7-35 | 38-200 | Más a menudo a través del padre | — |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 17 | Ataxia, demencia, bradicinesia y dismetría progresivas | CAG | 29-42 | 47-55 | — | Exón |
| Atrofia dentadorubral-palidoluysiana/síndrome de Haw-River | Atrofia cerebelosa, ataxia, epilepsia mioclónica, coreoatetosis, demencia | CAG | 7-25 | 49-88 | Más a menudo a través del padre | Exón |
| CATEGORÍA 2 | | | | | | |
| Seudoacondroplasia/displasia epifisaria múltiple | Talla baja, laxitud articular, artropatía degenerativa | GAC | 5 | 6-7 | — | Exón |
| Distrofia muscular oculofaríngea | Debilidad proximal de las extremidades, disfagia, ptosis | GCG | 6 | 7-13 | — | Exón |
| Displasia cleidocraneal | Talla baja, suturas craneales abiertas con cráneo prominente, hipoplasia clavicular, dedos cortos, anomalías dentales | GCG, GCT, GCA | 17 | 27 (expansión observada en 1 familia) | — | Exón |
| Simpolidactilia | Polidactilia y sindactilia | GCG, GCT, GCA | 15 | 22-25 | — | Exón |
| CATEGORÍA 3 | | | | | | |
| Distrofia miotónica (DM1; cromosoma 19) | Atrofia muscular, arritmia cardiaca, cataratas, alopecia frontal | CTG | 5-37 | 100 a varios miles | Cualquiera de los progenitores, pero la expansión a la forma congénita a través de la madre | Región no traducida 3' |
| Distrofia miotónica (DM2; cromosoma 3) | Atrofia muscular, arritmia cardiaca, cataratas, alopecia frontal | CCTG | <75 | 80-11.000 | — | Región no traducida 3' |
| Ataxia de Friedreich | Ataxia progresiva de las extremidades, disgracia, miocardiopatía hipertrófica, debilidad piramidal en las piernas | GAA | 7-2 | 200-900 o más | Herencia autosómica recesiva, de forma que los alelos enfermos se heredan de ambos progenitores | Intrón |
| Síndrome del X frágil (FRAXA) | Discapacidad intelectual, orejas y mandíbula grandes, macroorquidia en los varones | CGG | 6-52 | 200-2.000 o más | Exclusivamente a través de la madre | Región no traducida 5' |
| Sitio frágil (FRAXE) | Discapacidad intelectual leve | GCC | 6-35 | >200 | Más a menudo a través de la madre | Región no traducida 5' |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 8 | Ataxia de inicio adulto, disgracia, nistagmo | CTG | 16-37 | 107-127 | Más a menudo a través de la madre | Región no traducida 3' |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 10 | Ataxia y crisis comiciales | ATTCT | 12-16 | 800-4.500 | Más a menudo a través del padre | Intrón |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 12 | Ataxia, trastornos de los movimientos oculares; edad variable en el momento del inicio | CAG | 7-28 | 66-78 | — | Región no traducida 5' |
| Epilepsia mioclónica progresiva tipo 1 | Convulsiones de inicio en la juventud, mioclonía, demencia | Motivo repetido de 12 pb | 2-3 | 30-75 | Herencia autosómica recesiva, de forma que los alelos enfermos se heredan de ambos progenitores | Región no traducida 5' |

De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, et al: *Medical genetics*, ed 3, St Louis, 2006, Mosby, p 82.

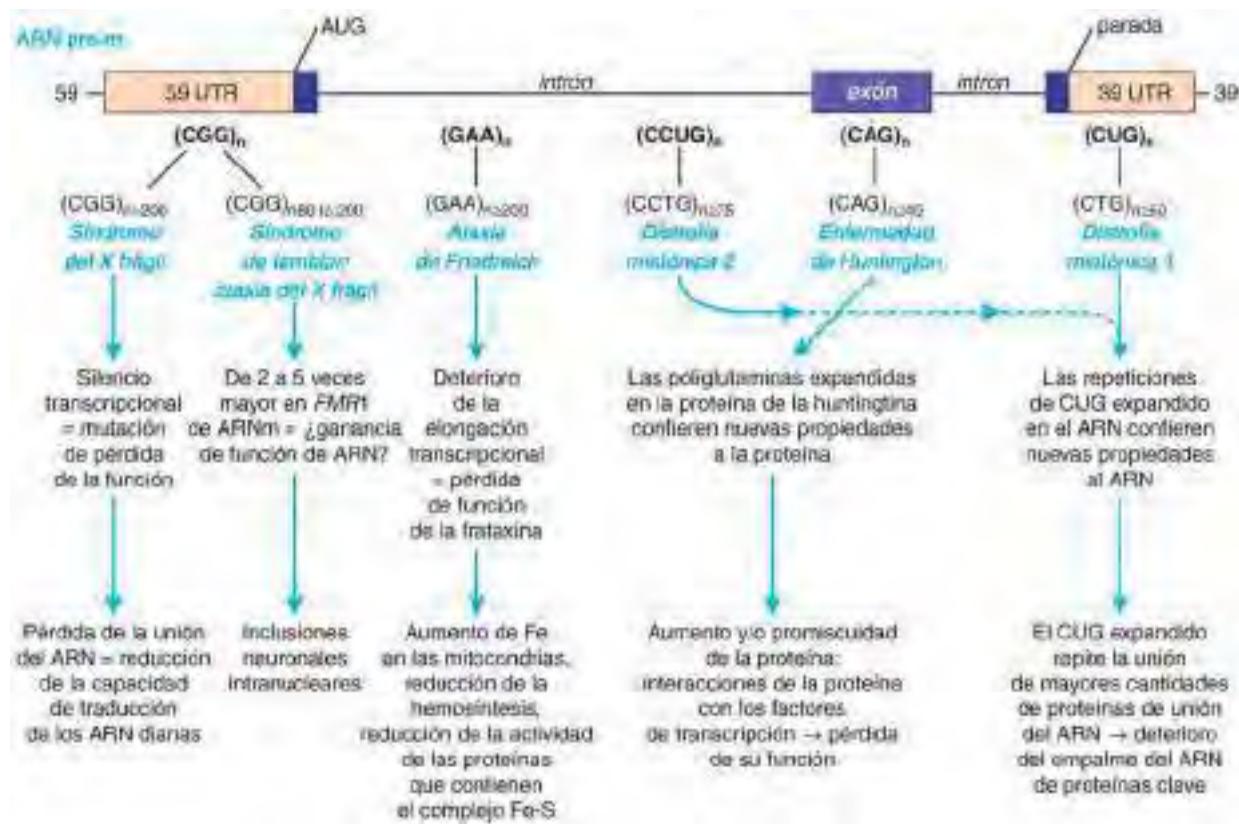


Fig. 97.18 La ubicación de las expansiones de repetición de trinucleótidos y la secuencia de cada trinucleótido en 5 enfermedades representativas de repetición de trinucleótidos, mostradas en un esquema de un ARN genérico pre-mensajero (ARNm). También se indica el número mínimo de repeticiones en la secuencia de ADN del gen afectado asociado con la enfermedad, así como el efecto de la expansión sobre el ARN o la proteína mutante. (De Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors: Thompson & Thompson genetics in medicine, ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier; basado en parte en una figura inédita de John A. Phillips III, Vanderbilt University.)

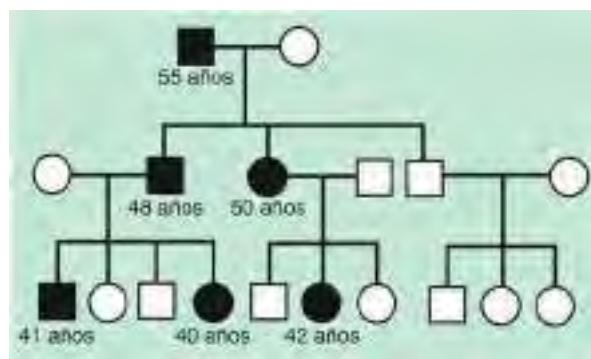


Fig. 97.19 Árbol genealógico de la distrofia miotónica que ilustra el fenómeno genético de anticipación. En este caso, la edad de inicio en los miembros afectados de la familia con una enfermedad autosómica dominante es menor en las generaciones más recientes. En negro, los pacientes afectados.

pueden inactivarse o activarse por varios mecanismos, como la metilación o desmetilación del ADN (o la acetilación o desacetilación de las histonas) con distintos patrones de (des)methylación observados en las regiones cromosómicas paternas o maternas susceptibles de impronta. Algunos genes muestran una impronta con especificidad tisular (v. fig. 97.20). Varios estudios sugieren que puede haber una incidencia pequeña, pero significativamente aumentada, de trastornos por impronta (en concreto, los síndromes de Beckwith-Wiedemann y Angelman) asociados a las técnicas de reproducción asistida, como la fecundación in vitro y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides. Sin embargo, es probable que la incidencia global de estos trastornos en los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida sea menor del 1%.

HERENCIA MULTIFACTORIAL Y POLIGÉNICA

La herencia multifactorial implica a los rasgos que se deben a una combinación de factores heredados, ambientales y estocásticos (fig. 97.21). Los rasgos multifactoriales difieren de la **herencia poligénica**, que se aplica a los rasgos resultantes de los efectos aditivos de múltiples genes. Los rasgos multifactoriales se segregan en el seno de las familias, pero no presentan un patrón de herencia constante o reconocible. Sus características son las siguientes:

- ◆ Existe una tasa similar de recurrencia entre todos los familiares de primer grado (progenitores, hermanos, hijos del niño afectado). Es infrecuente encontrar un incremento sustancial del riesgo en los familiares más lejanos que el segundo grado respecto al caso índice.
- ◆ El riesgo de recurrencia se relaciona con la incidencia de la enfermedad.
- ◆ Algunos trastornos tienen una predilección por uno de los sexos, como lo indica una incidencia desigual entre varones y mujeres. La estenosis pilórica es más habitual en varones, mientras que la luxación congénita de cadera es más frecuente en mujeres. Con una alteración de la proporción entre sexos, el riesgo es mayor en los familiares de un caso índice cuyo sexo se ve afectado con menos frecuencia que los familiares de un caso índice del sexo afectado con más frecuencia. Por ejemplo, el riesgo de un hijo varón de una mujer afectada con estenosis pilórica del lactante es del 18%, en comparación con un valor del 5% en los hijos varones de un varón afectado. Se supone que la mujer tiene una mayor susceptibilidad genética que puede transmitir a su descendencia.
- ◆ La probabilidad de que ambos gemelos monocigóticos estén afectados por la misma malformación es menor del 100%, pero es mucho mayor que la posibilidad de que ambos miembros de una pareja de gemelos dicigóticos estén afectados. Esto contrasta con el patrón de la herencia mendeliana, en la que los gemelos monocigóticos casi siempre comparten los trastornos genéticos con penetrancia completa.
- ◆ El riesgo de recurrencia aumenta cuando están afectados varios miembros de la familia. Un ejemplo sencillo es que el riesgo de recurrencia de labio leporino y paladar hendido unilaterales para una pareja con un hijo afectado es del 4%, que aumenta al 9% si tiene dos hijos afectados.

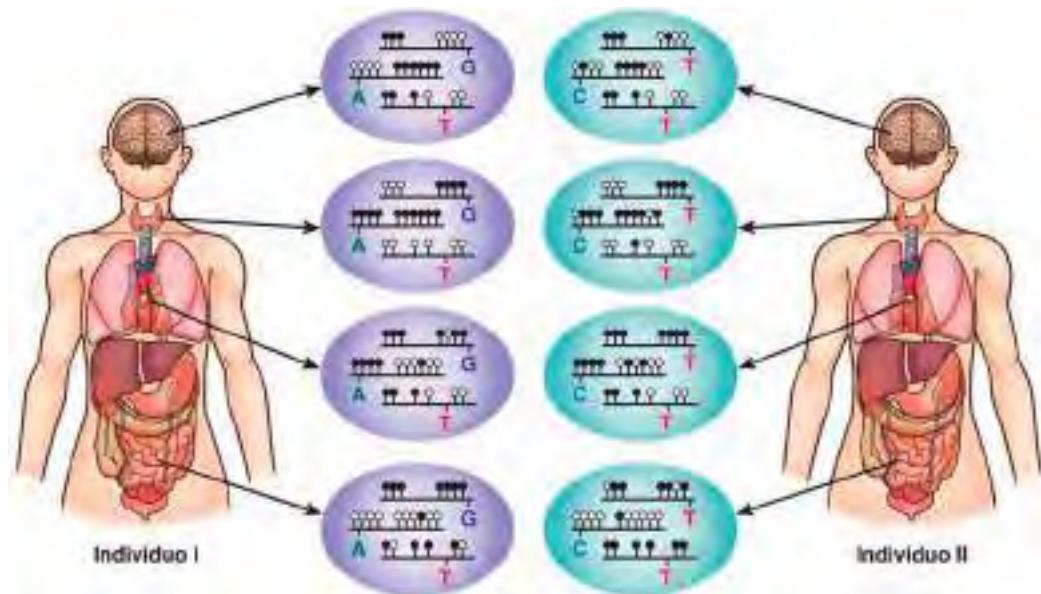


Fig. 97.20 Metilación del ADN con especificidad tisular y heterogeneidad epigenética entre los individuos. Un subgrupo de los patrones de metilación del ADN en una célula es característico de ese tipo celular. La metilación del ADN con especificidad del tipo celular y tisular se ilustra por las variaciones entre los distintos órganos en los grupos de CpGs metilados en el mismo individuo. A pesar de la homogeneidad global en cuanto a los patrones de metilación del ADN específicos de cada tejido, existen variaciones de dichos patrones entre las distintas personas. Los CpGs metilados se indican con círculos negros y los no metilados, con círculos blancos. Los SNP se indican por la base correspondiente. (Reproducida de Brena RM, Huang THM, Plass C: Toward a human epigenome, Nat Genet 38:1359–1360, 2006.)

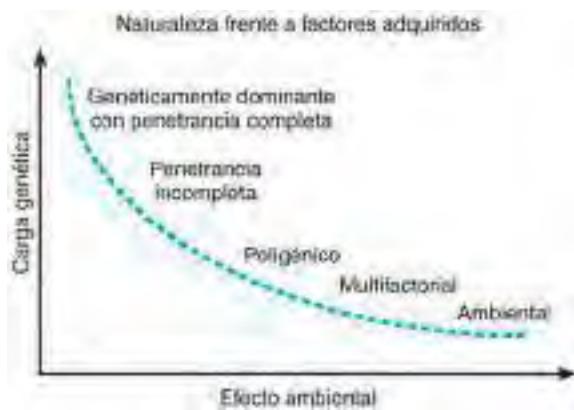


Fig. 97.21 La disminución progresiva de la carga genética que contribuye al desarrollo de una enfermedad crea una transición suave en la distribución de las enfermedades en un diagrama etiológico. En teoría, ninguna enfermedad está completamente libre de la influencia de los factores genéticos y ambientales. (De Bomprezzi R, Kovanen PE, Martin R: New approaches to investigating heterogeneity in complex traits, J Med Genet 40:553–559, 2003. Reproducida con autorización del BMJ Publishing Group.)

En ocasiones es difícil distinguir entre una etiología multifactorial y mendeliana en las familias con múltiples personas afectadas.

- ♦ El riesgo de recurrencia puede ser mayor cuando la enfermedad es más grave. Por ejemplo, un lactante que tenga una enfermedad de Hirschsprung de segmento largo tiene mayor probabilidad de tener un hermano afectado que el que tiene una forma de la enfermedad de segmento corto.

Existen dos tipos de rasgos multifactoriales. Uno muestra una variación continua en la que las personas «normales» están dentro de un rango comprendido entre 2 desviaciones estándar (DS) por encima y por debajo de la media) y las personas que quedan fuera de dicho rango se consideran «anómalas». Algunos ejemplos son la inteligencia, presión arterial, talla y el perímetro craneal. Para muchos de estos rangos, los valores de la descendencia pueden estimarse en función de una media modificada de los valores de los progenitores, y los factores nutricionales y ambientales desempeñan una función significativa.

En el caso de otros rasgos multifactoriales, la distinción entre lo normal y lo anómalo se basa en la presencia o ausencia de un rasgo concreto, como en la estenosis pilórica, defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas y labio leporino-paladar hendido. Tales rasgos siguen un **modelo de umbral** (v. fig. 97.15). Se ha propuesto la existencia de una distribución de predisposición debida a factores genéticos y no genéticos en la población. Las personas que exceden una predisposición umbral se ven afectadas por el rasgo, mientras que las que están por debajo no.

El balance entre factores genéticos y ambientales se demuestra en los defectos del tubo neural. Los factores genéticos están implicados por el mayor riesgo de recurrencia que tienen los progenitores de un hijo afectado en comparación con la población general. Este riesgo es del 3%, menor del que sería de esperar si el rasgo estuviese causado por un único gen con penetrancia completa. El papel de los factores ambientales no genéticos se ve aún más respaldado por el hecho de que el riesgo de recurrencia puede disminuirse hasta un 87% si la futura madre ingiere 4 mg/día de ácido fólico desde 3 meses antes de la concepción.

Muchas enfermedades que aparecen en la edad adulta se comportan como si estuviesen causadas por herencia multifactorial. La diabetes, la arteriopatía coronaria y la esquizofrenia son ejemplos de ello.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 98

Citogenética

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

La citogenética clínica es el estudio de los cromosomas: su estructura, función, herencia y anomalías. Las anomalías cromosómicas son muy frecuentes y se encuentran en alrededor del 1-2% de los nacidos vivos, el 5% de los mortinatos y alrededor del 50% de los abortos precoces en el primer trimestre del embarazo (tabla 98.1). Las anomalías cromosómicas son más frecuentes en las personas con discapacidad intelectual y desempeñan un papel significativo en el desarrollo de algunas neoplasias.

El análisis cromosómico está indicado en personas con anomalías congénitas múltiples, rasgos dismórficos y/o discapacidad intelectual. Las indicaciones específicas para estos estudios engloban la edad materna avanzada

Tabla 98.1

Incidencia de anomalías cromosómicas en estudios neonatales

| TIPO DE ANOMALÍA | NÚMERO | INCIDENCIA APROXIMADA |
|--|--------|-----------------------|
| ANEUPLOIDÍA DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES | | |
| Varones (43.612 recién nacidos) | | |
| 47,XXY | 45 | 1/1.000* |
| 47,XYY | 45 | 1/1.000 |
| Otra aneuploidía X o Y | 32 | 1/1.350 |
| Total | 122 | 1/360 varones nacidos |
| Mujeres (24.547 recién nacidas) | | |
| 45,X | 6 | 1/4.000 |
| 47,XXX | 27 | 1/900 |
| Otra aneuploidía X | 9 | 1/2.700 |
| Total | 42 | 1/580 mujeres nacidas |
| ANEUPLOIDÍA AUTOSÓMICA (68.159 RECIÉN NACIDOS) | | |
| Trisomía 21 | 82 | 1/830 |
| Trisomía 18 | 9 | 1/7.500 |
| Trisomía 13 | 3 | 1/22.700 |
| Otra aneuploidía | 2 | 1/34.000 |
| Total | 96 | 1/700 nacidos vivos |
| ANOMALÍAS ESTRUCTURALES (68.159 RECIÉN NACIDOS) | | |
| Reordenaciones equilibradas | | |
| Robertsonianas | 62 | 1/1.100 |
| Otras | 77 | 1/885 |
| Reordenaciones no equilibradas | | |
| Robertsonianas | 5 | 1/13.600 |
| Otras | 38 | 1/1.800 |
| Total | 182 | 1/375 nacidos vivos |
| Todas las anomalías cromosómicas | 442 | 1/154 nacidos vivos |

*Estudios recientes muestran que la prevalencia es actualmente de 1:580.

Datos de Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. En Milunsky A, editor: *Genetic disorders and the fetus*, ed 4, Baltimore, 1998, Johns Hopkins University Press, pp 179-248.

(>35 años), la presencia de múltiples anomalías en la ecografía fetal (pruebas prenatales), anomalías congénitas múltiples, retraso del crecimiento inexplicado en el feto, problemas posnatales de crecimiento y desarrollo, genitales ambiguos, discapacidad intelectual inexplicada con o sin anomalías anatómicas asociadas, amenorrea primaria o infertilidad, abortos de repetición (≥ 3) o antecedentes de mortinatos y muertes neonatales, un familiar de primer grado con una anomalía cromosómica estructural conocida o sospechada, hallazgos clínicos compatibles con una anomalía conocida, algunas neoplasias malignas, así como síndromes de rotura cromosómica (p. ej., síndrome de Bloom, anemia de Fanconi).

98.1 Métodos de análisis cromosómico

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Los estudios citogenéticos suelen realizarse en linfocitos de la sangre periférica, aunque también pueden utilizarse los fibroblastos cultivados. Los estudios cromosómicos prenatales (fetales) se efectúan con células obtenidas del líquido amniótico, del tejido de las vellosidades coriónicas y de la sangre fetal, o bien mediante diagnóstico preimplantación, con el análisis de un blastómero. Los estudios citogenéticos de la médula ósea tienen un papel significativo en el control de los tumores, sobre todo en los pacientes con leucemia. Son útiles para determinar la inducción de la remisión y el éxito del tratamiento o, en algunos casos, la aparición de recidivas.

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales y se deben a errores en la división celular. Existen dos tipos de división celular: mitosis, que se produce en la mayoría de las células somáticas, y meiosis, que se limita a la producción de células germinales. En la mitosis se producen dos células hijas genéticamente idénticas a partir de una única célula progenitora. La duplicación del ADN ya se ha producido

durante la **interfase** en la fase S del ciclo celular (síntesis de ADN), por lo que al comienzo de la mitosis el cromosoma consta de dos hebras de ADN unidas por el centrómero, denominadas *cromátidas hermanas*. La mitosis tiene cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase. La **profase** se caracteriza por la condensación del ADN. También durante la profase la membrana nuclear y el núcleo desaparecen, y se forma el huso mitótico. En la **metafase** los cromosomas están compactados al máximo y son claramente visibles como estructuras diferenciadas. Los cromosomas se alinean en el centro de la célula y las fibras del huso conectan los centrómeros de cada cromosoma y se extienden hasta los centriolos situados en ambos polos del huso mitótico. En la **anafase** los cromosomas se dividen a lo largo de sus ejes longitudinales para formar dos cromátidas hijas, que a continuación migran a los polos opuestos de la célula. La **telofase** se caracteriza por la formación de las dos nuevas membranas nucleares y los nucleolos, la duplicación de los centriolos y la división citoplásmica para formar las dos células hijas.

La **meiosis** comienza en el ovocito femenino durante la vida fetal y se completa años o décadas después. En los varones comienza en una célula espermatogónica concreta en algún momento entre la adolescencia y la vida adulta, y se completa en unos pocos días. La meiosis está precedida por la replicación del ADN, de modo que al final cada uno de los 46 cromosomas consta de dos cromátidas. En la meiosis, una **célula diploide** ($2n = 46$ cromosomas) se divide para formar **4 células haploides** ($n = 23$ cromosomas). La meiosis consiste en dos ciclos principales de división celular. En la meiosis I cada uno de los pares de cromosomas homólogos se empareja con precisión, de modo que puede producirse una **recombinación genética**, que implica un intercambio entre dos hebras de ADN (**entrecrezamiento**). Esto da lugar a una redistribución de la información genética contenida en los cromosomas recombinados y permite la existencia de una mayor diversidad genética. A continuación, cada célula hija recibe uno de cada uno de los 23 cromosomas homólogos. En la ovogénesis una de las células hijas recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el óvulo, mientras que la otra célula más pequeña se convierte en el primer corpúsculo polar. La **meiosis II** es similar a una división mitótica, pero sin la fase previa de duplicación del ADN (replicación). Cada uno de los 23 cromosomas se divide en sentido longitudinal y las cromátidas homólogas migran a los polos opuestos de la célula. Esto origina cuatro espermatogonias en los varones, o un óvulo y un segundo corpúsculo polar en las mujeres, cada uno de ellos con una dotación haploide ($n = 23$ cromosomas). Por consiguiente, la meiosis cumple dos funciones cruciales: reduce el número de cromosomas de diploide (46) a haploide (23), de modo que tras la fertilización se recupera un número diploide y permite que se produzca la recombinación genética.

Durante la meiosis o la mitosis suelen producirse dos errores de la división celular, que pueden dar lugar a un número anómalo de cromosomas. El primero es la **no disyunción**, en el que dos cromosomas no se separan durante la meiosis, por lo que migran juntos a una de las nuevas células, lo que da lugar a una célula con dos copias del cromosoma y a otra sin ninguna copia. El segundo es el **retraso de la anafase**, en el que una cromátida o cromosoma se pierde porque no logra moverse con la suficiente rapidez durante la anafase para incorporarse a una de las nuevas células hijas (fig. 98.1).

Para el análisis cromosómico las células se cultivan (durante períodos variables según el tipo celular), con o sin estimulación, se detienen artificialmente en mitosis durante la metafase (o prometafase), se exponen a una solución hipotónica para permitir la rotura de la membrana nuclear y una dispersión adecuada de los cromosomas con el fin de analizarlos, se fijan, se induce el bandeo y por último se tiñen. El método más frecuente de bandeo y tinción es el **GTG** (bandas G con tripsina-Giemsa) denominado también **bandeo G**, que produce una combinación específica de bandas oscuras (G-positivas) y claras (G-negativas), lo que permite identificar los 23 pares de cromosomas individuales para su análisis.

Las extensiones de cromosomas metafásicos se evalúan en primer lugar mediante el microscopio y a continuación sus imágenes se fotografían o capturan mediante una cámara de video y se almacenan en un ordenador para su análisis posterior. El ser humano tiene 46 cromosomas o 23 pares, que se clasifican como autosomas (pares 1-22) y los **cromosomas sexuales**, denominados a menudo *complemento sexual*: XX para las mujeres y XY para los varones. Los cromosomas homólogos de una extensión metafásica pueden emparejarse y ordenarse de forma sistemática en un cariotipo, según convenciones estándar bien definidas, como las establecidas por el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN), de modo que el cromosoma 1 es el más grande y el 22 el más pequeño. Según la nomenclatura, la descripción del cariotipo consta del número de cromosomas seguido de la dotación de los cromosomas sexuales. Un cariotipo normal es 46,XX para las mujeres y 46,XY para los varones (fig. 98.2). Las anomalías se anotan después de la dotación de los cromosomas sexuales.

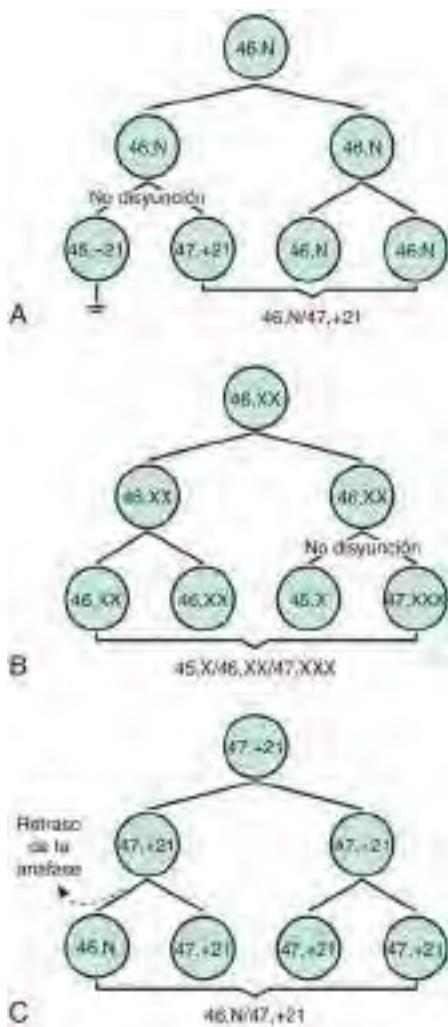


Fig. 98.1 Generación de mosaicismo. **A**, No disyunción poscigótica en una concepción inicialmente normal. En este ejemplo, 1 línea celular (con monosomía 21) se pierde más adelante, de modo que el cariotipo final es 46,N/47, + 21. **B**, No disyunción poscigótica en una concepción inicialmente 46,XX, lo que da lugar a un mosaicismo 45,X/46,XX/47,XXX. **C**, Retraso de la anafase poscigótico en una concepción inicialmente 47, + 21. (De Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling, ed 3, New York, 2003, Oxford University Press, p 33, Fig. 43.1. Con autorización de Oxford University Press, Inc, www.oup.com.)

Aunque el sistema aceptado a nivel internacional para la clasificación de los cromosomas humanos se basa en gran medida en la longitud y el patrón de bandas de cada cromosoma, la posición del centrómero respecto a los extremos del cromosoma también es una característica distintiva útil (fig. 98.3). El centrómero divide el cromosoma en dos, de modo que el brazo corto se denomina **brazo p** y el largo, **brazo q**. Un signo más o menos antes del número de un cromosoma indica que existe un cromosoma extra o ausente, respectivamente. En la tabla 98.2 se muestran algunas de las abreviaturas utilizadas para la descripción de los cromosomas y sus anomalías. Una extensión cromosómica en metafase suele mostrar 450-550 bandas. Los cromosomas en profase y prometafase son más largos, están menos condensados y suelen mostrar 550-850 bandas. El análisis de alta resolución es útil para detectar anomalías cromosómicas sutiles que de otra forma podrían no reconocerse, sin embargo, han sido reemplazadas en su mayoría por los estudios cromosómicos con micromatrizes (array CGH o aCGH).

Las técnicas moleculares (p. ej., FISH, CMA, aCGH) han llenado un vacío significativo para el diagnóstico de las anomalías cromosómicas crípticas. Estas técnicas identifican anomalías sutiles que suelen estar por debajo de la resolución de los estudios citogenéticos estándar. La FISH se usa para identificar la presencia, ausencia o reordenación de segmentos de

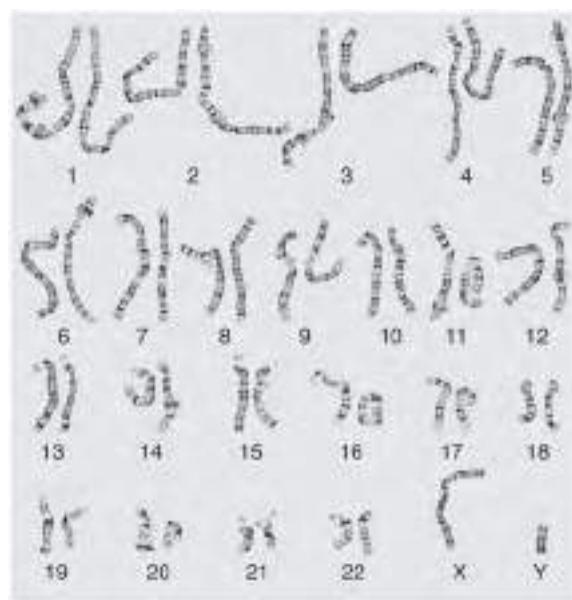


Fig. 98.2 Cariotipo de un varón normal a nivel de 550-600 bandas. Cuanto mayores son los cromosomas cuando se capturan en metafase o en ocasiones en prometafase, más bandas pueden visualizarse.



Fig. 98.3 Ejemplo de distintos tipos de cromosomas según la posición del centrómero. A la izquierda está un par del cromosoma 1 con el centrómero equidistante entre los brazos corto y largo (metacéntrico). En el centro está un par del cromosoma 11, que es submetacéntrico. A la derecha se muestra un par del cromosoma 13, que es un ejemplo de cromosoma acrocéntrico. Los cromosomas acrocéntricos contienen un brazo corto muy pequeño, tallos y ADN satélite. La flecha negra indica la posición del centrómero. La flecha azul muestra el brazo largo de un cromosoma. La flecha roja muestra el brazo corto de un cromosoma. La flecha verde destaca la región satélite, que está constituida por repeticiones de ADN. El área clara entre el brazo corto y el satélite se denomina tallo.

ADN específicos y se realiza con sondas de ADN específicas de genes o de regiones. En el contexto clínico se utilizan varias sondas de FISH: sondas de secuencia única o de copia sencilla, sondas de secuencia repetitiva (satélites alfa en las regiones pericentroméricas) y sondas de copias múltiples (específicas de cromosoma o pintura cromosómica) (fig. 98.4A y B). La FISH consiste en el uso de una única secuencia de ADN marcada con un colorante fluorescente, que es complementaria de la región estudiada de interés patológico. La sonda marcada se expone a un ADN en un portaobjetos de microscopio, por lo general, ADN cromosómico de metafase o interfase. Cuando la sonda se empareja con su secuencia complementaria de ADN puede visualizarse mediante microscopía de fluorescencia (fig. 98.5). En las extensiones de cromosomas en metafase puede documentarse la localización cromosómica exacta de cada copia de la sonda y a menudo también el *número de copias* (deleciones, duplicaciones) de la secuencia de ADN. Cuando los segmentos analizados (como sucede en las duplicaciones genómicas) están próximos, solo las células en interfase pueden determinar con precisión la presencia de dos o más copias o señales puesto que, en las células en metafase, algunas duplicaciones podrían aparecer de forma falsa como una señal única.

Las delecciones menores de 5 millones de pares de bases (5 Mpb) no se pueden detectar con las técnicas citogenéticas convencionales; la FISH fue inicialmente utilizada para detectar delecciones de tan solo 50-200 kb de ADN y facilitó la precoz caracterización clínica de varios **síndromes**.

Tabla 98.2

Algunas abreviaturas utilizadas para la descripción de los cromosomas y sus anomalías

| ABREV. | SIGNIFICADO | EJEMPLO | ENTIDAD |
|---------|-----------------------|--------------------------------|---|
| XX | Mujer | 46,XX | Cariotipo femenino normal |
| XY | Varón | 46,XY | Cariotipo masculino normal |
| [##] | Número [#] de células | 46,XY[12]/47,XXY[10] | Número de células en cada clon, suele indicarse entre corchetes Mosaicismo en el síndrome de Klinefelter con 12 células normales y 10 células con un cromosoma X extra |
| cen | Centrómero | | |
| del | Deleción | 46,XY,del(5p) | Varón con delección de una parte del brazo corto del cromosoma 5 |
| der | Derivado | 46,XX,der(2),t(2p12;7q13) | Mujer con reordenación estructural del cromosoma 2 secundaria a una translocación entre los cromosomas 2 (brazo corto) y 7 (brazo largo) |
| dup | Duplicación | 46,XY.dup(15)(q11-q13) | Varón con duplicación interstitial en el brazo largo del cromosoma 15 en la región de los síndromes de Prader-Willi/Angelman |
| ins | Insertión | 46,XY,ins(3)(p13q21q26) | Varón con una inserción en el cromosoma 3 |
| | | | Un fragmento entre q21q26 se ha reintegrado en p13 |
| inv | Inversión | 46,XY,inv(2)(p21q31) | Varón con inversión pericéntrica del cromosoma 2 con puntos de rotura en las bandas p21 y q31 |
| ish | FISH en metáfase | 46,XX.ish del(7)(q11.23q11.23) | Mujer con delección en la región del síndrome de Williams detectada por hibridación in situ |
| nuc ish | FISH en interfase | nuc ish(DXZ1 × 3) | Hibridación in situ en interfase que muestra 3 señales de la región centromérica del cromosoma X |
| mar | Marcador | 47,XY, + mar | Varón con material cromosómico extra, no identificado |
| mos | Mosaico | mos 45,X[14]/46,XX[16] | Mosaicismo del síndrome de Turner (el análisis de 30 células demostró que 14 células eran 45,X y 16 células eran 46,XX) |
| p | Brazo corto | 46,XY,del(5)(p12) | Varón con una delección en el brazo corto del cromosoma 5, banda p12 (nomenclatura corta) |
| q | Brazo largo | 46,XY,del(5)(q14) | Varón con una delección en el brazo largo del cromosoma 5, banda p14 |
| r | Cromosoma en anillo | 46,X,r(X)(p21q27) | Mujer con un cromosoma X normal y un cromosoma X en anillo |
| t | Translocación | t(2;8)(q33;q24.1) | Intercambio de material entre los cromosomas 2 y 8 con puntos de rotura en las bandas 2q33 y 8q24.1 |
| ter | Terminal | 46,XY,del(5)(p12-pter) | Varón con una delección en el cromosoma 5, entre p12 y el final del brazo corto (nomenclatura larga) |
| / | Separación | 45,X/46,XY | Líneas o clones distintos Mosaicismo para la monosomía X y una línea celular masculina |
| + | Ganancia | 47,XX, + 21 | Mujer con trisomía 21 |
| - | Pérdida | 45,XY, - 21 | Varón con monosomía 21 |

de microdeleción. Algunas sondas se hibridan con secuencias repetitivas localizadas en las regiones pericentroméricas. Las sondas pericentroméricas se utilizan todavía de forma generalizada para la identificación rápida de algunas trisomías en células en interfase o frotis de sangre, o incluso en el análisis rápido de muestras prenatales de células obtenidas mediante amniocentesis. Dichas sondas están disponibles para los cromosomas 13, 18 y 21, así como para el par sexual X e Y (v. fig. 98.4C y D). En lo que respecta a la detección de trastornos genómicos, la FISH ya no es la prueba de primera línea y ha pasado a ser, en gran medida, una técnica de confirmación de los hallazgos obtenidos mediante micromatrices. En resumen, FISH se reserva para 1) estudios de confirmación de anomalías detectadas por la CMA, 2) cribado prenatal rápido en células del líquido amniótico interfase, y 3) frotis de sangre interfase para la asignación de sexo de recién nacidos que presentan genitales ambiguos.

La hibridación genómica comparativa (aCGH) y el microarray cromosómico (CMA) son métodos basados en técnicas moleculares que implican en marcar de forma diferencial el ADN de un paciente con una tinción fluorescente (verde) y el ADN normal de referencia con otra tinción fluorescente (roja; fig. 98.6). Los oligonucleótidos (segmentos cortos de ADN) que abarcan todo el genoma se detectan en un portaejemplos o en una cuadrícula de microarrays. Se mezclan cantidades iguales de las muestras de ADN de dos etiquetas, y la proporción verde-rojo fluorescente se mide a lo largo del área analizada. Las regiones de amplificación del ADN del paciente mues-

tran un exceso de fluorescencia verde, y las regiones de pérdida muestran un exceso de fluorescencia roja. Si el ADN del paciente y el control están representados por igual, la relación verde:rojo será de 1:1 y los cromosomas tendrán un aspecto amarillo (v. cap. 96, fig. 96.5). La detección es actualmente posible en el nivel de resolución de un solo exón, dependiendo de las matrices utilizadas. En un futuro próximo, las detecciones de número de copias pueden evolucionar aún más para ser detectadas por la secuenciación de próxima generación (SPG) en el contexto de la secuenciación del *genoma completo*.

Las muchas ventajas de la aCGH incluyen su capacidad de analizar todas las regiones críticas causantes de enfermedades en el genoma a la vez, detectar duplicaciones y delecciones que no se identifican en la actualidad como las regiones causantes de enfermedades recidivantes detectadas por FISH, y detectar síndromes de supresión de genes de un solo gen y contiguos. Además, la aCGH no requiere siempre un cultivo celular para generar suficiente ADN, algo que puede ser esencial en el contexto del diagnóstico prenatal debido a las exigencias de tiempo. Las limitaciones de la aCGH son que no detecta translocaciones o inversiones equilibradas y puede no detectar niveles bajos de mosaicismo cromosómico. Entre los diferentes tipos de aCGH, algunos son más específicos que otros. La **aCGH dirigida** puede ser una forma eficaz de detectar aberraciones cromosómicas crípticas clínicamente conocidas, que se asocian típicamente con fenotipos de enfermedades conocidas. Las **matrices de genoma completas** se dirigen a

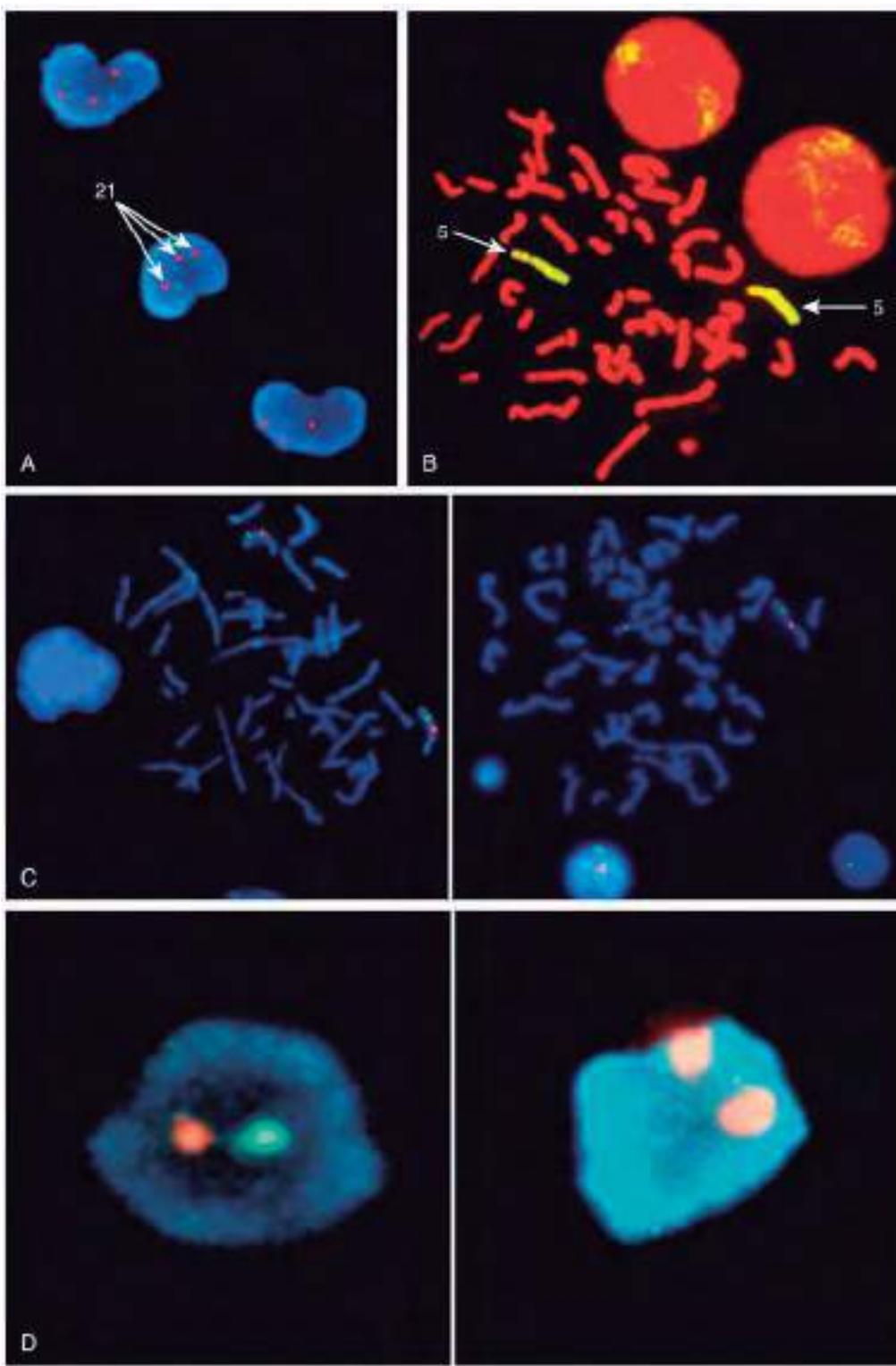


Fig. 98.4 **A**, Análisis mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) de células de sangre periférica en interfase procedentes de un paciente con síndrome de Down, utilizando una sonda específica del cromosoma 21. Las tres señales rojas marcan la presencia de 3 cromosomas 21. **B**, Análisis mediante FISH de una extensión de cromosomas metafásicos de una persona clínicamente normal utilizando una pintura cromosómica total específica para el cromosoma 5. Ambos cromosomas 5 aparecen totalmente marcados (amarillo) en toda su longitud. **C**, FISH de células en metafase utilizando una sonda de secuencia única que se hibrida con el gen de la elastina en el cromosoma 7q11.23 en el interior de las regiones críticas del síndrome de Williams. La sonda de la elastina está marcada en rojo y una sonda de control para el cromosoma 7 está marcada en verde. La imagen de la izquierda muestra la hibridación normal con el cromosoma 7, con 2 señales de la región de la elastina y 2 para la sonda control. La imagen de la derecha muestra un cromosoma normal a la derecha con las señales control y de la elastina, y un cromosoma 7 con delección a la izquierda, puesto de manifiesto por una única señal para la sonda control. Esta imagen corresponde a un paciente con delección de la región del síndrome de Williams. **D**, FISH en células en interfase usando sondas de ADN que se hibridan con secuencias satélites α repetitivas en la región pericentromérica para los cromosomas sexuales. Izquierda, células en interfase con 2 señales, una marcada en rojo para el cromosoma X y otra en verde para el cromosoma Y, lo que es compatible con un complemento cromosómico masculino normal. Derecha, células en interfase que muestran 2 señales rojas para el cromosoma X, compatible con un complemento cromosómico femenino normal.

Fig. 98.5 La FISH consiste en la desnaturización del ADN bicatenario que se encuentra en los cromosomas en metafase o en los núcleos en interfase en preparaciones citogenéticas situadas en portaobjetos (**A**) para dar lugar a ADN monocatenario (**B**). El ADN unido al portaobjetos (*in situ*) se renaturaliza o se vuelve a unir a continuación en presencia de un exceso de copias de una secuencia o sonda monocatenaria de pares de bases de ADN marcadas con un fluorocromo (**C**). La sonda se une o se «hibrida» a los sitios donde existe una secuencia de ADN complementario (**D**) en el genoma cromosómico. La señal de la sonda se visualiza y se obtiene su imagen en el cromosoma mediante microscopía de fluorescencia. (De Lin RL, Cherry AM, Bangs CD, et al: *FISHing for answers: the use of molecular cytogenetic techniques in adolescent medicine practice*. En Hyme HE, Greydanus D, editors: *Genetic disorders in adolescents: state of the art reviews*. Adolescent medicine, Philadelphia, 2002, Hanley and Belfus, pp. 305-313.)

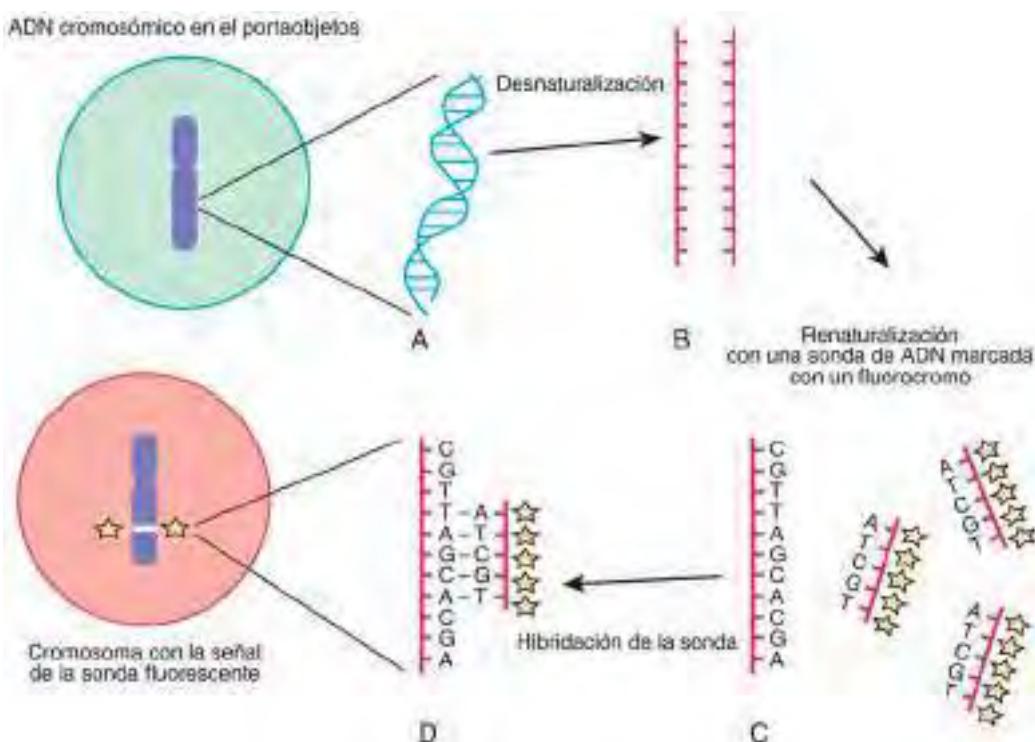
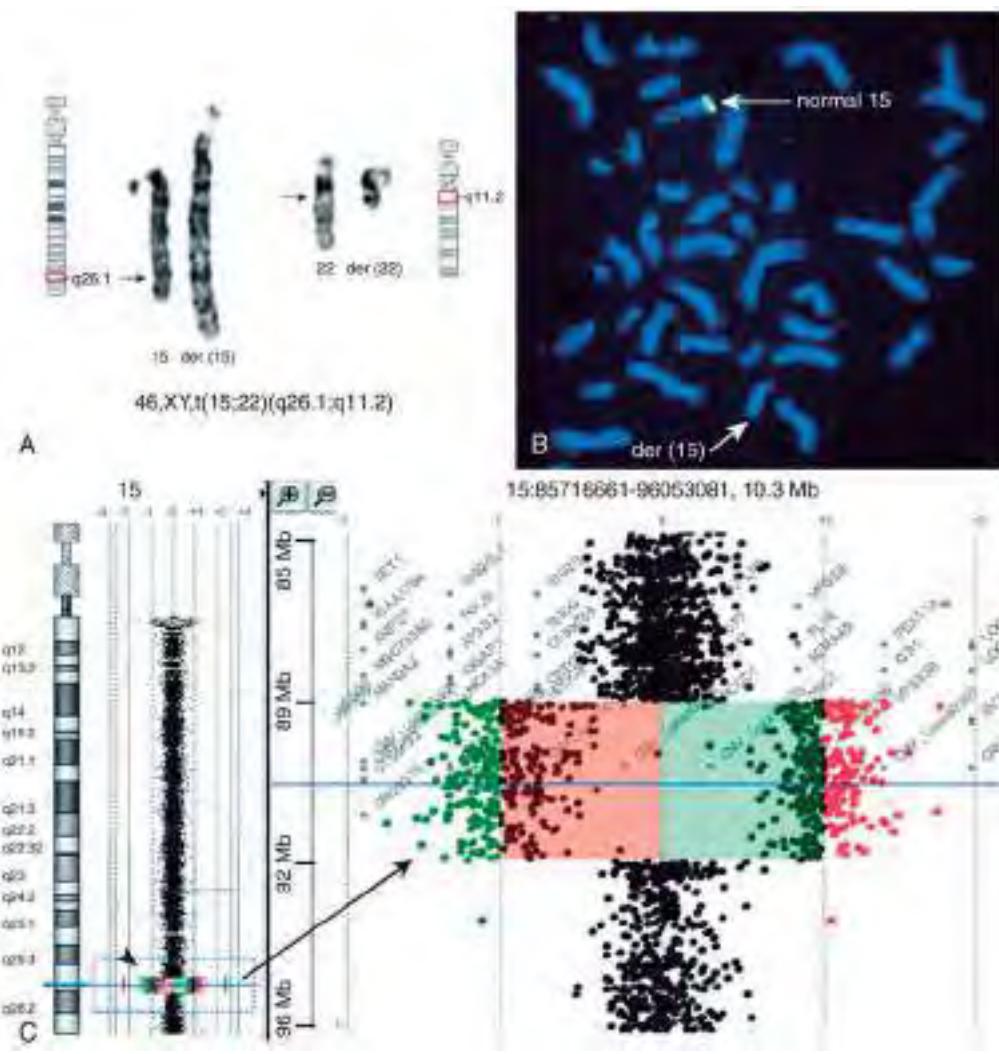


Fig. 98.6 Ejemplo de una microdeleción críptica en un punto de rotura de translocación de una translocación aparentemente equilibrada, en un paciente con retraso del desarrollo (DD) y defecto de crecimiento. **A**, Cariotipo parcial que muestra t(15;22)(q26.1;q11.2). **B**, FISH con clones 2O19 (verde) y 354M14 (rojo) en 15q26.1; las flechas indican las señales que solo están presentes en el cromosoma 15 normal, lo que sugiere una delección en der(15). **C**, aCGH con dos colores con intercambio de la tinción con sondas de oligonucleótidos 244 K; la punta de flecha indica una delección de 3,3 Mpb en el cromosoma 15q26.1-q26.2, la flecha señala una imagen más cercana de la delección. (De Li MM, Andersson HC: Clinical application of microarray-based molecular cytogenetics: an emerging new era of genomic medicine, J Pediatr 155:311-317, 2009, con autorización del autor y el editor.)



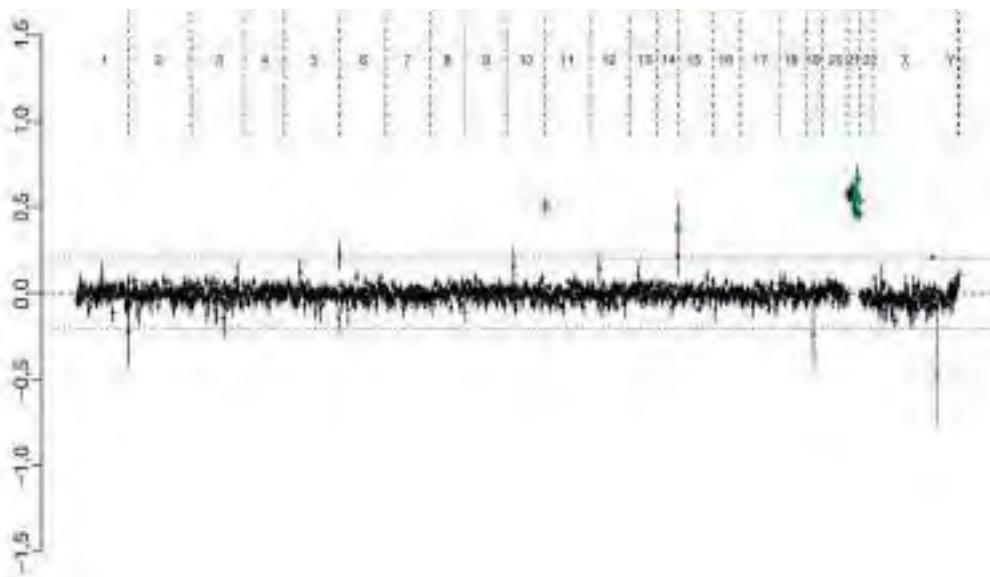


Fig. 98.7 aCGH en una paciente con síndrome de Down. Cada punto negro representa un fragmento de segmento de ADN específico para una localización cromosómica diferente. La mayoría de los puntos que se muestran en el eje entre 0,0 y 0,2 se consideran dentro del rango normal. Las excepciones suelen deberse a las variaciones polimórficas. Un grupo de puntos de color verde se agrupan en el cromosoma 21 y por encima de 0,5. Representan una ganancia del número de copias de segmentos de ADN para el cromosoma 21, como se ve en el síndrome de Down, y concuerda con una trisomía 21.

todo el genoma y permiten una cobertura mejor y más densa en regiones genómicas espaciadas uniformemente. Su desventaja es que la interpretación de las delecciones o duplicaciones puede ser difícil si se trata de áreas que antes no se sabía que estaban implicadas en la enfermedad.

Una matriz utilizada con frecuencia en el ámbito clínico es el **polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)**. Los SNP son variaciones polimórficas entre 2 nucleótidos, y cuando se analizan en forma paralela masiva, pueden proporcionar información clínica valiosa. Varios millones de SNP normalmente ocurren en el genoma humano. Las matrices de SNP pueden ayudar a detectar **disomías uniparentales** (es decir, información genética derivada de un solo progenitor), así como la consanguinidad en la familia. Muchas matrices que se utilizan actualmente en la práctica clínica combinan el uso de oligonucleótidos para la detección de variaciones del número de copias junto con SNP. Hay muchas **variaciones del número de copias** que causan delección o duplicación en el genoma humano. Por tanto, la mayoría de las anomalías genéticas detectadas, a menos que estén asociadas con fenotipos clínicos bien conocidos, requieren investigaciones parentales porque una variación detectada en el número de copias que se hereda podría ser benigna o una variante polimórfica incidental. Una anomalía **de novo** (es decir, que solo se observa en el niño y no en los progenitores) suele ser más significativa si se asocia con un fenotipo anómalo observado solo en el niño y si engloba genes con funciones relevantes. La aCGH es una tecnología muy útil sola o cuando se combina con la FISH o con estudios cromosómicos convencionales (fig. 98.7).

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

98.2 Síndrome de Down y otras anomalías del número cromosómico

Brendan Lee

ANEUPLOIDÍA Y POLIPLOIDÍA

Las células humanas contienen un múltiplo de 23 cromosomas ($n = 23$). Una célula haploide (n) tiene 23 cromosomas (óvulo o espermatozoide). Si los cromosomas de una célula son un múltiplo exacto de 23 (46, 69, 92 en el ser humano), la célula se denomina **euploide**. Las células **poliploides** son células euploides con una cantidad superior al número **diploide** de 46 (2n) cromosomas: 3n, 4n. Aunque las concepciones poliploides no suelen ser viables, la presencia de mosaicismo con una línea celular normal desde el punto de vista cariotípico puede permitir la supervivencia. El mosaicismo es una anomalía definida como la presencia de dos o más líneas celulares en un

mismo individuo. La **poliploidía** es una anomalía frecuente que se observa en abortos del primer trimestre. Las **células triploides**, que cuentan con tres juegos de cromosomas (3n), son viables solo en forma de mosaico. Los lactantes triploides pueden nacer vivos, pero no sobreviven mucho tiempo. La triploidía suele deberse a la fertilización por dos espermatozoides (dispermia). El fallo de una de las divisiones meióticas, que da lugar a un óvulo o espermatozoide diploide, también puede producir una triploidía. El fenotipo de una concepción triple depende del origen del juego extra de cromosomas. Si es de origen **paterno** dará lugar a una *mola hidatiforme* parcial (crecimiento placentario excesivo) con un escaso desarrollo embrionario, pero las concepciones que tienen un juego extra de cromosomas **maternos** dan lugar a una restricción embrionaria grave, con una placenta fibrosa pequeña (desarrollo insuficiente de la placenta), lo que suele culminar en un aborto espontáneo.

Las células anómalas que no contienen un múltiplo de un número haploide de cromosomas se denominan células **aneuploides**. La **aneuploidía** es la anomalía cromosómica humana más frecuente y más relevante desde el punto de vista clínico y aparece en al menos el 3-4% de todos los embarazos reconocidos con medios clínicos. Las **monosomías** tienen lugar cuando solo está presente uno en vez de los dos cromosomas normales en una célula que, por lo demás, es diploide. En el ser humano, la mayoría de las monosomías autosómicas parecen ser letales al principio del desarrollo; la supervivencia es posible en las **formas mosaico** o mediante rescate cromosómico (restauración del número normal por duplicación del cromosoma monosómico único). Una excepción es la monosomía del cromosoma X (45,X), que se observa en el síndrome de Turner; se cree que la mayoría de las concepciones 45,X acaban en abortos espontáneos por motivos aún no explicados.

La causa más frecuente de aneuploidía es la **no disyunción**, es decir, la incapacidad de los cromosomas para separarse normalmente durante la meiosis (v. fig. 98.1). La no disyunción puede producirse durante la meiosis I o II, o durante la mitosis, aunque la meiosis materna I es la no disyunción más común en las aneuploidías (p. ej., síndrome de Down, trisomía 18). Despues de una no disyunción meiótica, el gameto resultante carece de un cromosoma o bien tiene 2 copias en lugar de 1 copia normal, lo que da lugar a un cigoto monosómico o trisómico, respectivamente.

La **trisomía** se caracteriza por la presencia de 3 copias de un cromosoma concreto en lugar de las 2 normales y es la forma más frecuente de aneuploidía. La trisomía puede presentarse en todas las células o aparecer en forma de mosaico. La mayoría de las personas con trisomía muestra un fenotipo constante y específico, que depende del cromosoma implicado.

La FISH es una técnica que puede utilizarse para el diagnóstico rápido en la detección prenatal de las aneuploidías fetales comunes, incluidos los cromosomas 13, 18 y 21, así como los cromosomas sexuales (v. fig. 98.4C y D). La detección directa del ADN libre de células fetales a partir del plasma materno para la trisomía fetal es una prueba de cribado segura y altamente

eficaz para la aneuploidía fetal. Las anomalías numéricas más frecuentes en los niños nacidos vivos son las trisomías 21 (síndrome de Down), 18 (síndrome de Edwards) y 13 (síndrome de Patau), así como las aneuploidías de los cromosomas sexuales: síndrome de Turner (generalmente 45,X), síndrome de Klinefelter (47,XXY), 47,XXX y 47,XY. El tipo más frecuente con gran diferencia de trisomía en nacidos vivos es la trisomía 21 (47,XX, +21 o 47,XY, +21) (v. tabla 98.1). Las trisomías 18 y 13 son relativamente menos frecuentes y se asocian a una serie característica de anomalías congénitas y discapacidad intelectual grave (tabla 98.3). La aparición de la trisomía 21 y de otras trisomías aumenta a medida que avanza la edad materna (≥ 35 años). Debido a este incremento del riesgo, a las mujeres ≥ 35 años en el momento del parto se les debería ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal (incluido el cribado sérico (test de cribado combinado del primer trimestre), la ecografía y test de ADN libre fetal en plasma materno, la amniocentesis, o la toma de muestras de vellosidades coriónicas; v. cap. 115).

SÍNDROME DE DOWN

La trisomía 21 es la causa genética más común de discapacidad intelectual moderada. La incidencia de síndrome de Down en nacidos vivos es de alrededor de 1/733; la incidencia en la concepción es más del doble de esa cifra; la diferencia se explica por los abortos precoces. Además del deterioro cognitivo, el síndrome de Down se asocia a anomalías congénitas y rasgos dismórficos característicos (figs. 98.8 y 98-9y tabla 98.4). Aunque las carac-

terísticas clínicas son variables, el conjunto de características fenotípicas es bastante homogéneo y permite la identificación clínica de la trisomía 21. Las personas afectadas son más propensas a tener cardiopatías congénitas (50%), como comunicación auriculoventricular, comunicación interventricular, comunicación interauricular aislada de tipo ostium secundum, conducto arterioso permeable y tetralogía de Fallot. Las complicaciones pulmonares incluyen infecciones respiratorias recurrentes, trastornos respiratorios del sueño, laringe y traqueobroncomalacia, bronquios traqueales, hipertensión pulmonar y asma. Las anomalías gastrointestinales congénitas y adquiridas (enfermedad celíaca), y el hipotiroidismo son comunes (tabla 98.5). Otras anomalías son la leucemia megacarioblástica, disfunción inmunitaria, diabetes mellitus, convulsiones, alopecia, artritis idiopática juvenil, y los problemas auditivos y visuales. La demencia de tipo Alzheimer es una complicación conocida que se produce ya en la cuarta década y tiene una incidencia 2-3 veces mayor que la enfermedad de Alzheimer esporádica. La mayoría de los varones con síndrome de Down son estériles, pero algunas mujeres han sido capaces de procrear, con una probabilidad del 50% de tener embarazos con trisomía 21. Dos genes (DYSRK1A, DSCR1) de la supuesta región crítica del cromosoma 21 pueden ser dianas terapéuticas.

El retraso del desarrollo es universal (tablas 98.6 y 98.7 y fig. 98.10). La alteración cognitiva no afecta por igual a todas las áreas del desarrollo. El desarrollo social suele estar preservado, pero se puede presentar el trastorno del espectro autista. Los niños con síndrome de Down tienen dificultades

Tabla 98.3 Trisomías cromosómicas y sus signos clínicos

| SÍNDROME | INCIDENCIA | MANIFESTACIONES CLÍNICAS |
|--|-------------------------|--|
| Trisomía 13, síndrome de Patau | 1/10.000 nacimientos | Labio leporino a menudo en la línea media; dedos flexionados con polidactilia postaxial; hipertelorismo ocular, nariz bulbosa; orejas malformadas de implantación baja; microcefalia; malformaciones cerebrales, sobre todo holoprosencefalía; microftalmía, malformaciones cardíacas; defectos del cuero cabelludo; hipoplasia o ausencia de las costillas; anomalías viscerales y genitales Letalidad temprana en la mayoría de los casos, con una mediana de supervivencia de 12 días; ~80% muere al año; supervivencia a 10 años ~13%. Los sobrevivientes tienen un retraso significativo en el desarrollo neurológico |
| Trisomía 18, síndrome de Edwards | 1/6.000 nacimientos | Bajo peso al nacer, puños cerrados con el dedo índice solapado sobre el 3. ^{er} dedo y el 5. ^o solapado sobre el 4. ^o , caderas estrechas con limitación de la abducción, esternón corto, pies en mecedora, microcefalia, occipucio prominente, micrognatia, malformaciones cardíacas y renales, discapacidad intelectual ~88% de los niños mueren en el primer año; supervivencia a los 10 años ~10%. Los sobrevivientes tienen un retraso significativo en el desarrollo neurológico |
| Trisomía 8, mosaicismo | 1/20.000 nacimientos | Cara larga, frente alta y prominente, nariz ancha respingona, labio inferior grueso y evertido, microrretrognatia, orejas de implantación baja, paladar ojival y en ocasiones hendido; anomalías osteoarticulares frecuentes (camptodactilia de los dedos 2. ^o -5. ^o de la mano, rótula pequeña); pliegues plantares y palmares profundos; discapacidad intelectual moderada |

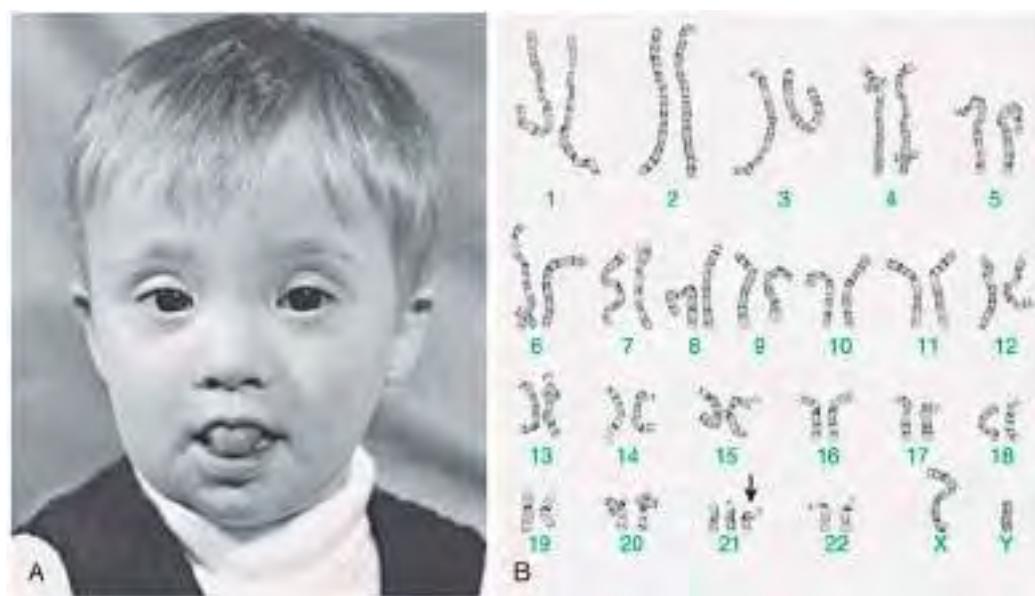


Fig. 98.8 A, Niño con síndrome de Down. B, Cariotipo de un varón con trisomía 21, como la que se observa en el síndrome de Down. Este cariotipo muestra 47 cromosomas en lugar de 46, con un cromosoma extra en el par 21.

considerables para usar el lenguaje expresivo. Es necesario comprender los puntos fuertes y los desafíos del desarrollo individual para maximizar su proceso educativo. Las personas con este síndrome suelen beneficiarse de los programas dirigidos al entrenamiento cognitivo, la estimulación, el desarrollo y la educación. Los niños con síndrome de Down también se benefician de la orientación anticipadora, que establece el protocolo para el cribado, la evaluación y asistencia de los pacientes con síndromes genéticos y trastornos crónicos (tabla 98.8). Hasta el 15% de los niños con síndrome de Down presentan un alineamiento incorrecto de la primera vértebra cervical (C1), lo que conlleva un riesgo de lesión de la médula espinal con la hiperextensión o flexión extrema del cuello. La organización Special Olympics recomienda la



Fig. 98.9 Pie prensil en un niño de 1 mes con síndrome de Down. (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H: Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis, ed 3, St Louis, 1989, Mosby.)

participación en deportes y el entrenamiento, pero requiere una exploración radiológica (proyecciones de extensión y flexión completas) del cuello antes de la participación en deportes que puedan conllevar la hiperextensión o flexión radical, o una presión sobre el cuello o la columna cervical. Estos deportes son las salidas con salto en natación, nadar a estilo mariposa, buceo, pentatlón, salto de altura, equitación, gimnasia, fútbol americano, fútbol, esquí alpino y ejercicios de calentamiento que causen tensión en la cabeza y el cuello. Si se diagnostica una inestabilidad atlantoaxoidea, Special Olympics permitirá la participación si los progenitores o tutores lo solicitan y solo después de obtener una certificación por escrito de un médico y el reconocimiento de los riesgos por el progenitor o tutor.

En comparación con la población general, los niños con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de tener problemas conductuales; la comorbilidad psiquiátrica se estima entre un 18-38% de los casos. Los niños con este síndrome suelen presentar dificultades conductuales, como falta de atención y testarudez, y necesidad de rutinas y monotonía. La agresión y la conducta autolesiva son menos frecuentes en esta población que en otros niños con

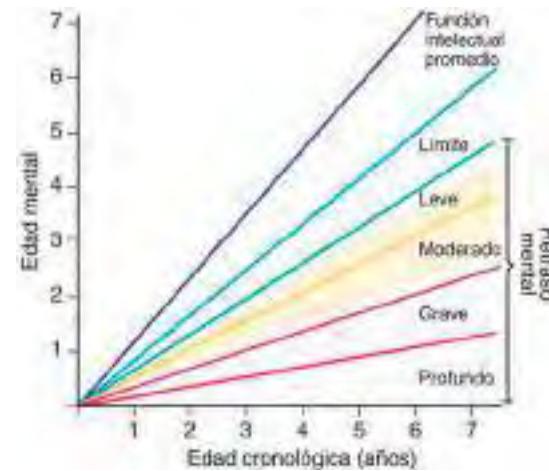


Fig. 98.10 El área sombreada en amarillo indica el rango de función intelectual de la mayoría de los niños con síndrome de Down. (De Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editors: Developmental-behavioral pediatrics, ed 2, Philadelphia, 1992, Saunders, p 226.)

Tabla 98.4 Características clínicas del síndrome de Down en el periodo neonatal

DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Hipotonía*
- Retraso en el desarrollo
- Pobre reflejo del Moro*

CRANEOFACIALES

- Braquicefalia con occipucio plano
- Cara plana*
- Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba*
- Pliegues epicánticos
- Lirios moteados (manchas de Brushfield)
- Tres fontanelas
- Retraso en el cierre de la fontanela
- Seno frontal e hipoplasia mediofacial
- Microcefalia leve
- Paladar corto y duro
- Nariz pequeña, puente nasal plano
- Lengua protuberante, boca abierta
- Pequeñas orejas displásicas*

CARDIOVASCULARES

- Defectos de tipo Cushing en el endocardio
- Defecto del tabique ventricular
- Comunicación interauricular
- Ductus arterioso persistente
- Arteria subclavia aberrante
- Hipertensión pulmonar

MUSCULOESQUELÉTICAS

- Hiperflexibilidad de las articulaciones*
- Cuello corto, piel redundante*
- Metacarpianos y falanges cortos
- 5.º dedo corto con clinodactilia*
- Pliegues palmares transversales simples*
- Amplio espacio entre el 1.º y 2.º dedo del pie
- Displasia pélvica*
- Esternón corto
- Dos centros de osificación del manubrio esternal

GASTROINTESTINALES

- Atresia duodenal
- Páncreas anular
- Fistula traqueoesofágica
- Enfermedad de Hirschsprung
- Ano imperforado
- Colestasis neonatal

CUTÁNEAS

- Cutis marmorata

*Criterios de Hall para ayudar en el diagnóstico.

| Tabla 98.5 Características adicionales del síndrome de Down que pueden desarrollarse o volverse sintomáticas con el tiempo | |
|---|--|
| NEUROPSIQUIÁTRICAS | ENDOCRINAS |
| Retraso en el desarrollo | Hipotiroidismo congénito o adquirido |
| Convulsiones | Diabetes mellitus |
| Trastornos del espectro autista | Infertilidad |
| Trastornos de la conducta (perturbadores) | Obesidad |
| Depresión | Hipertiroidismo |
| Enfermedad de Alzheimer | |
| SENSORIALES | HEMATOLÓGICAS |
| Pérdida de audición congénita o adquirida | Síndrome mieloproliferativo transitorio |
| Otitis media serosa | Leucemia linfocítica aguda |
| Defectos de refracción (miopía) | Leucemia mielógena aguda |
| Cataratas congénitas o adquiridas | |
| Nistagmo | GASTROINTESTINALES |
| Estrabismo | Enfermedad celíaca |
| Glaucoma | Retraso en la erupción de los dientes |
| Obstrucción de los conductos lagrimales | Respiratorio |
| CARDIOPULMONARES | Apnea obstruida del sueño |
| Regurgitación de la válvula mitral, tricúspide o aórtica adquirida | Infecciones frecuentes (sinusitis, nasofaringitis, neumonía) |
| Endocarditis | |
| Apnea obstructiva del sueño | CUTÁNEAS |
| MUSCULOESQUELÉTICAS | Hiperqueratosis |
| Inestabilidad atlanto-axial | Seborrea |
| Displasia de cadera | Xerosis |
| Deslizamiento de la epífisis femoral | Foliculitis perigenital |
| Necrosis avascular de cadera | |
| Dislocaciones articulares recurrentes (hombro, rodilla, codo, pulgar) | |

Tabla 98.6 Hitos del desarrollo

| Hito | NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN | | NIÑOS SANOS | |
|------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Media (meses) | Rango (meses) | Media (meses) | Rango (meses) |
| Sonrisa social | 2 | 1,5-3 | 1 | 1,5-3 |
| Darse la vuelta | 6 | 2-12 | 5 | 2-10 |
| Sedestación | 9 | 6-18 | 7 | 5-9 |
| Gateo | 11 | 7-21 | 8 | 6-11 |
| Reptación | 13 | 8-25 | 10 | 7-13 |
| Bipedestación | 10 | 10-32 | 11 | 8-16 |
| Caminar | 20 | 12-45 | 13 | 8-18 |
| Hablar, palabras | 14 | 9-30 | 10 | 6-14 |
| Hablar, frases | 24 | 18-46 | 21 | 14-32 |

De Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editors: *Developmental-behavioral pediatrics*, ed 2, Philadelphia, 1992, Saunders.

grados similares de discapacidad intelectual de otras etiologías. Todas estas conductas pueden responder a intervenciones educativas, conductuales o farmacológicas.

La esperanza de vida de los niños con síndrome de Down es menor, por lo general de unos 50-55 años. Hay poca información prospectiva sobre los problemas médicos secundarios de los adultos con síndrome de Down. Los estudios retrospectivos han demostrado un envejecimiento prematuro y un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en los adultos con síndrome de Down. Estos estudios también han demostrado asociaciones negativas inesperadas (protectores) entre el síndrome de Down y comorbilidades. Las personas con síndrome de Down tienen una mortalidad menor de la esperada por tumores sólidos y cardiopatía isquémica. En este mismo estudio se ha observado un mayor riesgo de muertes de adultos debido a cardiopatía congénita, crisis cómicas y leucemia. En un estudio a gran escala, las leucemias representaron el 60% de todos los cánceres en personas con síndrome de Down y el 97% de todos los cánceres en niños con este síndrome. Hubo menor riesgo de tumores sólidos en todos los grupos de edad con síndrome de Down, incluidos los neuroblastomas y nefroblastomas en niños y los tumores epiteliales en adultos.

Tabla 98.7 Habilidades de autoayuda

| Habilidad | NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN | | NIÑOS SANOS | |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Media (meses) | Rango (meses) | Media (meses) | Rango (meses) |
| COMER | | | | |
| Con los dedos | 12 | 8-28 | 8 | 6-16 |
| Con cuchara/tenedor | 20 | 12-40 | 13 | 8-20 |
| CONTROL DE ESFÍNTERES | | | | |
| Vesical | 48 | 20-95 | 32 | 18-60 |
| Intestinal | 42 | 28-90 | 29 | 16-48 |
| VESTIRSE | | | | |
| Desvestirse | 40 | 29-72 | 32 | 22-42 |
| Vestirse | 58 | 38-98 | 47 | 34-58 |

De Levine MD, Carey WB, Crocker AC, editors: *Developmental-behavioral pediatrics*, ed 2, Philadelphia, 1992, Saunders.

La mayoría de los adultos con síndrome de Down puede realizar actividades de la vida diaria. Sin embargo, la mayor parte tiene dificultades con las decisiones económicas, legales o médicas difíciles, y se puede nombrar a un tutor.

El riesgo de tener un hijo con trisomía 21 es máximo en mujeres que conciben por encima de los 35 años. Incluso aunque las mujeres más jóvenes tienen un riesgo menor, representan la mitad de todas las madres con bebés afectados por el síndrome debido a su mayor natalidad global. A todas las mujeres se les debería ofrecer el cribado del síndrome de Down en su segundo trimestre mediante 4 análisis séricos maternos (gonadotropina coriónica humana-β [β-hCG] libre, estriol no conjugado, inhibina y α-fetoproteína). Esto se denomina cuádruple cribado, que puede detectar hasta el 80% de los embarazos con síndrome de Down, frente al 70% con el triple cribado. Ambas pruebas tienen una tasa del 5% de falsos positivos. Hay un método de cribado durante el primer trimestre que utiliza el grosor de la translucencia nucal (TN) del feto, que puede efectuarse por separado o junto con la β-hCG y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). En el primer trimestre, la TN por sí sola puede detectar ≤70% de los embarazos con síndrome de Down, pero con la β-hCG y la PAPP-A la detección aumenta al 87%. Si

Tabla 98.8 Controles de salud para los niños con síndrome de Down

| AFECCIÓN | MOMENTO PARA REALIZAR EL CRIBADO | COMENTARIOS |
|---|--|---|
| Cardiopatía congénita | Al nacer; por un cardiólogo pediátrico En la edad adulta joven para las valvulopatías adquiridas | Riesgo del 50% de cardiopatía congénita; mayor riesgo de hipertensión pulmonar |
| Estrabismo, cataratas, nistagmo | Al nacer o a los 6 meses; por un oftalmólogo pediátrico Comprobar la visión anualmente | Las cataratas aparecen en el 15% de los pacientes; errores de refracción en el 50% |
| Hipoacusia | Al nacer o a los 3 meses con potenciales evocados del tronco del encéfalo u otoemisiones acústicas; comprobar la audición cada 6 meses hasta los 3 años si no se visualiza la membrana timpánica; después anualmente | Riesgo de hipoacusia congénita más riesgo del 50-70% de otitis media serosa |
| Estreñimiento | Al nacer | Mayor riesgo de enfermedad de Hirschsprung |
| Enfermedad celíaca | A los 2 años o si hay síntomas | Cribado con IgA y anticuerpos anti-transglutaminasa tisular |
| Enfermedades hematológicas | Al nacer y en la adolescencia o si aparecen síntomas | Mayor riesgo de policitemia neonatal (18%), reacción leucemoide, leucemia (<1%) |
| Hipotiroidismo | Al nacer; repetir a los 6-12 meses y anualmente | Congénito (1%) y adquirido (5%) |
| Crecimiento y desarrollo | En cada visita Utilizar las curvas de crecimiento para el síndrome de Down | Comentar las opciones de ubicación en la escuela Dieta adecuada para evitar la obesidad |
| Apnea obstructiva del sueño | Comenzar al año y en cada visita | Monitorizar la presencia de ronquido o sueño inquieto |
| Subluxación o inestabilidad atlantoaxoidea (incidencia, 10-30%) | En cada visita mediante anamnesis y exploración física Radiografías a los 3-5 años o cuando se prevea participar en deportes de contacto Las radiografías están indicadas siempre que haya síntomas neurológicos incluso aunque sean transitorios (dolor cervical, tortícolis, trastornos de la marcha, debilidad) Muchos están asintomáticos | Las recomendaciones de Special Olympics están destinadas a detectar los deportes de alto riesgo, como buceo, la natación o los deportes de contacto |
| Atención ginecológica | Mujeres adolescentes | Aspectos relativos a la menstruación y anticoncepción |
| Infecciones recidivantes | Cuando aparezcan | Comprobar las concentraciones de subclases de IgG y de IgA |
| Trastornos psiquiátricos y conductuales | En cada visita | Depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia en el 10-17% Trastornos del espectro autista en el 5-10% Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz |

IgA, inmunoglobulina A; IgG, inmunoglobulina G.

Datos de Committee on Genetics: Health supervision for children with Down syndrome, *Pediatrics* 107:442-9, 2001; y Baum RA, Spader M, Nash PL, et al: Primary care of children and adolescents with Down syndrome: an update, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 38:235-268, 2008.

ambos cribados del primer y segundo trimestres se combinan utilizando TN y perfiles bioquímicos (cribado integrado), la tasa de detección llega al 95%. Si solo se realiza el cribado cuádruple del primer trimestre se recomienda la α -fetoproteína en suero materno (que aparece disminuida en los embarazos afectados) como método de seguimiento en el segundo trimestre.

La detección del ADN libre fetal en el plasma materno también es diagnóstica y está reemplazando los cribados convencionales del primer y segundo trimestre. La detección no invasiva de la trisomía 21 fetal mediante el análisis del ADN libre fetal en el suero materno es un avance importante en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down. La secuenciación de ADN de última generación ha reducido el coste de este procedimiento, que tiene una precisión y aplicabilidad elevadas (tasa de detección del 98%). Los cribados neonatales también son útiles para otras trisomías, aunque las tasas de detección pueden ser distintas a las del síndrome de Down. Las pruebas actuales pueden detectar microdelecciones incluyendo el síndrome de delección 22q11.2, el síndrome de Angelman, el síndrome de Prader Willi, el síndrome de cri du chat, el síndrome de Williams y el síndrome de delección 1p36.3. Es importante destacar que, especialmente en el caso de las microdelecciones, deben considerarse principalmente para el cribado las pruebas prenatales no invasivas de ADN fetal libre (NIPT, por sus siglas en inglés) seguido de pruebas invasivas (p. ej., amniocentesis) para el diagnóstico definitivo.

En alrededor del 95% de los casos de síndrome de Down hay 3 copias del cromosoma 21. El origen del cromosoma supernumerario es materno en el 97% de los casos debido a errores en la meiosis. La mayoría de ellos se produce en la meiosis I materna (90%). Alrededor del 1% de las personas son mosaicos, en los que algunas células tienen 46 cromosomas, mientras que otro 4% de personas tiene una **translocación** que implica al cromosoma 21.

La mayoría de las translocaciones en el síndrome de Down son fusiones en el centrómero entre los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, denominadas *translocaciones robertsonianas*. Las translocaciones pueden ser de novo o heredadas. De forma excepcional se han diagnosticado casos de síndrome de Down en pacientes con solo una parte del brazo largo del cromosoma 21 triplicada (**trisomía parcial**). Los isocromosomas y los cromosomas en anillo son otras causas menos frecuentes de trisomía 21. Los pacientes con síndrome de Down sin anomalías cromosómicas visibles son los menos frecuentes. No es posible distinguir los fenotipos de personas con trisomía 21 completa de las que tienen una translocación. La **tabla 98.9** recoge genes representativos en la trisomía 21 y sus efectos potenciales sobre el desarrollo. Los pacientes que son mosaicos tienden a presentar un fenotipo más leve.

El análisis cromosómico está indicado en todas las personas en quienes se sospeche un síndrome de Down. Si se identifica una translocación deben realizarse estudios cromosómicos en los progenitores para determinar cuál de ellos es el portador de la translocación, que conlleva un riesgo elevado de recurrencia de tener otro hijo afectado. Este progenitor también puede tener otros familiares en riesgo. Los portadores de la translocación (21;21) presentan un riesgo de recurrencia del 100% de tener un niño con anomalías cromosómicas y otras translocaciones robertsonianas, así como t(14;21) tienen un riesgo de recurrencia del 5-7% cuando las transmiten las mujeres. Un desequilibrio de la dotación genómica contribuye de forma directa e indirecta al fenotipo del síndrome de Down y a su variación fenotípica.

Las **tablas 98.10 y 98.11** ofrecen más información sobre otras aneuploidías y aneuploidías autosómicas parciales (**figs. 98.11 a 98.14**).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 98.9

Genes localizados en el cromosoma 21 que pueden causar alteraciones del desarrollo cerebral, pérdida neuronal y neuropatología de tipo Alzheimer

| SÍMBOLO | NOMBRE | POSSIBLE EFECTO EN EL SÍNDROME DE DOWN | FUNCIÓN |
|---------|--|---|---|
| SIM2 | Homólogo 2 de la proteína <i>single-minded</i> | Desarrollo cerebral | Necesario para la división celular sincronizada y el establecimiento de una estirpe celular adecuada |
| DYRK1A | Cinasa 1A de doble especificidad regulada por fosforilación en tirosina-(Y) | Desarrollo cerebral | Se expresa durante la proliferación neuroblástica Se cree que es un homólogo relevante para regular la cinética del ciclo celular durante la división celular |
| GART | Fosforribosilglicinamida formiltransferasa Fosforribosilglicinamida sintetasa Fosforribosilaminoimidazol sintetasa | Desarrollo cerebral | Se expresa durante el desarrollo prenatal del cerebro |
| PCP4 | Proteína 4 de la célula de Purkinje | Desarrollo cerebral | Función desconocida, pero se encuentra solo en el cerebro y es más abundante en el cerebelo |
| DSCAM | Molécula de adhesión celular del síndrome de Down | Desarrollo cerebral y posible gen candidato para la cardiopatía congénita | Se expresa en todas las regiones moleculares del cerebro y se cree que interviene en el crecimiento axonal durante el desarrollo del sistema nervioso |
| GRIK1 | Receptor de glutamato, kainato 1 ionotrópico | Pérdida neuronal | Función desconocida en la corteza cerebral en la vida fetal y posnatal precoz, así como en primates adultos, se concentra sobre todo en las células piramidales en la corteza |
| APP | Proteína precursora del amiloide beta (A4) (proteasa nexina-II, enfermedad de Alzheimer) | Neuropatía de tipo Alzheimer | Parece participar en la plasticidad, crecimiento de neuritas y neuroprotección |
| S100B | Proteína β de unión al calcio S100 (neural) | Neuropatía de tipo Alzheimer | Estimula la formación glial |
| SOD1 | Superóxido dismutasa 1, soluble (esclerosis lateral amiotrófica, adultos) | ¿Envejecimiento acelerado? | Elimina las moléculas superóxido libres en la célula y podría acelerar el envejecimiento al producir peróxido de hidrógeno y oxígeno |

Tabla 98.10

Otras aneuploidías infrecuentes y aneuploidías autosómicas parciales

| TRASTORNO | CARIOTIPO | MANIFESTACIONES CLÍNICAS |
|----------------|--|---|
| Trisomía 8 | 47,XX/XY, + 8 | Los retrasos del crecimiento y mental son variables La mayoría de los pacientes son mosaicos La presencia de pliegues plantares y palmares profundos es característica Contracturas articulares |
| Trisomía 9 | 47,XX/XY, + 9 | La mayoría de los pacientes son mosaicos Las características clínicas consisten en malformaciones craneofaciales (frente alta, microftalmia, orejas malformadas y de implantación baja, nariz bulbosa) y esqueléticas (contracturas articulares) y defectos cardíacos (60%) |
| Trisomía 16 | 47,XX/XY, + 16 | Es la aneuploidía autosómica observada con más frecuencia en abortos espontáneos; el riesgo de recurrencia es inapreciable |
| Tetrasomía 12p | 46,XX[12]/46,XX, + i(12p) [8] (mosaicismo para un isocromosoma 12p) | Denominada síndrome de Pallister-Killian Pelo escaso en la parte anterior del cuero cabelludo (más acentuado en la región temporal), las cejas y las pestañas, frente prominente, mejillas rechonchas, filtro largo con labio superior fino y configuración en arco de Cupido, polidactilia y bandas de hiper/hipopigmentación |

Tabla 98.11

Hallazgos que pueden encontrarse en las trisomías 13 y 18

| TRISOMÍA 13 | TRISOMÍA 18 |
|--|--|
| CRANEOFACIALES | |
| Defectos del cuero cabelludo (p. ej., aplasia del cutis) Microftalmia, anomalías corneales Labio leporino y paladar hendido en el 60-80% de los casos Microcefalia Microftalmia Frente inclinada hacia atrás Holoprosencefalia (arrinencefalia) Hemangiomas capilares Hipoacusia | Aspecto pequeño y prematuro Fisuras palpebrales muy juntas Nariz estrecha y alas nasales hipoplásicas Diámetro bifrontal estrecho Occipucio prominente Micrognathia Labio leporino o paladar hendido Microcefalia |
| TÓRAX | |
| Cardiopatía congénita (p. ej., CIV, CAP y CIA) en el 80% de los casos Costillas posteriores delgadas (ausencia de costillas) | Cardiopatía congénita (p. ej., CIV, PDA y CIA) Esternón corto, pezones pequeños |

| Tabla 98.11 Hallazgos que pueden encontrarse en las trisomías 13 y 18 (cont.) | |
|--|---|
| TRISOMÍA 13 | TRISOMÍA 18 |
| EXTREMIDADES | |
| Solapamiento de los dedos de las manos y de los pies (clinodactilia) Polidactilia Hipoplasia ungueal, uñas hiperconvexas | Abducción limitada de las caderas Clinodactilia y solapamiento de los dedos de la mano; índice sobre el 3. ^º y 5. ^º sobre el 4. ^º ; puño cerrado Pie en mecedora Hipoplasia ungueal |
| GENERAL | |
| Retraso del desarrollo grave y retraso del crecimiento pre y posnatal Anomalías renales Supervivencia (tabla 98.3) | Retraso grave del desarrollo y retraso del crecimiento pre y posnatal Parto prematuro, polihidramnios Hernias inguinal o abdominal Supervivencia (tabla 98.3) |

CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; PDA, presencia del ductus arterioso.
 De Behrman RE, Kliegman RM: *Nelson essentials of pediatrics*, ed 4, Philadelphia, 2002, WB Saunders, p 142.



Fig. 98.11 Aspecto facial de un niño con trisomía 13. (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H: *Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis*, ed 3, St Louis, 1989, Mosby.)



Fig. 98.12 Trisomía 18: solapamiento de los dedos de las manos e hipoplasia ungueal. (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H: *Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis*, ed 3, St Louis, 1989, Mosby.)



Fig. 98.13 Trisomía 18: pie en mecedora (protrusión de los calcáneos). (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H: *Atlas of clinical syndromes: a visual guide to diagnosis*, ed 3, St Louis, 1989, Mosby.)



Fig. 98.14 Lactante varón con trisomía 18 a los 4 días de edad. Obsérvese el occipucio prominente, la micrognatia, las orejas de implantación baja, el esternón corto, la pelvis estrecha, el calcáneo prominente y las anomalías en flexión de los dedos de las manos.

98.3 Anomalías de la estructura cromosómica

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

TRANSLOCACIONES

Las translocaciones, que consisten en la transferencia de material de un cromosoma a otro, se producen con una frecuencia de 1/500 lactantes humanos nacidos vivos. Pueden heredarse de un progenitor portador o aparecer de novo, sin que existan otros familiares afectados. Las translocaciones normalmente son recíprocas o robertsonianas, en las que participan 2 cromosomas (fig. 98.15).

Las **translocaciones recíprocas** se deben a roturas de cromosomas no homólogos con intercambio recíproco de los segmentos rotos. Los portadores de una translocación recíproca suelen tener un fenotipo normal, pero presentan un mayor riesgo de aborto debido a la transmisión de una translocación recíproca no equilibrada y de tener descendencia con anomalías cromosómicas. Las translocaciones no equilibradas se deben a anomalías de la segregación/entre cruzamiento de los cromosomas portadores de la translocación en las células germinales.

Las **translocaciones robertsonianas** implican a dos cromosomas acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22) que se fusionan cerca de la región centromérica, con la pérdida subsiguiente de los brazos cortos. Debido a que los brazos cortos de los 5 pares de cromosomas acrocéntricos tienen múltiples copias de genes que codifican el ARN ribosómico, la pérdida del brazo corto de 2 cromosomas acrocéntricos no tiene efectos perjudiciales. El cariotipo resultante tiene solo 45 cromosomas, incluido el cromosoma translocado, que consiste en los brazos largos de los dos cromosomas fusionados. Los portadores de translocaciones robertsonianas suelen presentar

un fenotipo normal. Sin embargo, tienen un mayor riesgo de aborto y de tener translocaciones no equilibradas en una descendencia con anomalías fenotípicas.

De forma infrecuente, las translocaciones pueden implicar a 3 o más cromosomas, como se observa en las reorganizaciones complejas. Otro tipo menos frecuente es la **translocación de inserción**, que se debe al desprendimiento de un fragmento de material cromosómico, con su reinserción posterior en el mismo cromosoma, pero en un sitio diferente, o en otro cromosoma.

INVERSIONES

Una inversión requiere que un único cromosoma se rompa en dos puntos; a continuación, el fragmento roto se invierte y se une en el mismo cromosoma. Las inversiones se producen en 1 de cada 100 nacidos vivos. Existen dos tipos de inversiones: pericéntricas y paracéntricas. En las **inversiones pericéntricas** las roturas se encuentran en los dos brazos opuestos del cromosoma e incluyen al centrómero. Suelen descubrirse porque modifican la posición del centrómero. Las roturas en las **inversiones paracéntricas** solo se producen en un brazo. Los portadores de inversiones suelen mostrar un fenotipo normal, pero tienen un mayor riesgo de aborto (por lo general en las inversiones paracéntricas) y de descendencia con anomalías cromosómicas (en las inversiones pericéntricas).

DELECCIONES Y DUPLICACIONES

Las delecciones implican la pérdida de material cromosómico y, dependiendo de su localización, pueden clasificarse como **terminales** (en el extremo de los cromosomas) o **intersticiales** (en los brazos de un cromosoma). Pueden aparecer de forma aislada o junto con una duplicación de otro segmento del cromosoma, lo que da lugar a una translocación cromosómica recíproca no equilibrada, que suele deberse a una anomalía del entrecruzamiento o de la segregación en un portador de una translocación o inversión.

Un portador de una delección es monosómico para la información genética del segmento perdido. Las delecciones suelen asociarse a discapacidad intelectual y malformaciones. Las delecciones más frecuentes en las preparaciones cromosómicas habituales son 1p-, 4p-, 5p-, 9p-, 11p-, 13q-, 18p-, 18q- y 21q- (tabla 98.12 y fig. 98.16), que son todas ellas delecciones distales o proximales de los brazos corto o largo de los cromosomas. Las delecciones pueden observarse en las preparaciones cromosómicas habituales; las delecciones y translocaciones mayores de 5-10 Mpb suelen visualizarse al microscopio.

Las técnicas de bandeo de alta resolución, la FISH y los estudios moleculares, como la aCGH, pueden revelar delecciones que son demasiado pequeñas para observarse en las extensiones cromosómicas rutinarias (fig. 98.7). Las **microdelecciones** implican la pérdida de pequeñas regiones cromosómicas, de las que la mayor solo puede detectarse con estudios cromosómicos en profase y con métodos moleculares. En las delecciones submicroscópicas el fragmento perdido solo puede detectarse utilizando métodos moleculares, como estudios de ADN (p. ej., aCGH o FISH). La presencia de material genético extra del mismo cromosoma se denomina **duplicación**. Las duplicaciones también pueden ser esporádicas o deberse a una segregación anómala en portadores de translocación o de inversión.

Las microdelecciones y microduplicaciones suelen afectar a regiones que incluyen varios genes, de forma que las personas afectadas tienen un fenotipo característico dependiendo del número de genes implicados. Cuando una delección de este tipo afecta a más de un único gen el trastorno se denomina **síndrome de delección del gen contiguo** (tabla 98.13). Con la aparición de la aCGH como técnica disponible en clínica se ha descubierto un gran número de duplicaciones, la mayoría de ellas microduplicaciones. La mayor parte de estos **síndromes de microduplicación** son las duplicaciones recíprocas de sus contrapartidas de delección o microdelección y tienen características clínicas específicas (tabla 98.14).

Las **regiones subteloméricas** suelen estar implicadas en reorganizaciones cromosómicas que no pueden visualizarse con técnicas habituales de citogenética. Los telómeros, que son los extremos distales de los cromosomas, son regiones con una gran cantidad de genes. La estructura distal de los telómeros es básicamente igual en todos los cromosomas, pero en la porción proximal a ellos hay regiones específicas denominadas subtelómeros, que suelen verse implicadas en delecciones y en otras reorganizaciones cromosómicas. Las pequeñas delecciones, duplicaciones o reorganizaciones (translocaciones, inversiones) subteloméricas pueden ser relativamente comunes en niños con discapacidad intelectual inespecífica asociada a anomalías leves. Las reorganizaciones subteloméricas se han encontrado en el 3-7% de los niños con discapacidad intelectual moderada-grave y en el 0,5% de los niños con discapacidad intelectual leve y pueden ser detectadas por estudios de aCGH.

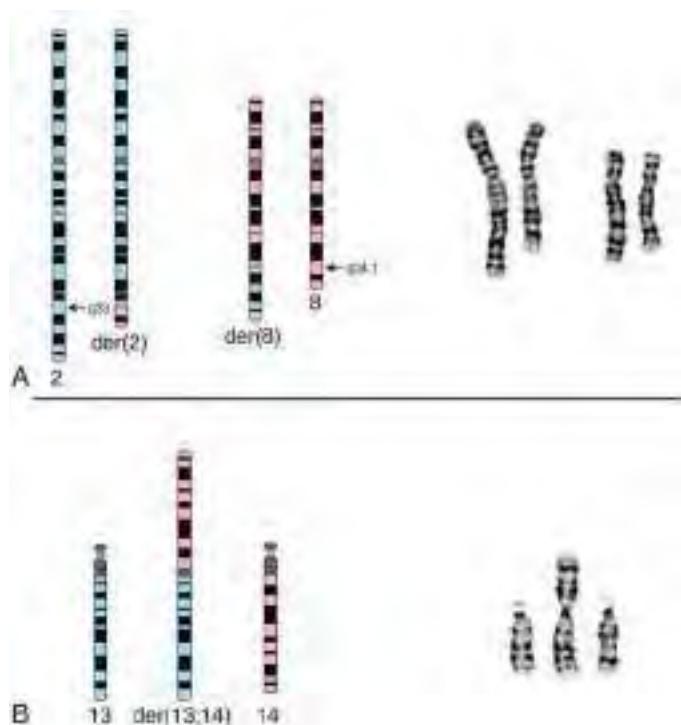


Fig. 98.15 A, Diagrama esquemático (izquierda) y cariotipo parcial con bandeo G (derecha) de una translocación recíproca entre el cromosoma 2 (azul) y el cromosoma 8 (rosa). Los puntos de rotura se encuentran en el brazo largo (q) de ambos cromosomas, en las bandas 2q33 y 8q24.1 con el intercambio recíproco de material entre los cromosomas derivados (der) 2 y 8. Esta translocación se encuentra equilibrada, sin ganancia ni pérdida netas de material. La nomenclatura de este intercambio es t(2;8) (q33;q24.1). B, Diagrama esquemático (izquierda) y cariotipo parcial con bandeo G (derecha) de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 13 (azul) y 14 (rosa). Los puntos de rotura se encuentran en el centrómero (banda q10) de ambos cromosomas con fusión de los brazos largos en un único cromosoma derivado y pérdida del material del brazo corto (p). La nomenclatura de este intercambio es der(13;14) (q10;q10).

Tabla 98.12 Delecciones frecuentes y sus manifestaciones clínicas

| DELECIÓN | ANOMALÍAS CLÍNICAS |
|----------|--|
| 4p- | Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Las características principales son una cara típica de «casco griego», con hipertelorismo ocular, glabella prominente y prominencia frontal; microcefalia, dolicocefalia, hipoplasia orbitaria, ptosis, estrabismo, nistagmo, pliegues epicánticos bilaterales, labio leporino y paladar hendido, nariz picuda con puente prominente, hipospadias, malformaciones cardíacas y discapacidad intelectual |
| 5p- | Síndrome del maullido de gato. Las principales características son hipotonía, talla baja, llanto típico en las primeras semanas de vida (también llamado síndrome del maullido de gato), microcefalia con protrusión de la sutura metópica, hipertelorismo, pliegues epicánticos bilaterales, paladar ojival, puente nasal ancho y plano, y discapacidad intelectual |
| 9p- | Las características principales son dismorfia craneofacial con trigonocefalia, fisuras palpebrales inclinadas, exoftalmos discreto debido a hipoplasia orbitaria, cejas arqueadas, puente nasal plano y ancho, cuello corto con implantación baja del pelo, anomalías genitales, dedos de las manos y de los pies largos con pliegues de flexión adicionales, malformaciones cardíacas y discapacidad intelectual |
| 13q- | Las características principales son peso bajo al nacer, retraso del crecimiento, microcefalia y discapacidad intelectual grave. Las características faciales son puente nasal plano y ancho, hipertelorismo, ptosis y micrognatia. Las malformaciones oculares son frecuentes (retinoblastoma). Las manos tienen pulgares hipoplásicos o ausentes y sindactilia |
| 18p- | Algunos pacientes (15%) tienen una afectación grave y presentan malformaciones cefálicas y oculares: holoprosencefalia, labio leporino y paladar hendido, ptosis, pliegues epicánticos, así como grados variables de discapacidad intelectual. La mayoría (80%) solo tiene malformaciones menores y discapacidad intelectual leve |
| 18q- | Las principales características son deficiencia del crecimiento, hipotonía con posición «de rana», con las piernas flexionadas, en rotación lateral y en hiperabducción. La cara es típica, con depresión de su tercio medio y protrusión aparente de la mandíbula, ojos en situación profunda, labio superior corto, y labio inferior evertido (boca de «carpa»); el antihélix de las orejas es muy prominente. Grados variables de discapacidad intelectual y personalidad beligerante. Anomalías de la mielinización en el sistema nervioso central |

Tabla 98.13 Síndromes de microdeleción/gen contiguo y sus manifestaciones clínicas

| DELECIÓN | SÍNDROME | MANIFESTACIONES CLÍNICAS |
|---------------------|--|--|
| 1p36 | Deleción 1p | Retraso del crecimiento, rasgos dismórficos con hipoplasia del tercio medio facial, cejas finas rectas, barbilla puntiaguda, hipoacusia neurosensorial, miocardiopatía progresiva, hipotiroidismo, crisis comiciales, discapacidad intelectual |
| 5q35 | Sotos (el 50% son delecciones del gen NSD1 en asiáticos, pero solo un 6% en personas de raza blanca) | Hipercrecimiento, macrocefalia, frente prominente, prominencia de los espacios líquidos extraaxiales en las pruebas de imagen cerebrales, manos y pies grandes, hipotonía, bradipsiquia, discapacidades mentales |
| 6p25 | Axenfeld-Rieger | Malformación de Axenfeld-Rieger, hipoacusia, cardiopatías congénitas, anomalías dentales, retraso del desarrollo, dismorfia facial |
| 7q11.23 | Williams | Cara redonda con mejillas y labios llenos, filtro largo, iris estrellado, estrabismo, estenosis aórtica supravalvular y otras malformaciones cardíacas, grados variables de discapacidad intelectual, personalidad amigable |
| 8p11 | 8p11 | Síndrome de Kallmann tipo 2 (hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia), esferocitosis (deleciones de anquirina 1), anomalías congénitas múltiples, discapacidad intelectual |
| 8q24.1-q24.13 | Langer-Giedion o tricorrinofalángico tipo II | Pelo escaso, epífisis cónicas múltiples, exostosis cartilaginosas múltiples, punta de la nariz bulbosa, cartílago alar engrosado, nariz respingona, filtro prominente, orejas grandes protruyentes, discapacidad intelectual leve |
| 9q22 | Gorlin | Carcinomas basocelulares múltiples, queratoquistes odontogénicos, punteado palmoplantar, calcificación de la hoz del cerebro |
| 9q34 | Deleción 9q34 | Cara típica con sinofris, narinas antevertidas, labio superior en tienda, protrusión lingual, hipoplasia mediofacial, defectos cardíacos del troncocono, discapacidad intelectual |
| 10p12-p13 | DiGeorge 2 | Muchas de las características de los síndromes de DiGeorge 1 y velocardiofacial 1 (defectos del troncocono, inmunodeficiencia, hipoparatiroidismo, rasgos dismórficos) |
| 11p11.2 | Potocki-Shaffer | Exostosis múltiples, agujeros parietales agrandados, craneosinostosis, dismorfia facial, sindactilia, discapacidad intelectual |
| 11p13 | WAGR | Hipernefroma (tumor de Wilms), aniridia, hipoplasia genital masculina de grados variables, gonadoblastoma, cara larga, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, ptosis, nariz picuda, orejas escasamente formadas y de implantación baja, discapacidad intelectual |
| 11q24.1-11qter | Jacobsen | Retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, anomalías cardíacas y digitales, trombocitopenia |
| 15q11-q13 (paterno) | Prader-Willi | Hipotonía grave y dificultades de alimentación al nacer, obesidad y voracidad en la lactancia, talla baja (sensible a la hormona del crecimiento), manos y pies pequeños, hipogonadismo, discapacidad intelectual |
| 15q11-q13 (materno) | Angelman | Hipotonía, dificultades de alimentación, reflujo gastroesofágico, pelo y piel claros, hipoplasia mediofacial, prognatismo, crisis comiciales, temblores, ataxia, trastornos del sueño, risa inadecuada, habla escasa o ausente, discapacidad intelectual grave |

Tabla 98.13

Síndromes de microdeleción/gen contiguo y sus manifestaciones clínicas (cont.)

| DELECIÓN | SÍNDROME | MANIFESTACIONES CLÍNICAS |
|---------------------|--|--|
| 16p13.3 | Rubinstein-Taybi | Microcefalia, ptosis, nariz picuda con filtro bajo, pulgares anchos y dedos de los pies grandes, discapacidad intelectual |
| 17p11.2 | Smith-Magenis | Braquicefalia, hipoplasia mediofacial, prognatismo, miopía, paladar hendido, talla baja, problemas conductuales graves, discapacidad intelectual |
| 17p13.3 | Miller-Dieker | Microcefalia, lisencefalía, paquigiria, frente estrecha, genitales externos masculinos hipoplásicos, retraso del crecimiento, crisis comiciales, discapacidad intelectual profunda |
| 20p12 | Alagille | Escasez de conductos biliares con colestasis; defectos cardíacos, en especial estenosis de la arteria pulmonar; anomalías oculares (embriotoxón posterior); defectos esqueléticos, como vértebras en mariposa; nariz larga |
| 22q11.2 | Velocardiofacial-DiGeorge | Anomalías cardíacas del troncocono, paladar hendido, incompetencia velofaríngea, hipoplasia o agenesia del timo y las glándulas paratiroides, hipocalcemia, hipoplasia de la oreja, discapacidades del aprendizaje, trastornos psiquiátricos |
| 22q13.3 deleción | | Hipotonía, retraso del desarrollo, crecimiento normal o acelerado, déficits graves del lenguaje expresivo, conducta autista |
| Xp21.2-p21.3 | | Distrofia muscular de Duchenne, retinitis pigmentaria, hipoplasia suprarrenal, discapacidad intelectual, déficit de glicerol cinasa |
| Xp22.2-p22.3 | | Ictiosis, síndrome de Kallmann, discapacidad intelectual, condrodisplasia punteada |
| Xp22.3 | Microftalmia con defectos lineales (MLS) | Microftalmia, defectos cutáneos lineales, poiquilodermia, cardiopatías congénitas, crisis comiciales, discapacidad intelectual |

Tabla 98.14

Microduplicaciones y sus manifestaciones clínicas

| REGIÓN DE DUPLICACIÓN CROMOSÓMICA | REGIÓN PATOLÓGICA | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS |
|-----------------------------------|--|---|
| 1q21.1 | | Macrocefalia, RD, discapacidades del aprendizaje |
| 3q29 | | DI leve o moderada, microcefalia |
| 7q11.23 | Síndrome de Williams | RD y trastorno grave del lenguaje expresivo, características autistas, dismorfias sutiles |
| 15q13.3 | Síndrome de Prader-Willi/ Angelman | RD, DI, características autistas en las duplicaciones de origen materno |
| 15q24 | | RC, RD, microcefalia, anomalías digitales, hipospadias, anomalías del tejido conjuntivo |
| 16p11.2 | | RC, RD grave, talla baja, deficiencia de GH, características dismórficas |
| 17p11.2 | Síndrome de Potocki-Lupski | Hipotonía, anomalías cardiovasculares, RC, RD, apraxia verbal, autismo, ansiedad |
| 17q21.31 | | RD grave, microcefalia, dedos de las manos cortos y anchos, características dismórficas |
| 22q11.2 | Síndrome velocardiofacial-DiGeorge | Defectos cardiovasculares, insuficiencia velofaríngea |
| Xq28 | Región del gen MECP2 (síndrome de Rett) | En varones: hipotonía del lactante, inmunodeficiencia, características dismórficas, RD, retraso del habla, conducta autista, regresión en la infancia |

DI, discapacidad intelectual; GH, hormona del crecimiento; RC, retraso del crecimiento; RD, retraso del desarrollo.

Las mutaciones teloméricas y las anomalías de longitud se han asociado también a disqueratosis congénita a otros síndromes de anemia aplásica, así como a fibrosis pulmonar o hepática. Tanto las reorganizaciones subteloméricas como los síndromes de microdeleción y microduplicación se deben diagnosticar mediante técnicas moleculares como aCGH y estudios de amplificación de cebador dependiente de ligasa de múltiples sondas. Estudios recientes demuestran que el aCGH puede detectar un 14-18% de las anomalías en pacientes en los que sus estudios cromosómicos previos habían sido normales.

INSERCIÓNES

Las inserciones se producen cuando un fragmento de un cromosoma roto en dos puntos se incorpora a una rotura en otra parte de un cromosoma. Por tanto, se requiere un total de tres roturas, que pueden producirse entre dos cromosomas distintos o en el mismo. Las inserciones, que son una forma de translocación no recíproca, son infrecuentes. Los portadores de una inserción tienen un riesgo de que su descendencia presente delecciones o duplicaciones del segmento insertado.

ISOCROMOSOMAS

Los isocromosomas consisten en dos copias del mismo brazo cromosómico unidas mediante un único centrómero y que forman una imagen espectral entre sí. Los isocromosomas autosómicos descritos con más frecuencia tienden a implicar a cromosomas con brazos cortos. Algunos de los brazos cromosómicos más frecuentes implicados en esta formación son 5p, 8p, 9p, 12p, 18p y 18q. También hay una anomalía frecuente de tipo isocromosoma que se observa en el brazo largo del cromosoma X y que se asocia con el síndrome de Turner. Las personas con 46 cromosomas de los que uno es un isocromosoma X son monosómicas para los genes situados en el brazo corto perdido y trisómicas para los que se encuentran en el brazo largo del cromosoma X.

CROMOSOMAS MARCADORES Y EN ANILLO

Los cromosomas marcadores son infrecuentes y suelen consistir en fragmentos cromosómicos que son demasiado pequeños para poder identificarse con citogenética convencional; suelen asociarse a los 46 cromosomas normales. La mayoría son esporádicos (70%); a menudo se observa mosaicismo (50%)



Fig. 98.16 A, Niña con síndrome velocardiofacial (deleción 22q11.2). B, Niño con síndrome de Prader-Willi (deleción 15q11-13). C, Niño con síndrome de Angelman (deleción 15q11-13). D, Niño con síndrome de Williams (deleción 7q11.23). (De Lin RL, Cherry AM, Bangs CD, et al: FISHing for answers: the use of molecular cytogenetic techniques in adolescent medicine practice. En Hyme HE, Greycalanus D, editors: Genetic disorders in adolescents: state of the art reviews. Adolescent medicine, Philadelphia, 2002, Hanley and Belfus, pp 305-313.)

debido a la inestabilidad mitótica del cromosoma marcador. La incidencia en lactantes recién nacidos es de 1/3.300 y en personas con discapacidad intelectual de 1/300. Su fenotipo varía de la normalidad a la presencia de anomalías graves, dependiendo de la cantidad de material cromosómico y del número de genes incluidos en el fragmento.

Los **cromosomas en anillo**, que se encuentran para todos los cromosomas humanos, son infrecuentes. Un cromosoma en anillo se forma cuando ambos extremos del cromosoma sufren una deleción y los extremos restantes se unen para formar un anillo. En función de la cantidad de material cromosómico que falta o que sobra (si el anillo se añade a los cromosomas normales), un paciente con un cromosoma en anillo puede tener un fenotipo normal o casi normal, o bien presentar discapacidad intelectual y múltiples anomalías congénitas.

Los cromosomas marcadores y en anillo pueden estar presentes en las células de tumores sólidos de niños, en quienes las células de sus órganos no contienen este material cromosómico adicional.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

98.4 Aneuploidía de los cromosomas sexuales

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Alrededor de 1/400 varones y 1/650 mujeres tienen alguna forma de anomalía de los cromosomas sexuales. Consideradas en conjunto, estas son las anomalías cromosómicas sexuales más frecuentes que se observan en lactantes nacidos vivos, niños y adultos. Pueden ser tanto estructurales como numéricas y pueden estar presentes en todas las células o en forma de mosaico. Las personas afectadas con estas anomalías pueden tener pocos o ningún problema físico o del desarrollo (tabla 98.15).

SÍNDROME DE TURNER

El síndrome de Turner es un trastorno consistente en la monosomía completa o parcial del segundo cromosoma X y se define por una combinación de características fenotípicas (tabla 98.16). La mitad de las pacientes con síndrome de Turner tiene una dotación cromosómica 45,X. La otra mitad

Tabla 98.15 Anomalías de los cromosomas sexuales

| TRASTORNO | CARIOTIPO | INCIDENCIA APROXIMADA |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Síndrome de Klinefelter | 47,XXY | 1/580 varones |
| | 48,XXXYY | 1/50.000-1/80.000 |
| | Otros (48,XXYY; 49,XXXXYY; mosaicos) | varones nacidos |
| Síndrome XYY | 47,XYY | 1/800-1.000 varones |
| Otras anomalías del cromosoma X o Y | | 1/1.500 varones |
| Varones XX | 46,XX | 1/20.000 varones |
| Síndrome de Turner | 45,X | 1/2.500-1/5.000 mujeres |
| | Variantes y mosaicos | |
| Trisomía X | 47,XXX | 1/1.000 mujeres |
| | 48,XXXX y 49,XXXXXX | Infrecuente |
| Otras anomalías del cromosoma X | | 1/3.000 mujeres |
| Mujeres XY | 46,XY | 1/20.000 mujeres |

Tabla 98.16 Signos asociados con el síndrome de Turner

| |
|---|
| Baja estatura |
| Linfedema congénito |
| Riñones de herradura |
| Dislocación de la rótula |
| Aumento del ángulo de transporte del codo (cubitus valgus) |
| Deformidad de Madelung (condrodisplasia de epífisis radial distal) |
| Dislocación congénita de cadera |
| Escoliosis |
| Pezones anchos |
| Tórax con escudo |
| Piel de nuca redundante (higroma quístico en el útero) |
| Implantación de la línea de pelo posterior baja |
| Coartación de la aorta |
| Válvula aórtica bicúspide |
| Anomalías en la conducción cardiaca |
| Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y otras anomalías cardíacas del lado izquierdo |
| Disgénesis gonadal (infertilidad, amenorrea primaria) |
| Gonadoblastoma (mayor riesgo si hay material del cromosoma Y presente) |
| Discapacidades de aprendizaje (habilidades motoras perceptivas no verbales y visuoespaciales) (en un 70%) |
| Retraso en el desarrollo (en 10%) |
| Incomodidad social |
| Hipotiroidismo (adquirido en un 15-30%) |
| Diabetes mellitus tipo 2 (resistencia a la insulina) |
| Estrabismo |
| Cataratas |
| Daltonismo rojo-verde (como en los hombres) |
| Otitis media recurrente |
| Pérdida de audición neurosensorial |
| Enfermedad intestinal inflamatoria |
| Enfermedad celíaca (mayor incidencia) |

presenta mosaicismo y anomalías estructurales diversas de los cromosomas X o Y. La edad materna no es un factor predisponente en la aparición de la anomalía 45,X. El síndrome de Turner aparece en alrededor de 1/5.000 mujeres nacidas vivas. En el 75% de las pacientes el cromosoma sexual perdido es de origen paterno (ya sea X o Y). La anomalía 45,X es una de las alteraciones cromosómicas asociadas con más frecuencia a aborto espontáneo. Se ha estimado que el 95-99% de las concepciones 45,X sufre un aborto.

El fenotipo de la recién nacida puede consistir en talla baja para la edad gestacional, *pterygium colli*, orejas prominentes y linfedema de las manos y los pies, pero muchas recién nacidas tienen un fenotipo normal (fig. 98.17).

Las niñas mayores y las mujeres adultas tienen talla baja y presentan varios rasgos dismórficos. Es frecuente que existan cardiopatías (40%) y anomalías renales estructurales (60%). Las cardiopatías más habituales son la válvula aórtica bicúspide, la coartación aórtica, la estenosis aórtica y el prolapsio de la válvula mitral. Las gónadas suelen ser cintillas de tejido fibroso (**disgenesia gonadal**). Existe una amenorrea primaria y una ausencia de características sexuales secundarias. Estas niñas deberían someterse a análisis endocrinológicos periódicos (v. cap. 604). La mayoría de las pacientes tiende a presentar una inteligencia normal, pero hasta el 6% de las niñas afectadas tiene discapacidad intelectual. También cuentan con un mayor riesgo de tener problemas conductuales y déficit de la percepción espacial y motora. La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha publicado directrices para la supervisión sanitaria de las niñas con síndrome de Turner, que incluyen la inducción de la pubertad y el tratamiento con hormona del crecimiento y oxandrolona.

Las pacientes con **mosaicismo 45,X/46,XY** pueden tener síndrome de Turner, aunque esta forma de mosaicismo también se puede asociar a seudohermafroditismo masculino, genitales masculinos o femeninos asociados a disgenesia gonadal mixta, o un fenotipo masculino normal. Se estima que esta variante representa alrededor del 6% de las pacientes con síndrome de Turner mosaic. Algunas de las pacientes con fenotipo de síndrome de Turner y una línea celular Y presentarán masculinización. Las mujeres fenotípicas con mosaicismo 45,X/46,XY tienen un 15-30% de riesgo de desarrollar un **gonadoblastoma**. El riesgo de los pacientes con fenotipo masculino y testículos externos no es tan elevado, pero se recomienda seguir una vigilancia de la aparición de tumores. La AAP ha recomendado el uso de análisis mediante FISH para buscar un mosaicismo del cromosoma Y en todas las pacientes 45,X. Si se identifica material del cromosoma Y se recomienda realizar una gonadectomía laparoscópica.

El **síndrome de Noonan** comparte muchas características clínicas con el síndrome de Turner y fue antes denominado *seudosíndrome de Turner*, aunque es un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en varios genes que intervienen en la vía RAS-MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno). El más frecuente de ellos es el gen *PTPN11* (50%), que codifica una proteína-tirosina fosfatasa (SHP-2) en el cromosoma 12q24.1. Otros genes son *SOS1* en el 10-13%, *RAF1* en el 3-17%, *RIT1* en el 5%, *KRAS* en menos del 5%, *BRAF* en menos del 2%, *MAP2K* en menos del 2% y *NRAS* (únicamente unas pocas familias reportadas). Se observan fenotipos solapados en el síndrome LEOPARD (lentigos, anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías de los genitales, retraso del crecimiento, sordera), el síndrome cardiofaciocutáneo (CFC) y el síndrome de Costello, que son trastornos relacionados con el síndrome de Noonan. Las características comunes con el síndrome de Noonan son talla baja, implantación baja del pelo en la zona posterior de la cabeza, tórax en escudo, cardiopatía congénita y cuello corto y *pterygium colli* (tabla 98.17). A diferencia del síndrome de Turner, el de Noonan afecta a ambos性es y tiene un patrón distinto de cardiopatías congénitas que suele implicar lesiones derechas.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

Las personas con síndrome de Klinefelter tienen un fenotipo masculino; este síndrome es la causa más habitual de hipogonadismo e infertilidad en varones, así como la aneuploidía de los cromosomas sexuales más frecuente en el ser humano (v. cap. 601). El 80% de los niños con síndrome de Klinefelter tiene un cariotipo masculino con un cromosoma X extra (47,XXY). El 20% restante tiene un grado mayor de aneuploidía sexual cromosómica (48,XXXYY, 48,XXYY, 49,XXXXYY), mosaicismo (46,XY/47,XXY) o cromosomas X con anomalías estructurales. Cuanto mayor sea la aneuploidía, más grave será la alteración mental y la dismorfia. Los primeros estudios mostraron que una prevalencia en el nacimiento de aproximadamente 1/1.000 varones, pero estudios más recientes sugieren que la prevalencia de 47,XXY parece haber aumentado a alrededor de 1/580 varones nacidos vivos; las razones de este incremento aún se ignoran, pero se hipotetiza que es el resultado de factores ambientales que actúan en la espermatogénesis. Los errores de no disyunción paterna en la meiosis I suponen el 50% de los casos.

La pubertad se produce a la edad normal, pero los testículos mantienen un tamaño pequeño. Los pacientes desarrollan tarde las características sexuales secundarias y el 50% desarrollará ginecomastia. Tienen una talla más alta. Debido a que muchos pacientes con síndrome de Klinefelter tienen un fenotipo normal hasta la pubertad, no suelen diagnosticarse hasta la edad adulta, cuando su infertilidad ayuda a realizar la identificación clínica. Las personas con una dotación 46,XY/47,XXY tienen un mejor pronóstico de función testicular. Su inteligencia es variable y oscila de niveles por encima o por debajo de la media. Las personas con síndrome de Klinefelter pueden



Fig. 98.17 Manifestaciones físicas asociadas con el síndrome de Turner. **A**, Este recién nacido muestra un *pterygium colli* con una línea de implantación del cabello baja, pecho protegido con pezones muy extendidos, orejas anormales y micrognatia. **B**, La línea de implantación del cabello posterior baja puede apreciarse mejor en este niño mayor, que también tiene orejas prominentes. **C**, En esta vista frontal, son evidentes unas suaves correas en el cuello y pezones pequeños y ampliamente espaciados, junto con una cicatriz en la línea media de una cirugía cardiaca previa. Las orejas son bajas y prominentes, sobresaliendo hacia adelante. **D y E**, El recién nacido mostrado en **A** también tiene linfedema prominente de las manos y los pies (De Madan-Khetarpal S, Arnold G: *Genetic disorders and dysmorphic conditions*. En Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, editors: *Zitelli and Davis' atlas of pediatric physical diagnosis*, ed 6, Philadelphia, 2012, Elsevier, Fig 1.25.)

Tabla 98.17 Signos asociados con el síndrome de Noonan

| | |
|--|--|
| Baja estatura | Tórax con escudo |
| Retraso en el desarrollo (es mejor usar la curva de crecimiento de Noonan) | Pectus carinatum superior |
| Frente alta | Escoliosis |
| Pliegues epicánticos | Sinovitis villonodular pigmentada (poliarticular) |
| Ptosis | Cúbito valgo |
| Iris azul-verde | Estenosis de la válvula pulmonar (válvula displásica) |
| Hipertelorismo | Miocardiopatía hipertrófica |
| Puente nasal bajo, nariz respingona | Comunicación interauricular, comunicación interventricular |
| Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo | Linfedema |
| Miopía | Nevus, léntigo, manchas café con leche |
| Nistagmo | Criotorquidia |
| Aurículas de implantación baja y de rotación posterior | Pene pequeño |
| Maloclusión dental | Retraso de la pubertad |
| Líneas de pelo posteriores bajas | Trastornos hemorrágicos, incluyendo trombocitopenia y deficiencias del factor de coagulación |
| Cuello corto y pterygium colli (exceso de piel de la nuca), higroma quístico | Leucemia, trastornos mieloproliferativos, otras malignidades |
| | Retraso cognitivo (mutación KRAS) |

presentar problemas conductuales, dificultades del aprendizaje y déficits del lenguaje. Suelen tener problemas de autoestima en la adolescencia y la edad adulta. El consumo de sustancias, depresión y ansiedad se han descrito en adolescentes con este síndrome. Los que tienen un mayor número de cromosomas X presentan alteraciones cognitivas. Se ha estimado que cada cromosoma X adicional reduce el CI en 10-15 puntos, al comparar a estas personas con hermanos sanos. El principal efecto se produce sobre las habilidades lingüísticas y en el ámbito social.

47,XYY

La incidencia de 47,XYY es de alrededor de 1/800-1.000 varones. Muchos casos quedan sin diagnosticar, pues la mayoría de las personas afectadas tiene un aspecto y una fertilidad normales. El cromosoma Y extra se debe a una no disyunción en la meiosis II paterna. Las personas con esta anomalía tienen una inteligencia normal, pero presentan un riesgo de padecer dificultades del aprendizaje. Se han descrito anomalías conductuales, como una conducta hiperactiva, trastorno generalizado del desarrollo y conducta agresiva. Las primeras descripciones que asignaron un estigma de criminalidad a este trastorno se han refutado hace mucho.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

98.5 Sitios cromosómicos frágiles

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Los sitios frágiles son regiones de los cromosomas que muestran una tendencia a la separación, rotura o atenuación bajo condiciones de crecimiento concretas. Su aspecto en la tinción es el de una discontinuidad en los estudios cromosómicos. Se han identificado al menos 120 loci cromosómicos, muchos de ellos heredados, como sitios frágiles en el genoma humano (v. tabla 97.2).

Un sitio frágil clínicamente significativo es el que se encuentra en el brazo largo del cromosoma Xq27.3, asociado al **síndrome del X frágil**. Este síndrome supone el 3% de los casos de varones con discapacidad intelectual. Existe otro sitio frágil en el cromosoma X (FRAXE en Xq28) que también se ha implicado en casos de discapacidad intelectual leve. Los puntos de rotura

del FRA11B (11q23.3) se asocian al **síndrome de Jacobsen** (afección debida a la delección del brazo largo distal del cromosoma 11). Los sitios frágiles también pueden estar implicados en la oncogénesis. En el síndrome del X frágil, la expansión de repetición de CGG silencia el gen que produce la **proteína del retraso mental del X frágil (FMRP)** que regula la traducción de múltiples ARNm en proteínas específicas, lo que afecta a la función sináptica. La deficiencia de FMRP estimula la vía del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR) 5 y también altera la expresión de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) 9.

Las principales **manifestaciones clínicas** del síndrome del X frágil en los varones afectados son la discapacidad intelectual, conducta autista, macroorquidia pospuberal, hiperextensibilidad de las articulaciones interfalangicas y rasgos faciales característicos (tabla 98.18). Los rasgos faciales, que consisten en cara y orejas alargadas y prognatismo, se hacen más evidentes con la edad. Las mujeres afectadas con X frágil presentan grados variables de discapacidad intelectual y/o problemas de aprendizaje. El síndrome del X frágil puede diagnosticarse mediante análisis de ADN que muestra una expansión de tripletes de ADN en el gen *FMR1* en el cromosoma X >200 repeticiones. La expansión afecta a un área del gen que contiene un número variable de repeticiones de nucleótidos (CGG), normalmente <50 en individuos no afectados. Cuanto mayor sea la expansión de repetición de tripletes, más grave será la discapacidad intelectual. Cuando la expansión es grande, las mujeres también pueden presentar grados diversos de discapacidad intelectual. Los varones con expansiones de repetición de tripletes en el rango de la premutación (55-200 repeticiones) presentan un trastorno neurodegenerativo progresivo de inicio tardío en la edad adulta, denominado **síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil**. Las mujeres con expansiones de triple repetición de premutación tienen un alto riesgo de desarrollar insuficiencia ovárica prematura (FOP).

La tabla 98.19 describe la terapia de las diversas manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas con el síndrome del X frágil. Los inhibidores de mGluR (sobreexpresado en el X frágil) se están evaluando en ensayos clínicos. En ensayos preliminares, la minociclina (que disminuye el MMP-9) ha producido mejoras a corto plazo de la ansiedad, el estado de ánimo y la puntuación en la Escala de Impresión Global clínica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 98.18 Características clínicas de la mutación completa y la premutación de los alelos de *FMR1*

| TRASTORNO | FENOTIPO | | INICIO | PENETRANCIA |
|--|---|--|-----------------------|-----------------------------------|
| | Cognitivo o conductual | Signos clínicos y de las pruebas de imagen | | |
| MUTACIÓN COMPLETA (MÁS DE 200 REPETICIONES) | | | | |
| SXF | Retraso del desarrollo: CI media = 42 en V; el CI es mayor si se produce una proteína FMRP residual significativa (p. ej., mujeres y varones mosaicos o mutaciones completas no metiladas) Autismo, 20-30% TDAH, 80% Ansiedad, 70-100% | Disfunción hipotalámica: macroorquidia, 40%* Características faciales, 60%*, orejas en taza grandes, cara elongada, paladar ojival Anomalías del tejido conjuntivo: prolapsos de la válvula mitral, escoliosis, laxitud articular, pies planos Otras: crisis comiciales (20%), otitis media recidivante (60%), estrabismo (8-30%) | Neonatal | V 100% |
| PREMUTACIÓN (55-200 REPETICIONES) | | | | |
| Síntomas reproductivos femeninos | | IOP (<40 años) | Edad adulta/ infancia | M 20%† |
| STAXF | Deterioro cognitivo, demencia, apatía, desinhibición, irritabilidad, depresión | Menopausia precoz (<45 años) Ataxia de la marcha, temblor intencional, parkinsonismo, neuropatía, disfunción neurovegetativa | >50 años | M 30%† V 33%‡ M desconocida |
| Trastorno del neurodesarrollo | TDAH, autismo o retraso del desarrollo | Características leves de SXF | Infancia | 8% (1/13)* |

*Frecuencia de estos signos en varones prepuberales; un tercio de los varones con SXF no presenta las características faciales clásicas. La macroorquidia está presente en el 90% de los varones.

†Máxima penetrancia descrita para un tamaño del alelo de alrededor de 80-90 repeticiones CGG.

‡La penetrancia se correlaciona con la edad y el tamaño de la repetición.

FMRP, proteína del retraso mental del X frágil; IOP, insuficiencia ovárica prematura; M, mujer; STAXF, síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil; SXF, síndrome del X frágil; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; V, varón.

De Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, et al: Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMRI, *Lancet Neurol* 6:45-55, 2007, Table 1.

Tabla 98.19 Tratamiento para los trastornos asociados al gen *FMR1*

| TRASTORNO | SÍNTOMA | TRATAMIENTO E INTERVENCIONES | POSIBLES TRATAMIENTOS FUTUROS |
|--------------------------|--|---|--|
| MUTACIÓN COMPLETA | | | |
| SXF* | TDAH Ansiedad, hiperexcitación, ataques agresivos Crisis comiciales Déficit cognitivo | Estimulantes ISRS, antipsicóticos atípicos, terapia ocupacional, terapia conductual, asesoramiento Carbamazepina, ácido valproico Terapia ocupacional, logopedia, soporte educativo especial | Antagonistas de mGluR5 Antagonistas de mGluR5 Antagonistas de mGluR5 Antagonistas de mGluR5 |
| PREMUTACIÓN | | | |
| IOP | Insuficiencia ovárica prematura | Asesoramiento reproductivo, donación de óvulos Tratamiento hormonal sustitutivo | Criopreservación de tejido ovárico |
| STAXF† | Tremor intencional Parkinsonismo Deterioro cognitivo, demencia Ansiedad, apatía, desinhibición, irritabilidad, depresión Dolor neuropático | β-bloqueantes Carbidopa/levodopa Inhibidores de la acetilcolinesterasa Venlafaxina, ISRS Gabapentina | |

*Estos datos se basan en un estudio realizado en 2 grandes centros de referencia. Los fármacos para la ansiedad se prescribieron con más frecuencia que los dirigidos a los signos neurológicos.

†No se han realizado estudios controlados para evaluar los fármacos en el STAXF. Estos datos se recopilaron mediante un estudio basado en cuestionarios (n = 56).

IOP, insuficiencia ovárica prematura; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; STAXF, síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil; SXF, síndrome del X frágil; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

De Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, et al: Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMRI, *Lancet Neurol* 2006;45–55, 2007, Table 2.

98.6 Mosaicismo

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

El mosaicismo describe a una persona que tiene dos o más líneas celulares distintas derivadas de un único cigoto y suele deberse a una no disyunción mitótica (v. fig. 98.1). El estudio del tejido placentario procedente de muestras de vellosidades coriónicas tomadas la 10.^a semana de gestación o antes ha demostrado que el más de 2% o más de todas las concepciones son mosaicos para una anomalía cromosómica. Con excepción de los cromosomas 13, 18 y 21, las trisomías autosómicas completas suelen ser inviables; la presencia de una línea celular normal puede permitir que estas otras concepciones trisómicas sobrevivan hasta el parto. Dependiendo del punto en el que surge la nueva línea celular durante la fase inicial de la embriogénesis, el mosaicismo puede estar presente en algunos tejidos, pero no en otros. El **mosaicismo de la línea germinal**, que consiste en la presencia de mosaicismo en las líneas germinales de la gónada, se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de tener hijos afectados si las células germinales presentan una anomalía cromosómica o una mutación génica específica.

SÍNDROME DE PALLISTER-KILLIAN

Este trastorno se caracteriza por cara tosca (mejillas llenas y prominentes), anomalías de los lóbulos de la oreja, alopecia localizada (vello escaso en las regiones temporales), anomalías de la pigmentación cutánea, hernia diafragmática, anomalías cardiovasculares, politelia, crisis comiciales y discapacidad intelectual profunda. El síndrome se debe al mosaicismo del isocromosoma 12p. La presencia del isocromosoma 12p en las células da lugar a la existencia de 4 copias del brazo corto del cromosoma 12 en las células afectadas. El isocromosoma 12p se cultiva preferentemente en fibroblastos (que pueden obtenerse con facilidad mediante una biopsia cutánea en sacabocados) y pocas veces se encuentra en los linfocitos. Las anomalías observadas en las personas afectadas reflejan probablemente la presencia de células anómalas durante la fase precoz de la embriogénesis.

HIPOMELANOSIS DE ITO

Esta entidad se caracteriza por la presencia de lesiones hipopigmentadas maculares uni o bilaterales en forma de remolinos, franjas y parches (v. cap. 672). En ocasiones, estos defectos pigmentarios siguen las líneas de Blaschko. Las anomalías del pelo y de los dientes son habituales. También puede haber anomalías oculares, del sistema musculoesquelético (asimetría del crecimiento, sindactilia, polidactilia, clinodactilia) y del sistema nervioso central (microcefalia, crisis comiciales, discapacidad intelectual).

Los pacientes con hipomelanosis de Ito pueden tener dos líneas celulares distintas desde el punto de vista genético. Las anomalías cromosómicas en mosaico que se han observado afectan tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales y se han demostrado en alrededor del 50% de los pacientes clínicamente afectados. Puede que el mosaicismo no sea visible en los estudios cromosómicos derivados de linfocitos; es más probable encontrarlos cuando los cromosomas se analizan a partir de fibroblastos cutáneos. Es posible que las distintas líneas celulares no siempre se deban a anomalías cromosómicas observables, sino a mutaciones monogénicas o a otros mecanismos.

98.7 Síndromes de inestabilidad cromosómica

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

Estos síndromes, que antes se denominaban síndromes de rotura cromosómica, se caracterizan por un mayor riesgo de neoplasias malignas y de fenotipos específicos. Muestran una herencia autosómica recesiva y tienen una mayor frecuencia de rotura y/o reorganización cromosómicas, tanto espontánea como inducida. Los síndromes de inestabilidad cromosómica se deben a defectos específicos de la reparación del ADN, del control del ciclo celular y de la apoptosis. La inestabilidad cromosómica resultante da lugar a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias. Los síndromes clásicos de inestabilidad cromosómica son la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Nijmegen, el síndrome ICF (inmunodeficiencia, inestabilidad del centrómero, anomalías faciales) y los síndromes de Roberts, de Werner y de Bloom.

98.8 Disomía uniparental e impronta

Carlos A. Bacino y Brendan Lee

DISOMÍA UNIPARENTAL

La disomía uniparental (DUP) se produce cuando ambos cromosomas de un par o áreas de un cromosoma de una persona diploide normal se han heredado de un único progenitor. La DUP puede ser de dos tipos: isodisomía uniparental o heterodisomía uniparental. La **isodisomía uniparental** significa que los dos cromosomas son idénticos (por lo general,

debido a un rescate de la monosomía por duplicación), mientras que en la **heterodisomía uniparental** los dos cromosomas son distintos miembros de un par, heredados ambos de un progenitor. Esto se debe a una trisomía que después se reduce a disomía, dejando dos copias de un progenitor. El resultado fenotípico de la DUP varía según el cromosoma implicado, el progenitor que contribuya a los cromosomas y si se trata de una isodisomía o de una heterodisomía. En la DUP se observan tres tipos de efectos fenotípicos: los relacionados con los genes que tienen impronta (es decir, la ausencia de un gen que se expresa solo cuando se hereda de un progenitor de un sexo concreto), los relacionados con enfermedades autosómicas recesivas y los relacionados con una aneuploidía vestigial que produce mosaicismo (v. cap. 97).

En la isodisomía uniparental ambos cromosomas o regiones (y, por tanto, los genes) del par son idénticos. Esto es especialmente relevante cuando el progenitor es portador de una enfermedad autosómica recesiva. Si la descendencia de un progenitor portador tiene una DUP con isodisomía para un cromosoma que porta un gen anómalo, habrá dos copias de este gen y el fenotipo corresponderá al de la enfermedad autosómica recesiva; el niño tiene una enfermedad autosómica recesiva incluso aunque solo un progenitor sea portador de dicha enfermedad. Se estima que todos los seres humanos son portadores de unos 20 genes autosómicos recesivos anómalos. Se han descrito casos de varias enfermedades autosómicas recesivas debidas a DUP, como atrofia muscular espinal, fibrosis quística, hipoplasia del cartílago y el pelo, α y β -talasemias y síndrome de Bloom. La posibilidad de isodisomía uniparental también debería considerarse cuando una persona esté afectada por más de una enfermedad recesiva porque los genes anómalos de ambas enfermedades podrían portarse en el mismo cromosoma isodisómico. La isodisomía uniparental es una causa *infrecuente* de trastornos con herencia recesiva. Los casos de isodisomía uniparental también pueden detectarse mediante micromatrizes de SNP.

La DUP materna que afecta a los cromosomas 2, 7, 14 y 15, así como la DUP paterna que afecta a los cromosomas 6, 11, 15 y 20 se asocian a anomalías fenotípicas del crecimiento y la conducta. La DUP del cromosoma 7 materno se asocia a un fenotipo similar al síndrome de Russell-Silver con crecimiento intrauterino retardado. Estos efectos fenotípicos pueden estar relacionados con la impronta (v. más adelante) (fig. 98.18).

La DUP del cromosoma 15 se encuentra en algunos casos de síndrome de Prader-Willi y de síndrome de Angelman. En el **síndrome de Prader-Willi** alrededor del 25-29% de los casos tiene una DUP materna (pérdida del cromosoma 15 paterno) (fig. 98.19). En cerca del 5% de las personas con **síndrome de Angelman** se observa una DUP del cromosoma 15 paterno (falta el cromosoma 15 materno). Se piensa que el fenotipo de ambos síndromes (Prader-Willi y Angelman) en los casos de DUP se debe a la falta de la contribución funcional del cromosoma 15 de un progenitor concreto. En el síndrome de Prader-Willi la contribución paterna está ausente, como sucede con la contribución materna en el síndrome de Angelman. El síndrome de Prader-Willi puede deberse a la deficiencia paterna de HB11-85 ARN nucleolares pequeños (snoRNAs). Estos hallazgos sugieren que existen diferencias en la función de algunas regiones del cromosoma 15, dependiendo de si se heredan de la madre o del padre. El síndrome de Angelman es causado por la ausencia de un gen aportado por la madre conocido como *UBE3A* y puede ser el resultado de la delección materna, la mutación materna de *UBE3A*, la UPD paterna y las anomalías en el centro de impresión materna en la región del cromosoma 15q11-13.

Lo más común es que la DUP se produzca cuando un embarazo se inicia como una **concepción trisómica seguida de rescate de la trisomía**. La mayoría de las trisomías son mortales, y el feto solo sobrevive si una línea celular pierde uno de los cromosomas extra para revertirse al estado disómico. En el 33% de las ocasiones la línea celular disómica es uniparental. Este es el mecanismo típico para el síndrome de Prader-Willi y suele asociarse a una edad materna avanzada. El embrión comienza como una trisomía 15 debido a una no disyunción materna en meiosis I, seguida por una pérdida aleatoria del cromosoma paterno. En este caso la línea celular disómica se convierte en la más viable y crece más que la línea celular trisómica. Cuando la trisomía mosaico se encuentra en el diagnóstico prenatal, debe tenerse cuidado para determinar si se ha producido una DUP y si el cromosoma implicado es una de las disomías en las que se conoce la asociación con anomalías fenotípicas. Siempre hay que recordar que algunas células residuales trisómicas estarán presentes en algunos tejidos, dando lugar a malformaciones o a disfunción. La presencia de agregados de células trisómicas puede justificar el espectro de anomalías que se observan en las personas con DUP.

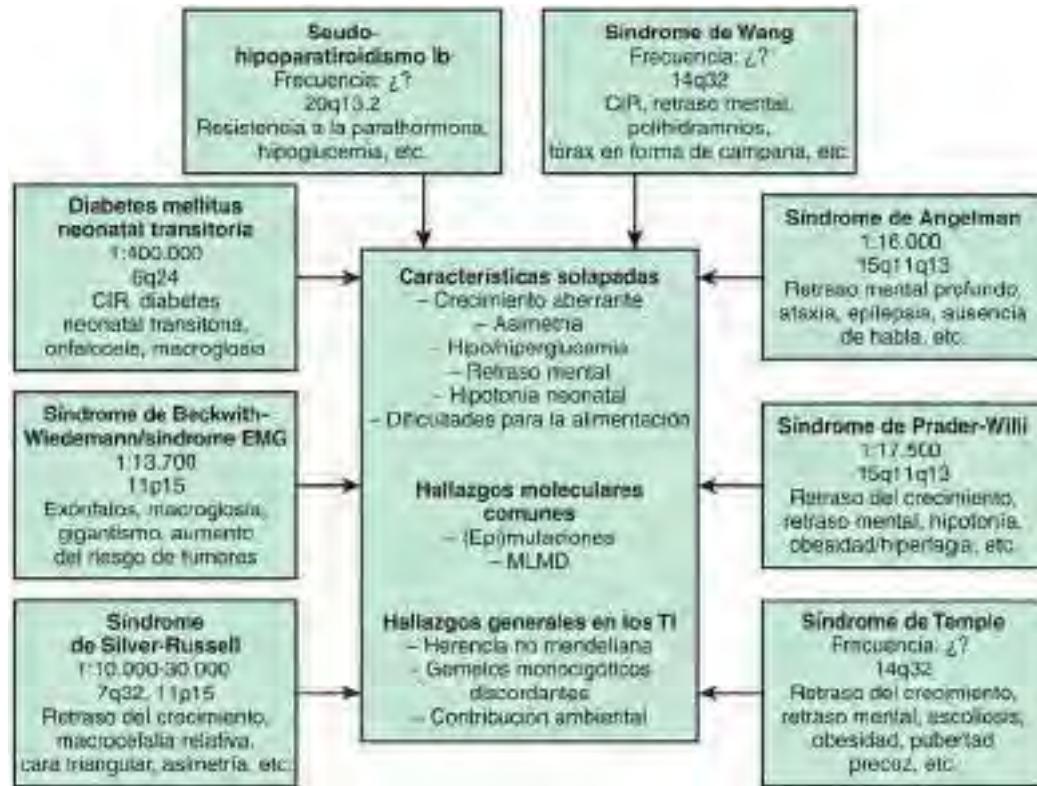


Fig. 98.18 Esquema de los hallazgos clínicos y moleculares frecuentes en los 8 trastornos por impronta (TI) conocidos, incluidas las características específicas, frecuencias y localización cromosómica principal. 6q24, Cromosoma 6q24; EMG, exofthalmos-macroglosia-gigantismo; CIR, crecimiento intrauterino retardado; ID, discapacidad intelectual, MLMD, defectos de metilación multi-locus. (De Eggermann T, Elbracht M, Schröder C, et al: Congenital imprinting disorders: a novel mechanism linking seemingly unrelated disorders. J Pediatr 163:1204, 2013.)



Fig. 98.19 Fenotipo Prader-Willi. **A y B**, Paciente con obesidad mórbida con características faciales típicas. **C**, Las extremidades superiores destacan por unas manos pequeñas en relación con el tamaño del cuerpo. **D**, Genitales externos tras una orquidopexia laparoscópica a los 13 meses. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres, según lo aprobado por el Baylor College of Medicine Institutional Review Board, para la publicación de las fotografías. (De Sahoo T, del Gaudio D, German JR, et al: Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster, Nat Genet 40:719–721, 2008.)

IMPRONTA

La genética tradicional ha sugerido durante muchos años que la mayoría de los genes se expresan por igual con independencia de que se hereden de estirpes maternas o paternas. La única excepción a esta regla eran los genes del cromosoma X, que están sujetos a inactivación, y los de las inmunoglobulinas, sometidos a exclusión alélica (fenómeno que da lugar a la expresión monoalélica de una cadena concreta de inmunoglobulina al activar y desactivar la expresión de los alelos parentales). La impronta genómica se produce cuando la expresión fenotípica de un gen depende del origen parental de algunos genes o, en algunos casos, de regiones cromosómicas completas. La expresión del material genético depende del sexo del progenitor del que se deriva. La impronta genómica se sospecha en ocasiones a partir de un árbol genealógico. En estos árboles, la enfermedad se transmite siempre a partir de uno de los sexos y puede ser transmitida de forma silente durante varias generaciones por el sexo contrario (figs. 98.20 y 98.21). Es probable que la impronta se produzca en muchas partes distintas del genoma humano, pero se piensa que es especialmente relevante en la expresión de los genes relacionados con el

desarrollo, el crecimiento, el cáncer e incluso la conducta; se han clasificado >60 genes como susceptibles de impronta. Los trastornos por impronta pueden surgir por DUP, delecciones o duplicaciones, patrones de metilación epigenética aberrantes, o mutaciones puntuales en un gen específico.

Un ejemplo clásico de trastorno por impronta se observa en los síndromes de Prader-Willi y de Angelman, que son dos trastornos clínicos muy diferentes. Estos síndromes se suelen asociar a la delección de la misma región del brazo largo proximal del cromosoma 15. Una delección del cromosoma derivado del padre provoca el síndrome de Prader-Willi, en el que la copia materna está intacta, pero algunos de los genes con impronta de esa región normalmente permanecen silentes. El síndrome de Prader-Willi puede diagnosticarse clínicamente (tabla 98.20) y confirmarse con pruebas genéticas. Las características clínicas adicionales y los problemas de aumento de peso se anotan en la tabla 98.21. El aumento de peso es difícil de controlar, pero el tratamiento con hormona de crecimiento ha mejorado la estatura, masa corporal magra, disminuido el tejido adiposo y mejorado la función cognitiva.

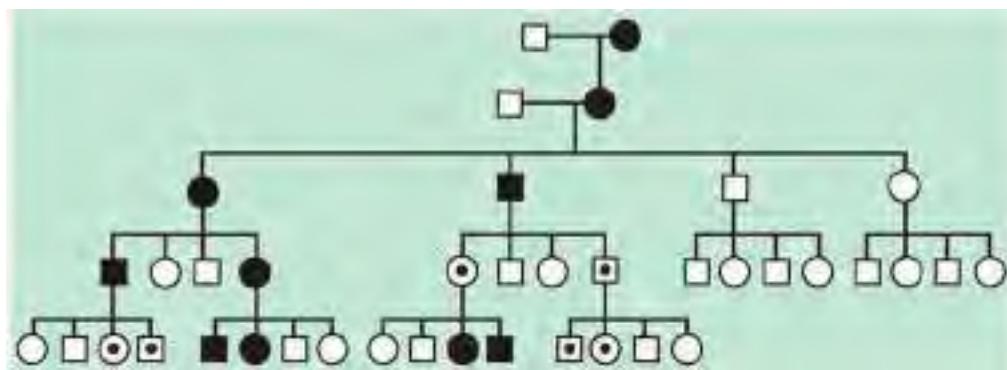


Fig. 98.20 En este árbol genealógico hipotético sugerente de impronta, los efectos fenotípicos se producen solo cuando el gen mutante se transmite por la madre, pero no si se transmite por el padre, es decir, deficiencia materna. Se ven afectados el mismo número de varones y de mujeres sin que haya afectación fenotípica en cada generación. Un transmisor que no manifiesta el rasgo da una pista del sexo del progenitor que transmite la información genética expresada; en otras palabras, en los trastornos con deficiencia materna (denominados también impronta paterna) se «saltan» mujeres que no manifiestan el rasgo. Esto es teórico porque en la mayoría de los casos clínicos de deficiencia materna, como el síndrome de Angelman, las personas afectadas no se reproducen.

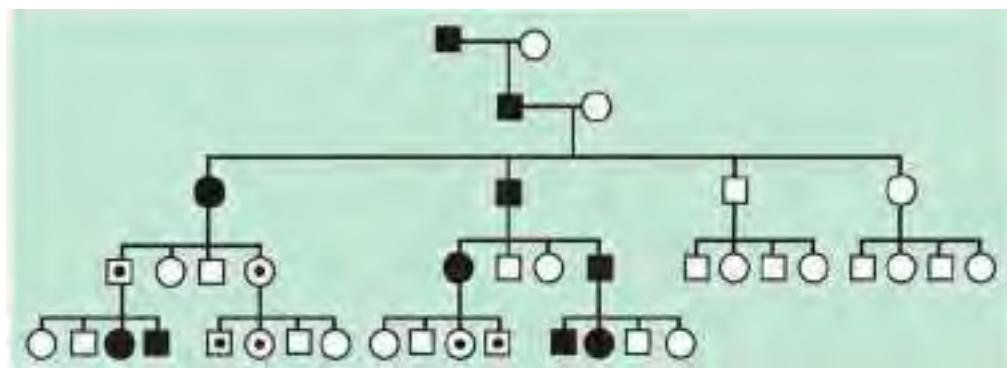


Fig. 98.21 En este árbol genealógico hipotético sugerente de deficiencia paterna (impronta materna), los efectos fenotípicos se producen solo cuando el gen mutante se transmite por el padre, pero no si se transmite por la madre. Se ven afectados el mismo número de varones y de mujeres sin que haya afectación fenotípica en cada generación. En una situación teórica, un transmisor que no manifiesta el rasgo da una pista del sexo del progenitor que transmite la información genética expresada; en otras palabras, en la deficiencia paterna (impronta materna) se «saltan» varones que no manifiestan el rasgo. En la vida real, en los casos clínicos de síndrome de Prader-Willi, las personas afectadas no se reproducen.

Tabla 98.20 Criterios diagnóstico de consenso para el síndrome de Prader-Willi

| CRITERIOS MAYORES (1 punto por cada uno) | | CRITERIOS MENORES (1/2 punto por cada uno) |
|---|---|---|
| 1 | Hipotonía neonatal/infantil | Disminución del movimiento fetal y letargo infantil |
| 2 | Problemas de alimentación y retraso en el desarrollo de un bebé | Problemas de comportamiento típicos |
| 3 | Aumento de peso de 1 a 6 años; obesidad; hiperfagia | Apnea del sueño |
| 4 | Rasgos faciales característicos | Baja estatura para la familia a los 15 años |
| 5 | Genitales pequeños; retraso e insuficiencia puberal | Hipopigmentación para la familia |
| 6 | Retraso en el desarrollo/ discapacidad intelectual | Manos y pies pequeños para la altura |
| 7 | | Manos estrechas, borde cubital recto |
| 8 | | Esotropía, miopía |
| 9 | | Saliva espesa y viscosa |
| 10 | | Defectos en la articulación de las palabras |
| 11 | | Raspado de la piel |

Tabla 98.21 Fases nutricionales del síndrome de Prader-Willi

| FASE | EDAD MEDIA | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS |
|------|---|---|
| 0 | Desde la etapa prenatal hasta el nacimiento | Disminución de los movimientos fetales y menor peso al nacer que los hermanos |
| 1a | 0-9 meses | Hipotonía con dificultad para alimentarse y disminución del apetito |
| 1b | 9-25 meses | Mejora la alimentación y el apetito y el crecimiento adecuado |
| 2a | 2,1-4,5 años | Aumento de peso sin aumento del apetito ni exceso de calorías |
| 2b | 4,5-8 años | Aumento del apetito y de las calorías, pero puede sentirse lleno |
| 3 | 8 años hasta adulto | Hiperfágico, rara vez se siente lleno |
| 4 | Adulto | El apetito ya no es insaciable |

Modificada de Miller JL, Lynn CH, Driscoll DC, et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 155A:1040-1049, 2011.

Tabla 98.22

Mecanismos moleculares que causan los síndromes de Prader-Willi y Angelman

| | SÍNDROME DE PRADER-WILLI | SÍNDROME DE ANGELMAN |
|---------------------------------|--------------------------|---|
| Deleción 15q11-q13 | ~70% (paterna) | ~70% (materna) |
| Disomía uniparental | ~30% (materna) | ~5% (paterna) |
| Mutación monogénica | Ninguna detectada | E6-AP ubiquitina-proteína ligasa (11% del total, pero fundamentalmente solo se ve en casos familiares) |
| Mutación del centro de impronta | 5% | 5% |
| No identificado | <1% | 10-15% |

Datos de Nicholls RD, Knepper JL: Genome organization, function and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes, *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:153-175, 2001; y Horsthemke B, Buiting K: Imprinting defects on human chromosome 15, *Cytogenet Genome Res* 113:292-299, 2006.

La delección materna de la misma región del síndrome de Prader-Willi provoca el síndrome de Angelman, en el que queda intacta la copia paterna, que tiene genes normalmente silentes. En otras situaciones, la UPD puede dar lugar al mismo diagnóstico (tabla 98.22). Otros muchos trastornos se asocian con este tipo de efecto dependiente del progenitor de origen, como en algunos casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Russell-Silver y diabetes neonatal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 99

La genética en las enfermedades comunes

Bret L. Bostwick y Brendan Lee

Las enfermedades pediátricas comunes suelen ser multifactoriales. La combinación de muchos genes y factores ambientales desencadena una secuencia compleja de acontecimientos que desemboca en la enfermedad. La complejidad de la combinación de los factores contribuyentes incrementa la dificultad de encontrar las variantes que provocan la enfermedad. Las herramientas genéticas disponibles son la secuencia completa del genoma humano, las bases de datos públicas de las variantes genéticas y el mapa del haplotipo humano. Además de las bases de datos genéticas públicas, la reducción drástica del coste de la genotipificación y secuenciación del ADN ha permitido que se analicen cantidades muy grandes de variantes genéticas en un gran número de pacientes. La mayoría de estos estudios se centran en variantes frecuentes (con frecuencias mayores del 5%). Las tecnologías para secuenciar el ADN permiten una secuenciación del exoma completo en muchas personas a un coste muy bajo. Esta tecnología se está usando para investigar el papel de las variantes raras de secuencias codificantes en enfermedades frecuentes. La incorporación de estas herramientas a estudios de población amplios y bien diseñados constituye el campo de la **epidemiología genética**. Se han desarrollado muchos métodos nuevos para analizar los datos genéticos, lo que ha estimulado un resurgir de la genética de poblaciones aplicada.

99.1 Enfoques genéticos principales para el estudio de los trastornos pediátricos más comunes

Bret L. Bostwick y Brendan Lee

Hay millones de variantes genéticas presentes en cada persona. Muchas de estas variantes no tienen ningún impacto en la salud, mientras que otras tienen una gran influencia. Algunas veces, las mutaciones en un solo gen causan sistemáticamente enfermedad, como en la fibrosis quística y la anemia drepanocítica y, sin embargo, otro tipo de variaciones genéticas contribuyen en menor medida a la aparición de afecciones médicas específicas, y estas se conceptualizan mejor bajo el nombre de modificadores del riesgo de enfermedad. La figura 99.1 muestra la relación entre la frecuencia de las variantes y el impacto médico relativo del alelo. El espectro del impacto de las variantes es logarítmico, y va desde un riesgo ligeramente mayor de enfermedad hasta una enfermedad predeterminada totalmente expresada. Los estudios dirigidos a descubrir variantes raras con efectos sobre la salud de gran tamaño solo requieren poblaciones de muestra pequeñas para lograr significación estadística, mientras que los que estudian variantes comunes requieren tamaños de muestra mucho mayores debido al pequeño impacto anticipado de cada variante.

El riesgo acumulativo de muchas variantes comunes determina la susceptibilidad genética. Para enfermedades comunes, la predisposición genética por sí sola no es suficiente para causar la enfermedad. Cada persona hereda un grado diferente de vulnerabilidad a la enfermedad, que luego aumenta con la exposición a ciertos factores ambientales. La figura 99.2 muestra un modelo de la contribución de las variantes genéticas comunes a la salud individual. Uno de los objetivos de la genética médica es identificar los genes que contribuyen a la susceptibilidad genética inicial y ayudar a prevenir la aparición de enfermedades, ya sea evitando los factores ambientales o estableciendo intervenciones que reduzcan el riesgo. Para las personas que cruzan el umbral de la enfermedad, el objetivo es comprender mejor la patogénesis con la esperanza de que surjan mejores enfoques para el tratamiento. La variación genética común también puede influir en la respuesta a los medicamentos y en el riesgo de reacciones adversas a los mismos (v. cap. 72) y aumentar el impacto en la salud de las toxinas ambientales.

Los rasgos complejos pueden presentar dificultades intrínsecas para su estudio si existen problemas con la precisión del diagnóstico clínico (fenotipo), como suele ocurrir con los rasgos conductuales. Un punto de partida en el análisis genético de un rasgo complejo es obtener evidencias que respalden una contribución genética y estimar el peso relativo de los factores genéticos y ambientales. Los rasgos complejos suelen presentar un agrupamiento familiar, pero no se transmiten según un patrón regular, como la herencia autosómica dominante o recesiva. Los rasgos complejos suelen mostrar variación entre los distintos grupos étnicos o raciales, lo que posiblemente refleje las diferencias en las variantes genéticas entre estos grupos.

La evaluación de la posible contribución genética comienza con la determinación de si el rasgo se observa entre individuos emparentados con más frecuencia que en la población general. Una medida habitual de la **familialidad** es el riesgo de los familiares de primer grado (que suele designarse con el símbolo λ_s), que es igual a la proporción entre la prevalencia en hermanos y/o progenitores y la tasa de prevalencia en la población general. La λ_s para la diabetes tipo 1 es de alrededor de 15. La fuerza relativa de los factores de riesgo genéticos y no genéticos puede estimarse por el análisis de los componentes de la varianza, y la **heredabilidad** de un rasgo es la estimación de la fracción de la varianza total a la que contribuyen los factores genéticos (fig. 99.3).

No es infrecuente que una minoría de casos de enfermedades frecuentes como la diabetes estén causados por mutaciones monogénicas (herencia mendeliana), trastornos cromosómicos y otros trastornos genómicos. A menudo, estas causas *menos frecuentes* de la enfermedad suelen proporcionar una información relevante acerca de las principales vías moleculares implicadas. Las regiones cromosómicas con genes que podrían contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad podrían en teoría localizarse mediante **mapeo de ligamiento** que localiza las regiones del ADN que se heredan en las familias con la enfermedad específica. No obstante, en la práctica, esto ha resultado ser bastante difícil para los rasgos más complejos, ya sea por una escasez de familias o porque el efecto de los loci genéticos individuales es débil.

Los **estudios de asociación** genética tienen una mayor potencia a la hora de identificar variantes genéticas habituales ($>5\%$ de la población) que confieren un mayor riesgo de enfermedad, pero no logran su objetivo si las variantes genéticas causantes de enfermedad son relativamente infrecuentes. La detección del efecto modesto de cada variante y las interacciones con los

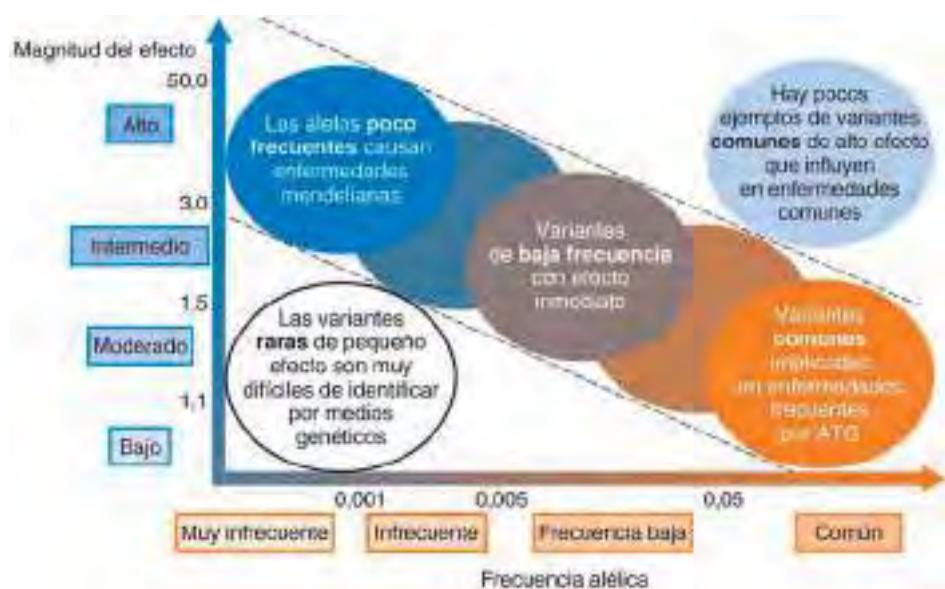


Fig. 99.1 Relación entre la frecuencia de alelos y la fuerza relativa del efecto genético. Los alelos con gran efecto tienden a ser muy raros pero pueden ser estudiados con una muestra pequeña debido a la relativa facilidad de detección de alelos cuando el impacto médico es alto. Las variantes más comunes tienden a tener un efecto modesto o bajo sobre la salud, requiriendo grandes conjuntos de datos para visualizar efectos estadísticamente pequeños. La gran mayoría de los alelos asociados a la enfermedad identificados hasta la fecha tienen las características que se muestran dentro de las líneas diagonales punteadas. ATG, asociación de todo el genoma. (Adaptada de McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al: Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges, Nat Rev Genet 9:356–369, 2008.)

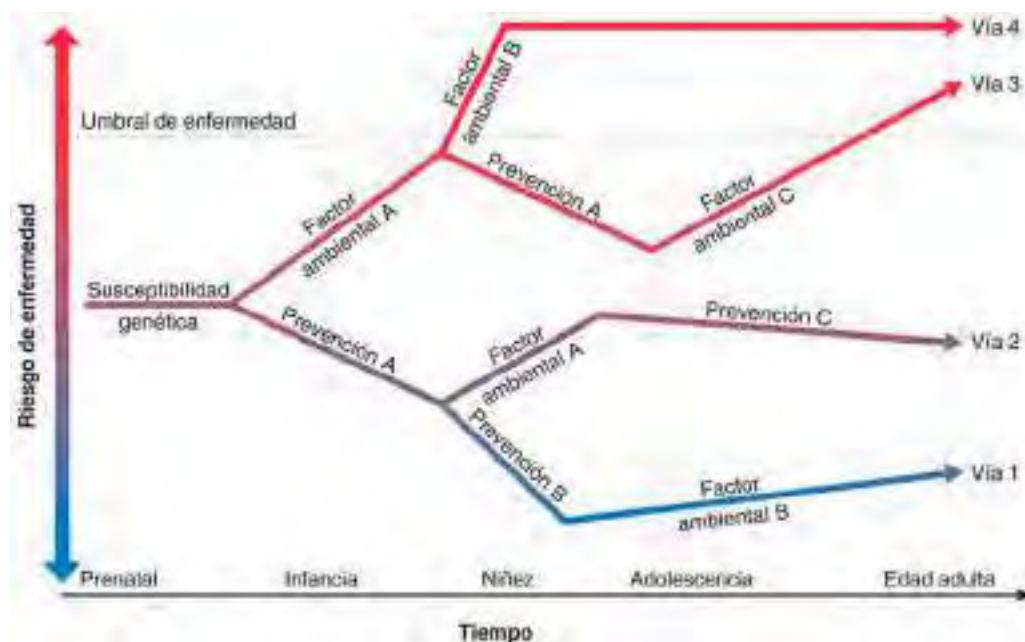


Fig. 99.2 Modelo para la influencia de la interacción entre genes y medio ambiente en la susceptibilidad genética a enfermedades comunes. Todos heredamos variantes frecuentes que establecen la carga genética inicial que determina el riesgo de padecer una enfermedad. Para los trastornos multifactoriales, la susceptibilidad genética inicial es insuficiente para producir la enfermedad por sí sola. Con el tiempo, la exposición a factores ambientales aumenta la probabilidad de tener la enfermedad. Identificar las variantes genéticas responsables del riesgo puede conducir a estrategias de prevención o tratamientos.

factores ambientales requiere estudios de un poder estadístico adecuado, que suelen incluir miles de personas. También se han desarrollado varios métodos paralelos para analizar los efectos conjuntos de las variantes raras de genes. Estos métodos de asociación de variantes raras también parecen requerir grandes tamaños muestrales porque los efectos génicos han demostrado ser relativamente débiles.

Tanto el mapeo de ligamiento como los estudios de asociación requieren marcadores a lo largo del ADN que puedan determinarse o **genotipificarse** con técnicas de laboratorio a gran escala y de alto rendimiento. Los marcadores que suelen usarse son los microsatélites y los **polimorfismos de nucleótido único** (SNP, de *single-nucleotide polymorphisms*; fig. 99.4).

Una muestra de la misma región del genoma de 50 personas revelará que alrededor de 1 de cada 200 bases varía respecto de la forma más común. Aunque la mayoría de los SNP carecen de una función evidente, algunos alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína o afectan a la regulación de la expresión génica. Algunas de estas alteraciones funcionales afectan directamente a la susceptibilidad a la enfermedad. Un **fenotipo** clínico complejo puede definirse por la presencia o ausencia de una enfermedad como **rastro dicotómico**, o por la selección de una variable con relevancia clínica, como la glucemia en la diabetes tipo 2, que es un **rastro cuantitativo** o continuo.

Aunque tal vez sea imposible definir subgrupos de pacientes de antemano basándose en mecanismos patológicos comunes, cuanto más uniforme sea el fenotipo, más probable es que un estudio genético sea satisfactorio. La **heterogeneidad de locus** es la situación en la que un rasgo se debe a la acción independiente de más de un gen. La **heterogeneidad alélica** indica que más de una variante en un gen particular puede contribuir al riesgo de enfermedad. El desarrollo de un rasgo o de una enfermedad a partir de un mecanismo no genético da lugar a una **fenocopia**. Estos tres factores suelen contribuir a la dificultad a la hora de identificar genes individuales de susceptibilidad a la enfermedad porque reducen el tamaño efectivo de la población del estudio.

Una persona portadora de cualquier variante o **alelo** (unidad heredada, segmento de ADN o cromosoma) en un gen tiene una cierta probabilidad de estar afectada con una enfermedad asociada a una variante génica específica. Esto se denomina **penetrancia**. Algunas enfermedades manifiestan sus signos solo en una etapa avanzada de la vida (penetrancia relacionada con la edad), lo que podría hacer que se clasificase de forma errónea a los niños que en realidad tienen el gen causante de la enfermedad como no afectados. Los trastornos monogénicos suelen estar ocasionados por mutaciones con una penetrancia relativamente alta, pero algunas variantes comunes tienen una penetrancia muy baja porque su contribución global a la enfermedad es pequeña. Muchas de estas variantes comunes pueden contribuir al riesgo de padecer una enfermedad para un rasgo complejo. Hay más de 400 genes que influyen en la estatura humana normal.

De forma ideal, las exposiciones ambientales relevantes deberían medirse y contabilizarse en una población porque puede haber una interacción de dependencia entre el factor ambiental y la variante genética específica. Un ejemplo de ello es la probable necesidad de que una infección viral preceda al inicio de la diabetes tipo 1. Aunque se sospecha con fuerza que las **interacciones entre un gen y el ambiente** desempeñan un papel destacado en

$$\begin{array}{l} \text{Varianza} \\ \text{fenotípica} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Varianza} \\ \text{genética} \end{array} + \begin{array}{l} \text{Varianza} \\ \text{ambiental} \end{array} + \begin{array}{l} \text{Varianza} \\ \text{de medición} \end{array}$$

$$V_F = V_G + V_A + V_M$$

$$h^2 = V_G / V_F$$

Heredabilidad

Fig. 99.3 Concepto de heredabilidad. La varianza fenotípica de un rasgo concreto puede subdividirse en las contribuciones de la varianza genética, varianza ambiental y la varianza de la medición. Esto suele determinarse de forma empírica. La heredabilidad se define como la proporción de varianza fenotípica explicada por la varianza genética. Se puede estimar la heredabilidad a partir de la correlación de un rasgo cuantitativo entre familiares.

las enfermedades comunes, es difícil identificarlas y medirlas. Los estudios muy extensos con una recopilación uniforme de información sobre las exposiciones ambientales son infrecuentes. Existen métodos, como el análisis a nivel de todo el genoma de la metilación del ADN, que pueden mostrar datos de los efectos ambientales (la denominada **programación del desarrollo**) (v. cap. 100). Esta información podría utilizarse para descubrir y validar las interacciones entre genes y ambiente.

MAPEO DE LIGAMIENTO

Los estudios de ligamiento se usaron en el pasado para aislar los genes que provocan síndromes genéticos infrecuentes; se han utilizado métodos modificados para identificar las regiones cromosómicas ligadas a enfermedades más comunes. Los estudios de ligamiento consisten en marcar segmentos del genoma de una persona con marcadores que permitan la identificación de segmentos que se han heredado en la familia junto con una enfermedad. Los marcadores suelen ser **microsatélites** o SNP que definen y ayudan a distinguir cuál es el tipo de alelo que porta cualquier persona. El **genotípico** se refiere a la combinación de alelos en un locus en un organismo diploide. Los análisis de ligamiento de las enfermedades comunes han mostrado resultados desiguales. Los factores como la heterogeneidad, la pleiotropía, la expresividad variable y una penetrancia reducida, además de la variabilidad de la exposición ambiental, debilitan la potencia de los estudios de ligamiento en los rasgos complejos.

ASOCIACIÓN GENÉTICA

En las enfermedades comunes multifactoriales los análisis de asociación pueden utilizarse para identificar los genes con un papel causal relevante. Hay dos tipos de estudios de asociación: **asociación directa**, en los que la propia variante causal se analiza para ver si su presencia se correlaciona con la enfermedad, y la **asociación indirecta**, en la que se utilizan marcadores que tienen una proximidad física a la variante con relevancia biológica a modo de sustitutos. La correlación de los marcadores con otras variantes genéticas en pequeñas regiones del genoma se denomina **desequilibrio de ligamiento**. La asociación indirecta es posible gracias a la construcción de un mapa genético detallado en tres poblaciones de referencia (europeos, asiáticos, personas de África occidental) mediante el International HapMap Project. Se han identificado SNP que marcan la mayor parte del genoma y pueden genotipificarse a bajo coste utilizando micromatrices especialmente diseñadas.

Se emplean tres diseños básicos para el análisis de la asociación: un diseño de casos-controles, donde se compara la frecuencia de un alelo en el grupo de personas afectadas con su frecuencia en el grupo de personas no afectadas, un estudio de controles basado en familias, en el que los progenitores o hermanos de un individuo afectado se usan como controles, así como un diseño de cohortes, en el que un gran número de personas se evalúan y después se siguen para detectar el inicio de varias enfermedades. El análisis de cohortes es muy caro y hay pocos estudios de cohortes verdaderos.

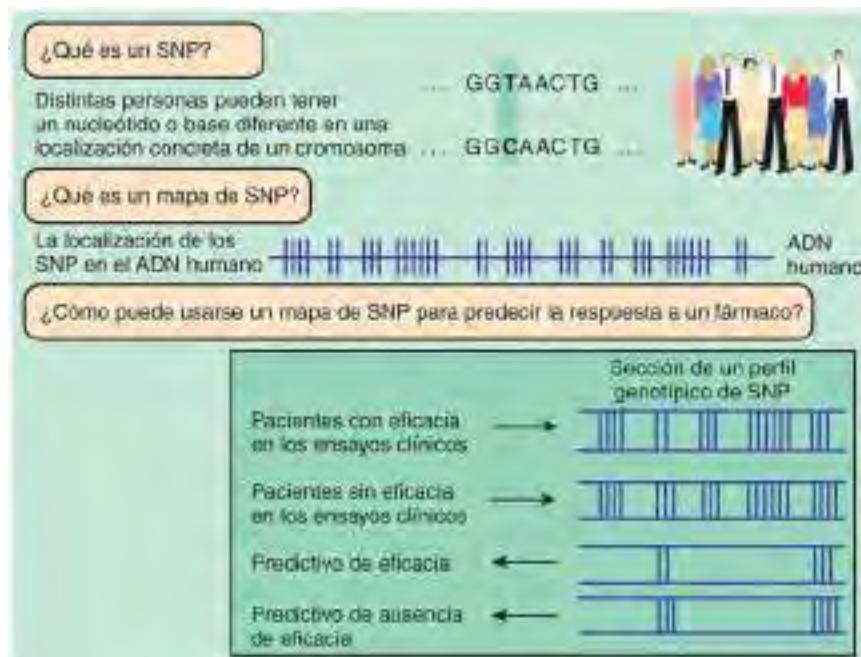


Fig. 99.4 Distintas combinaciones de polimorfismos de nucleótido único (SNP) se encuentran en diferentes personas. Las localizaciones de estos SNP pueden precisarse en mapas de genes humanos. Despues se pueden utilizar para crear perfiles que se asocian con diferencias de la respuesta a un fármaco, como la eficacia y la ausencia de eficacia. (Adaptada de Roses A: Pharmacogenetics and the practice of medicine, Nature 405:857-865, 2000. Copyright 2000. Reimpresa con autorización de Macmillan Publishers Ltd.)

Los estudios de controles basados en familias tienen cierto atractivo para las enfermedades pediátricas porque suele ser posible incluir a los progenitores. Estos estudios resuelven un problema fundamental a la hora de evaluar la asociación porque los progenitores tienen una correspondencia perfecta en cuanto a su trasfondo genético. Cuando se incluye a los progenitores, la prueba estadística usada para estos estudios se denomina **análisis de desequilibrio de transmisión** (TDT, de *transmission disequilibrium test*). El TDT compara el genotipo transmitido con el genotipo no transmitido que se deduce. El éxito de todos los análisis de asociación depende del diseño de un estudio dotado de una potencia estadística adecuada, con el número suficiente de personas, y con la medición precisa de un rasgo para evitar una clasificación fenotípica errónea. En los estudios amplios basados en la población, la confusión debida al origen étnico o a la **estratificación de la población** podría distorsionar los resultados. Algunas variantes genéticas son más frecuentes en personas de un grupo étnico concreto, lo que puede provocar una asociación aparente de una variante con una enfermedad cuando la tasa de la enfermedad resulta ser superior en ese grupo. Esta asociación no sería una auténtica asociación entre un alelo y la enfermedad, pues la asociación se confundiría por el trasfondo genético. Los análisis basados en la familia que emplean el TDT son inmunes a la estratificación de la población. Sin embargo, el TDT y los diseños relacionados de los estudios tienen una eficacia intrínsecamente menor que los estudios de casos y controles. Los métodos más novedosos para medir un desajuste sutil entre los casos y controles que utilizan muchos miles de marcadores genotipificados de forma rutinaria en estudios de asociación del genoma completo permiten explicar este efecto.

Los estudios de asociación deberían convertirse en una herramienta potente para encontrar la variación genética que confiere el riesgo a una persona; el efecto de cualquier variante genética será una contribución muy pequeña a la compleja vía de la enfermedad. Se han encontrado variantes genéticas que implican a un gen nuevo en un proceso, lo que ha motivado investigaciones más profundas sobre los sistemas que afectarán a la evolución de la enfermedad. Muchos estudios han señalado asociaciones, como la de la variante *APOEε4*, con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Muchos resultados publicados de asociación no son reproducibles; puede que los datos incoherentes se deban a una potencia estadística y a una estratificación insuficientes. A finales de 2016, se habían catalogado 2.650 estudios y 29.954 asociaciones de rasgos únicos de SNP (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>).

Los métodos de bajo coste para secuenciar exomas y genomas completos de personas permitirán en breve una evaluación más exhaustiva de todo el rango de variantes genéticas implicadas en enfermedades comunes. El objetivo de que un genoma cueste 1.000 dólares parecía lejano hace tiempo, pero puede que se alcance pronto. Las variantes genéticas raras, incluidas pequeñas inserciones o delecciones, podrían resultar fundamentales para explicar el impacto de los factores genéticos en enfermedades pediátricas relevantes, como el autismo, malformaciones cardiovasculares y otros defectos congénitos. Otros rasgos comunes, como la obesidad, diabetes y enfermedades autoinmunitarias, también podrían afectarse por variantes raras. En las enfermedades graves frecuentes, como la discapacidad intelectual y las malformaciones cardíacas complejas, se sabe que las mutaciones de novo (es decir, las que no están presentes en ninguno de los progenitores) desempeñan un papel importante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

una enfermedad. A pesar de los poderosos ensayos genómicos para probar estos reguladores de la expresión génica, ha resultado difícil proporcionar respuestas claras sobre cómo los conocimientos mecánicos epigenéticos podrían mejorar la atención al paciente. Aclarar los conceptos y definiciones fundamentales que subyacen a las contribuciones epigenéticas propuestas a los fenotipos debería llevar a una valiosa comprensión de su papel en la salud humana.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD: MODELO DE RATÓN AMARILLO VIABLE

El significado de **epigenética** (*epi*, arriba, sobre; *genética*, secuencia de ADN) implica que la información codificada en la secuencia de ADN puede ser modificada de alguna manera por información de orden superior que regula los niveles de actividad de genes específicos. Este concepto resulta atractivo cuando tratamos de entender por qué los gemelos monocigóticos, que tienen secuencias idénticas de ADN, son a veces discordantes para ciertas enfermedades hereditarias, como la enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus tipo 1. La predisposición genética que no tiene en cuenta plenamente el desarrollo de una enfermedad (u otro fenotipo) se ha denominado «herencia perdida», un vacío que se ha propuesto llenar con procesos de regulación epigenética. Además, debido a que el medio ambiente influye en el riesgo de ciertos trastornos al modificar una predisposición genética subyacente, los estímulos ambientales pueden actuar a través de procesos de regulación epigenética de la expresión génica.

La evidencia más convincente para la regulación epigenética y de alto nivel de los genes y la predisposición a la enfermedad fue el modelo de ratón amarillo viable (fig. 100.1). Se vio que este ratón tiene una mutación que involucra un retrovirus endógeno, un componente del genoma que puede replicarse por sí mismo y trasladarse a una nueva ubicación. En el caso del ratón amarillo viable, el retrovirus endógeno era de tipo **partícula intracisternal A** (PIA), que se insertó previo a un gen llamado *a* (*no agouti*). El gen *no agouti* codifica el precursor de la proteína de señalización de agouti, que se une y tiene un efecto negativo sobre los receptores de la melanocortina. Cuando estimula los melanocitos en los folículos pilosos, induce la producción del pigmento de feomelanina amarilla en lugar de la eumelanina negra. Sin el elemento PIA previo, el *no agouti* estaría activo durante un periodo corto de tiempo y produciría una cantidad limitada de pigmento amarillo. Se descubrió que la presencia del elemento PIA activo creaba un nuevo sitio de inicio constitutivamente activo para el gen *no agouti*, lo que hacía que el pelo se produjera con feomelanina a lo largo de toda su longitud, y tuviera un fenotipo distinto de pelaje amarillo. Debido a que el precursor de la proteína señalizadora de agouti también se expresa en otros tipos de células, la actividad adicional del gen *no agouti* impulsado por el elemento PIA provocó que los ratones amarillos se volvieran obesos (debido a la acción sobre los adipocitos), creando un síndrome comparable a la diabetes mellitus tipo 2 humana en estos animales.

Estos ratones se convirtieron en un modelo para estudiar el rol de la epigenética en el riesgo a padecer una enfermedad. Se observó que, de forma inesperada, las crías de la misma camada, todos ellas con la misma mutación de inserción PIA, diferían notablemente en la cantidad de pelo amarillo y la obesidad adulta asociada. Algunos de los ratones tenían tan poco pelo amarillo que no tenían evidencia visible de tener una mutación en absoluto. El elemento PIA en estos compañeros de camada estaba activo en las células de los ratones amarillos, como se esperaba, pero había sido **silenciado** en los ratones con el pelo marrón. El elemento PIA inactivo se diferenciaba por haber adquirido la **metilación del ADN**, la modificación de citosinas localizadas inmediatamente antes de las guaninas (dinucleótidos CG o CpG) a 5-metilcitosina. La metilación de citosinas en los dinucleótidos CG es el estado por defecto en todo el genoma, pero generalmente está ausente en los sitios que regulan la expresión de los genes cercanos, por lo que su adquisición en estos sitios indica que el gen ha sido silenciado. Esto sugirió que una influencia en la forma en que se expresan los genes invadió la susceptibilidad genética innata, modificando el riesgo de adquirir una enfermedad. Además, los investigadores modificaron las dietas de las madres embarazadas con una camada de crías con la inserción de la PIA suplementando **ácido fólico**, un donante de un solo carbono que aumentó la disponibilidad de un cofactor necesario para la metilación del ADN. El resultado fue una mayor proporción de crías nacidas con metilación del ADN e inactivación de la mutación PIA (fig. 100.2).

Por tanto, una explicación a la variabilidad de que los ratones desarrollaran pelo amarillo y la obesidad podría ser las influencias durante el embarazo, como la dieta materna. Esto apoyó las creencias de que el estrés intrauterino se asocia con mayores riesgos de ciertas afecciones en los adultos, como las enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas. Este campo de

Capítulo 100

Estudios y enfermedades de la asociación epigenómica general

John M. Greally

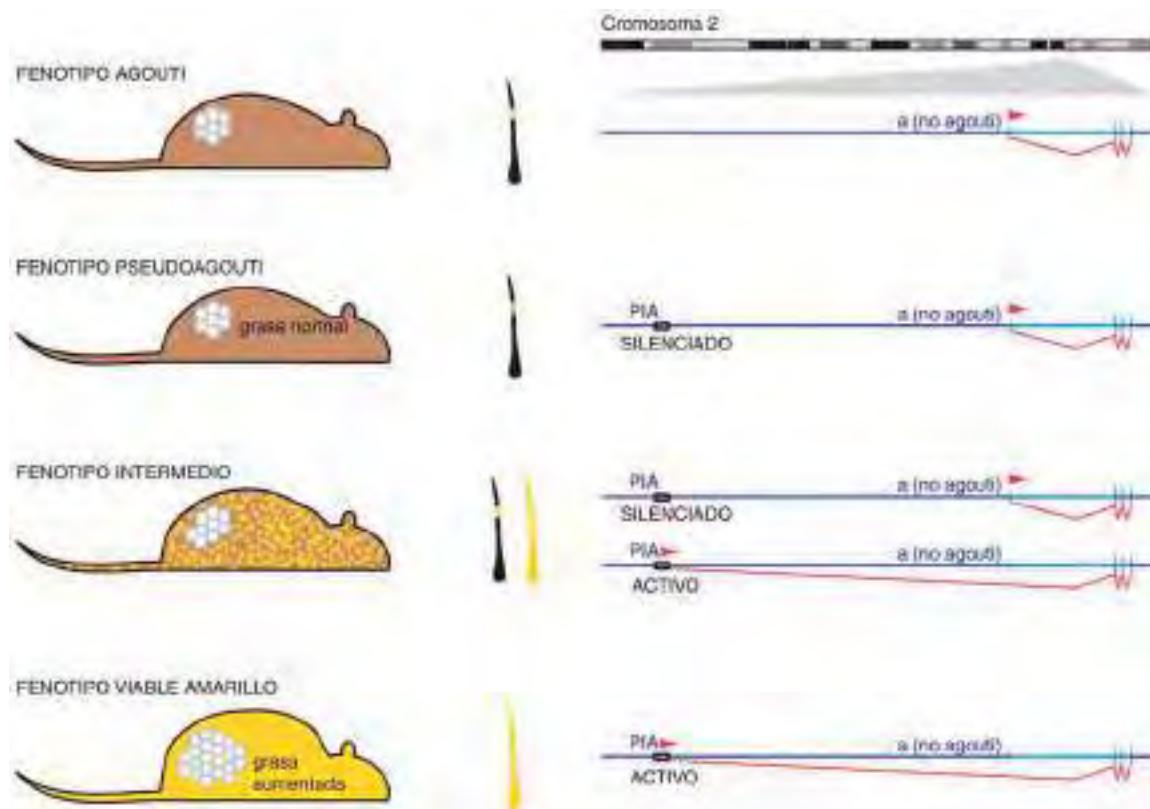


Fig. 100.1 Modelo viable del ratón amarillo de modificación epigenética del riesgo de enfermedad. La cepa de tipo salvaje se representa en la parte superior; el color marrón del manto es causado por la presencia de una banda de feomelanina amarilla dentro del tallo del pelo, que de otro modo sería negro, como resultado de un pulso de expresión durante el crecimiento del pelo a partir del gen *a* (*no agouti*) en el cromosoma 2. Los ejemplos inferiores representan lo que sucede cuando el elemento transponible de la partícula A intracisternal (PIA) se inserta justo antes del gen *no agouti*. Estos ratones pueden ser indistinguibles de los ratones de tipo salvaje cuando el elemento PIA está completamente silenciado (fenotipo pseudoagouti), o el elemento PIA puede estar activo en cada célula (*inferior*), impulsando la transcripción continua del gen *no agouti* y provocando que la feomelanina se exprese a lo largo del crecimiento del pelo, provocando el color amarillo del pelaje (fenotipo amarillo viable). Estos ratones también son obesos debido al efecto de la proteína de señalización de agouti sobre los adipocitos. Cuando algunas células expresan y otras silencian el elemento IAP, se genera un fenotipo intermedio de piel, a menudo descrito como «moteado», acompañado de una obesidad menos pronunciada. Esto demuestra cómo la misma mutación genética (la inserción de la PIA) es variable en su asociación con un fenotipo, dependiendo de las diferencias en la regulación transcripcional en un lugar específico del genoma.

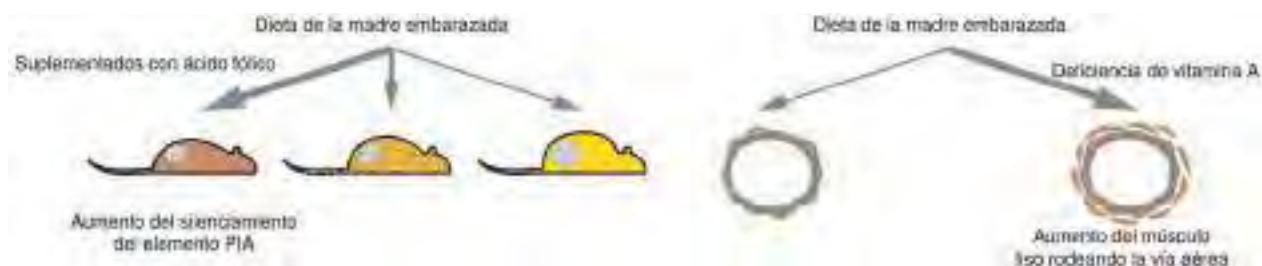


Fig. 100.2 Modificación del riesgo de enfermedad de los adultos por la dieta materna durante el embarazo. A la izquierda se encuentran los fenotipos pseudoagouti, el intermedio y el amarillo viable asociados a las diferencias en el silenciamiento del elemento PIA insertado previo al gen *no agouti*. El aumento de la cantidad de ácido fólico en la dieta de la madre durante el embarazo está asociado con una mayor proporción de crías nacidas con fenotipos pseudoagouti e intermedios, así como con una menor obesidad durante la edad adulta. A la derecha está el efecto de la deficiencia de vitamina A en la dieta de la madre embarazada durante la formación de los pulmones en la descendencia. La falta de vitamina A durante el desarrollo está asociada con la acumulación de músculo liso (marrón) alrededor de las vías respiratorias y una mayor resistencia de las vías respiratorias durante la edad adulta. La deficiencia de vitamina A provoca una falta de ácido retinoico en los embriones en desarrollo, lo que provoca cambios en la regulación de la expresión génica que alteran el destino de las células y hacen que se formen más células musculares lisas. Ambos ejemplos representan cómo las influencias de la dieta durante el embarazo alteran las decisiones tomadas por las células durante el desarrollo, actuando a través de la regulación de la expresión génica y predisponiéndose a las enfermedades de los adultos.

estudio se conoce a menudo como los **Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad** (ODSE) que pregunta cómo las células de una persona recuerdan un estrés intrauterino años o décadas después. El modelo viable del ratón amarillo sugería que dicha memoria podría estar mediada por reguladores de la expresión génica e influenciada por factores ambientales como la dieta materna durante el embarazo.

EPIGENÉTICA Y REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Hay dos ejemplos de regulación génica que proporcionan un modelo para bloquear un patrón regulatorio en una fase temprana de desarrollo y mantenerlo indefinidamente a partir de entonces. El primero es la **inactivación del cromosoma X**. Debido a que los hombres solo tienen un cromosoma X,

este no se somete a inactivación. Sin embargo, una persona con 2 cromosomas X inactivará uno, una persona con trisomía para el cromosoma X inactivará dos, y así sucesivamente. El resultado es que los hombres y las mujeres tienen un cromosoma X activo por célula, a pesar de comenzar con números diferentes de cromosomas X, un proceso conocido como **compensación de dosis**.

La inactivación del cromosoma X es generalmente un evento aleatorio, eligiendo el X materno para la inactivación en la mitad de las células del cuerpo y el X paterno en la otra mitad. La inactivación ocurre muy temprano durante el desarrollo, cuando el blastocisto se está implantando en la pared uterina. Sin embargo, una vez establecida en este pequeño número de células pluripotentes, la inactivación persiste en todas las células del individuo a lo largo de la vida.

El otro modelo relevante de regulación génica es la **impronta genómica** (v. cap. 97). La activación génica en un tipo específico de célula suele activar las copias presentes tanto en el cromosoma paterno como en el cromosoma materno. Sin embargo, un **locus improntado** se caracteriza porque solo la copia en el cromosoma *paterno* está activada para algunos genes improntados, mientras que otros genes improntados solo activan la copia materna. El momento de este evento de inactivación es incluso anterior a la inactivación del cromosoma X, que ocurre durante la formación de los gametos masculinos o femeninos. Una vez más, estos patrones de inactivación persisten a lo largo de toda la vida hasta la vejez.

Evolución del término «epigenética»

Debido a que los dos ejemplos anteriores se referían a un evento de regulación génica (silenciamiento) que ocurrió al principio del desarrollo y se mantuvo en la edad adulta, se describieron como «epigenéticos», enfatizando cómo una célula retiene la memoria de los procesos de regulación del pasado. Esto pone de relieve que se ha considerado durante mucho tiempo que la epigenética tiene una segunda propiedad, la de mediar la memoria celular.

En la década de 1950, Nanney interpretó el paisaje epigenético para definir la epigenética como la propiedad de una célula para recordar eventos pasados. En la década de 1970, Riggs y Holliday señalaron que los patrones de metilación del ADN podían propagarse de las células madre a las hijas, proporcionando potencialmente un mecanismo molecular de la memoria celular, y describieron esto como una «propiedad epigenética». Cuando se descubrió que la metilación del ADN era una característica de los alelos silenciados durante la inactivación del cromosoma X y la impronta genómica, esto pareció confirmar la idea de que una «marca molecular hereditaria» estaba implicada en el recuerdo de un evento silenciador pasado durante el desarrollo, lo que llevó a que la metilación del ADN fuera descrita como un «regulador epigenético». Cuando los alelos activos y silenciados en los loci inactivados o improntados en el X fueron estudiados más a fondo, se encontraron diferencias en los estados de cromatina y ARN largos no codificantes para distinguir los cromosomas, sugiriendo que ayudaban a mediar el silenciamiento a largo plazo en estos loci.

Se han realizado intentos para probar si los estados de cromatina son hereditarios a través de la división celular de la misma manera que la metilación del ADN. A pesar de que la evidencia de su herencia es menos convincente, el campo ha tendido a ser más *inclusivo* que exclusivo en el etiquetado de los reguladores transcripcionales como epigenéticos, pero ha necesitado redefinir la epigenética como *epi* (arriba, sobre) y la *genética* (secuencia de ADN). Esta definición no solo se disocia de las ideas originales del destino de las células y de la memoria celular, sino que ahora también abarca todos los procesos de regulación transcripcional. Debido a la definición ampliada de epigenética, un experimento que prueba las diferencias en la memoria celular no tiene un diseño diferente al de un experimento que prueba las diferencias en la regulación transcripcional, que puede o no mediar en la memoria celular.

ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS QUE INVOLUCRAN PROCESOS EPIGENÉTICOS

Los mejores ejemplos de epigenética son aquellos que involucran loci improntados, como los síndromes de Prader-Willi y Angelman (v. cap. 97). Cada uno de estos síndromes puede ser causado por la misma delección en el cromosoma 15, que se distingue por la delección que ocurre en el cromosoma 15 *paterno* y que causa el **síndrome de Prader-Willi** y el cromosoma 15 *materno* que causa el **síndrome de Angelman**. Hay genes improntados localizados dentro de la región 15q11-q13, algunos de los cuales se expresan solo en el cromosoma paterno, y otros solo en el cromosoma materno. Cuando a un individuo le falta la región del cromosoma heredado por parte paterna, la persona todavía tiene una copia del gen en el cromosoma materno restante, pero si se silencia mediante la impronta, el individuo efectivamente *no tiene*

una copia funcional del gen, lo que lleva al fenotipo de Prader-Willi. Lo contrario sucede con el síndrome de Angelman; una supresión del cromosoma materno deja una copia silenciada del gen en el cromosoma paterno.

Aunque las delecciones causan estos síndromes en la mayoría de los individuos afectados, un subconjunto resulta de la **disomía uniparental (DUP)**, en la cual hay 2 cromosomas 15 intactos, pero ambos se heredan de uno de los padres. La DUP materna tiene el mismo efecto que la delección paterna en el sentido de que no hay contribución de un cromosoma heredado paternamente, causando el síndrome de Prader-Willi, mientras que la DUP paterna causa el síndrome de Angelman. Se cree que la DUP comienza con la trisomía de ese cromosoma, con un segundo evento que ocurre temprano en el desarrollo en el que se pierde 1 de los 3 cromosomas, dejando ocasionalmente 2 cromosomas derivados del mismo parente. En otra proporción muy pequeña de individuos, las mutaciones dentro de la región 15q11-q13 parecen afectar al dominio impreso en su conjunto.

Los síndromes de Prader-Willi y Angelman ocurren debido a **mutaciones genéticas**: delecciones grandes, eventos sin disyunción que llevan a ganancias o pérdidas cromosómicas completas, o mutaciones de ADN más pequeñas. Estas mutaciones revelan el patrón subyacente de la impronta genómica, una organización caracterizada por la regulación génica en el cromosoma 15q11-q13 que refleja una memoria del gameto de origen de cada cromosoma, descrito como epigenético. Lo que *no* está ocurriendo en estos individuos es una alteración de la regulación epigenética normal del locus, como lo ejemplifican los ratones agouti amarillos. Para encontrar ejemplos de alteración de la regulación epigenética asociada con la enfermedad, los investigadores aprovechan los ensayos que estudiaron los patrones de metilación del ADN en todo el genoma. Si nunca hubiéramos sabido de la inserción del elemento PIA en los ratones agouti amarillos, por ejemplo, el locus se habría revelado al tener una metilación distintiva del ADN en los animales obesos amarillos en comparación con los animales de camada marrones, magros y genéticamente idénticos. Este enfoque, conocido como **estudio de asociación epigenómica (EAE)**, se aplicó inicialmente para estudiar a individuos que tenían trastornos intrauterinos, exposiciones ambientales o varios tipos de cáncer, para buscar eventos de reprogramación celular.

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN EPIGENÓMICA: METILACIÓN DEL ADN

Debido a la disponibilidad de ensayos a nivel de todo el genoma y su herencia demostrada a través de la mitosis, la metilación del ADN ha sido el foco principal de los estudios que intentan relacionar la alteración de la regulación epigenética con los fenotipos de la enfermedad. La plantilla del *estudio de asociación del genoma (EAG)* se utilizó para el EAE, pero en lugar de asociar la variabilidad en las secuencias de ADN, el EAE asocia la variabilidad en la metilación del ADN con la presencia de un fenotipo.

La interpretación del EAE es más compleja de lo previsto, en parte porque la metilación del ADN en una muestra de células refleja no solo su reprogramación en estas células sino también otras influencias. Por ejemplo, si una muestra de células contiene más de un subtipo (cada subtipo de células en el cuerpo tiene patrones característicos de metilación del ADN), un cambio en la proporción de *subtipos celulares* entre individuos causará un cambio en el patrón de metilación del ADN, en los loci donde las diferencias en la metilación del ADN distinguen los subtipos celulares. De esta manera, los cambios de metilación del ADN se pueden encontrar en un EAE sin que ninguna célula individual haya alterado su metilación del ADN.

Otra influencia importante, que representa alrededor del 22-80% de la variación de la metilación del ADN entre individuos, es la variabilidad de la secuencia del ADN. La regulación epigenética se define como un nivel de información superior al de la secuencia de ADN, pero la influencia recíproca de la variación de la secuencia de ADN en la metilación del ADN es considerable. El EAE típico hasta la fecha no ha tenido en cuenta la variación genética a la hora de interpretar sus resultados, sugiriendo de nuevo una interpretación errónea de los cambios en la metilación del ADN como reflejo de la reprogramación de las células, cuando en realidad las diferencias en la metilación del ADN pueden reflejar *diferencias en la secuencia* de los individuos estudiados.

El diseño típico de un EAE es transversal: comparando un grupo de individuos con una condición frente a un grupo sin la condición; para el momento en que estas personas son estudiadas, ya han desarrollado el trastorno de interés. Esto hace que el estudio sea vulnerable a los efectos de la *causalidad inversa*, en la cual la condición estudiada altera la metilación del ADN, en lugar de reprogramar la metilación del ADN que causa la condición. Se ha demostrado que esto ocurre en los leucocitos de la sangre periférica en individuos con un alto índice de masa corporal. Por tanto, los resultados de todas las EAE hasta la fecha deben interpretarse con cautela.

VARIABILIDAD DEL DESTINO CELULAR COMO MODELO PARA LA EPIGENÉTICA Y LA ENFERMEDAD

Una creencia universalmente aceptada es que uno o más tipos de células en el cuerpo sufren un cambio en la regulación de la expresión génica, un tipo de reprogramación celular que altera las propiedades de la célula para contribuir a la enfermedad. Sin embargo, otro modelo a considerar es una reprogramación que ocurre antes, durante la toma de decisiones sobre el destino celular, y que cambia el repertorio de células en el órgano de tal manera que predispone a la enfermedad.

Los estudios son guiados por un modelo de ratón caracterizado por la **deficiencia de vitamina A** materna durante el embarazo. La vitamina A es el precursor dietético del **ácido retinoico**, que se une a un receptor de ácido retinoico que luego encuentra su camino a lugares específicos en el genoma para regular la expresión de grupos de genes. Cuando la vitamina A fue restringida en la dieta de ratones hembras embarazadas a partir de los días embrionarios 9.5-14.5, el periodo en el que se produce la mayor parte de la formación pulmonar, los ratones nacieron con mayores cantidades de músculo liso alrededor de las vías respiratorias, y más tarde se demostró que estaban asociados con una mayor resistencia de las vías respiratorias. Los

ratones mostraban así un componente del fenotipo de la enfermedad reactiva de las vías respiratorias (asma) causada únicamente por una deficiencia de micronutrientes durante la vida fetal (fig. 100.2). El cambio en una decisión de destino celular para alterar la proporción de uno o más tipos de células en el órgano maduro es un mecanismo sorprendentemente atractivo para el ODSE y altamente consistente con la definición original de eventos epigenéticos basada en decisiones de destino celular, pero no se considera el resultado de interés en el EAE actual.

El mismo modelo puede considerarse para la respuesta epigenética a las toxinas, en particular a los **disruptores endocrinos**, definidos por su interacción con el sistema endocrino, para lo cual se han buscado frecuentemente vínculos con los procesos de regulación epigenética. Una clase interesante de productos químicos que alteran el sistema endocrino son los *organoestánnicos*, biocidas utilizados en diferentes tipos de fabricación. Se encontró que el tributilestaño organoestánnico causa obesidad y dirige las células madre de los tejidos preferentemente hacia la producción de adipocitos, señalando a través de una vía transcripcional que involucra a los PPAR gamma. Una vez más, este no es un resultado generalmente buscado en un EAE típico en la actualidad, pero representa una perturbación que actúa para cambiar el destino celular a través de mecanismos de regulación transcripcional y que conduce a un repertorio alterado de células en el individuo expuesto.



A



B

Fig. 100.3 Síndrome de Kabuki en un niño de 18 meses. A, Fisuras palpebrales largas y eversión de la porción lateral de los párpados inferiores. B, Almohadillas prominentes en la punta de los dedos. (De Jones, KL, Jones MC, Del Campo, M, editors: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier, p 158.)

Tabla 100.1 Manifestaciones clínicas del síndrome de Kabuki

| | |
|---|--|
| FACIALES | DE LAS EXTREMIDADES/ESQUELETO |
| Tejidos palpebrales largos y eversiones del tercio lateral de los párpados inferiores | 5.º dedo corto y curvado |
| Ptosis | Braquidactilia |
| Cejas anchas y arqueadas con vello escaso en el tercio lateral | Cifosis |
| Pestañas largas | Hiperextensión articular |
| Esclerótica azul | Almohadillas fetales persistentes en la punta de los dedos |
| Orejas protuberantes | Uñas hipoplásicas |
| Columna nasal corta (punta nasal deprimida) | |
| DEL NEURODESARROLLO | CARDIOVASCULARES |
| Hipotonía | Múltiples formas de cardiopatía congénita |
| Retraso en el desarrollo (CI alrededor de 60; >80 en 10%) | |
| Bajo peso al nacer | OTRAS |
| Deficiencia de crecimiento posnatal | Hidropesía no inmune |
| Microcefalia | Hipotiroidismo |
| Convulsiones | Pubertad precoz |
| Autismo | Retraso de la pubertad |
| | Malformaciones linfáticas |
| | Dificultades de alimentación |

ENFERMEDADES EPIGENÉTICAS E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Se plantea la cuestión de si las intervenciones pueden mejorar o revertir el fenotipo de una enfermedad cuando es causada por procesos epigenéticos. En el cáncer, que implica mutaciones somáticas que pueden dirigirse a varios mediadores de la regulación transcripcional, han surgido numerosas vías terapéuticas que son prometedoras. Un ejemplo interesante de no cáncer es la condición genética llamada **síndrome de Kabuki**, que es causada por mutaciones en un gen de histona metiltransferasa (*KMT2D*) o de histona demetilasa (*KDM6A*), cada uno de los cuales tiene un papel en la creación de cromatina accesible para permitir que los genes se expresen apropiadamente (fig. 100.3 y tabla 100.1). Con la idea de que el aumento de la cantidad de acetilación de la histona podría ayudar a compensar la metilación inadecuada de la histona, los ratones con síndrome de Kabuki fueron asignados a una dieta cetogénica, lo que aumenta la cantidad de β -hidroxibutirato, un inhibidor endógeno de las deacetilasas de histona. Los ratones que siguieron esta dieta mostraron una mejoría en la neurogénesis y la memoria, lo que sugiere que tal intervención en niños con síndrome de Kabuki también puede tener efectos beneficiosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

dades No Diagnosticadas (RNEND), adoptó un enfoque para investigar las enfermedades no diagnosticadas. Para las más de 4.000 solicitudes de pacientes en el UDP, las investigaciones previas se describen en una carta resumen del médico remitente y se documentan con las historias clínicas que incluyen fotografías, videos, pruebas de imagen y preparaciones histológicas de material de biopsia. Unos consultores especializados revisan las historias clínicas y los directores del UDP determinan los siguientes pasos. Los pacientes que son aceptados acuden al Centro Clínico, donde están ingresados una semana. Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades no diagnosticadas tiene una enfermedad neurológica; los problemas cardiovasculares, reumáticos, inmunitarios y pulmonares son también frecuentes. Alrededor del 40% de los pacientes aceptados son niños, que presentan con frecuencia anomalías congénitas múltiples desconocidas y trastornos neurológicos.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Los pacientes permanecen sin un diagnóstico definitivo después de un extenso estudio, en parte porque cada individuo tiene un trasfondo genético y ambiental único, y las enfermedades tienen una expresión variable. Las afecciones no diagnosticadas engloban aquellas que nunca se han visto, las presentaciones inusuales de enfermedades por lo demás reconocibles y las combinaciones de enfermedades que modifican las características de cada una. Una investigación clínica minuciosa le permite al médico ampliar el diagnóstico diferencial mediante la investigación, las consultas y las pruebas clínicas. La determinación del fenotipo, así como las pruebas de imagen y de otro tipo permiten documentar mejor la presentación y hacer que el caso esté disponible para la asociación con futuras enfermedades todavía no descubiertas, variantes genéticas y cohortes de pacientes.

Una anamnesis completa permite organizar los datos y engloba los hallazgos prenatales y neonatales, los hitos del desarrollo, el patrón de crecimiento, la aparición y progresión de los síntomas y signos, las influencias precipitantes, la respuesta a los fármacos y un árbol genealógico para determinar qué familiares están posiblemente afectados. Entre los hallazgos pertinentes de la exploración física se incluyen las dismorfias, organomegalia, alteraciones neurológicas, afectación ósea y hallazgos dermatológicos. Debido a que muchas enfermedades raras y novedosas son multisistémicas, los consultores desempeñan un papel fundamental en todas las evaluaciones diagnósticas. Los estudios típicos realizados para abordar los posibles diagnósticos se enumeran en la tabla 101.1; los fenotipos del neurodesarrollo o neurodegenerativos requieren estudios aún más extensos (tabla 101.2).

El ingreso hospitalario permite una interacción estrecha entre expertos de diferentes campos, hace posible la evaluación de los casos complejos y, a menudo, permite centrar el caso en el descubrimiento de una nueva enfermedad. En esta última situación se debe evaluar a otros familiares para determinar definitivamente si están afectados con la enfermedad que se está estudiando.

Estudios genéticos de laboratorio disponibles a nivel comercial

Una vez completado el **fenotipado**, se puede compilar una lista de trastornos genéticos candidatos. Se dispone de pruebas de laboratorio para un número cada vez mayor de trastornos moleculares. Ejemplos de paneles genéticos incluyen aquellos para el deterioro cognitivo ligado al cromosoma X, paraplejía espástica hereditaria, paraplejía espástica y trastornos de la marcha, ataxias espinocerebelares, distonías y trastornos mitocondriales. Algunos de ellos son caros y pueden exceder el coste de la **secuenciación del exoma**. Por otro lado, la secuenciación del exoma y el genoma no son útiles para detectar enfermedades causadas por muchos tipos de trastornos genéticos, incluyendo las repeticiones de ADN. Además, la secuenciación del exoma puede proporcionar menos certeza para excluir enfermedades genéticas que un panel de pruebas específicas de la enfermedad.

MATRICES DE POLIMORFISMO DE UN ÚNICO NUCLEÓTIDO

Las matrices de polimorfismo de nucleótido único (PNU) y la secuenciación de próxima generación (SPG) proporcionan información estructural valiosa para todo el genoma. Las 3.200 millones de bases del genoma humano incluyen muchas que son **polimórficas**, habitualmente definidas como aquellas que difieren entre 2 personas > 1% del tiempo. En la mayoría de las poblaciones humanas, existen alrededor de 4 millones de diferencias entre dos individuos no relacionados (alrededor de 1 polimorfismo por cada 1.000 bases en el genoma en promedio). Dentro de una sola población étnica, ocurre aproximadamente 1 PNU común por cada 3.000-7.000 bases, donde *común* significa una probabilidad de > 10% de que la base difiera entre 2 personas sin parentesco. Aproximadamente 1 millón de estos PNU comunes

Capítulo 101

Métodos genéticos para el estudio de las enfermedades raras y no diagnosticadas

William A. Gahl, David R. Adams, Thomas C. Markello, Camilo Toro y Cynthia J. Tifft

Las enfermedades raras y novedosas a menudo comienzan en la infancia y plantean dificultades diagnósticas que pueden abordarse mediante técnicas genéticas avanzadas. En Estados Unidos, las **enfermedades raras** se definen como aquellas que afectan a más de 200.000 personas (1 por cada 1.500 personas), pero no se ha acordado una definición única a nivel internacional.

ÁMBITO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Se estima que se conocen unas 8.000 enfermedades raras y la existencia de alrededor de 23.000 genes humanos sugiere que se descubrirán muchas más enfermedades genéticas en el futuro. Entre las posibles razones por las que los pacientes pueden permanecer sin diagnosticar a pesar de una investigación previa exhaustiva se incluyen:

- ◆ La variante genética no se había asociado previamente con el fenotipo de la enfermedad.
- ◆ Hay **pleiotropía** genética (el mismo gen, pero una variante diferente que produce un fenotipo diferente).
- ◆ Existe **heterogeneidad** genética (diferentes genes que producen fenotipos similares).
- ◆ La presentación es conocida, pero son características atípicas de una enfermedad conocida.
- ◆ Múltiples enfermedades están contribuyendo a la presentación del conjunto de características de la enfermedad.
- ◆ Mosaicismo somático.

Programa de enfermedades no diagnosticadas del NIH

El Programa de Enfermedades No Diagnosticadas (PEND) de los Institutos Nacionales de Salud (INS), que se amplió a una Red Nacional de Enferme-

Tabla 101.1 Estudios iniciales para elaborar nuevas hipótesis diagnósticas

| PRUEBA | TRASTORNOS O GRUPOS DE TRASTORNOS RELACIONADOS |
|---|---|
| Electrólitos, lactato, piruvato | Defectos del metabolismo energético, incluidas las enfermedades mitocondriales |
| Aminoácidos plasmáticos | Enfermedades renales, enfermedades de los aminoácidos |
| Ácidos orgánicos urinarios | Enfermedades renales, enfermedades del metabolismo energético, deficiencias vitamínicas |
| Aldolasa, creatina fosfocinasa | Miopatías |
| Carnitina (libre, total, acil, panel) | Enfermedades de la oxidación de los ácidos grasos, enfermedades del metabolismo de la carnitina |
| Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) | Enfermedades de los neurotransmisores, errores congénitos del metabolismo, enfermedades específicas que pueden presentarse solo en el LCR |
| RM/espectroscopia por resonancia magnética cerebral | Pistas estructurales y morfológicas que informen de enfermedades que afectan al sistema nervioso central |
| Espectrometría de masas para detectar anomalías de proteoglucanos con enlaces N- y O- | Enfermedades congénitas de la glucosilación |
| Ánalisis de enzimas lisosómicas | Enfermedades por almacenamiento lisosómico |
| Microscopía electrónica de leucocitos y de la piel | Enfermedades por almacenamiento lisosómico; lipofuscinosis neuronales |
| Evaluación anatopatológica de los tejidos afectados con tinciones especiales, hibridación del ADN | Cualquiera |
| Ecocardiograma, electrocardiograma | Anomalías cardíacas estructurales y funcionales |
| Velocidad de conducción nerviosa/electromiograma | Disfunción de las células del cuero anterior, nervios, unión neuromuscular o músculo |
| Línea celular fibroblástica | Cualquiera |
| Polimorfismo de un único nucleótido/exoma/genoma/cariotipo | Cualquiera |
| Velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva | Enfermedades inflamatorias |

pueden ser incluidos en una matriz de hibridación de ADN y examinados simultáneamente, revelando variantes de número de copias, mosaicismo y regiones de identidad por descendencia. Estos resultados complementan los resultados de SPG; un ejemplo es el emparejamiento de variantes de secuencia detectadas por la secuenciación del exoma o del genoma con las delecciones trans-orientadas detectadas por el ensayo PNU.

SECUENCIACIÓN EXÓMICA

Los avances técnicos han permitido la secuenciación masiva y económica del ADN, haciendo factible la determinación de la secuencia de las regiones codificantes de casi todos los genes humanos. Debido a que esto implica el 1,9% de los 3.200 millones de bases del genoma humano, las secuencias de exomas comprenden aproximadamente 60.000.000 de bases. Utilizando la tecnología actual, la secuenciación del exoma clínico permite secuenciar adecuadamente

más del 80% de los genes conocidos y más del 90% de los genes que se han asociado con la enfermedad humana. La secuenciación media del exoma produce unas 35.000 bases (0,06%) que difieren de la secuencia de «referencia» y de cualquier otra secuencia humana no relacionada del mismo grupo étnico. Estas variantes incluyen algunos errores de laboratorio e informáticos. En la práctica, la mayoría de las variantes son polimorfismos inconsistentes y repeticiones menores de polinucleótidos que ocurren cerca de los límites intrón/exón. Sin embargo, cada una de las 35.000 variantes de importancia desconocida es una *potencial variante causante de la enfermedad*, pero solo 1 (o 2 para los casos recessivos heterocigóticos compuestos) es la mutación causante de la enfermedad para un trastorno monogénico (con quizás 2 o 3 loci adicionales que modifican la gravedad). El médico y el bioinformático deben reducir el número de variantes candidatas a un número manejable, lo cual es un reto. Por ejemplo, una variante que causa una enfermedad de inicio en la edad adulta puede parecer tan dañina como otra variante que causa una enfermedad cuyo inicio se desconoce. Sin embargo, la probabilidad de la presencia de las enfermedades asociadas es muy diferente en un adulto y en un niño.

Se utilizan ciertas reglas para separar las variantes *probablemente interesantes* de las que no lo son. Por ejemplo, las variantes que se segregan en una familia de acuerdo con un determinado modelo de herencia (por ejemplo, dominante o recesivo) se mantienen, mientras que las que se segregan de manera inconsistente se dejan de lado. Este filtro de segregación requiere una cuidadosa recopilación de datos clínicos y diseño experimental, ya que depende de la correcta asignación de los estados afectados vs. no afectados en la familia y de la recopilación de datos de secuenciación para los miembros de la familia además del probando.

Una segunda técnica utilizada para evaluar las variantes de secuencia es la **evaluación de la patogenicidad**. Los bioinformáticos estiman la probabilidad de que una determinada variante de la secuencia de ADN tenga consecuencias biológicas (por ejemplo, cambios en la función de las proteínas o en la expresión de los genes). Algunos factores como la conservación de los nucleótidos y las diferencias en los aminoácidos codificados se utilizan para crear una estimación o puntuación de la patogenicidad. Los distintos programas de software adoptan enfoques diferentes, a menudo superpuestos. PolyPhen-2, SIFT y MutationTaster clasifican la patogenicidad de los cambios de aminoácidos. Los programas de modelado por ordenador como CADD, Eigen y M-CAP, capacitados en cambios genéticos de modelos que ya están validados, predicen los efectos sobre la expresión génica de variantes no codificantes. Estos filtros son muy potentes debido a los grandes conjuntos de datos de población que están disponibles públicamente, incluyendo el proyecto 1000Genomes, ExAC, y el proyecto de genoma 10K del Reino Unido. En los próximos uno o dos años, los conjuntos de datos con poblaciones de genoma en el rango de 100.000 a 1 millón (por ejemplo, la base de datos GnomAD) mejorarán aún más estos filtros y proporcionarán mejores frecuencias de subpoblación. En última instancia, una alineación multiétnica, basada en la teoría de gráficos, debería permitir filtrar con éxito las variantes en regiones genómicas actualmente incompletas, como la región HLA. En general, la evaluación de la patogenicidad computacional tiene tasas de falsos positivos y falsos negativos del 10-20%.

Algunos filtros comparan variantes con bases de datos que contienen propiedades previamente medidas o afirmadas de variantes encontradas en poblaciones humanas, como, por ejemplo, información de frecuencia de población (como ExAC), o evidencia comprobada para la asociación con enfermedades humanas (como CLINVAR). Este último, aunque potencialmente útil, es bastante incompleto para muchos genes, pero está mejorando. Una trampa común de los filtros derivados de bases de datos es la designación inexacta de ciertas variantes como raras. Esto suele ocurrir cuando la base de datos carece de información de poblaciones humanas en las que la variante se ve más a menudo que en las poblaciones incluidas.

Es necesario tener en cuenta varios puntos a la hora de emplear la secuenciación a escala del genoma para el diagnóstico clínico. El **valor predictivo positivo** indica la probabilidad de que una prueba positiva sea realmente positiva. Esto es más alto en una población en la que la enfermedad es común y más bajo en una población en la que la enfermedad es rara. Una persona que se somete a la prueba de secuenciación del exoma no mostrará signos clínicos ni síntomas de la mayoría de las enfermedades genéticas para las que la prueba de secuenciación del exoma se realiza. Por tanto, muchos hallazgos aparentemente positivos serán falsos positivos, variantes asociadas con fenotipos que no coinciden con la persona que se somete a la prueba.

La elección entre **estudios individuales o familiares** es relevante, pues los datos de la familia permiten filtrar sustancialmente las variantes. Esta ventaja debe sopesarse frente a los costes económicos de estudiar a las familias frente a los individuos. Además, los estudios familiares carecen de utilidad si una persona afectada se clasifica como no afectada o viceversa. Por tanto, es fundamental *determinar el fenotipo de los miembros de la familia*. Para las enfermedades de aparición más tardía, puede que no sea adecuado incluir a los hermanos menores en una secuenciación del exoma, a menos que su estatus de afectados

Tabla 101.2

Evaluación diagnóstica de niños con alteraciones neurológicas

| | |
|--|---|
| CONSULTAS | Oxisteroles Ácido metilmalónico y homocistina (plasma) Cobre/ceruloplasmina Vitaminas A y E Isoelectroenfoque de transferrina N- y O-glucanos (plasma) Oligosacáridos y glucanos libres (orina) Glucosaminoglucanos (orina) |
| PROCEDIMIENTOS | PRUEBAS ADICIONALES SI HAY INDICACIONES CLÍNICAS |
| Estudio de la deglución para evaluar la aspiración Ecografía abdominal (hepatoesplenomegalia) Estudio esquelético (disostosis) Densitometría ósea (pacientes no ambulatorios o con retraso del crecimiento) Edad ósea Electroencefalograma, respuestas evocadas, electroretinograma (ERG) Biopsia muscular para la función de la cadena de transporte de electrones, histología, inmunohistoquímica Pruebas neuropsicométricas Biopsia nerviosa | Microscopia electrónica de la capa leucocitaria para buscar cuerpos de inclusión Microscopia electrónica de una biopsia cutánea para buscar signos de enfermedades de depósito Heces para buscar huevos y parásitos, sangre oculta, grasa fecal o calprotectina fecal Anticuerpos antiinmunitarios Títulos de respuesta a vacunas C3/C4 Inmunoglobulinas cuantitativas Subtipos de linfocitos T Biopsia de glándula conjuntival o salival |
| PRUEBAS DE LABORATORIO | MUESTRAS PARA ESTUDIO |
| Hemograma completo con fórmula leucocitaria y frotis periférico Panel metabólico exhaustivo Tiempo de protrombina/tiempo de tromboplastina parcial (para la sedación-anestesia) Tirotropina, tiroxina Vitaminas A, E, 1,25-dihidroxivitamina D Lactato/piruvato Amoniaco Aminoácidos (plasma y orina) Ácidos orgánicos (orina) Perfil de acilcarnitina Carnitina total y libre Análisis de enzimas lisosómicas en leucocitos y/o fibroblastos Coenzima Q leucocitaria Purinas y pirimidinas (orina) α-glucosidasa (plasma y orina) Panel peroxisómico | Líquido cefalorraquídeo Suero Plasma Biopsia cutánea para el estudio de fibroblastos y/o melanocitos ADN/ARN aislado Orina |
| | ESTUDIOS REALIZADOS CON SEDACIÓN |
| | RM 3T/espectroscopia por resonancia magnética cerebral (y de la columna vertebral si está indicado) Biopsia cutánea Exploración oftalmológica Potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo Electroretinograma Punción lumbar en busca de biopterina, neopterina, neurotransmisores, folato y marcadores inflamatorios Exploración dental Grandes muestras de sangre Sondaje para obtener orina Cualquier parte de la exploración física difícil de realizar en un niño despierto incluidas las determinaciones de la dismorfología y la exploración genital y rectal Electromiografía y estudios de conducción nerviosa |

se pueda determinar de forma inequívoca. Los conjuntos de datos con un gran número de individuos jóvenes pueden tener muchas variantes patológicas que causan enfermedad en personas de edad avanzada. Por tanto, son inapropiados para filtrar variantes en enfermedades adultas de inicio tardío o para la asesoría prenatal sobre los riesgos de herencia de la enfermedad de inicio tardío.

Se deben establecer **políticas de revisión de datos**. La secuenciación a escala del genoma genera datos para muchos genes, además de los que están involucrados en el esfuerzo diagnóstico actual, que pueden ser útiles en el cuidado futuro del paciente. Algunos genes mutados no reportados, que no están actualmente asociados con la enfermedad, pueden estar implicados en el futuro como factores de riesgo de la enfermedad o incluso como factores protectores. En el entorno de pruebas actual, las políticas de reutilización de datos limitadas en el tiempo y las tarifas de almacenamiento y reutilización son cada vez más comunes. De hecho, el almacenamiento de datos es cada vez más caro que lo que cuesta regenerar los datos.

Una conversación temprana con un especialista en genética es fundamental. Se debe buscar asesoría genética antes de enviar un estudio de secuenciación del exoma. El consentimiento adecuado para los estudios de secuenciación del exoma es un proceso complicado, que incluye discusiones sobre los factores de riesgo de la enfermedad, las afecciones médicas no relacionadas, los estados portadores y la susceptibilidad al cáncer. Se debe preguntar a las personas que han dado su consentimiento qué tipo de resultados les gustaría recibir.

Prever los hallazgos que son difíciles de utilizar clínicamente es una parte importante del asesoramiento. Las variantes de significado incierto (VSI) son problemáticas, y la secuenciación a escala del genoma amplifica el problema al incluir números variables de resultados que son difíciles de usar

para la toma de decisiones médicas. Discutir estas variantes con las familias puede ser difícil; aconsejar a las familias sobre la probabilidad de recibir este tipo de resultados antes de que se realice la prueba puede ayudar a la familia a sobrellevar la situación cuando el informe sea devuelto (v. cap. 94).

Cuando se usa como un panel de genes, la secuenciación del exoma permite confirmar, pero no descartar. Estudiar el exoma es una manera coste-efectiva de examinar muchos genes simultáneamente, pero la cobertura que se puede realizar de cada exón varía. Por tanto, los estudios exóticos no siempre pueden excluir **variantes** en un panel de genes. Con un análisis cuidadoso que involucra la validación de laboratorio realizada en muchos individuos procesados de manera similar, se puede evaluar la cobertura del exoma de cualquier gen dado. Sin embargo, las instalaciones de pruebas comerciales/clínicas pueden no estar dispuestas a realizar este tipo de análisis cuando sea necesario considerar un gran conjunto de genes. Por tanto, un panel de genes puede ser útil cuando el índice de sospecha es alto para un trastorno causado por un grupo grande de genes. La ataxia cerebelosa y la paraplejía espástica hereditaria son ejemplos (v. cap. 615.1 y 631).

Proporcionar información al centro donde se realiza el análisis mejora la posibilidad de lograr un diagnóstico. La interpretación de la secuencia del exoma se beneficiará en gran medida de la incorporación de una información clínica precisa y detallada sobre el fenotipo de presentación. Cuanta más información clínica se proporcione al laboratorio de análisis, más específico y útil será el informe clínico.

La función de la secuenciación del *genoma* completo (SGC) aún no está definida en la práctica clínica, pero sigue siendo una consideración a tener en cuenta cuando la secuenciación del exoma no da lugar a un diagnóstico.

La cuestión fundamental es si los hallazgos de la VSI en un exoma serán más significativos que cualquier variante adicional descubierta por la SGC, en lugar de una conclusión clínica de que no existe una causa genética/molecular en la línea germinal para el paciente no diagnosticado. Las herramientas SGC tienen menos fiabilidad debido a la menor cobertura neta, tardan más tiempo en procesarse y generan variantes en regiones no codificantes del genoma que son mucho más difíciles de filtrar e interpretar.

ESTUDIOS DE FUNCIÓN GÉNICA

A pesar de realizar un filtrado en función de la frecuencia y la nocividad, una variante identificada por secuenciación genómica o exómica no se puede interpretar como la causa de la enfermedad de un individuo a menos que se haya demostrado previamente que cause una enfermedad con un fenotipo similar. Para demostrar la causalidad, la genética médica se basa en la asociación (la recurrencia de mutaciones en un gen entre los individuos con un fenotipo similar). Para probar la causalidad, la genética médica se basa en la asociación (la recurrencia de mutaciones dentro de un gen entre individuos con un fenotipo similar). Para las enfermedades raras, puede haber muy pocos pacientes afectados para demostrar una asociación estadísticamente significativa, y puede ser necesaria otra evidencia de ontologías fenotípicas, metabolómica, glicómica, proteómica y lípidómica. Además, se pueden desarrollar modelos (por ejemplo, ratones, peces cebra, moscas de la fruta, levaduras, células cultivadas) para recapitular la enfermedad. La variante en cuestión puede relacionarse con un proceso biológico o vía que se sabe que causa un fenotipo similar cuando se altera. Por último, los datos fenotípicos y genómicos estandarizados y correlacionados se depositan en una base de datos para identificar a otros individuos con un fenotipo similar y mutaciones en el mismo gen.

Los médicos pueden proyectar sus prejuicios a un grupo de variantes que podrían ser causantes de enfermedades, pero esto es a menudo motivo de error. Sería preferible un método informático estandarizado. Por ejemplo, la organización Human Phenotype Ontology estandariza la descripción de una enfermedad y, debido a que los elementos descriptivos se han asignado a otras enfermedades humanas y a organismos modelo mutantes, identifica los posibles genes candidatos y redes genéticas causantes de la enfermedad. De forma similar, las pruebas de cribado de laboratorio no dirigidas permiten realizar un estudio no sesgado de la biología celular y la fisiología del paciente y una priorización más informada de las variantes candidatas.

La prueba definitiva de la causalidad consiste en mejorar el proceso patológico mediante la corrección del defecto genético, y esto a veces se puede demostrar en un sistema modelo donde se desarrolle la enfermedad humana. Como alternativa, se puede realizar una búsqueda de otros pacientes con un fenotipo similar y mutaciones en el mismo gen utilizando bases de datos públicas establecidas utilizando estándares estadísticos y biológicos estrictos.

ASPECTOS PEDIÁTRICOS

De las primeras 500 aplicaciones pediátricas del UDP, más del 10% tenía más de un miembro de la familia (generalmente un hermano) afectado de manera similar. La distribución por edades tuvo picos a los 4-5 años (reflejando pacientes con trastornos congénitos) y de a los 16-18 años (representando trastornos con inicio de síntomas en edad escolar temprana). De los 200 casos pediátricos aceptados, el 25% recibieron un diagnóstico; la mitad se obtuvieron utilizando métodos de diagnóstico convencionales, incluyendo sospecha clínica, pruebas bioquímicas con confirmación molecular o interpretación radiográfica. Por lo demás, el análisis de PNU y SPG dieron como resultado el diagnóstico; todos tenían que ver con enfermedades raras.

Los registros médicos pediátricos requieren prestar atención a lo que se ha hecho y lo que no se ha hecho anteriormente. La historia clínica electrónica es una herramienta importante, pero las funciones de «copia y pega» pueden perpetuar errores, como los informes de pruebas normales cuando en realidad la prueba fue recomendada u ordenada, pero no realizada. La copia repetitiva también fomenta la negligencia en el pensamiento crítico, la falta de una historia adecuada y la ausencia de los matices de la progresión de los síntomas. Se debe realizar una nueva historia clínica y un examen físico y todos los resultados de las pruebas anteriores deben confirmarse mediante copias de los informes originales del laboratorio.

Los procedimientos prolongados y dolorosos deben realizarse bajo sedación, pero los riesgos asociados con la sedación deben sopesarse con el valor de la información y las muestras obtenidas.

Consideraciones para las familias de niños sin diagnosticar

Cuando un niño llega a una clínica genética para ser evaluado, los padres hacen estas preguntas:

- ◆ ¿Qué tiene mi hijo? (diagnóstico)
- ◆ ¿Por qué sucedió? (etiología/herencia)

- ◆ ¿Qué pasará en el futuro? (historia natural; pronóstico)
- ◆ ¿Existe algún tratamiento? (terapia)
- ◆ ¿Podría pasárselo a otros miembros de la familia? (riesgo de recurrencia)

Todas las respuestas requieren un diagnóstico preciso. La falta de un diagnóstico hace que tanto la familia como el médico se sientan incómodos, suscita sospechas entre familiares y conocidos y crea sentimientos de culpa por no haber trabajado lo suficiente para obtener un diagnóstico. Las familias a menudo consultan a más y más especialistas, frustrándose por la falta de coordinación entre los proveedores. Las familias deben guardar copias de cada prueba y de cada visita de cada institución en una carpeta para los viajes entre instituciones. Una narrativa de 2 a 3 páginas que resuma la historia del niño, los medicamentos, la lista de proveedores de atención médica con información de contacto, los principales problemas médicos, el nivel de funcionamiento en los días de recuperación y los días de enfermedad, y las intervenciones que funcionaron en el pasado pueden ser invaluables en una sala de emergencias. Una copia electrónica se actualiza fácilmente. Los padres siempre pueden ser los mejores defensores de sus hijos, especialmente de los niños sin diagnosticar.

Las recomendaciones para los padres de un niño sin diagnosticar son similares a las que se aplican a cualquier niño con una enfermedad crónica:

- ◆ Organice copias de todos los registros, especialmente los informes originales de los laboratorios «enviados».
- ◆ Lleve consigo una carta de emergencia actualizada.
- ◆ Establezca un hogar médico, aunque obtenga muchas segundas opiniones.
- ◆ Busque un fisiatra (médico de medicina de rehabilitación) para que coordine la atención de rehabilitación.
- ◆ Abogue enérgicamente con el sistema escolar por los servicios necesarios (v. cap. 48), utilizando un defensor legal si es necesario.
- ◆ Explore grupos de apoyo para padres sobre trastornos desconocidos (Syndromes Without a Name, National Organization for Rare Disorders).
- ◆ Revise periódicamente con los proveedores (especialmente con los genetistas) para ver si hay nuevos diagnósticos reportados en la literatura médica.
- ◆ Tómense un tiempo para ustedes como cuidadores contratando a miembros de la familia extendida o servicios de cuidado de relevo.
- ◆ Trabaje para apoyar y estar atento a los niños sanos en la familia.
- ◆ Para el niño moribundo, considere realizar una autopsia para establecer un diagnóstico, especialmente cuando existe la posibilidad de futuros embarazos.

ESPECTRO DIAGNÓSTICO

Los trastornos genéticos raros y nuevos pueden presentarse a cualquier edad; las mutaciones «severas» de un gen pueden manifestarse en una etapa temprana de la vida, mientras que las mutaciones «leves» se presentan más tarde. Los diagnósticos de trastornos conocidos pueden tener bases muy diferentes, como el grado de reconocimiento de una entidad clínica, una confirmación molecular o evidencia bioquímica. Algunas variantes identificadas por los análisis de secuenciación de PNU y exomas pueden representar nuevas enfermedades.

Un ejemplo del uso de estas tecnologías para descubrir un nuevo diagnóstico es el de dos hermanos cuyos padres eran primos hermanos. Los hermanos tenían un síndrome de aparición temprana de ataxia-neuropatía espástica, con espasticidad de las extremidades inferiores, neuropatía periférica, ptosis, apraxia oculomotora, distonía, atrofia cerebelosa y epilepsia mioclónica progresiva. Una mutación homocigótica errónea (*c.1847G > A; p.Y616C*) en AFG3L2, que codifica una subunidad de una proteasa mitocondrial, fue identificada por la secuenciación del exoma. La proteína AFG3L2 puede unirse a otra molécula AFG3L2 o a la paraplegina. Los colaboradores de PEND en Alemania utilizaron un sistema modelo de levadura para demostrar que la mutación de los pacientes afecta al aminoácido específico involucrado en la formación de ambos complejos. Como resultado, los hermanos exhibieron los signos y síntomas de un defecto conocido de AFG3L2, ataxia espinocerebelosa autosómica dominante tipo 28 (SCA28), y también déficits atribuibles a un defecto de paraplejia, paraplejia espástica hereditaria tipo 7 (SPG7). Otras características de un trastorno mitocondrial (apraxia oculomotora, disfunción extrapiramidal, epilepsia mioclónica) también estaban presentes. Los dos hermanos representan el primer caso de este tipo en el mundo y amplían el fenotipo de la enfermedad AFG3L2.

Un segundo ejemplo involucra a dos hermanos de 5 y 10 años de edad con hipotonía, retrasos en el desarrollo, dismorfismos faciales, pérdida de audición, nistagmo, convulsiones y atrofia en la resonancia magnética cerebral. En este caso, la clave principal era la naturaleza bioquímica, y el análisis genético confirmó el diagnóstico. La cromatografía de orina en capa delgada para oligosacáridos identificó una banda fuerte determinada por espectrometría de masas que consiste en un tetrasacárido que contiene 3 glucosas y 1 manosa.

Esto sugirió un defecto de la glucosidasa I, la primera enzima involucrada en el recorte del retículo endoplásmico de las glicoproteínas ligadas a la N, de una forma alta en manosa a una forma compleja. El análisis de mutaciones confirmó variantes heterocigotas compuestas en el gen de la glucosidasa I, estableciendo el diagnóstico de trastorno congénito de glicosilación IIb. Los dos hermanos fueron el segundo y tercer pacientes en el mundo con este trastorno.

Ocasionalmente, un trastorno autosómico dominante, que se presenta típicamente en la edad adulta, puede manifestarse como un trastorno completamente diferente y más grave cuando se heredan variantes patológicas en el mismo gen de cada uno de los padres; el hijo es un *heterocigoto compuesto*. Este fue el caso en un niño de 3 años de edad que heredó dos variantes de *GARS*, el gen causante de la enfermedad autosómica dominante

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 2D. El niño tenía retraso grave del crecimiento intrauterino y posnatal, microcefalia, retraso del desarrollo, atrofia del nervio óptico y cambios en la pigmentación de la retina, así como una comunicación interauricular. Ninguno de los padres tenía síntomas en el momento en que se evaluó al niño; los padres tenían estudios normales de electromiografía y conducción nerviosa. Este caso enfatiza la necesidad de pedir consentimiento a las familias antes de realizar cualquier prueba genética debido a la posibilidad de recibir resultados inesperados en otros miembros de la familia. En este caso, la asesoría genética se amplió para incluir una posible CMT2D en los padres.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

Capítulo 102

Introducción a los errores congénitos del metabolismo

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

Muchas enfermedades de la infancia están causadas por mutaciones en genes individuales que codifican proteínas específicas. Estas mutaciones pueden modificar la estructura primaria de la proteína o de la cantidad de proteína sintetizada. La función de la proteína, tanto si es una enzima, un receptor, un medio de transporte, un componente de la membrana, un corregulador transcripcional o un elemento estructural, puede encontrarse afectada o ausente. Las enfermedades hereditarias que alteran los procesos bioquímicos normales se denominan **errores congénitos del metabolismo** o **enfermedades metabólicas hereditarias**.

La mayoría de los cambios genéticos no tienen consecuencias clínicas y representan variantes *benignas*. Sin embargo, las variantes patogénicas dan lugar a enfermedades de gran variabilidad en la gravedad y en el momento de la presentación. Los trastornos metabólicos graves suelen manifestarse clínicamente en el periodo neonatal o poco tiempo después, mientras que las variantes más leves pueden manifestarse más tarde en la infancia, e incluso en la edad adulta. Con algunas excepciones, los síntomas de presentación de la mayoría de los procesos metabólicos carecen de especificidad para permitir establecer un diagnóstico definitivo sin una evaluación adicional. La combinación de *especificidad baja* de los síntomas de presentación con una *prevalencia baja* de los trastornos metabólicos dificulta el establecimiento del diagnóstico. La progresividad de los síntomas, la ausencia de diagnósticos no genéticos plausibles, los antecedentes de solapamiento sintomatológico en parientes del paciente o la consanguinidad deben alertar al pediatra para solicitar una consulta genética y para considerar con prontitud la realización de pruebas metabólicas para el estudio.

El diagnóstico correcto suele ser a menudo una larga odisea médica para la mayoría de las familias afectadas por procesos metabólicos (v. cap. 95). Aunque cada trastorno metabólico hereditario es individualmente raro, los avances en el diagnóstico y la creciente supervivencia de los pacientes con afecciones metabólicas prácticamente garantizan que el pediatra llegará al diagnóstico y tratará a los pacientes afectados. Los pediatras pueden desempeñar un papel protagonista para establecer la continuidad asistencial, para controlar algunos aspectos del tratamiento, potenciar el cumplimiento terapéutico y llevar a cabo intervenciones pediátricas rutinarias, como las vacunaciones, las interconsultas a otros especialistas y aspectos del consejo genético (v. cap. 94.1).

La creciente conciencia de los procesos metabólicos, la mayor disponibilidad de laboratorios bioquímicos, de análisis metabólicos globales y la aplicación sistemática de la secuenciación del exoma han aumentado de manera espectacular la tasa de detección de trastornos conocidos y han contribuido al descubrimiento de trastornos metabólicos nuevos. No obstante, la recopilación y el análisis de los antecedentes familiares sigue siendo una prueba de cribado (detección selectiva) crucial que el profesional sanitario puede usar para identificar a un lactante o un niño con riesgo de sufrir un trastorno metabólico. La identificación de la consanguinidad o de los antecedentes de una minoría étnica concreta con una incidencia de errores innatos del metabolismo inusualmente alta puede ser importante para dirigir los estudios futuros. Por ejemplo, la tirosinemia de tipo 1 es más frecuente entre los canadienses francófonos de Quebec, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce se detecta con más frecuencia en la población Amish estadounidense, y la enfermedad de Canavan en pacientes descendientes de judíos askenazies.

PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA EN LOS RECIÉN NACIDOS

La rareza individual de los errores congénitos del metabolismo, la importancia del diagnóstico y las consiguientes ramificaciones del consejo genético son argumentos poderosos que justifican las pruebas de detección selectiva

universales en todos los lactantes recién nacidos. La **espectrometría de masas en tandem** de los metabolitos y el **análisis microfluídico digital** de actividades enzimáticas constituyen la piedra angular del cribado actual del recién nacido. En ambos métodos se necesitan unas pocas gotas de sangre que se depositan sobre un papel de filtro que se envía a un laboratorio central para su procesamiento. Estos métodos permiten identificar un gran número de enfermedades genéticas y la lista de trastornos sigue creciendo (**tablas 102.1 y 102.2**). Los pediatras deben conocer el procedimiento de detección selectiva general y sus limitaciones. Como método de cribado, un resultado positivo puede obligar a repetirlo o a realizar una prueba de confirmación con el fin de garantizar el diagnóstico. El tiempo que tardan los resultados varían de un país a otro, e incluso entre Estados distintos del mismo país. Algunos cuadros metabólicos pueden ser lo suficientemente graves como para desencadenar manifestaciones clínicas antes de disponer de los resultados de las pruebas de detección selectiva en el recién nacido. Por el contrario, es posible que metabolitos diagnósticos en las variantes más leves de los trastornos sometidos a cribado no alcancen un umbral establecido para obligar a realizar otros estudios, lo que condiciona la aparición de resultados negativos de las pruebas y retrasos en el diagnóstico. *Por lo tanto, un cribado negativo en recién nacidos en un paciente con síntomas sugestivos de un trastorno metabólico justifica una consulta a un centro de genética para un estudio adicional.*

Las pruebas de detección selectiva de los recién nacidos pueden identificar también formas leves de los trastornos metabólicos hereditarios, algunas de las cuales puede que nunca produzcan manifestaciones clínicas a lo largo de la vida del paciente. Por ejemplo, el déficit de la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta ha sido identificado inesperadamente con una elevada frecuencia en los programas de detección selectiva mediante spectrometría de masas en tandem, pero la mayoría de estos niños han permanecido asintomáticos. Esto resalta la necesidad de una evaluación continua de los valores de corte metabólicos para maximizar el rendimiento diagnóstico y minimizar las implicaciones psicosociales y económicas de dichos hallazgos. Los lactantes prematuros representan a una población de pacientes en los que la incidencia de resultados falsos positivos o falsos negativos puede ser especialmente alta.

El descubrimiento de la terapia genética para la atrofia muscular espinal (AME) y la terapia enzimática sustitutiva para algunas enfermedades de almacenamiento lisosomal (p. ej., enfermedad de Pompe, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher y mucopolisacaridosis de tipo 1), los programas de detección selectiva del recién nacido pilotos han demostrado el éxito inicial para la identificación de la AME o de trastornos del almacenamiento lisosomal, a menudo antes de que se desarrollen síntomas graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS

Los médicos y otros profesionales sanitarios que cuidan a los niños deben estar familiarizados con las manifestaciones precoces de los trastornos metabólicos hereditarios, porque: 1) las formas graves de algunas enfermedades pueden producir síntomas antes de disponer del resultado de las pruebas de detección selectiva, y 2) los métodos de detección selectiva actuales, aunque son bastante exhaustivos, identifican un número reducido de todos los trastornos metabólicos hereditarios. En los recién nacidos, los hallazgos clínicos suelen ser inespecíficos y parecidos a los observados en los lactantes con septicemia. Los errores congénitos del metabolismo deben tenerse en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial en los lactantes con estados graves y, cuando el índice de sospecha es elevado, se deben efectuar estudios especiales (**fig. 102.1**).

Los síntomas y los signos como letargo, hipotonía, hipotermia, convulsiones, dificultad de alimentación y vómitos pueden aparecer incluso a las pocas horas de nacer. En ocasiones, los vómitos pueden ser lo suficientemente intensos para sugerir el diagnóstico de estenosis pilórica, que habitualmente no está presente, aunque puede surgir de forma simultánea en estos lactantes. En los lactantes con hipoglucemia (v. caps. 111 y 127), hipocalcemia (v. caps. 64 y 589) o hiporamoniemia (**tabla 102.5**) (cap. 103) también se puede observar la existencia de letargo, dificultad de alimentación, convulsiones y coma. La determinación de la glucemia y la calcemia y la respuesta a la inyección intravenosa de glucosa o calcio ayudan a establecer estos diagnósticos. Cualquier sistema orgánico puede verse afectado por trastornos metabólicos,

Tabla 102.1

Trastornos recomendados por el American College of Medical Genetics Task Force para ser incluidos en las pruebas de detección selectiva en el recién nacido («trastornos primarios»)*

| TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS | TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS |
|---|--|
| Acidemia isovalérica | Fenilcetonuria |
| Aciduria glutárica de tipo I | Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce |
| Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica | Homocistinuria |
| Déficit múltiple de carboxilasas | Citrulinemia de tipo 1 |
| Acidemia metilmalónica (deficiencia de metilmalonil-CoA mutasa) | Acidemia arginosuccínica |
| Acidemia metilmalónica (defectos <i>cblA</i> y <i>cblB</i>) | Tirosinemia de tipo I |
| Acidemia propiónica | |
| Deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa | |
| Deficiencia de β-cetotiolasa | |
| TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS | HEMOGLOBINOPATÍAS |
| Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media | Drepanocitosis (enfermedad de la hemoglobina SS) |
| Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga | Hemoglobina S/β-talasemia |
| Déficit de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga | Enfermedad por hemoglobina S/C |
| Deficiencia de la proteína trifuncional | |
| Defecto en la captación de carnitina | |
| OTROS TRASTORNOS | |
| | Hipotiroidismo congénito |
| | Déficit de biotinidasa |
| | Hiperplasia suprarrenal congénita |
| | Galactosemia |
| | Déficit auditivo |
| | Fibrosis quística |
| | Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)† |
| | Cardiopatía congénita crítica† |

*A fecha de noviembre de 2014, existen variaciones en las pruebas para la detección selectiva que se realizan en cada estado; en la dirección <http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf> existe un listado de las enfermedades de las que se realiza la detección selectiva en cada estado.

†La inclusión de la inmunodeficiencia combinada grave y de la cardiopatía congénita crítica recibió el aval del American College of Medical Genetics and Genomics. *cblA*, defecto de cobalamina A; *cblB*, defecto de cobalamina B; CoA, coenzima A.

Tabla 102.2

Trastornos secundarios recomendados por el American College of Medical Genetics* Task Force para ser incluidos en las pruebas de detección selectiva en el recién nacido

| TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS | TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS |
|---|---|
| Acidemia metilmalónica (defectos <i>cblC</i> y <i>cblD</i>) | Hiperfenilalaninemia, benigna (no fenilcetonuria clásica) |
| Acidemia malónica | Tirosinemia de tipo II |
| Aciduria 2-metil 3-hidroxibutírica | Tirosinemia de tipo III |
| Déficit de isobutiril-CoA deshidrogenasa | Defectos en la biosíntesis del cofactor biopterina |
| Déficit de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa | Defectos en la regeneración del cofactor biopterina |
| Aciduria 3-metilglutacónica | Argininemia |
| TRASTORNOS DE LA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS | Hipermetioninemia |
| Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta | Citrulinemia de tipo II (déficit de citrina) |
| Aciduria glutárica tipo 2 | |
| Déficit de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media/corta | |
| Déficit de cetoacil-CoA tiolasa de ácidos grasos de cadena media | |
| Déficit de carnitina palmitoiltransferasa I A | |
| Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II | |
| Déficit de carnitina acilcarnitina translocasa | |
| Déficit de dienoil-CoA reductasa | |
| HEMOGLOBINOPATÍAS | Variantes de hemoglobina (incluida la hemoglobina E) |
| OTROS | |
| | Déficit de galactosa epimerasa |
| | Déficit de galactocinasa |

*El American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group (mayo de 2006) recomendó declarar, además de los trastornos primarios, 25 trastornos («dianas secundarias») que pueden detectarse por medio de las pruebas de detección selectiva pero que no cumplen los criterios para los trastornos primarios (https://www.acmg.net/resources/policies/nbs/NBS_Main_Report_01.pdf).

cblC, defecto de cobalamina C; *cblD*, defecto de cobalamina D; CoA, coenzima A.

Tabla 102.3

Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a manifestaciones neurológicas y analíticas en los recién nacidos

| DETERIORO DE LA CONSCIENCIA | |
|--|--|
| <i>Acidosis metabólica</i> | Trastornos de la cetogénesis |
| Acidemias orgánicas | Acidemias orgánicas |
| Trastornos del metabolismo del piruvato | Hipoglucemias hiperinsulinémicas |
| Defectos de la oxidación de los ácidos grasos | Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial |
| Déficit de fructosa-1,6-bisfosfatasa | Colestasis intrahepática neonatal por déficit de citrina |
| Glucogenosis | Déficit de piruvato carboxilasa |
| Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial | Déficit de anhidrasa carbónica VA |
| Trastornos del metabolismo de las cetonas | Hiperamonemia** |
| <i>Hipoglucemia*</i> | Trastornos del ciclo de la urea |
| Defectos de la oxidación de los ácidos grasos | Acidemias orgánicas |
| Trastornos de la gluconeogénesis | Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos |
| Trastornos del metabolismo de la fructosa y la galactosa | Trastornos del metabolismo del piruvato |
| Glucogenosis | Hipoglucemia hiperinsulinémica asociada al <i>GLUD1</i> |
| | Déficit de anhidrasa carbónica VA |

Tabla 102.3 Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a manifestaciones neurológicas y analíticas en los recién nacidos (cont.)

| | | |
|---------------------------------|---|--|
| CONVULSIONES E HIPOTONÍA | Déficit de antiquitina (epilepsia dependiente de piridoxina) Déficit de piridoxamina 5'-fosfato (PNPO) (epilepsia sensible al fosfato de piridoxal) Trastornos del metabolismo del folato Déficit de carboxilasa múltiple (déficit de holocarboxilasa sintetasa y de biotinidasa) Trastornos del ciclo de urea Acidemias orgánicas Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos Trastornos de la biosíntesis y el transporte de la creatina Trastornos del metabolismo de neurotransmisores Déficit del cofactor molibdeno y déficit de sulfito oxidasa Trastornos de déficit de serina Encefalopatía por glicina | Déficit de asparagina sintetasa Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Trastornos del espectro del síndrome Zellweger Trastornos congénitos de la glucosilación Defectos del metabolismo de la purina y la pirimidina |
| | APNEA NEONATAL Encefalopatía por glicina Déficit de asparagina sintetasa Trastornos del ciclo de la urea Acidemias orgánicas Trastornos del metabolismo del piruvato Déficit de la oxidación de los ácidos grasos Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial | |

*Véanse más detalles en la **tabla 102.4** sobre los trastornos metabólicos asociados a hipoglucemia neonatal.

Véanse más detalles en la **tabla 102.5 sobre el diagnóstico diferencial de la hiperamonemia neonatal e infantil.

Modificada de El-Hattab AW: Inborn errors of metabolism, *Clin Perinatol* 42:413-439, 2015 (Box 1, p 415).

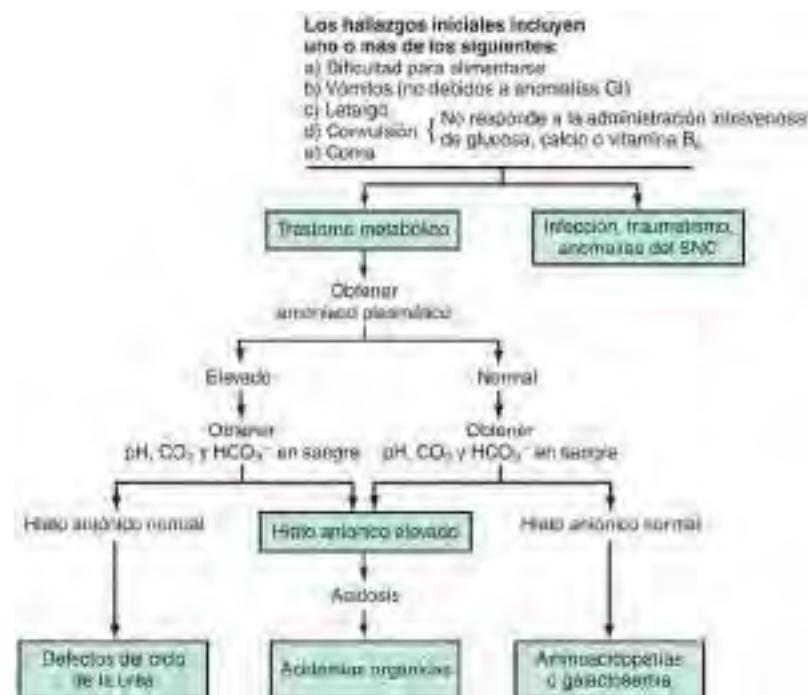


Fig. 102.1 Abordaje clínico de un recién nacido a término con sospecha de padecer un trastorno metabólico genético. Este esquema es una guía para aclarar algunos de los trastornos metabólicos neonatales. Aunque existen algunas excepciones, resulta apropiado para la mayoría de los casos afectados por trastornos del metabolismo intermedio. GI, gastrointestinal; HCO₃⁻, bicarbonato; SNC, sistema nervioso central.

Sin embargo, la *exploración física* suele revelar hallazgos inespecíficos; la mayoría de los signos se relaciona con el sistema nervioso central, como opistotónos en el caso de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA). La hepatomegalia es un hallazgo frecuente en una serie de errores congénitos del metabolismo (**tabla 102.6**). La miocardiopatía (**tabla 102.7**), la dismorfología (**tabla 102.8**) y la hidropesia fetal (**tabla 102.9**) son manifestaciones potenciales adicionales de un trastorno metabólico (**tabla 102.10**). En ocasiones, un olor peculiar puede ser de una ayuda sumamente valiosa para el diagnóstico (**tabla 102.11**).

En un número creciente de pacientes, un trastorno del metabolismo puede identificarse meses o años después del nacimiento. Esto es más frecuente en pacientes portadores de variantes patogénicas autosómicas recesivas más leves, en trastornos mitocondriales, en mujeres afectadas por cuadros recesivos ligados al cromosoma X y en procesos metabólicos específicos que suelen empezar más tarde en la vida. Las *manifestaciones clínicas*, tales como discapacidad intelectual, déficit motor, síntomas regresivos, convulsiones, psicosis, miocardiopatía, miopatía, organomegalia y vómitos recurrentes en

pacientes más allá del periodo neonatal sugieren un error hereditario del metabolismo (**tabla 102.12**). Puede existir un patrón episódico o intermitente, con episodios de manifestaciones clínicas agudas separados por otros en los que parece que no existe enfermedad alguna. Generalmente, los episodios se desencadenan por estrés o por una afección catabólica inespecífica, como una infección. El niño puede morir durante uno de estos episodios agudos. En cualquier niño con una o varias de las siguientes manifestaciones clínicas se debe considerar la presencia de un error congénito del metabolismo: retraso del desarrollo sin causa aparente, discapacidad intelectual, regresión en el desarrollo, déficits motores o movimientos inesperados (p. ej., distonía, coreoatetosis, ataxia), convulsiones, catatonía, olor inusual (especialmente durante una enfermedad aguda), episodios intermitentes de vómitos sin causa aparente, acidosis, deterioro mental, psicosis o coma, hepatomegalia, litiasis renal, disfunción renal, especialmente síndrome de Fanconi o acidosis tubular renal, debilidad muscular y miocardiopatía (**tabla 102.12**).

El diagnóstico suele precisar diversos *estudios analíticos* específicos. Los análisis plasmáticos de aminoácidos, el perfil de acilcarnitina plas-

Tabla 102.4 Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a hipoglucemia neonatal

| CATEGORÍA DE TRASTORNOS | TRASTORNOS | CATEGORÍA DE TRASTORNOS | TRASTORNOS |
|--|--|--------------------------------|--|
| Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos | Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa Déficit de carnitina palmitoiltransferasa I Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga/déficit de proteína trifuncional Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa | Trastornos de la cetogénesis | Déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa Déficit de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintetasa mitocondrial |
| Trastornos de la gluconeogénesis | Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa | Acidemias orgánicas | Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica Acidemia isovalérica Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce Déficit múltiple de carboxilasa (déficit de holocarboxalasa sintetasa y déficit de biotinidasa) |
| Trastornos del metabolismo de la fructosa y la galactosa | Intolerancia hereditaria a la fructosa Galactosemia clásica | Hipoglucemia hiperinsulinémica | Trastorno asociado al HADH (déficit de 3-alfa-hidroxaciil-CoA deshidrogenasa) Trastorno asociado al GLUD1 (síndrome de hiperammoniemia-hiperinsulinismo, HIHA) |
| Glucogenosis (enfermedades del depósito de glucógeno, GSD) | GSD de tipo Ia (déficit de glucosa-6-fosfatasa) GSD de tipo Ib (deterioro del intercambiador de glucosa-6-fosfato) GSD de tipo III (déficit de enzima desramificadora del glucógeno) GSD de tipo VI (déficit de glucógeno fosforilasa hepática) GSD de tipo IX (deficiencias de fosforilasa cinasa) | Otros | Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Colestasis intrahepática neonatal por déficit de citrina Déficit de piruvato carboxilasa Déficit de anhidrasa carbónica VA |

Modificada de Zinn AB: Inborn errors of metabolism. En Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant, ed 10, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 99.17, p 1605).

Tabla 102.5 Diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia

| ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO | TRASTORNOS ADQUIRIDOS |
|--|--|
| Defectos enzimáticos del ciclo de la urea | <i>Hiperamoniemia transitoria del recién nacido</i> |
| Déficit de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) | <i>Enfermedades del hígado y los conductos biliares</i> |
| Déficit de carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1) | Insuficiencia hepática |
| Déficit de ornitina transcarbamila (OTC) | Atresia biliar |
| Déficit de argininosuccinato sintetasa (ASS) (citrulinemia de tipo 1) | <i>Enfermedades neonatales sistémicas graves</i> |
| Déficit de argininosuccinato liasa (ASL) (aciduria argininosuccínica) | Sepsis neonatal |
| Déficit de arginasa 1 | Insuficiencia cardiaca |
| Defectos del transporte y la síntesis de intermediarios del ciclo de la urea | Medicación |
| Hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinemia (síndrome HHH) | Ácido valproico |
| Citrulinemia de tipo 2 por déficit de citrina | Ciclofosfamida |
| Intolerancia proteica lisinúrica | Ácido 5-pentanoico |
| Déficit de ornitina aminotransferasa | Asparaginasa |
| Déficit de anhidrasa carbónica VA | Otros |
| Acidemias orgánicas | Síndrome de Reye |
| Acidemia propiónica | VARIANTES ANATÓMICAS |
| Acidemia metilmalónica asociada al MUT y trastornos del metabolismo de la cobalamina | Derivación vascular del hígado (p. ej., anastomosis portosistémica) |
| Acidemia isovalérica | TÉCNICAS |
| Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos | Recogida inapropiada de la muestra (p. ej., sangre capilar o colocación prolongada de un torniquete) |
| Defectos de la oxidación de los ácidos orgánicos de cadena larga | Muestra no analizada inmediatamente |
| Déficit de carnitina primaria sistémica | |
| Otros | |
| Déficit de piruvato carboxilasa | |
| Hipoglucemia hiperinsulinémica asociada al GLUD1 | |
| Trastornos neonatales de sobrecarga de hierro (p. ej., hemocromatosis hereditaria) | |

Modificada de El-Hattab AW: Inborn errors of metabolism, Clin Perinatol 42:413-439, 2015 (Box 8, p 428).

mática, el perfil de carnitina libre y total, y el análisis en orina de ácidos orgánicos, si bien no son exhaustivos en su alcance diagnóstico, son pruebas de detección selectiva iniciales de utilidad para evaluar la sospecha de un error congénito del metabolismo. Las determinaciones de las concentraciones séricas de amoniaco, lactato, bicarbonato y pH están disponibles en los hospitales y son sumamente útiles inicialmente para

diferenciar las principales causas de trastornos metabólicos genéticos (tabla 102.13; v. fig. 102.1). La elevación del amoniaco en sangre suele estar causada por errores de las enzimas del ciclo de la urea, acidemias orgánicas y trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. Los lactantes con concentraciones sanguíneas elevadas de amoniaco por defectos en el ciclo de la urea suelen tener valores séricos de pH y bicarbonato norma-

Tabla 102.6

Trastornos metabólicos seleccionados asociados a disfunción hepática

CATEGORÍA DE TRASTORNOS**TRASTORNOS**

| | |
|--|--|
| Trastornos del metabolismo de los aminoácidos | Tirosinemia de tipo I Citrulinemia de tipo II por déficit de citrina Trastornos del metabolismo de la metionina Trastornos del ciclo de la urea |
| Trastornos del conducto biliar y de la síntesis de los ácidos biliares | Véase capítulo 383 |
| Trastornos del metabolismo de la fructosa y la galactosa | Intolerancia hereditaria a la fructosa Galactosemia clásica Galactosemia por déficit de epimerasa |
| Trastornos congénitos de la glucosilación | Múltiples tipos |
| Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos | Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa Déficit de carnitina palmitoiltransferasa I Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga/déficit de proteína trifuncional Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa |
| Glucogenosis (enfermedades del depósito de glucógeno, GSD) | GSD de tipo III (déficit de enzima desramificadora del glucógeno) GSD de tipo IV (déficit de enzima ramificadora del glucógeno) GSD de tipo VI (déficit de glucógeno fosforilasa hepática) |
| Trastornos de los peroxisomas | Trastornos del espectro del síndrome Zellweger Trastornos de la β-oxidación peroxisomal |
| Defectos de la cadena respiratoria (CR) mitocondrial | Defectos del ADN mitocondrial (mtADN) o del ADN nuclear (nADN) Variantes patogénicas de nucleótidos únicos específicos en el mtADN Reordenaciones a gran escala del mtADN (síndrome de Pearson) Trastornos de la translación mitocondrial (p. ej., tARN ^{Glu}) Trastornos de la síntesis proteica de complejos de la CR Trastornos que afectan al ensamblaje y la estabilización de los complejos de la CR (p. ej., BCS1L) Trastornos de la biosíntesis de cofactores (p. ej., coenzima Q10) Trastornos del transporte y la dinámica mitocondrial y síndromes de depleción del mtADN (p. ej., DGUOK, MPV17, POLG, SUCLG1) |
| Trastornos del almacenamiento lisosomal | Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C |
| Otros | Déficit de α ₁ -antitripsina |

Modificada de Zinn AB: Inborn errors of metabolism. En Fanaroff & Martin's *neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 10, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 99.5, p 1579).

les; si no se determina la concentración de amoniaco en sangre pueden continuar sin ser diagnosticados y sucumbir a su enfermedad. En las acidemias orgánicas, la elevación plasmática de amoniaco se acompaña de una acidosis grave secundaria a la acumulación de ácidos orgánicos, cuerpos cetónicos y lactato en los líquidos corporales.

Cuando los valores sanguíneos de amoniaco, pH y bicarbonato son normales, se debe tener en cuenta la presencia de otras aminoacidopatías (p. ej., hiperglicinemia) o galactosemia. Los lactantes con galactosemia pueden manifestar también cataratas, hepatomegalia, ascitis e ictericia.

Tabla 102.7

Trastornos metabólicos seleccionados asociados a miocardiopatía

CATEGORÍA DE TRASTORNOS**TRASTORNOS**

| | |
|--|---|
| Acidemias orgánicas | Acidemia propiónica Déficit de cobalamina C Acidurias 3-metilglutacónicas (p. ej., síndrome de Barth y síndrome DCMA) |
| Trastornos del almacenamiento lisosomal | Esfingolipidosis (p. ej., enfermedad de Fabry) Oligosacáridosis y mucolipidosis (p. ej., enfermedad de la célula I) Mucopolisacáridosis |
| Glucogenosis (enfermedades del depósito de glucógeno, GSD) | GSD de tipo II (enfermedad de Pompe) GSD de tipo III (déficit de enzima desramificadora del glucógeno) Trastornos asociados al PRKAG2 (incluye la glucogenosis congénita letal del corazón) |
| Trastornos congénitos de la glucosilación | Múltiples tipos |
| Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos | Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga/déficit de proteína trifuncional Trastornos asociado al ACAD9 (déficit de acil-CoA deshidrogenasa mitocondrial) Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (incluye a la aciduria glutárica de tipo 2) Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga Déficit de carnitina primaria sistémica |
| Defectos de la cadena respiratoria (CR) mitocondrial | Defectos del ADN mitocondrial (mtADN) o del ADN nuclear (nADN) Variantes patogénicas de nucleótidos únicos específicos en el mtADN Delecciones a gran escala del mtADN Trastornos de la translación mitocondrial (p. ej., tARN ^{Glu}) Trastornos de la síntesis proteica de complejos de la CR (p. ej., MT-ATP6, MT-ATP8, NDUFS2, NDÜFV2, SDHA, SCO2, COX10, COX15) Trastornos que afectan al ensamblaje y la estabilización de los complejos de la CR (p. ej., TMEM70) Trastornos de la biosíntesis de cofactores (p. ej., coenzima Q10) Trastornos del transporte y la dinámica mitocondrial (p. ej., SLC25A3) Síndromes de deplección del mtADN (p. ej., SUCLG1) |
| Otros | Enfermedad de Danon |

Modificada de Zinn AB: Inborn errors of metabolism. En Fanaroff & Martin's *neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*, ed 10, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 99.4, p 1576).

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con errores congénitos del metabolismo responden a una o más de todas las siguientes modalidades terapéuticas:

1. Las dietas especiales desempeñan un papel importante en el tratamiento de los niños afectados. Los cambios dietéticos deben individualizarse a la fisiopatología de la enfermedad y varían mucho entre los diversos trastornos.
2. Hemodialisis para la rápida eliminación de los compuestos nocivos acumulados. Se trata de una modalidad muy efectiva para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad.
3. Los estados catabólicos en pacientes con riesgo de crisis metabólicas pueden tratarse con líquidos que contengan glucosa y electrolitos.
4. Administración del metabolito deficitario.

Tabla 102.8

Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a rasgos dismórficos

| CATEGORÍA DE TRASTORNOS | TRASTORNOS | CATEGORÍA DE TRASTORNOS | TRASTORNOS |
|---|---|---|--|
| Trastornos congénitos de la glucosilación | Trastornos de la N-glucosilación (p. ej., PMM2-CDG y ALG3-CDG) Trastornos de la O-glucosilación (p. ej., síndrome de Walker-Warburg) | Trastornos del almacenamiento lisosomal | Esfingolipidosis Oligosacáridos y mucolipidosis Mucopolisacáridosis |
| Trastornos de la biosíntesis del colesterol | Síndrome de Smith-Lemli-Opitz | Acidurias orgánicas | Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasas (incluye a la aciduria glutárica de tipo 2) Aciduria mevalónica* |
| | Desmosterolosis Latosterolosis | Trastornos peroxisomales | Trastornos del espectro del síndrome Zellweger Trastornos de la β-oxidación peroxisomal |
| | Trastorno asociado al EBP (incluye el síndrome de Conradi-Hunermann) | Otros | Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa |

*La aciduria mevalónica se ha encuadrado en la categoría de acidemia orgánica basándose en el método para su diagnóstico, pero también puede encuadrarse como un trastorno de una sola enzima peroxisomal o como un defecto en la biosíntesis del colesterol debido a su localización y a su función intracelular, respectivamente.

Modificada de Zinn AB: Inborn errors of metabolism. En Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant, ed 10, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 99.8, p 1583).

Tabla 102.9

Errores congénitos del metabolismo seleccionados asociados a hidropsia fetal

| | |
|--|---|
| Trastornos del almacenamiento lisosomal Mucopolisacáridosis de los tipos I, IVA y VII Esfingolipidosis (p. ej., enfermedad de Gaucher, enfermedad de Farber, enfermedad de Niemann-Pick A, gangliosidosis GM ₁ , déficit múltiple de sulfatasa) Enfermedades del almacenamiento lipídico (enfermedad de Wolman y Niemann-Pick de tipo C) Oligosacáridosis (p. ej., sialidosis de tipo I) Mucolipidosis (p. ej., enfermedad de la célula I) | Trastornos del espectro del síndrome Zellweger Glucogenosis de tipo IV Trastornos congénitos de la glucosilación Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Déficit de transaldolasa |
|--|---|

Modificada y adaptada de El-Hattab AW: Inborn errors of metabolism, Clin Perinatol 42:413-439, 2015 (Box 6, p 417).

Tabla 102.10

Hallazgos clínicos patognomónicos asociados a errores congénitos del metabolismo (ejemplos seleccionados)

| HALLAZGOS | TRASTORNOS | HALLAZGOS | TRASTORNOS |
|------------------------|---|--|---|
| Hepatomegalia | Trastornos del metabolismo de la fructosa y la galactosa (p. ej., galactosemia clásica e intolerancia hereditaria a la fructosa) Glucogenosis Trastornos de la gluconeogénesis Trastornos de la oxidación y el transporte de los ácidos grasos Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Tirosinemia de tipo 1 Trastornos del ciclo de la urea Trastornos del espectro del síndrome Zellweger Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C Trastornos congénitos de la glucosilación | Distonía o signos extrapiramidales «Mancha roja cereza» macular | Enfermedad de Gaucher de tipo 2 Acidemia glutárica de tipo 1 Acidemia metilmalónica Acidemia propiónica Enfermedad de Krabbe Síndrome de Crigler-Najjar Trastornos del metabolismo del neurotransmisor Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa Gangliosidosis GM ₁ Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM ₂) Enfermedad de Farber (déficit de ceramidas ácidas) Galactosialidosis Enfermedad de Niemann-Pick de tipo A Sialidosis Déficit múltiple de sulfatasa |
| Hepatoesplenomegalia | Mucopolisacáridosis Enfermedad de Niemann-Pick de los tipos A, B y C Esfingolipidosis (p. ej., gangliosidosis GM ₁ o enfermedad de Gaucher) Enfermedad de Wolman Enfermedad de Farber (déficit de ceramidas ácidas) | Maculopatía en «ojito de buey» | Déficit de cbLC (acidemia metilmalónica combinada y homocistinuria, tipo C) |
| Macrocefalia | Acidemia glutárica de tipo 1 Enfermedad de Canavan | Retinitis pigmentosa | Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Trastornos de los peroxisomas Abetalipoproteinemia |
| Microcefalia | Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Trastornos del metabolismo de la cianocobalamina intracelular (p. ej., déficit de cbLC) | Atrofia o hipoplasia del nervio óptico | Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial Trastornos de los peroxisomas Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica asociada al MUT y trastornos del metabolismo de la cobalamina |
| Rasgos faciales tontos | Mucopolisacáridosis Oligosacáridosis y mucolipidosis (p. ej., α-manosidosis) Esfingolipidosis (p. ej., gangliosidosis GM ₁) Galactosialidosis | Turbidez u opacidades corneales | Mucolipidosis Mucopolisacáridosis Déficit de sulfatasa esteroidea Tirosinemia de tipo II Cistinosis |
| Macroglossia | Glucogenosis de tipo II (enfermedad de Pompe) Mucopolisacáridosis Oligosacáridosis y mucolipidosis Esfingolipidosis Galactosialidosis | | |

Tabla 102.10 Hallazgos clínicos patognomónicos asociados a errores congénitos del metabolismo (ejemplos seleccionados) (cont.)

| HALLAZGOS | TRASTORNOS | HALLAZGOS | TRASTORNOS |
|--|---|-----------------------|---|
| Cataratas | Trastornos del metabolismo de la galactosa (p. ej., galactosemia clásica) Trastornos congénitos de la glucosilación Defectos de la cadena respiratoria (CR) mitocondrial Trastornos de los peroxisomas Síndrome oculocerebrorenal de Lowe | Ictiosis | Enfermedad de Gaucher de tipo 2 Déficit de sulfatasa esteroidea Enfermedad de Refsum Trastorno relacionado con el ELOVL4 Trastornos por déficit de serina |
| Luxación del cristalino | Déficit de cistationina β-sintetasa Déficit del cofactor de molibdeno y déficit de sulfato oxidasa | Alopecia | Déficit múltiple de carboxilasa (déficit de holocarboxilasa sintetasa y déficit de biotinidasa) |
| Displasias esqueléticas y disostosis múltiple | Oligosacáridosis y mucolipidosis Mucopolisacáridosis Esfingolipidosis Galactosialidosis Trastornos de los peroxisomas Trastornos de la biosíntesis del colesterol Trastornos congénitos de la glucosilación | Pelo duro y retorcido | Enfermedad de Menkes |
| Piel gruesa | Oligosacáridosis y mucolipidosis Mucopolisacáridosis Esfingolipidosis | Tricorrexis nudosa | Aciduria argininosuccínica (déficit de ASL) |
| Lesiones cutáneas descamativas, eccematosas y vesiculoampollosas | Acrodermatitis enteropática Carencias de aminoácidos esenciales en acidemias orgánicas Trastorno de Hartnup Déficit múltiple de carboxilasa (déficit de holocarboxilasa sintetasa y déficit de biotinidasa) Porfirias | Diarrea persistente | Malabsorción de glucosa-galactosa Déficit congénito de lactasa Diarrhea de cloruro congénita Déficit de sacarosa-isomaltasa Acrodermatitis enteropática Abetalipoproteinemia Malabsorción congénita de folato Enfermedad de Wolman Intolerancia proteica lisinúrica Galactosemia clásica |

Modificada de Cederbaum S: Introduction to metabolic and biochemical genetic diseases. En Gleason CA, Juul SE, editors: Avery's diseases of the newborn, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 21.1, p 227).

Tabla 102.11 Errores congénitos del metabolismo de aminoácidos asociados a un olor peculiar

| ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO | OLOR DE LA ORINA | ERROR CONGÉNITO DEL METABOLISMO | OLOR DE LA ORINA |
|--|--------------------------------|--|---------------------------------|
| Acidemia isovalérica Acidemia glutárica (tipo II) | Pies sudorosos, acre | Trimetilaminuria Déficit de dimetilglicina deshidrogenasa | Pescado podrido |
| Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce | Jarabe de arce, azúcar quemada | Tirosinemia de tipo 1 | Col hervida, mantequilla rancia |
| Déficit múltiple de carboxilasa Déficit de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica | Orina de gato | Hipermetioninemia | Col hervida |
| Fenilcetonuria | Ratonera o mohosa | Cistinuria Tirosinemia de tipo I | Azufre |
| | | Hawkinsinuria | «Piscina» |
| | | Enfermedad de la orina de Oasthouse | Como lúpulo |

Tabla 102.12 Hallazgos clínicos que deben promover un estudio metabólico

| | | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------|---|
| Antecedentes familiares | Hermanos que fallecen por causas inexplicadas o que muestran solapamiento de síntomas Grupos étnicos con una prevalencia elevada de trastornos metabólicos Consanguinidad | Sistema cardiovascular | Insuficiencia cardiaca con o sin miocardiopatía, arritmias |
| Historial perinatal | Retraso del crecimiento intrauterino, presentación parecida a la sepsis en el período neonatal, hidropesía fetal no inmunitaria | Sistema osteomuscular | Rabdomiolisis, miopatía Osteopenia, osteoporosis de inicio precoz, displasia esquelética, anomalías epifisarias, crisis óseas |
| Crecimiento | Fallo de medro posnatal, microcefalia, macrocefalia, talla baja | Ojos | Retinitis pigmentosa, distrofia macular, cataratas, opacidades corneales, nistagmo, manchas rojo cereza |
| Sistema nervioso central y periférico | Encefalopatía progresiva, letargia, coma, convulsiones intratables, retraso del desarrollo, regresión del desarrollo, discapacidad intelectual, trastorno del espectro del autismo, hipotonía, espasticidad, distonía, ictus, ataxia, psicosis, calcificaciones intracraneales, enfermedad de la sustancia blanca, neuropatía periférica | Audición | Hipoacusia neurosensitiva |
| Sistema respiratorio | Hiperventilación, apnea | Sistema gastrointestinal | Hepatomegalia, esplenomegalia, insuficiencia hepática, síndrome de Reye, colestasis, cirrosis, diarrea crónica, vómitos, pancreatitis aguda |
| | | Riñón | Disfunción renal, litiasis renal |
| | | Sistema hematológico | Anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, síndrome hemolítico-urémico |
| | | Piel | Anomalías del pelo, alopecia, lipodistrofia, eccema recalcitrante |

Tabla 102.13

Hallazgos de laboratorio que deberían dar lugar a un tratamiento metabólico

| | |
|---------------------|---------------------|
| Hiperamonemia | Hipoglucemias |
| Acidosis metabólica | Disfunción hepática |
| Acidosis láctica | Pancitopenia |
| Cetosis | |

5. Administración del cofactor o de la coenzima para maximizar la actividad enzimática residual.
6. Activación de vías alternativas para reducir los compuestos nocivos acumulados debido a la mutación genética.
7. Administración de la enzima deficitaria.
8. Trasplante de médula ósea.
9. Trasplante hepático y renal.

Las modalidades de trasplantes de órganos pueden ser la mejor modalidad terapéutica para estabilizar al paciente metabólico y mejorar su calidad de vida. Hasta la fecha, la sustitución del gen mutante por una copia normal mediante terapia génica solamente ha sido satisfactoria en unas pocas enfermedades.

El tratamiento de los errores congénitos del metabolismo es complejo y requiere conocimientos técnicos y médicos. El régimen terapéutico a menudo debe ser individualizado para cada paciente debido a las importantes variaciones fenotípicas en la gravedad de la enfermedad, incluso dentro de una misma familia. Para lograr el éxito terapéutico a largo plazo es fundamental la educación y el apoyo de la familia. Incluso en los pacientes con mal pronóstico, se deben realizar todos los esfuerzos para establecer un diagnóstico correcto antes del fallecimiento. La mejor forma de lograr un tratamiento eficaz es por medio de un equipo de especialistas, como médicos especialistas en genética del metabolismo, nutricionistas, neurólogos y psicólogos en un centro médico importante.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

sin esclarecerse el mecanismo exacto de la lesión. Tanto los valores tóxicos de fenilalanina como la insuficiencia de tirosina pueden desempeñar algún papel. La fenilalanina hidroxilasa convierte a la fenilalanina en **tirosina**, la cual es necesaria para la producción de neurotransmisores como adrenalina, noradrenalina y dopamina (fig. 103.2). Cuando el grado de bloqueo enzimático es grave, la tirosina se convierte en un aminoácido esencial y puede haber una carencia cuando la ingesta no es la adecuada. Por otra parte, las observaciones de que la concentración más baja de fenilalanina en el plasma y en el tejido cerebral se asocian a una mejoría del pronóstico neuroconductual avalan la visión de que los niveles tóxicos de fenilalanina son cruciales en los mecanismos de la enfermedad. La concentración elevada de fenilalanina puede saturar el sistema de transporte a través de la barrera hematoencefálica e inhibe la captación cerebral de otros aminoácidos neutros de gran tamaño, como los aminoácidos de cadena ramificada tirosina y triptófano, alterando la síntesis proteica cerebral.

DÉFICIT DE FENILALANINA HIDROXILASA GRAVE (FENILCETONURIA CLÁSICA)

Cuando no se tratan las elevaciones de las concentraciones plasmáticas de fenilalanina por encima de 20 mg/dl (1.200 μmol/l), esto se traduce invariabilmente en la aparición de signos y síntomas de la FCU clásica, excepto en casos infrecuentes e imprevisibles.

Manifestaciones clínicas

El lactante afectado parece normal en el momento del nacimiento. La discapacidad intelectual profunda se desarrolla gradualmente si el lactante no recibe tratamiento. El retraso cognitivo puede no ser evidente durante los primeros meses de vida. El cociente intelectual (CI) será inferior a 35 en el 50-70% de los pacientes no tratados, e inferior a 65 en el 88-90% de los casos. Tan solo un 2-5% de los pacientes no tratados puede tener una inteligencia normal. En ocasiones, la presencia de vómitos graves que conducen al diagnóstico erróneo de estenosis pilórica es un síntoma inicial. Los niños más mayores que no han sido tratados se vuelven hiperactivos y presentan conductas autistas, como son los movimientos de las manos sin propósito alguno, el balanceo rítmico y la atetosis.

Los lactantes no tratados, o tratados de forma insuficiente, tienen la tez más clara que los hermanos sanos. Algunos manifiestan un exantema seborreico o eczematoso que suele ser leve y desaparece al crecer el niño. Estos niños tienen un olor desagradable a ácido fenilacético que se ha descrito como a «ratones» o moho. Entre los signos neurológicos se encuentran las convulsiones (aproximadamente el 25%), la espasticidad, la hiperreflexia y los temblores; más del 50% presenta alteraciones en el electroencefalograma (EEG). Otros hallazgos frecuentes en los niños no tratados son microcefalia, maxilares prominentes con espaciamiento amplio de los dientes, hipoplasia del esmalte y retraso del crecimiento. Se ha descrito una disminución de la densidad mineral ósea y osteopenia en individuos afectados de cualquier edad. Aunque el principal culpable parece ser la ingesta inadecuada de proteínas naturales, sigue sin estar clara la patogenia exacta de estas secuelas. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con FCU se consigue mejor mediante un equipo de profesionales con experiencia (especialistas metabólicos, nutricionistas y psicólogos) en un centro de tratamiento regional. Las manifestaciones clínicas de la FCU clásica se observan en muy pocas ocasiones en los países que cuentan con programas de cribado neonatal de FCU.

Hiperfenilalaninemias sin fenilcetonuria

En cualquier programa de cribado de FCU se identificarán lactantes en los que la concentración plasmática inicial de fenilalanina es superior a la normal (es decir, >2 mg/dl o 120 μmol/l) pero menor de 20 mg/dl (1.200 μmol/l). Estos lactantes no excretan normalmente fenilcetonas. Los pacientes con hiperfenilalaninemia sin FCU pueden seguir precisando tratamiento dietético en función de su concentración plasmática de fenilalanina no tratada. Se han realizado diferentes intentos para clasificar a estos pacientes en distintos subgrupos dependiendo del grado de hiperfenilalaninemia, aunque este sistema tiene pocas ventajas clínicas o terapéuticas. La posibilidad de un déficit de BH₄ se debe investigar en todos los lactantes con formas leves de hiperfenilalaninemia.

Diagnóstico

Debido a la aparición gradual y al carácter inespecífico de los síntomas clínicos tempranos, como los vómitos, el retraso del desarrollo o los exantemas eczematosos, la hiperfenilalaninemia suele diagnosticarse mediante programas de cribado aplicados a los recién nacidos en todos los países desarrollados. En los lactantes con resultado positivo en el cribado, el diagnóstico se debe confirmar mediante la determinación cuantitativa de la concentración

Capítulo 103

Defectos en el metabolismo de los aminoácidos

103.1 Fenilalanina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La fenilalanina es un aminoácido esencial. La fenilalanina de la dieta que no se utiliza para la síntesis de proteínas se degrada normalmente mediante la vía metabólica de la tirosina (fig. 103.1). El déficit de la enzima **fenilalanina hidroxilasa** (FAH) o de su cofactor **tetrahidrobiopterrina** (BH₄) causa una acumulación de fenilalanina en los líquidos corporales y el cerebro.

Las elevaciones de la fenilalanina en el plasma dependen del grado de déficit de la enzima. En los pacientes con una **deficiencia grave de la FAH** (llamada antiguamente **fenilcetonuria clásica**), los valores plasmáticos de fenilalanina con una dieta sin restricciones suelen superar los 20 mg/dl (más de 1.200 μmol/l). Los pacientes con variantes patogénicas de la FAH más leves tienen valores plasmáticos de fenilalanina entre 10 mg/dl (600 μmol/l) y 20 mg/dl (1.200 μmol/l). En la **hiperfenilalaninemia leve** se observan valores de 2-10 mg/dl (120-600 μmol/l) con una dieta sin restricciones. En los lactantes afectados con cifras plasmáticas >20 mg/dl, el exceso de fenilalanina se metaboliza y origina fenilcetonas (fenilpiruvato y fenilacetato; v. fig. 103.1), que se excretan por la orina y dan origen al término **fenilcetonuria** (FCU).

Estos metabolitos no desempeñan ningún papel conocido en la patogenia de la lesión del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con FCU; su presencia en los líquidos corporales implica simplemente la gravedad del cuadro. El **cerebro** es el órgano que más se daña en la FCU, pero aún sigue

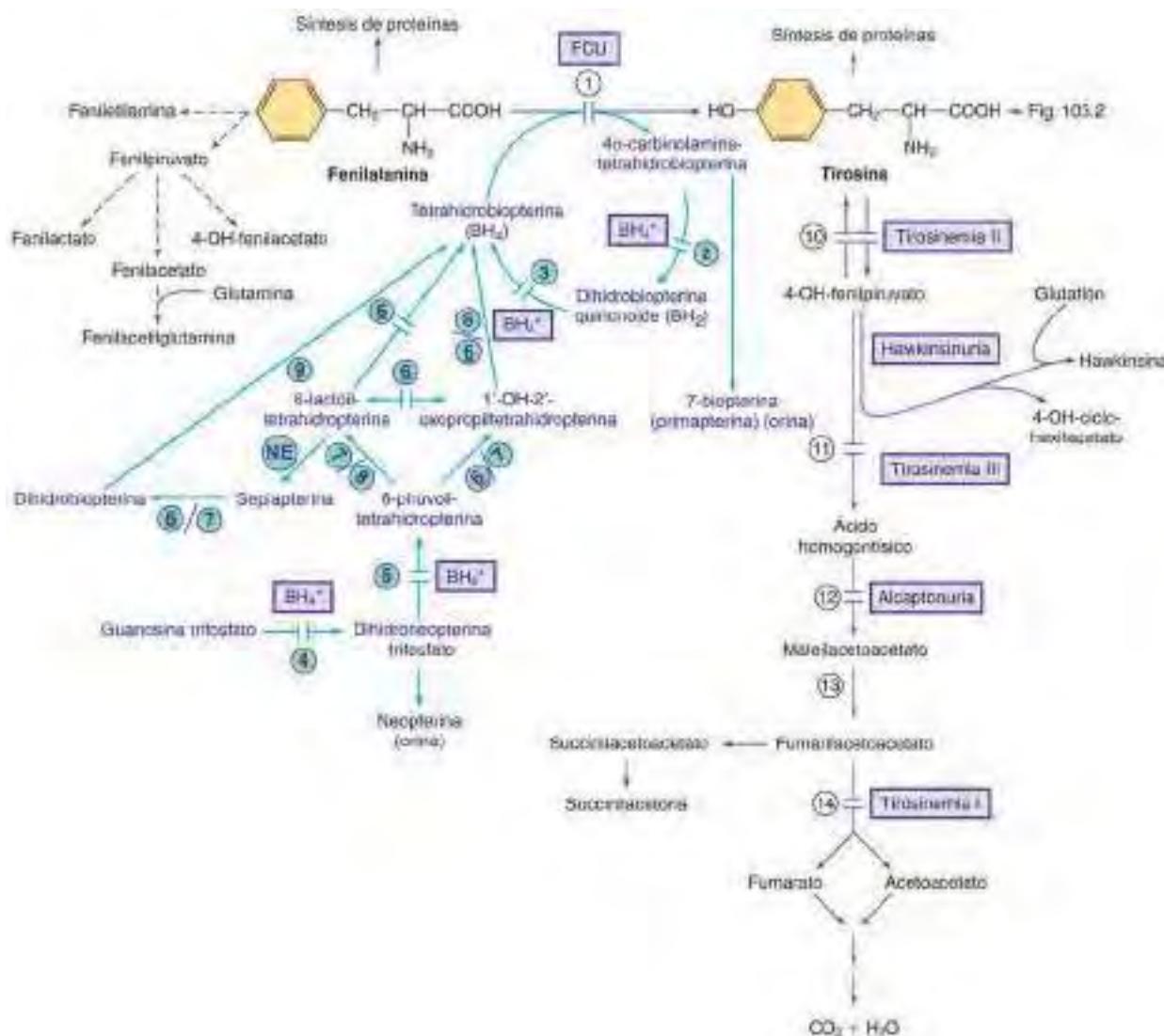


Fig. 103.1 Vías metabólicas de la fenilalanina y la tirosina. Los defectos enzimáticos que causan errores congénitos se representan mediante líneas horizontales que cruzan la(s) flecha(s) de la reacción. Las vías metabólicas de la síntesis del cofactor BH₄ se representan en color violeta. BH₄* se refiere a los errores del metabolismo de BH₄ que afectan a la fenilalanina, la tirosina y la triptófano hidroxilasa (v. figs. 103.2 y 103.5). FCU, fenilcetonuria; NE, no enzimática. **Enzimas:** (1) fenilalanina hidroxilasa, (2) pterina-carbinolamina deshidratasa, (3) dihidrobioterpina reducasa, (4) guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa, (5) 6-piruvoltetrahidropoterina sintetasa (6-PTS), (6) sepiapterina reducasa, (7) carbonil reducasa, (8) aldolasa reducasa, (9) dihidrofolato reducasa, (10) tirosina aminotransferasa, (11) 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenasa, (12) dioxigenasa del ácido homogentísico, (13) maleilacetato isomerasa, (14) fumarilacetato hidrolasa.

de fenilalanina en plasma. La identificación y la determinación de fenilcetonas en orina no tienen cabida en ningún programa de cribado. En los países y lugares en los que no se desarrollan estos programas, la identificación de fenilcetonas en la orina mediante el uso de cloruro férrico es un método sencillo para diagnosticar a los lactantes con alteraciones neurológicas y del desarrollo. Una vez que el diagnóstico de hiperfenilalaninemia se ha establecido, se deben realizar estudios adicionales sobre el metabolismo de la BH₄ para descartar el déficit de BH₄ como la causa de la hiperfenilalaninemia.

Cribado neonatal de hiperfenilalaninemia

En EE.UU. y en muchos otros países se han desarrollado métodos eficaces y relativamente baratos para efectuar programas masivos de cribado de hiperfenilalaninemia en los recién nacidos. Para su análisis se requieren unas pocas gotas de sangre que se colocan en un papel de filtro y se envían a un laboratorio central para su análisis. El método de cribado de elección es la **espectrometría de masas en tandem**, que identifica todas las formas de hiperfenilalaninemia con una baja tasa de falsos positivos y una exactitud y precisión excelentes. La determinación de la proporción fenilalanina/tirosina molar ha reducido aún más la tasa de resultados falsos positivos. El diagnóstico debe confirmarse mediante la medición de la concentración plasmática

de fenilalanina. La fenilalanina sanguínea en los lactantes afectados por FCU puede alcanzar concentraciones diagnósticas al cabo de solamente 4 horas después de nacer, incluso en ausencia de ingestión de proteínas. Se recomienda que la sangre para la prueba de detección se obtenga durante las primeras 24-48 horas de vida tras el consumo de proteínas para reducir la posibilidad de falsos negativos, especialmente en las formas más leves del cuadro.

Tratamiento

El pilar del tratamiento de la FCU es una dieta baja en fenilalanina. El consenso general es comenzar el tratamiento dietético de modo inmediato en los pacientes con concentraciones séricas de fenilalanina superiores a 10 mg/dl (600 µmol/l). Generalmente, se acepta que los lactantes con concentraciones plasmáticas de fenilalanina persistentes (más de unos pocos días) ≥ 6 mg/dl (360 µmol/l) deben ser tratados mediante una dieta con restricción de fenilalanina, igual que los que presentan FCU clásica. El objetivo del tratamiento consiste en reducir la concentración de fenilalanina en el plasma y en el cerebro. Existen en el mercado formulaciones con un contenido bajo o nulo de este aminoácido. La dieta se debe empezar tan pronto como se haya establecido el diagnóstico. Dado que la fenilalanina

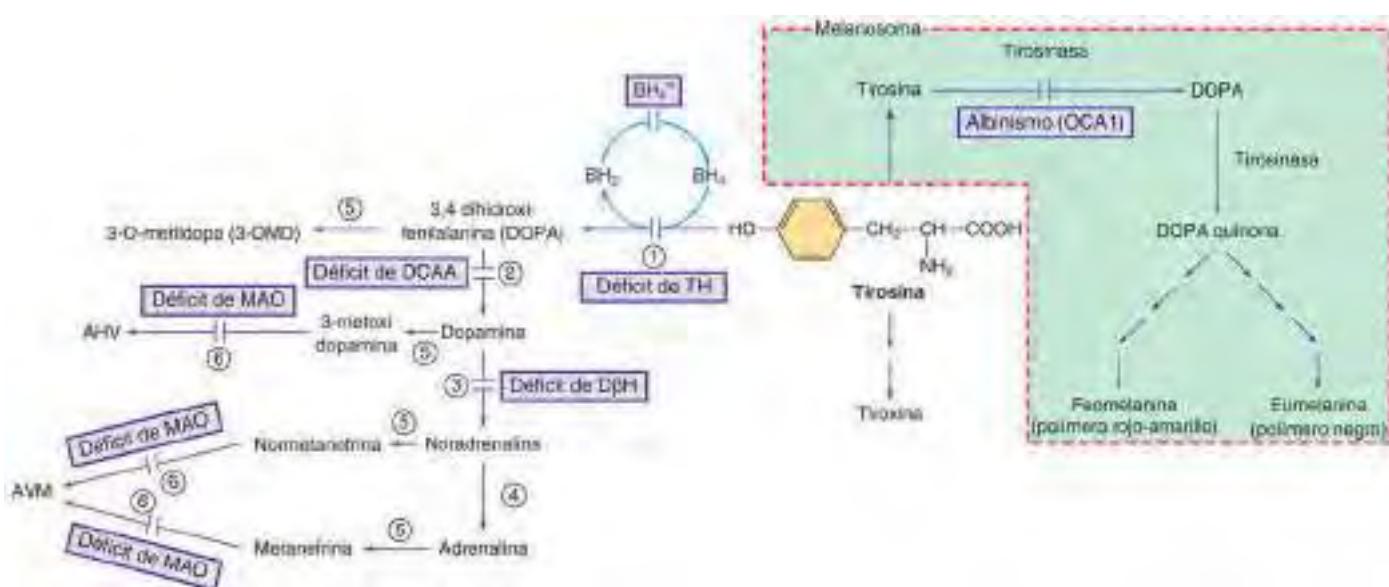


Fig. 103.2 Otras vías metabólicas en las que interviene el metabolismo de la tirosina. BH₄* indica hiperfenilalaninemia por un déficit de tetrahidropterina (BH₄) (v. fig. 103.1). AHV, ácido homovanílico; AVM, ácido vanilmandélico. **Enzimas:** (1) tirosina hidroxilasa (TH), (2) descarboxilasa de l-aminoácido aromático (DCAA), (3) dopamina β-hidroxilasa (DβH), (4) feniletanolamina-N-metiltransferasa (FNMT), (5) catecol O-metiltransferasa (COMT), (6) monoamino oxidasa (MAO).

no se sintetiza endógenamente, se deben añadir pequeñas cantidades de fenilalanina a la dieta para evitar el déficit de fenilalanina. La tolerancia a la fenilalanina de la dieta se determina en función de la edad y de la gravedad del déficit de FAH. El **déficit de fenilalanina** se manifiesta con letargo, fallo de medro, anorexia, anemia, exantema, diarrea e incluso la muerte. Además, la tirosina se convierte en un aminoácido esencial en esta alteración y se debe asegurar su aporte adecuado. En la actualidad se dispone en el mercado de alimentos especiales bajos en fenilalanina para el tratamiento dietético de los niños y adultos afectados.

No existe un acuerdo firme respecto a la concentración óptima de fenilalanina plasmática en los pacientes afectados en diferentes países o entre los centros de tratamiento en EE.UU. La recomendación actual es que las concentraciones plasmáticas de fenilalanina se deben mantener entre 2 y 6 mg/dl (120-360 μmol/l) a lo largo de toda la vida. La suspensión del tratamiento, incluso en la edad adulta, puede causar un deterioro del CI y de la función cognitiva. El cumplimiento de por vida de una dieta baja en fenilalanina es sumamente difícil. Los pacientes que mantienen un buen control en la infancia pero que abandonan la dieta baja en fenilalanina durante la adolescencia o la vida adulta pueden sufrir grandes dificultades con la función ejecutiva, la concentración, depresión y labilidad emocional. La disfunción ejecutiva también puede presentarse en los niños tratados de modo precoz, a pesar del tratamiento dietético.

Debido a la dificultad para mantener de modo estricto una dieta baja en fenilalanina, se siguen investigando otras modalidades terapéuticas para estos pacientes. La administración de **aminoácidos neutros de gran tamaño** (AANGT) es otro método de tratamiento dietético. Los AANGT (tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, valina, metionina, histidina y fenilalanina) comparten la misma proteína transportadora (AANGT de tipo 1, TAG-1) para su tránsito a través de la membrana de las células intestinales y la barrera hematoencefálica (BHE). La unión de los AANGT a la proteína transportadora es un proceso competitivo. El motivo por el que se usan los AANGT es que estas moléculas compiten con la fenilalanina por el transporte a través de la BHE; por lo tanto, las concentraciones elevadas de otros AANGT en la luz intestinal y en sangre reducen la captación de fenilalanina en el torrente sanguíneo y en el cerebro. Se necesitan ensayos clínicos a gran escala para establecer la eficacia de este tratamiento.

La administración oral de BH₄, el cofactor de la FAH, puede lograr la reducción de la concentración plasmática de fenilalanina en algunos pacientes con déficit de FAH. La concentración plasmática de fenilalanina puede disminuir lo suficiente en estos pacientes como para permitir modificaciones considerables en la restricción dietética. La dieta puede abandonarse en los muy raros casos en los que la concentración de fenilalanina permanezca por debajo de los 6 mg/dl (360 μmol/l). La respuesta a la BH₄ no puede predecirse de manera consistente solamente en función del genotipo, en

especial en los pacientes heterocigotos compuestos. El **dihidrocloruro de saproterina**, una forma sintética de la BH₄ que actúa como cofactor en los pacientes con actividad residual de la FAH, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para reducir la concentración de fenilalanina en la FCU. Un descenso mantenido de la fenilalanina plasmática de al menos un 30% es compatible con una buena respuesta a la saproterina. Está en fase de desarrollo una fenilalanina amoniacalasa recombinante pegilada inyectable.

Embarazo en mujeres con déficit de FAH (fenilcetonuria materna)

Las mujeres embarazadas con déficit de FAH que no siguen una dieta con restricción de fenilalanina presentan un riesgo elevado de tener hijos con discapacidad intelectual, microcefalia, retraso del crecimiento, malformaciones congénitas y cardiopatías congénitas. Estas complicaciones se relacionan directamente con las elevadas concentraciones plasmáticas de fenilalanina en la madre durante el embarazo. Las madres que han sido tratadas con anterioridad por déficit de FAH deben mantener la restricción dietética de fenilalanina antes del embarazo y durante este. Los resultados más favorables se observan cuando se inicia el control estricto de la concentración plasmática de fenilalanina en la madre antes del embarazo. Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina mayores de 6 mg/dl (360 μmol/l) después de la concepción se asocian a un aumento de la incidencia de restricción del crecimiento y de malformaciones congénitas, así como a un CI más bajo. Sin embargo, hay pruebas sólidas de que el control de la fenilalanina instaurado tras la concepción mejora el pronóstico. La concentración de fenilalanina recomendada en la actualidad es de 2-6 mg/dl (120-360 μmol/l) durante toda la gestación, aunque algunos grupos de expertos aconsejan reducirla a menos de 4 mg/dl (menos de 240 μmol/l). A todas las mujeres con déficit de FAH en edad de procrear se les debe asesorar adecuadamente acerca de los riesgos de anomalías congénitas en sus hijos.

HIPERFENILALANINEMIA POR DÉFICIT DEL COFACTOR TETRAHIDROBIOPTERINA

En el 1-3% de los lactantes con hiperfenilalaninemia el defecto reside en una de las enzimas necesarias para la síntesis o el reciclado del cofactor BH₄ (v. fig. 103.1). Si estos lactantes con FCU no se diagnostican correctamente, pueden sufrir un deterioro neurológico a pesar de un control adecuado de la fenilalanina plasmática. La BH₄ se sintetiza a partir de la guanosina trifosfato (GTP) a través de varias reacciones enzimáticas (v. fig. 103.1). Además de actuar como cofactor para la FAH, la BH₄ es también un cofactor de la tirosina hidroxilasa y de la triptófano hidroxilasa, enzimas implicadas en la biosíntesis de la dopamina (v. fig. 103.2) y la

serotonina (v. fig. 103.5), respectivamente. Por tanto, los pacientes con hiperfenilalaninemia secundaria a un déficit de BH₄ también presentan hallazgos neurológicos relacionados con deficiencias de estos neurotransmisores. El déficit de cuatro enzimas que conlleva un déficit de formación de BH₄ produce hiperfenilalaninemia y déficits asociados de dopamina y serotonina: déficit de GTP ciclohidrolasa de tipo I autosómico recesivo, déficit 6-piruvioltetrahidropterina sintetasa, déficit de dihidropteridina reductasa y déficit de pterina-4- α -carbinolamina deshidratasa. Más de la mitad de los pacientes descritos tienen un déficit de 6-piruvioltetrahidropterina sintetasa. La forma autosómica dominante del déficit de GTP ciclohidrolasa de tipo I y el déficit de sepiapterina reductasa dan lugar a déficits de neurotransmisores sin hiperfenilalaninemia (v. cap. 103.11).

Manifestaciones clínicas

Los lactantes con déficit de cofactor BH₄ se diagnostican durante los programas de cribado de FCU debido a la existencia de hiperfenilalaninemia. Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina pueden ser tan altas como las observadas en la FCU clásica o estar dentro del intervalo de las formas más leves. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de los trastornos de los neurotransmisores son muy diferentes a las de la FCU. Los síntomas neurológicos de los trastornos de los neurotransmisores a menudo se manifiestan en los primeros pocos meses de vida e incluyen signos extrapiramidales (movimientos de las extremidades coreoatéticos o distónicos, hipotonía axial y del tronco, hipocinesia), dificultades para la alimentación y problemas autónomos. También pueden cursar con discapacidad intelectual, convulsiones, hipersalivación y dificultades de deglución. Los síntomas suelen ser progresivos y a menudo presentan una importante fluctuación diurna. El pronóstico y el resultado dependen en gran parte de la edad a la que se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento, pero también de la naturaleza específica de la variante patogénica y del defecto enzimático resultante.

Diagnóstico

A pesar de la baja incidencia de defectos de la síntesis del BH₄, se debe realizar un cribado de defectos de la síntesis del BH₄ en todos los recién nacidos en los que se haya detectado hiperfenilalaninemia en las pruebas de cribado del recién nacido. El déficit de BH₄ y el error enzimático responsable pueden diagnosticarse mediante varios estudios:

Determinación de neopterina y biopterina. La neopterina (producto de la oxidación de la dihidroneopterina trifosfato) y la biopterina (producto de la oxidación de la dihidrobiopterina y la BH₄) se miden en los líquidos corporales, especialmente en la orina (v. fig. 103.1). En los pacientes con déficit de GTP ciclohidrolasa de tipo I, la excreción urinaria de ambos productos es muy baja. En los pacientes con déficit de 6-piruvioltetrahidropterina sintetasa existe una notable elevación de la excreción de neopterina y una disminución de la de biopterina. En los pacientes con déficit de dihidropteridina reductasa, la excreción de la neopterina y de la biopterina está elevada. La excreción de biopterina está aumentada en el déficit de esta enzima, ya que la quinonoide dihidrobiopterina no puede ser reciclada de vuelta a BH₄. Los pacientes con déficit de pterina-4- α -carbinolamina deshidratasa excretan 7-biopterina (un isómero poco frecuente de la biopterina) en la orina.

Estudios en el líquido cefalorraquídeo. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede revelar una disminución de los niveles de dopamina y la serotonina y de sus metabolitos (v. cap. 103.11).

Prueba de sobrecarga de BH₄. Una dosis oral de BH₄ (20 mg/kg) normaliza la fenilalanina plasmática y la proporción fenilalanina/tirosina en los pacientes con déficit de BH₄ al cabo de 4-12 horas. La fenilalanina plasmática debe estar elevada ($>400 \mu\text{mol/l}$) para poder interpretar estos resultados. Esto se puede lograr mediante la suspensión del tratamiento dietético durante los 2 días anteriores a la prueba o la administración de una sobrecarga de fenilalanina (100 mg/kg) 3 horas antes de realizarla. En la FCU sensible a BH₄ debida a déficit de FAH, la concentración de fenilalanina plasmática puede disminuir durante la prueba de sobrecarga de BH₄, pero aumenta después incluso con suplementos de BH₄. Los pacientes con concentraciones de fenilalanina en niveles normales durante al menos una semana sin seguir una dieta con restricción en fenilalanina pueden seguir recibiendo el suplemento de BH₄ como único tratamiento de la hiperfenilalaninemia. Sin embargo, resulta fundamental determinar la concentración plasmática de fenilalanina de modo prospectivo para asegurar que permanece dentro de los valores normales.

Pruebas moleculares. Existen en la clínica análisis de duplicación/deleción que cada vez desempeñan un papel más importante para confirmar el diagnóstico bioquímico.

Análisis enzimático. La actividad de la dihidropterina reductasa se puede medir en las manchas de sangre seca presentes en el papel de filtro utilizado para el cribado. La actividad de la 6-piruvioltetrahidropterina sintetasa se puede medir en el hígado, los fibroblastos y los hematíes. La actividad de la pterina-4- α -carbinolamina deshidratasa se puede determinar en el hígado y los fibroblastos. La actividad de la GTP ciclohidrolasa I puede medirse en el hígado y en las células mononucleares estimuladas con citocinas (interferón γ) o los fibroblastos (la actividad de la enzima suele ser muy baja en las células no estimuladas).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento consisten en corregir la hiperfenilalaninemia y restaurar el déficit de neurotransmisores en el SNC. El control de la hiperfenilalaninemia es importante en los pacientes con déficit de cofactor, ya que las concentraciones elevadas de fenilalanina producen discapacidad intelectual y también interfieren en el transporte de los precursores (tirosina y triptófano) de los neurotransmisores al cerebro. La cifra de fenilalanina plasmática se debe mantener lo más cerca posible de los valores normales ($<6 \text{ mg/dl}$ o $<360 \mu\text{mol/l}$). Esto se puede lograr mediante la administración oral de BH₄ (5-20 mg/kg/día). El dihidrocloruro de sapropterina, una forma sintética de BH₄, está comercializado, aunque es costoso.

La administración de por vida de suplementos de precursores de neurotransmisores como la L-dopa y el 5-hidroxitriptófano, junto con carbidopa para inhibir la degradación de la L-dopa antes de que penetre al SNC, es necesaria en la mayoría de estos pacientes, incluso cuando el tratamiento con BH₄ normaliza la concentración plasmática de fenilalanina. La BH₄ no penetra fácilmente en el cerebro para restaurar la síntesis de neurotransmisores. Para minimizar los efectos adversos indeseados (especialmente la discinesia inducida por la L-dopa), el tratamiento debe iniciarse con dosis bajas de L-dopa/carbidopa y 5-hidroxitriptófano y se debe ajustar gradualmente en función de la respuesta al tratamiento y la mejoría clínica de cada paciente concreto. En los pacientes con déficit de dihidropteridina reductasa se recomienda también la administración de ácido folínico. Desafortunadamente, los intentos por normalizar las concentraciones de neurotransmisores utilizando sus precursores generalmente no eliminan por completo los síntomas neurológicos debido a la incapacidad para lograr concentraciones normales de BH₄ en el cerebro. Los pacientes a menudo presentan discapacidad intelectual, alteraciones del tono fluctuantes, alteraciones en los movimientos oculares, trastornos del equilibrio y de la coordinación, disminución de la capacidad para deambular y convulsiones, a pesar del aporte de precursores de los neurotransmisores.

En los pacientes con déficit de BH₄ se observa **hiperprolactinemia**, que puede deberse al déficit de dopamina en el hipotálamo. La determinación de las concentraciones séricas de prolactina es un método adecuado para controlar la adecuada reposición de los neurotransmisores en los pacientes afectados.

Algunos fármacos, como la trimetoprima-sulfametoaxazol, el metotrexato y otros fármacos antileucémicos, son inhibidores de la actividad enzimática de la dihidropteridina y se deben utilizar con gran precaución en los pacientes con déficit de BH₄.

Genética y prevalencia

Todos los déficits que causan hiperfenilalaninemia son hereditarios y se transmiten con carácter autosómico recesivo. La prevalencia de FCU en EE.UU. está comprendida entre 1:14.000 y 1:20.000 nacidos vivos. La prevalencia de hiperfenilalaninemia sin FCU se estima que es de 1:50.000 recién nacidos vivos. La enfermedad es más frecuente en la raza blanca y los nativos norteamericanos, y es menos prevalente en la raza negra, los hispanoamericanos y los asiáticos.

El gen de la FAH está localizado en el cromosoma 12q23.2 y en las familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones que originan la enfermedad. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para 2 alelos mutados diferentes. El gen de la 6-piruvioltetrahidropterina sintetasa (PTS), la causa más frecuente de déficit de BH₄, reside en el cromosoma 11q23.1, el de la dihidropteridina reductasa (QDPR) en el cromosoma 4p15.32 y los de la carbinolamina deshidratasa (PCBD1) y GTP ciclohidrolasa I (GCH1) en los cromosomas 10q22.1 y 14q22.2, respectivamente. El diagnóstico prenatal es posible si se conocen las mutaciones etiológicas.

DEFECTOS DE TETRAHIDROBIOPTERINA SIN HIPERFENILALANINEMIA

Véase el capítulo 103.11.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.2 Tirosina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La tirosina deriva de las proteínas ingeridas o se sintetiza endógenamente a partir de la fenilalanina. Se usa para la síntesis proteica y es un precursor de la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina, la melanina y la tiroxina. El exceso de tirosina se metaboliza a dióxido de carbono y agua (v. fig. 103.1). Entre las causas hereditarias de hipertirosinemia se encuentran el déficit de las enzimas fumaril-acetoacetato hidrolasa (FAAH), tirosina aminotransferasa y 4-hidroxifenilpiruvato dioxygenasa (4-HPPD). La **hipertirosinemia adquirida** puede aparecer en la disfunción hepatocelular grave (insuficiencia hepática), el escorbuto (la vitamina C es el cofactor de la 4-HPPD) y el hipertiroidismo. La hipertirosinemia es frecuente en las muestras sanguíneas obtenidas en el periodo posprandial precoz y en los lactantes prematuros.

TIROSINEMIA DE TIPO I (DÉFICIT DE FUMARILACETOACETATO HIDROLASA, TIROSINEMIA HEPATORRENAL)

La tirosinemia de tipo I es una enfermedad multisistémica grave causada por el déficit de la FAAH. La afectación hepática renal y nerviosa probablemente se deba a los metabolitos de la degradación de la tirosina, especialmente el fumarilacetoacetato y la succinilacetona.

Manifestaciones clínicas y evolución natural

Sin tratamiento, el lactante afectado parece normal al nacer y desarrolla síntomas en el primer año de vida. La mayoría de los pacientes debutan entre los 2 y los 6 meses de vida, pero rara vez desarrollan síntomas en el primer mes o parecen sanos más allá del primer año de vida. Cuanto más precoz es la aparición de los síntomas, peor es el pronóstico. La mortalidad en el primer año de los niños no tratados, que es aproximadamente del 60% en los lactantes que desarrollan síntomas antes de los 2 primeros meses de edad, disminuye al 4% en los que presentan síntomas tras los 6 primeros meses de vida.

Una **crisis hepática** aguda presagia típicamente el inicio de la enfermedad y su desencadenante habitual es una enfermedad intercurrente que produce un estado catabólico. Es frecuente observar fiebre, irritabilidad, vómitos, hemorragia, hepatomegalia, ictericia, concentraciones séricas elevadas de transaminasas, hipoglucemias y neuropatía. También puede existir un olor que recuerda a la col cocida, debido al aumento de los metabolitos de la metionina. Las crisis hepáticas pueden progresar a insuficiencia hepática y muerte. Entre las crisis, con frecuencia persisten diferentes grados de fallo de medro, hepatomegalia y alteraciones de la coagulación. La cirrosis y finalmente el carcinoma hepatocelular aparecen con el paso del tiempo.

Los episodios de **neuropatía periférica** aguda semejantes a la porfiria aguda se aprecian en alrededor del 40% de los niños afectados. Estas crisis, desencadenadas generalmente por una infección leve, se caracterizan por dolor intenso, a menudo en las piernas, asociado a hipertensión extensora del cuello y el tronco, vómitos, ileo paralítico y, ocasionalmente, lesiones autoinducidas en la lengua o la mucosa bucal. La debilidad intensa aparece en cerca del 30% de los episodios y pueden conducir a una insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica. Estas crisis suelen durar 1-7 días, pero la recuperación de las crisis paralíticas puede tardar semanas o meses.

La **afectación renal** se manifiesta por un síndrome similar al de Fanconi con hiperfosfaturia, hipofosfatemia, acidosis metabólica con hiato aniónico normal y raquitismo resistente a la vitamina D. En el estudio ecográfico puede observarse nefromegalía y nefrocálculos. Los adolescentes y los pacientes de edad avanzada pueden sufrir insuficiencia glomerular.

En algunos lactantes se observa la existencia de miocardiopatía hipertrófica e hiperinsulinismo.

Datos analíticos

La presencia de una elevación de la concentración de succinilacetona en suero y orina es diagnóstica de tirosinemia de tipo I (v. fig. 103.1). Los valores de succinilacetona pueden disminuir por debajo del umbral diagnóstico en los pacientes tratados con nitisinona. En los pacientes no tratados, la concentración plasmática de α -fetoproteína se encuentra elevada, a menudo de manera importante, y los factores de coagulación sintetizados en el hígado se encuentran disminuidos en la mayoría de los pacientes. El aumento de la concentración de α -fetoproteína sérica que se observa en la sangre del cordón umbilical de los lactantes afectados indica una lesión intrauterina del hígado. La concentración plasmática de transaminasas a menudo se encuentra elevada, y son posibles las elevaciones importantes durante los episodios hepáticos agudos. La concentración de bilirrubina

sérica suele ser normal, pero puede aumentar en la insuficiencia hepática. La concentración plasmática de tirosina suele encontrarse elevada en el momento del diagnóstico, pero es un hallazgo inespecífico y depende de la dieta. En los pacientes con daño hepático también pueden encontrarse elevadas las concentraciones plasmáticas de otros aminoácidos, en especial la metionina. Puede existir hiperfosfaturia, hipofosfatemia y aminocaciduria generalizada. La concentración de ácido 5-aminolevulínico (conocido también como ácido delta aminolevulínico) en orina puede encontrarse elevada debido a la inhibición de la 5-aminolevulínato hidratasa por la succinilacetona (v. fig. 110.1).

El **diagnóstico** suele establecerse mediante la demostración del aumento de la concentración de succinilacetona en orina o sangre. Los métodos de detección selectiva para la hipertirosinemia neonatal usando solamente la tirosina detectan solo una minoría del porcentaje de pacientes con tirosinemia de tipo I. La succinilacetona, que en la actualidad se detecta en muchos programas de detección selectiva neonatal, posee una mayor sensibilidad y especificidad que la tirosina y es el metabolito que se prefiere evaluar para la detección selectiva. La tirosinemia de tipo I debe diferenciarse de otras causas de hepatitis e insuficiencia hepática en lactantes, tales como galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad neonatal por depósito de hierro, hepatitis de células gigantes y citrulinemia de tipo II (v. cap. 103.12).

Tratamiento y pronóstico

La dieta baja en fenilalanina y tirosina puede retrasar la progresión de la enfermedad, pero no la detiene. El tratamiento de elección es la **nitisinona** (NTBC), que inhibe a la 4-HPPD y disminuye el flujo de metabolitos de la tirosina a la FAAH, reduciendo de este modo la producción de los compuestos tóxicos, fumarilacetoacetato y succinilacetona (v. fig. 103.1). La dosis de nitisinona se ajusta hasta la más baja eficaz (generalmente usando como diana el intervalo de 20-40 $\mu\text{mol/l}$) para suprimir la producción de succinilacetona, manteniendo a la vez la concentración plasmática de tirosina por debajo de 400 $\mu\text{mol/l}$ (7,2 mg/dl). Este tratamiento evita las crisis hepáticas y neurológicas. Aunque la nitisinona detiene o enlentece la progresión de la enfermedad, parte del daño hepático previo al tratamiento no es reversible. Por tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar la aparición de *cirrosis* o un *carcinoma hepatocelular*. En las pruebas de imagen, la presencia de un único nódulo hepático suele indicar una cirrosis subyacente. La mayoría de los nódulos hepáticos en los pacientes tirosinémicos son benignos, pero las técnicas de imagen actuales no diferencian de modo preciso todos los nódulos malignos. El trasplante hepático es un tratamiento eficaz en los pacientes con insuficiencia hepática grave que no responde a la administración de nitisinona, y también puede mitigar el riesgo de padecer un carcinoma hepatocelular. El impacto del tratamiento con nitisinona sobre la necesidad de realizar un trasplante hepático todavía es motivo de estudio, aunque el mayor efecto se produce en pacientes tratados precozmente, como en los niños detectados mediante las técnicas de detección selectiva neonatales, antes de la aparición de los síntomas clínicos. En los pacientes tratados precozmente, la nitisinona ha reducido de manera importante la necesidad de realizar un trasplante hepático. Como el tratamiento con nitisinona eleva la concentración plasmática de tirosina, se debe instaurar una dieta pobre en tirosina y fenilalanina. Raramente, en los pacientes tratados con nitisinona aparecen cristales corneales, supuestamente de tirosina, que son reversibles si se sigue una dieta estricta. Este hallazgo, junto con la observación de retraso del desarrollo en algunos pacientes con tirosinemia de tipo II que presentan elevación crónica de la tirosina, sugiere que los pacientes tratados con nitisinona deben mantener una dieta baja en tirosina y fenilalanina. El tratamiento dietético de los pacientes con restricción de tirosina y fenilalanina necesita una vigilancia del crecimiento y el desarrollo, garantizando una ingesta adecuada de otros nutrientes y aminoácidos.

Genética y prevalencia

La tirosinemia de tipo I es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen FAH se ha localizado en el cromosoma 15q25.1. El análisis del ADN resulta útil para el diagnóstico molecular prenatal si se conocen las variantes patogénicas familiares y para el estudio de portador en los grupos de riesgo de sufrir mutaciones específicas, como los francocanadienses de la región de Saguenay-Lac Saint Jean de la provincia de Quebec. Se estima que la prevalencia de la enfermedad es de 1/1.846 nacidos vivos en la región de Saguenay-Lac Saint Jean. Se calcula que la prevalencia mundial es de aproximadamente 1/100.000. La detección selectiva prenatal puede realizarse midiendo la succinilacetona en el líquido amniótico. El diagnóstico prenatal es posible mediante análisis del ADN en amniocitos o vellosidades coriónicas cuando se conocen las variantes patogénicas familiares.

TIROSINEMIA DE TIPO II (DÉFICIT DE TIROSINA AMINOTRANSFERASA, SÍNDROME DE RICHNER-HANHART, TIROSINEMIA OCULOCUTÁNEA)

La tirosinemia de tipo II es un trastorno autosómico recesivo infrecuente causado por el déficit de la tirosina aminotransferasa citoplasmática y se traduce en hiperqueratosis palmoplantar, úlceras corneales herpetiformes y discapacidad intelectual (v. fig. 103.1). Las *manifestaciones oculares*, que pueden aparecer ya a los 6 meses de vida, consisten en lagrimeo excesivo, enrojecimiento, dolor y fotofobia. Las lesiones corneales se supone que se deben al depósito de tirosina. A diferencia de las úlceras herpéticas, las lesiones corneales de la tirosinemia de tipo II se tiñen poco con fluorescina y a menudo son bilaterales. Las *lesiones cutáneas*, que aparecen más tarde a lo largo de la vida, incluyen placas hiperqueratósicas dolorosas y no pruriginosas en las plantas de los pies y las palmas de las manos y en las yemas de los dedos. La discapacidad intelectual se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes y suele oscilar entre leve y moderada. La contribución de la consanguinidad en este trastorno inusual no se conoce con detalle.

El principal **hallazgo de las pruebas analíticas** en los pacientes no tratados es la hipertirosinemia importante, mayor de 500 µmol/l, que puede alcanzar valores de 1.100-2.750 µmol/l. Sorprendentemente, el ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos también se encuentran aumentados en orina a pesar de encontrarse más distalmente al bloqueo metabólico (v. fig. 103.1). Se cree que ello es debido a la acción de otras transaminasas cuando existe una elevación de la concentración de tirosina, lo que produce ácido 4-hidroxifenilpirúvico en las mitocondrias, donde no sufre más degradación. En contraste con la tirosinemia de tipo I, las funciones hepática y renal, así como las concentraciones séricas de otros aminoácidos y de succinilacetona, son normales. La tirosinemia de tipo II se debe a variantes patogénicas del gen de la tirosina aminotransferasa (*TAT*), que causa un déficit de la actividad de la *TAT* citosólica en el hígado. El *TAT* se sitúa en el cromosoma 16q22.

El **diagnóstico** de la tirosinemia de tipo II se establece mediante el análisis de la concentración de tirosina plasmática en los pacientes con hallazgos sugestivos. Es posible realizar un diagnóstico molecular. El estudio de la actividad de la *TAT* hepática requiere una biopsia hepática y raramente está indicado.

El **tratamiento** con dieta con bajo contenido en tirosina y fenilalanina dirigido a lograr concentraciones plasmáticas de tirosina menores de 500 µmol/l mejora las manifestaciones cutáneas y oculares. La creencia de que la discapacidad intelectual puede evitarse con el tratamiento dietético precoz es razonable y es apoyada por algunos casos clínicos.

TIROSINEMIA DE TIPO III (DÉFICIT PRIMARIO DE 4-HIDROXIFENILPIRUVATO DIOXIGENASA)

Solo se han notificado unos pocos casos de pacientes con tirosinemia de tipo III. La mayoría fueron detectados mediante cromatografía de aminoácidos realizada por presentar diversos signos neurológicos; por lo tanto, los sesgos de la certidumbre probablemente compliquen nuestros conocimientos sobre este trastorno. Aparentemente se han identificado lactantes asintomáticos con déficit de 4-HPPD mediante programas de detección selectiva neonatal de hipertirosinemia. La edad de presentación ha sido desde el mes hasta los 17 meses. En los pacientes sintomáticos se ha observado retraso del desarrollo, convulsiones, ataxia intermitente y conducta autolesiva. No hay anomalías hepáticas y renales.

El papel del déficit de 4-HPPD en los mecanismos de la enfermedad necesita un estudio más detallado. El **diagnóstico** se sospecha en niños con aumento moderado de forma mantenida de las concentraciones plasmáticas de tirosina (típicamente 350-700 µmol/l siguiendo una dieta normal) y la presencia en orina de ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos, ácido 4-hidroxifenilláctico y ácido 4-hidroxifenilacético. El diagnóstico puede refinarse demostrando la presencia de variantes patogénicas en el gen *HPD* que codifica a la 4-HPPD o, raramente, demostrando la baja actividad de la enzima 4-HPPD en la biopsia hepática, que por lo general no está indicada.

Dada la posible asociación con anomalías neurológicas, la reducción de la concentración plasmática de tirosina mediante restricciones dietéticas es una medida prudente. También resulta lógico administrar vitamina C, el cofactor de la 4-HPPD. La enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo.

HAWKINSINURIA

Una variante con sentido alterado c.722A > G (p.Asn241Ser) en el *HPD* que codifica a la 4-HPPD da lugar al desacoplamiento del 4-hidroxifenilpiruvato a ácido homogentísico y a la liberación prematura de ácido quinolacético. La enzima anormal, incapaz de oxidar con normalidad al 4-hidroxifenilpiruvato a ácido homogentísico, forma un producto intermedio que reacciona con el glutatión para formar **hawkinsina** ([ácido 2-L-cisteína-S-il-1-4-dihidroxiclohex-5-en-1-il-acético]), un ácido orgánico poco frecuente, que recibe el

nombre de la primera familia afectada (v. fig. 103.1). Como consecuencia, puede aparecer un déficit de glutatión secundario. La hawkinsuria se hereda con carácter autosómico dominante. En un paciente, la heterocigosis compuesta para la hawkinsuria y para alelos de la tirosinemia III solamente produjeron rasgos bioquímicos de hawkinsuria.

La evolución clínica de este trastorno raro no se conoce con detalle. Los pacientes con hawkinsuria pueden estar sintomáticos solo durante la infancia. Los síntomas suelen aparecer en los primeros meses de vida, típicamente después del destete con la introducción de una dieta con alto contenido proteico. Las manifestaciones descritas de este trastorno consisten en acidosis metabólica grave, cetosis, fallo de medro, anemia, hepatomegalia leve, acidosis tubular renal y un olor inusual. El desarrollo neurocognitivo suele ser normal.

Los lactantes sintomáticos y los niños y los adultos asintomáticos afectados excretan en la orina hawkinsina, ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos (ácido 4-hidroxifenilláctico y ácido 4-hidroxifenilacético), ácido 4-hidroxiciclohexilacético y 5-oxoprolina (por el déficit de glutatión secundario). La concentración de tirosina plasmática, que se encuentra moderadamente elevada en los lactantes sintomáticos, puede ser normal en los pacientes asintomáticos.

El **tratamiento** consiste en una dieta con bajo contenido proteico durante la lactancia. Se recomienda la lactancia materna. Es importante evitar una restricción excesiva de las proteínas, ya que algunos pacientes pueden presentar fallo de medro. También se ha mencionado la utilización a largo plazo satisfactoria de *N*-acetil-L-cisteína para tratar la deficiencia de glutatión secundaria. Se recomienda un ciclo de vitamina C. La enzima anormal puede ser inhibida por la nitisinona. En la actualidad no se dispone de estudios clínicos que demuestren la eficacia de este fármaco en los lactantes asintomáticos, por lo que no se han establecido las indicaciones para su uso.

TIROSINEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO

En un pequeño número de neonatos, la tirosina plasmática alcanza concentraciones elevadas de hasta 3.300 µmol/l durante las 2 primeras semanas de vida. La mayoría de los lactantes afectados son prematuros y reciben dietas con alto contenido proteico. Se cree que la tirosinemia transitoria se debe al retraso en la maduración de la 4-HPPD (v. fig. 103.1). En algunos pacientes aparece letargo, dificultad para la alimentación y disminución de la actividad motriz. La mayoría se encuentran asintomáticos y son identificados por la detección de una concentración sanguínea elevada de fenilalanina o tirosina durante el proceso de cribado rutinario. Los resultados de las pruebas analíticas incluyen una elevación notable de la tirosina plasmática con un aumento moderado de la fenilalanina plasmática. La presencia de hipertirosinemia diferencia esta enfermedad de la FCU. El ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos están presentes en la orina. La hipertirosinemia suele resolverse espontáneamente en los dos primeros meses de vida. Puede corregirse mediante la reducción de la cantidad de proteínas en la dieta a menos de 2 g/kg/24 h y la administración de vitamina C. Se han notificado casos de déficit intelectual leve en algunos lactantes con esta enfermedad, pero no se ha comprobado una relación causal concluyente con la hipertirosinemia.

ALCAPTONURIA

La alcaponuria es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente (incidencia aproximada de 1/250.000 nacidos vivos) causado por un déficit de la homogentisato 1,2-dioxigenasa. Se forman grandes cantidades de ácido homogentísico (v. fig. 103.1), que se excretan en la orina o se depositan en los tejidos.

Las **manifestaciones clínicas** principales de la alcaponuria son ocrrosis y artritis en la edad adulta. El único signo en los niños es el ennegrecimiento de la orina en bipedestación por la oxidación y polimerización del ácido homogentísico. El hallazgo de manchas negras o grises en los pañales debe hacer sospechar el diagnóstico. Puede que este signo no se observe nunca; así pues, el diagnóstico a menudo se retrasa hasta la edad adulta. La *ocrrosis* se manifiesta clínicamente en forma de manchas oscuras en la esclerótica o el cartílago auricular y se debe a la acumulación del polímero negro del ácido homogentísico. La *artritis* también se debe a este depósito y puede ser discapacitante con el paso de los años. Afeta a la columna y a articulaciones grandes (hombro, caderas y rodillas) y generalmente es más grave en los varones. Al igual que en la artritis reumatoide, la artritis alcaponúrica presenta exacerbaciones agudas, pero los hallazgos radiológicos son típicos de la artrosis, con estrechamiento característico de los espacios intervertebrales y calcificación de los discos intervertebrales. Se ha mencionado una elevada incidencia de cardiopatías (valvulitis mitral y aórtica, calcificación de las válvulas cardíacas e infarto de miocardio).

El **diagnóstico** se confirma mediante el hallazgo de una excreción masiva de ácido homogentísico al estudiar los ácidos orgánicos en la orina. La concentración de tirosina es normal. La enzima se expresa solo en el hígado y los riñones.

El **tratamiento** de la artritis es sintomático. La nitisinona reduce de manera eficaz la síntesis de ácido homogentísico en la alcaptonuria. Si se detectan pacientes antes de que aparezcan los síntomas, parece razonable tratarlos con nitisinona combinada con una dieta con restricción de fenilalanina y tirosina, aunque su eficacia a largo plazo se desconoce.

El gen para la homogentisato 1,2-dioxigenasa (*HGD*) se ha localizado en el cromosoma 3q13.3. La alcaptonuria es más frecuente en la República Dominicana y en Eslovaquia.

DÉFICIT DE TIROSINA HIDROXILASA

Véase el capítulo 103.11.

ALBINISMO

Véanse también los capítulos 640 y 672

El albinismo está causado por déficit de **melanina**, el principal pigmento de la piel y el ojo (tabla 103.1). La melanina se sintetiza en los melanocitos a partir de la tiroamina en el melanosoma, que es una organela intracelular rodeada de membrana. Los melanocitos proceden de la cresta neural embrionaria y migran a la piel, los ojos (coroides e iris), los folículos pilosos y el oído interno. La melanina del ojo se localiza en el estroma iridiano y el epitelio pigmentario retiniano, mientras que en la piel y los folículos pilosos se secreta hacia la epidermis y el tallo piloso. El albinismo puede deberse a déficit en la síntesis de melanina, a algunos defectos hereditarios de los melanosomas o a trastornos en la migración de los melanocitos. No se conocen con exactitud la vía biosintética de la melanina ni muchos de los aspectos de la biología celular de los melanocitos (v. fig. 103.2). Los productos finales son dos pigmentos: la *feomelanina*, que es un pigmento amarillo rojizo, y la *eumelanina*, que es un pigmento marrón negruzco.

Desde el punto de vista clínico, el albinismo primario puede ser *generalizado* o *localizado*. El albinismo generalizado primario puede ser *ocular* u *oculocutáneo*. Algunos síndromes cursan con albinismo asociado con disfunción plaquetaria, inmunitaria o neurológica. En el albinismo oculocutáneo generalizado la hipopigmentación puede ser completa o parcial. Los pacientes con albinismo completo no presentan pigmentación cutánea, bien sea generalizada (broncado) o localizada (nevus pigmentados).

El **diagnóstico** de albinismo suele ser evidente, pero en el caso de algunos niños blancos cuyas familias tengan la piel especialmente clara, se debe considerar en el diagnóstico que se trate de una variante normal. A diferencia de los pacientes con albinismo, los niños normales de piel clara desarrollan pigmentación con el paso del tiempo, no presentan manifestaciones oculares de albinismo y pueden presentar un desarrollo pigmentario similar al de otros familiares. El diagnóstico clínico de albinismo oculocutáneo, a diferencia de otros tipos de hipopigmentación cutánea, requiere la presencia de los hallazgos oculares característicos.

Entre las **manifestaciones oculares** del albinismo se encuentran la hipopigmentación del iris y la retina con hipoplasia foveal, junto con disminución de la agudeza visual, defectos refractivos, nistagmo, estrabismo alternante y transiluminación del iris (tonalidad rojiza difusa del iris

producida durante la exploración ocular con la lámpara de hendidura o el oftalmoscopio). También existe una alteración en el trayecto de las fibras ópticas en el quiasma. A diferencia de las personas con una pigmentación normal, la mayoría de las fibras nerviosas del lado temporal de la retina en los pacientes con albinismo cruzan al hemisferio cerebral contralateral. Esto provoca la pérdida de la visión binocular (estereoscópica) y de la percepción de la profundidad, y cambios repetidos de la visión de un ojo a otro, lo que causa un estrabismo alternante. Este defecto también causa un patrón característico de potenciales visuales evocados. Estos hallazgos son muy específicos de albinismo y pueden utilizarse para establecer formalmente el diagnóstico clínico. A los pacientes con albinismo oculocutáneo se les recomiendan revisiones oftalmológicas periódicas. La corrección de los defectos refractivos puede maximizar la función visual. Normalmente, el estrabismo alternante no da lugar a ambliopia y no precisa cirugía.

Se debe recomendar a los pacientes con albinismo que eviten la radiación ultravioleta (UV) llevando prendas protectoras de manga larga y cremas protectoras solares con factor de protección solar (FPS) mayor de 30. La melanina también está presente en la cóclea. Los sujetos albinos pueden ser más sensibles a los fármacos ototóxicos tales como la gentamicina.

El albinismo oculocutáneo se hereda con carácter autosómico recesivo. Se han identificado numerosas formas clínicas de albinismo. Algunas de las formas clínicas aparentemente diferentes están causadas por variantes patogénicas distintas del mismo gen. Se han identificado varios genes localizados en diferentes cromosomas que participan en la melanogenia (v. tabla 103.1). Los intentos para diferenciar los tipos de albinismo basándose en la forma de herencia, la actividad de la tirosinasa y la extensión de la hipopigmentación han fracasado para crear una clasificación integral. La clasificación que se describe a continuación se basa en la distribución del albinismo en el organismo y en los genes afectados.

Existen análisis genéticos en la clínica para la mayoría de los genes asociados con el albinismo (v. tabla 103.1). El diagnóstico molecular posee poca importancia terapéutica en el albinismo aislado, pero puede resultar útil para proporcionar un consejo genético preciso a las familias.

Albinismo oculocutáneo (generalizado)

La ausencia de pigmento es generalizada, de modo que afecta a la piel, el cabello y los ojos. Se han identificado al menos 4 formas genéticamente distintas de albinismo oculocutáneo (AOC): AOC₁, AOC₂, AOC₃ y AOC₄. La falta de pigmento es completa en los pacientes con AOC₁ A; los otros tipos pueden ser indistinguibles entre sí. Todos los pacientes afectados presentan manifestaciones oculares de albinismo. Todos se heredan con carácter autosómico recesivo.

AOC₁ (albinismo por déficit de tirosinasa)

El defecto en los pacientes con AOC₁ reside en el gen de la tirosinasa, *TYR*, localizado en el cromosoma 11q14.3. Se han identificado múltiples alelos mutados. La mayoría de los sujetos afectados son heterocigotos compuestos. Una pista clínica que ayuda al diagnóstico del AOC₁ es la ausencia completa de pigmento al nacer. La enfermedad se subdivide en AOC₁ A y AOC₁ B en función de la actividad enzimática y las diferentes manifestaciones clínicas en función de la edad.

AOC₁ A (AOC tirosinasa negativo)

En los pacientes con AOC₁ A, la forma más grave de AOC, ambos alelos *TYR* sufren variantes patogénicas que inactivan la tirosinasa completamente. Clínicamente, la ausencia de pigmento en la piel (blanco lechoso), el cabello (blanco) y los ojos (iris rojo grisáceo) es evidente en el momento del nacimiento y permanece inalterable durante toda la vida. No se broncean y no aparecen nevos pigmentados ni pecas.

AOC₁ B

Los pacientes con AOC₁ B tienen variantes patogénicas del gen *TYR* que preservan cierta actividad residual. Clínicamente, estos pacientes carecen por completo de pigmento en el momento de nacer, pero con la edad se vuelven rubios claros, con ojos azul pálido o avellana. Desarrollan nevos pigmentados y pecas, y se pueden broncear. Antiguamente, los pacientes con AOC₁ B se subdividieron en diferentes grupos, según el grado de pigmentación, y se creía que eran genéticamente diferentes.

AOC₂ (AOC tirosinasa positivo)

La AOC₂ es la forma más frecuente de AOC generalizado, especialmente en individuos de origen africano. Clínicamente el fenotipo es muy variable; la mayoría de los pacientes muestran alguna pigmentación de la piel y los ojos en el momento del nacimiento y continúan acumulando pigmento durante

Tabla 103.1 Clasificación de los principales tipos de albinismo

| TIPO | GEN | CROMOSOMA |
|---|--------------------|-----------------------|
| ALBINISMO OCULOCUTÁNEO (AOC) | | |
| AOC1 (déficit de tirosinasa) | TYR | 11q14-q21 |
| AOC1A (déficit grave) | TYR | 11q14-q21 |
| AOC1B (déficit leve)* | TYR | 11q14-q21 |
| AOC2 (tirosinasa positivo) [†] | OCA2 | 15q12-q13 |
| AOC3 (AOC rojizo) | TYRP1 [‡] | 9p23 |
| AOC4 | SLC45A2 | 5p13.3 |
| Síndrome de Hermansky-Pudlak | HPS1-9 | Diferentes cromosomas |
| Síndrome de Chédiak-Higashi | LYST | 1q42.1 |
| ALBINISMO OCULAR (AO) | | |
| AO1 (tipo cascadas de Nettleship) | OA | Xp22.3 |
| ALBINISMO LOCALIZADO | | |
| Piebaldismo | KIT | 4q12 |
| Síndrome de Waardenburg (SW1-SW4) | Véase el texto | Véase el texto |

*Incluye variantes amish, con mínima cantidad de pigmento, albinismo amarillo, platino y sensible a la temperatura.

[†]Incluye AOC marrón.

[‡]Proteína 1 relacionada con la tirosinasa.

toda su vida. El cabello es amarillo al nacer y puede oscurecerse con la edad. Tienen nevos pigmentados y pecas, y algunos pacientes se broncean. Desde el punto de vista clínico, pueden ser indistinguibles de los pacientes con AOC₁ B. Sin embargo, los pacientes con AOC₂ tienen una actividad de la tirosinasa normal en los folículos pilosos. El defecto está localizado en el gen *OCA₂*, que es un ortólogo del gen *p* (ojos rosas diluidos) en el ratón. Este gen produce la proteína P, que es una proteína de la membrana del melanosoma. Los pacientes con los **síndromes de Prader-Willi y Angelman** causados por una microdeleción del cromosoma 15q12 que incluye el gen *OCA₂* presentan un déficit pigmentario leve (v. cap. 98.8).

AOC₃ (albinismo rojizo)

Esta forma se ha identificado predominantemente en africanos, afroamericanos y nativos de Nueva Guinea. Los pacientes con AOC₃ pueden sintetizar feomelanina, pero no eumelanina. Tienen el cabello rojizo y la piel marrón rojiza al llegar a la edad adulta. El color de la piel es peculiar de esta forma. En la juventud, el color se puede confundir con el que aparece en el AOC₂. La variante patogénica está en el gen de la proteína relacionada con la tirosinasa-1 (*TYRP1*) (localizado en el cromosoma 9p23), cuya función todavía no se conoce bien.

AOC₄

En los pacientes con AOC₄ (mayoritariamente en Japón) con variantes patogénicas en el gen *SLC45A2* (denominado previamente *MATP*), localizado en el cromosoma 5p13.2, se han observado manifestaciones similares al AOC₂ (tanto en la piel como en los ojos).

Albinismo ocular

Los pacientes con albinismo ocular (AO) debutan en los primeros meses de vida con nistagmo, hipopigmentación del iris y el fondo de ojo, hipoplasia de la fóvea y disminución de la agudeza visual. La microscopia electrónica demuestra macromelanosomas característicos en las biopsias cutáneas o en las muestras de la raíz del pelo. La mayoría de los pacientes afectados por albinismo ocular tienen albinismo ocular de tipo 1 (AO₁), un trastorno ligado al cromosoma X causado por variantes patogénicas en el gen *GPR143*. También se ha mencionado una forma rara de AO con sordera neurosensitiva de inicio tardío y una herencia aparentemente autosómica dominante.

Albinismo ocular de tipo 1 (albinismo ocular de tipo cascadas de Nettleship)

El AO₁ es un trastorno ligado al cromosoma X que se caracteriza por nistagmo congénito, disminución de la pigmentación de estructuras oculares y deterioro visual en los varones afectados. Las mujeres heterocigotas pueden debutar con segmentos de pigmentaciones retinianas anómalas. Con poca frecuencia, y dependiendo del patrón de inactivación del cromosoma X, las mujeres heterocigotas también pueden debutar con manifestaciones graves, como nistagmo, hipopigmentación del iris y la fóvea, hipoplasia de la fóvea y disminución de la agudeza visual. En las familias de tez más oscura puede apreciarse una hipopigmentación leve de la piel. El diagnóstico de AO₁ se sospecha en los varones que presentan características del albinismo ocular, pigmentación cutánea normal o levemente reducida y antecedentes familiares sugestivos de una transmisión recesiva ligada al cromosoma X. Se trata de un trastorno no progresivo y los hallazgos oculares suelen mejorar con la edad. En los primeros pacientes afectados en una familia, el análisis genético del gen *GPR143* (Xp22.2) ayuda a confirmar el diagnóstico.

Formas sindrómicas de albinismo generalizado

Síndrome de Hermansky-Pudlak

Este grupo de trastornos autosómicos recesivos se debe a variantes patogénicas de 1 de 9 genes diferentes localizados en diferentes cromosomas, de *HPS1* a *HPS9*. El síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) se sospecha en los pacientes con albinismo y diátesis hemorrágica con enfermedad intestinal inflamatoria (EII) o fibrosis pulmonar. Los estudios moleculares diferencian subtipos de la enfermedad (v. cap. 511).

Los genes HPS son necesarios para la normalidad de la estructura y la función de las organelas derivadas de los lisosomas, como los melanosomas y los cuerpos densos plaquetarios. Los pacientes presentan un AOC tirosinasa positivo de gravedad variable asociado a disfunción plaquetaria (causada por la ausencia de cuerpos densos plaquetarios). En los tejidos se acumula material de tipo ceroide. El SHP es más panéctico. Sin embargo, puede desarrollarse una estrategia de pruebas rentable teniendo en cuenta los ancestros de los pacientes. El SHP es prevalente en dos regiones de Puerto Rico (**tipo 1** en el noroeste y **tipo 3** en la región central, debido a efectos fundadores diferentes). El síndrome cursa con síntomas de albinismo ocular y cutáneo.

Los pacientes pueden desarrollar epistaxis, hemorragias posquirúrgicas o menstruaciones abundantes. El tiempo de hemorragia está prolongado pero el recuento plaquetario es normal. Las complicaciones más graves son la fibrosis pulmonar progresiva en los adultos jóvenes y una enfermedad intestinal inflamatoria parecida a la enfermedad de Crohn en los adolescentes y en los adultos jóvenes. Se han descrito casos de insuficiencia renal y miocardiopatía. En el tipo SHP2 se ha descrito neutropenia. El tratamiento es sintomático.

Síndrome de Chédiak-Higashi

Los pacientes con esta enfermedad autosómica recesiva poco frecuente (v. cap. 156) presentan un AOC de gravedad variable y predisposición a infecciones. Las infecciones bacterianas cutáneas y de las vías respiratorias superiores son frecuentes. En los frotis sanguíneos pueden observarse gránulos lisosómicos gigantes peroxidasa positivo en el interior de los granulocitos. Estos pacientes tienen un número reducido de melanosomas que son anormalmente grandes (macromelanosomas). La tendencia hemorrágica suele ser leve. Cuando el tratamiento es infructuoso, los niños pueden alcanzar una etapa de la enfermedad conocida como **fase acelerada**, que es una complicación más grave y potencialmente mortal de este síndrome, y las manifestaciones sistémicas consisten en fiebre, linfadenopatías, hepatosplenomegalia, citopenia y elevación de la concentración plasmática de ferritina. Los pacientes que sobreviven a la infancia pueden desarrollar atrofia cerebelosa, neuropatía periférica y retraso cognitivo. Las variantes patogénicas en el gen *LYST*, localizado en el cromosoma 1q42.3, son la única causa conocida de este síndrome. El trasplante de células madre hematopoyéticas ofrece una estrategia eficaz para controlar la inmunodeficiencia y las anomalías hematológicas, además de prevenir el desarrollo de la fase acelerada.

Otros trastornos que muestran albinismo generalizado

La hipopigmentación es una característica de otros síndromes, algunos de los cuales cursan con alteraciones de la biogénesis de los lisosomas o de la biología de los melanosomas. Los pacientes con **síndrome de Griscelli** tienen el pelo gris plateado, dilución pigmentaria cutánea y acumulación de melanosomas en el tallo de los cabellos y en el centro de los melanocitos, con discapacidad intelectual o activación de macrófagos con hemofagocitosis en diferentes subtipos. Los pacientes con **síndrome de Vici** padecen una inmunodeficiencia combinada, discapacidad intelectual, agenesia del cuerpo calloso, cataratas, labio leporino y hendidura palatina. Los pacientes con **deficiencia de MAPBPIP** tienen talla baja, infecciones recurrentes y neutropenia.

Albinismo localizado

El albinismo localizado hace referencia a la presencia de áreas localizadas de hipopigmentación de la piel y el cabello, que pueden estar presentes en el momento del nacimiento o desarrollarse a lo largo de la vida. Estos trastornos se deben a la migración anormal de los melanocitos durante el desarrollo embrionario.

Piebaldismo

El piebaldismo es una enfermedad hereditaria autosómica dominante en la que el paciente suele nacer con un mechón de pelo blanco. La piel subyacente está despigmentada y está desprovista de melanocitos. Además, generalmente existen máculas blancas en la cara, el tronco y las extremidades. En los pacientes afectados se ha observado la presencia de variantes patogénicas en los genes *KIT* y *SNAI2*.

Síndrome de Waardenburg

En el síndrome de Waardenburg, un mechón de pelo blanco suele asociarse a la presencia de un desplazamiento lateral de los cantos internos de los ojos, un puente nasal ancho, heterocromía del iris y una sordera neurosensorial. Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante; se han descrito cuatro tipos principales de este síndrome. Los pacientes con síndrome de Waardenburg de tipo 1 (SW1, el tipo más frecuente) cursan con todas las características clínicas mencionadas anteriormente, incluyendo el desplazamiento lateral de los cantos internos de los ojos. La enfermedad está causada por variantes patogénicas (>90%) en el gen *PAX3*. Los pacientes con síndrome de Waardenburg de tipo 2 (SW2) presentan todas las características clínicas del SW1, excepto el desplazamiento lateral de los cantos internos. Genéticamente, se trata de una enfermedad heterogénea causada por variantes patogénicas en varios genes, como *MITF*, *SOX10* y *SNAI2*. Los pacientes con síndrome de Waardenburg de tipo 3 (SW3) manifiestan todos los hallazgos que se observan en el SW1, junto con hipo-

plasia y contracturas de las extremidades superiores. Se debe a variantes patogénicas heterocigotas u homocigotas del gen *PAX3*. El síndrome de Waardenburg de tipo 4 (**SW4**) se asocia a la **enfermedad de Hirschsprung** y es heterogéneo; se han identificado variantes patogénicas en diferentes genes (*EDN3*, *EDNRB* o *SOX10*).

Otras causas de **hipopigmentación localizada** son el vitíligo y la hipomelanosis de Ito (v. cap. 672).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

103.3 Metionina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

El catabolismo normal del aminoácido esencial metionina genera *S*-adenosilmetionina (que actúa como donante de grupos metilo para la metilación de diferentes compuestos en el organismo) y *cisteína*, que se forma a través de una serie de reacciones denominadas en conjunto *transulfuración* (fig. 103.3).

HOMOCISTINURIA (HOMOCISTINEMIA)

Normalmente, la mayor parte de la *homocisteína*, un compuesto intermedio de la degradación de la metionina, se metila de nuevo para originar metionina. Esta reacción de ahorro de metionina está catalizada por la enzima metionina sintetasa, que requiere un metabolito del ácido fólico (5-metiltetrahidrofolato) como donante de grupos metilo y un metabolito de la vitamina B_{12} (metilcobalamina) como cofactor (v. fig. 103.3). En los individuos sanos, la mayor parte de la homocisteína plasmática está unida a proteínas o está en forma de disulfuros. Se han identificado tres formas principales de homocistinemia y homocistinuria.

Homocistinuria debida al déficit de cistationina β -sintetasa (homocistinuria clásica)

Es la alteración congénita más frecuente del metabolismo de la metionina. Aproximadamente el 40% de los pacientes responde al tratamiento con dosis elevadas de vitamina B_6 y suele tener manifestaciones clínicas más leves que los que no responden a este tratamiento. Estos pacientes poseen una cierta actividad enzimática residual.

Los lactantes con homocistinuria clásica son normales en el momento del nacimiento. Las **manifestaciones clínicas** durante la lactancia son

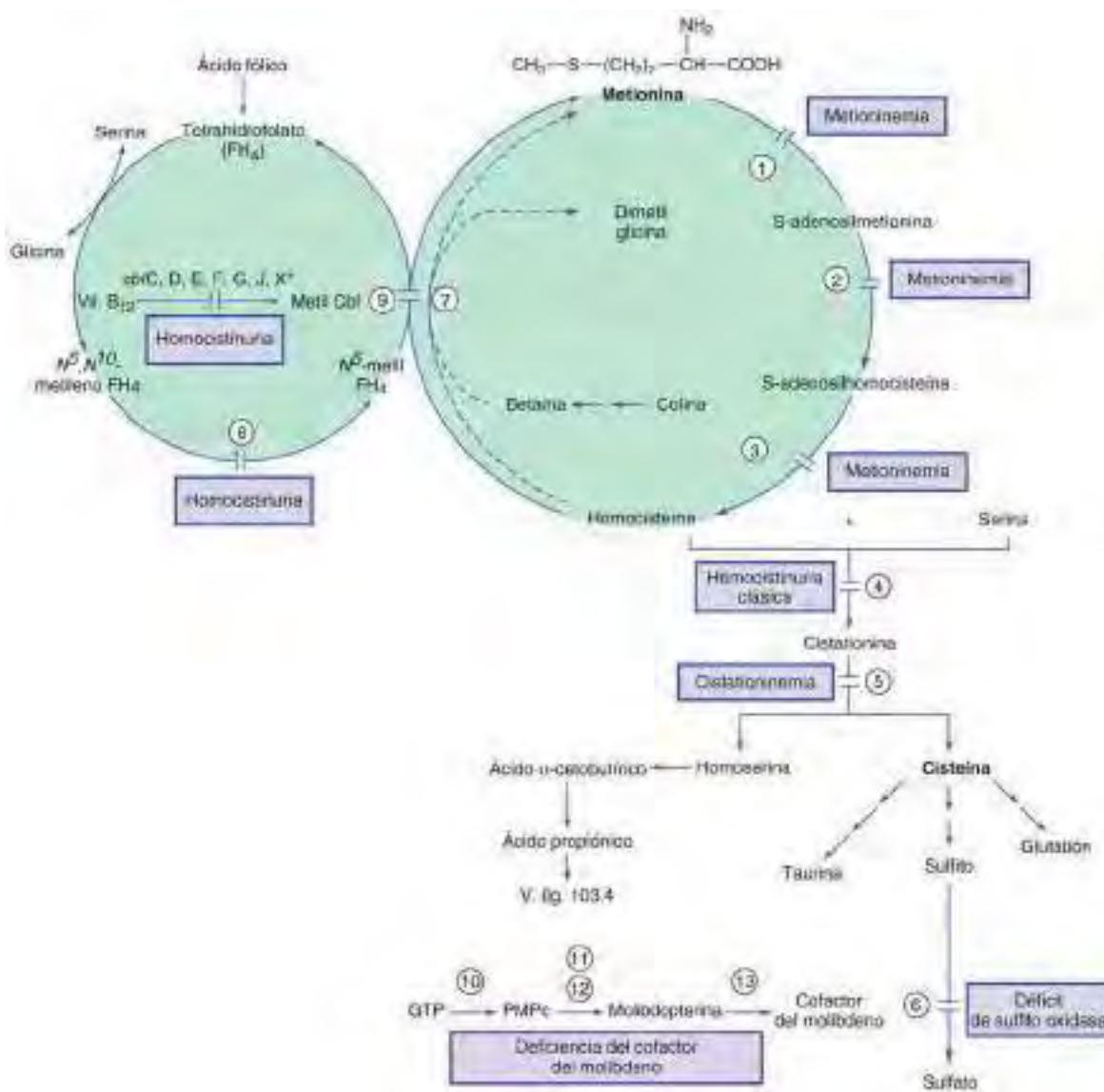


Fig. 103.3 Vías metabólicas de los aminoácidos que contienen azufre. **Enzimas:** (1) metionina adenosiltransferasa (MAT I/III), (2) glicina-N-metiltransferasa, (3) *S*-adenosilhomocisteína hidrolasa, (4) cistationina sintetasa, (5) cistationinasa, (6) sulfato oxidasa, (7) betaína homocisteína metiltransferasa, (8) metilenotetrahidrofolato reduktasa, (9) metionina sintetasa (cblG), (10) proteína 1 para la biosíntesis del cofactor del molibdeno, (11) molibdopteroquina sintetasa, (12) adenililtransferasa y sulfurtransferasa (MOCS3), (13) gefirina. GTP, guanosina trifosfato; PMPc, piranopterina monofosfato cíclico. *Los defectos en *cblC, D, F, J, X* dan lugar a acidemia metilmalónica y homocistinuria.

inespecíficas e incluyen fallo de medro y retraso del desarrollo. Sin un cribado del recién nacido, el diagnóstico puede retrasarse y suele establecerse después del tercer año de vida, cuando se produce la subluxación del cristalino (*ectopia del cristalino*). Esto causa una miopía grave e iridodonesis (temblor del iris). Posteriormente aparecen astigmatismo, glaucoma, estafiloma, cataratas, desprendimiento de retina y atrofia óptica. La discapacidad intelectual progresiva es frecuente. Se han notificado casos con inteligencia normal. En un estudio internacional en el que participaron más de 600 pacientes, los valores del CI oscilaron entre 10 y 135. Los valores de CI más altos se observaron en los pacientes sensibles a la vitamina B₆. En más del 50% de los casos se constató la presencia de alteraciones psiquiátricas y del comportamiento. Las convulsiones están presentes en alrededor del 20% de los pacientes no tratados. Los pacientes con homocistinuria presentan alteraciones esqueléticas que recuerdan a las del síndrome de Marfan (v. cap. 722): generalmente son altos y con extremidades alargadas y aracnodactilia. Es típico encontrar escoliosis, *pectus excavatum* o *carinatum*, *genu valgo*, pie cavo, arco del paladar elevado y apiñamiento de los dientes. A menudo, estos niños tienen una tez blanquecina, ojos azules y un rubor peculiar en la zona malar. La osteoporosis generalizada, especialmente de la columna vertebral, constituye el principal hallazgo radiográfico. Es frecuente la aparición de episodios tromboembólicos que afectan a los vasos tanto pequeños como grandes, en especial a los vasos cerebrales, y suceden a cualquier edad. La atrofia óptica, la parálisis, el *cor pulmonale* y la hipertensión grave (debida a los infartos renales) se encuentran entre las consecuencias graves de la tromboembolia, que está causada probablemente por la elevación de las concentraciones de homocisteína que conducen a una angiogénesis anormal y a la inhibición de la actividad fibrinolítica. El riesgo de tromboembolia aumenta tras las intervenciones quirúrgicas. El neumotórax espontáneo y la pancreatitis aguda son complicaciones raras.

La elevación tanto de metionina como de homocistina (u homocisteína) en los líquidos corporales constituye el **hallazgo analítico** diagnóstico. Se debe estudiar la orina recientemente excretada para detectar la presencia de homocistina, ya que esta sustancia es inestable y puede desaparecer después de un almacenamiento prolongado. La concentración de cisteína es baja o ausente en el plasma. La homocisteína plasmática total es el analito de elección para controlar la homocistinuria clásica. La homocisteína plasmática libre puede normalizarse o mantener normal cuando disminuye la homocisteína plasmática total. El diagnóstico puede establecerse mediante análisis molecular de la cistationina β-sintetasa (CBS) o mediante el análisis de enzimas en cultivos de fibroblastos, linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, o en muestras de biopsia hepática.

El **tratamiento** con dosis elevadas de vitamina B₆ (100-500 mg/24 h) produce una mejoría espectacular en la mayoría de los pacientes que responde a este tratamiento. El grado de respuesta a la vitamina B₆ puede ser diferente en las distintas familias afectadas. Algunos pacientes no responden debido a la depleción de folato; no se debe considerar que un paciente no es sensible al tratamiento con vitamina B₆ hasta que se ha añadido ácido fólico (1-5 mg/24 h) al régimen terapéutico. En los sujetos que no responden a la vitamina B₆ se recomienda la restricción del aporte de metionina, junto con la administración de cisteína. La necesidad de una dieta restrictiva y la duración de esta en los pacientes con la forma sensible a la vitamina B₆ actualmente sigue siendo tema de debate. En algunos casos de esta variante, la adición de betaina evita la necesidad de una dieta restrictiva. La *betaína* (trimetilglicina, 6-9 g/24 h para adultos y 200-250 mg/kg/día en niños) disminuye la concentración de homocisteína en los líquidos corporales al remetilar la homocisteína a metionina (v. fig. 103.3), lo que puede resultar en una mayor elevación de la concentración de metionina plasmática. Este tratamiento consigue una mejoría clínica (evita los episodios vasculares) en pacientes insensibles a la vitamina B₆. Se ha descrito un caso de edema cerebral en un paciente con homocistinuria insensible a vitamina B₆ que no siguió las recomendaciones dietéticas durante el tratamiento con betaina.

Se han notificado más de 100 embarazos en mujeres con la forma clásica de homocistinuria con resultados favorables tanto para la madre como para el niño. La mayoría de los niños nacieron a término y normales. En un número reducido de madres se produjeron episodios tromboembólicos posparto.

El cribado neonatal de la homocistinuria clásica se realiza a nivel mundial y se ha estimado una prevalencia que oscila entre 1/200.000 y 1/350.000 nacidos vivos, aunque puede ser más frecuente en algunas partes del mundo (p. ej., 1/1.800 en Qatar). El tratamiento precoz de los pacientes identificados en el programa de cribado ha producido resultados favorables. La media del CI de los pacientes con la forma que no responde a la vitamina B₆ pero que fueron tratados precozmente en la infancia

estaba en el intervalo normal. La luxación del cristalino pudo evitarse en algunos pacientes.

La homocistinuria clásica se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la cistationina β-sintetasa (CBS) está localizado en el cromosoma 21q22.3. Es factible realizar el diagnóstico prenatal mediante un análisis de ADN o mediante un análisis enzimático en cultivos de células amnióticas. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos para dos alelos diferentes. Los portadores heterocigotos son asintomáticos.

Homocistinuria por defectos en la formación de metilcobalamina

La metilcobalamina es el cofactor de la enzima metionina sintetasa que cataliza la remetilación de homocisteína a metionina. Existen al menos 7 errores distintos en el metabolismo intracelular de la cobalamina que interfieren en la formación de metilcobalamina. (Para comprender mejor el metabolismo de la cobalamina se recomienda revisar la acidemia metilmalónica en el cap. 103.6 y las figs. 103.3 y 103.4). Los 7 defectos se denominan *cblC*, *cblD* (que incluye la variante 1 de la *cblD*), *cblE* (metionina sintetasa reductasa), *cblG* (metionina sintetasa), *cblF*, *cblJ* y *cblX*. Los pacientes con los errores *cblC*, *cblD* (excluyendo los pacientes con la variante 1 o 2 de la *cblD*), *cblE*, *cblJ* y *cblX* tienen, además de homocistinuria, **acidemia metilmalónica**, debido a que la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina está alterada.

Los pacientes con los defectos *cblD* variante 1, *cblE* y *cblG* son incapaces de sintetizar metilcobalamina y desarrollan homocistinuria sin acidemia metilmalónica (v. fig. 103.4). Las manifestaciones clínicas son similares en los pacientes que presentan estos tres defectos. En los primeros pocos meses de vida pueden aparecer síntomas inespecíficos, como vómitos, dificultad para alimentarse, fallo de medro, letargo, hipotonía, convulsiones y retraso del desarrollo. Las formas tardías de estos trastornos pueden presentarse con defectos neurocognitivos, psicosis y neuropatía periférica. Los resultados de las **pruebas analíticas** muestran anemia megaloblástica, hiperhomocisteína, homocistinuria e hipometioninemia. La ausencia de hipermetioninemia permite diferenciar ambos procesos del déficit de cistationina β-sintetasa (v. antes). En algunos pacientes con estos defectos se ha descrito trombosis renal, síndrome urémico hemolítico, hipertensión pulmonar y atrofia del nervio óptico.

El **diagnóstico** se establece mediante pruebas de ADN o mediante estudios complementarios en cultivos de fibroblastos. El diagnóstico prenatal se efectúa mediante estudios en cultivos de células amnióticas. Las deficiencias *cblD* variante 1, *cblE* y *cblG* se heredan con un patrón autosómico recesivo. El gen de la *cblE* es el gen *MTRR*, que codifica la metionina sintetasa reductasa (localizado en el cromosoma 5p15.31). El gen para la *cblG* es el *MTR*, que codifica la metionina sintetasa (localizado en el cromosoma 1q43). La deficiencia de la *cblD* variante 1 se debe a variantes patogénicas que afectan al extremo C-terminal del gen *MMADHC* (localizado en el cromosoma 2q23.2).

El **tratamiento** con vitamina B₁₂ mediante dosis altas de hidroxicobalamina ayuda a mejorar los hallazgos clínicos y bioquímicos. Los resultados varían entre ambas enfermedades y entre hermanos.

Homocistinuria debida al déficit de metilenotetrahidrofolato reductasa (dérbito de MTHFR)

Esta enzima reduce el 5,10-metilenotetrahidrofolato a la forma de 5-metilenotetrahidrofolato que proporciona el grupo metilo necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina (v. fig. 103.3). La intensidad del déficit enzimático y las manifestaciones clínicas varían ampliamente entre las diferentes familias afectadas. Los **hallazgos clínicos** varían desde apnea, crisis convulsivas, microcefalia, coma y muerte hasta retraso del desarrollo, ataxia, alteraciones motoras, neuropatía periférica y manifestaciones psiquiátricas. También se han observado casos de tromboembolia. La exposición al anestésico óxido nitroso (que inhibe la metionina sintetasa) puede resultar en deterioro neurológico y muerte en los pacientes con déficit de metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen homocistinemia moderada y homocistinuria. La concentración de metionina es baja o inferior al límite normal. Este hallazgo ayuda a diferenciar esta enfermedad de la homocistinuria clásica causada por el déficit de cistationina β-sintetasa. El diagnóstico se puede confirmar mediante el análisis molecular del *MTHFR* o mediante el análisis enzimático en cultivos de fibroblastos o leucocitos.

La deficiencia de *MTHFR* debe distinguirse de la **hiperhomocisteína leve** debida a dos polimorfismos comunes en el gen *MTHFR*. Dos polimorfismos «termolábiles» se han estudiado extensamente, c665C > T (p.Ala222Val,

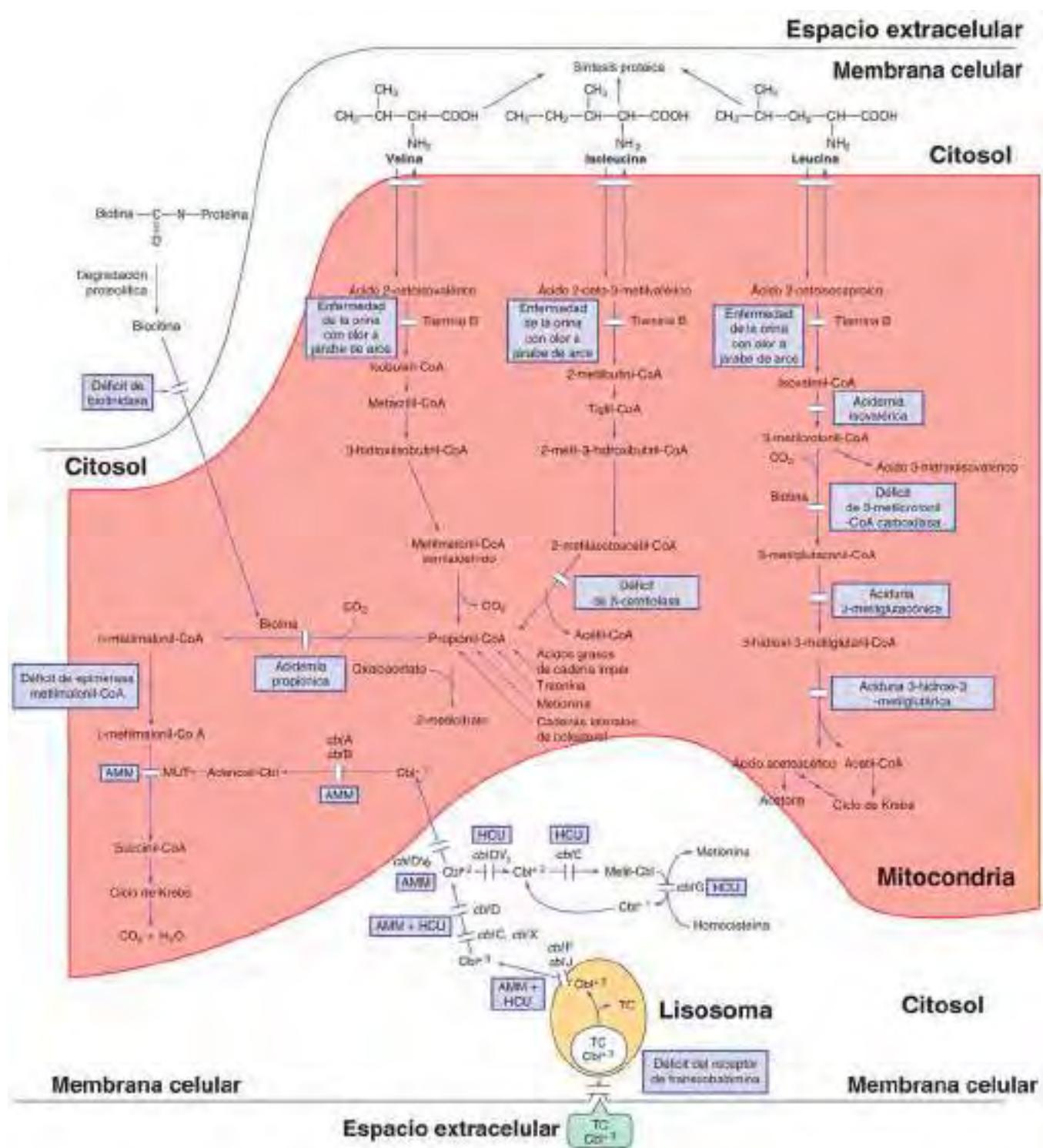


Fig. 103.4 Vías metabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada, biotina y vitamina B₁₂ (cobalamina). Adenosil-Cbl, adenosilcobalamina; AMM, aciduria metilmalónica; Cbl, cobalamina; cbl, defecto en el metabolismo de la cobalamina; cbIDV₁, variante 1 de cbID; cbIDV₂, variante 2 de cbID; HCU, homocistinuria; metil-Cbl, metilcobalamina; MUT, mutasa; OHcbl, hidroxicobalamina; RTC, receptor de transcobalamina; TC, transcobalamina. Consultese el texto para ver el nombre de las enzimas.

llamado antiguamente c.677C > T) y c.1286A > C (llamado antiguamente c.1298A > C). Estos polimorfismos pueden afectar mínimamente a la concentración plasmática total de homocisteína en algunos pacientes y a menudo se han confundido con un déficit de folato en la dieta. Ambos polimorfismos se han estudiado como posibles factores de riesgo para una gran variedad de trastornos médicos, desde defectos congénitos, autismo, enfermedad vascular, ictus, abortos, cáncer y respuesta a la quimioterapia.

Los estudios de población revelaron una prevalencia sorprendentemente alta de homocigosis para estos polimorfismos en la población general: hasta el 10-15% de los individuos de raza blanca norteamericanos y más del 25% en algunos hispanos. Se ha formulado la hipótesis de que el enriquecimiento del flúor con folato puede haber disminuido la potencia de las asociaciones observadas en el pasado. Hasta la fecha, los mejores datos apoyan el papel para el polimorfismo c.665C > T (conocido antiguamente como c.677C > T)

como un factor de riesgo de sufrir defectos del tubo neural. Aunque se dispone de una prueba clínica para la detección del polimorfismo, los metaanálisis recientes no han respaldado la asociación entre el polimorfismo *MTHFR* y el riesgo de tromboembolia venosa o entre la hiperhomocisteína leve y un mayor riesgo de cardiopatía coronaria.

El cuadro se hereda con un patrón autosómico recesivo. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante un análisis del gen *MTHFR*. El diagnóstico prenatal puede lograrse mediante el análisis molecular del *MTHFR* de las variantes patogénicas familiares conocidas o midiendo la actividad enzimática de *MTHFR* en cultivos de células de las vellosidades coriónicas o de amniocitos.

Se ha intentado el **tratamiento** del déficit grave de *MTHFR* con una combinación de ácido fólico, vitamina B_6 , vitamina B_{12} , suplementos de metionina y betaina. De todos ellos, el tratamiento precoz con betaina parece ser el más beneficioso.

HIPERMETIONINEMIA

Hipermetioninemia primaria (congénita)

La elevación de la concentración plasmática de metionina se produce en varias enfermedades congénitas:

Homocistinuria clásica. Véase antes.

Déficit de metionina adeniltransferasa hepática (MAT I/MAT III) (enfermedad de Mudd).

Esta enzima, que posee 2 isoformas, MAT I (tetramérica) y MAT III (dimérica), está codificada por un solo gen (*MAT1A* en el cromosoma 10q22.3) y participa en el primer paso del catabolismo de la metionina (v. fig. 103.3). Otra enzima estructuralmente parecida, la MAT II, es codificada por un gen diferente (*MAT2A* en el cromosoma 2p11.2) y se expresa de modo predominante en tejidos no hepáticos (riñón, cerebro, linfocitos). El déficit de MAT I/MAT III produce hipermetioninemia. En el déficit grave también puede estar elevada la homocisteína plasmática total. La mayoría de estos pacientes son diagnosticados en el periodo neonatal a través de las pruebas de cribado de homocistinuria. La mayor parte de los individuos afectados poseen una actividad enzimática residual y se encuentran asintomáticos a lo largo de la vida a pesar de presentar una hipermetioninemia persistente. Algunos se quejan de un olor inusual de su aliento, probablemente por la acumulación de dimetilsulfuro. Unos pocos pacientes con déficit enzimático completo presentan alteraciones neurológicas relacionadas con desmielinización (discapacidad intelectual, distonía, dispraxia).

Las pruebas de laboratorio revelan la elevación importante de la concentración de metionina plasmática con concentraciones bajas o normales de *S*-adenosilmetionina y concentraciones normales de *S*-adenosilhomocisteína y homocisteína. Estos hallazgos ayudan a diferenciar el déficit de MAT I/MAT III de otras causas de hipermetioninemia.

Todavía no existe una pauta terapéutica aceptada universalmente. Aunque no se emplea un tratamiento específico en la mayoría de los pacientes, debe considerarse un seguimiento a largo plazo para vigilar las anomalías neurológicas y hepáticas. Las dietas pobres en metionina logran una disminución de la metionina plasmática, pero su administración ha sido cuestionada, ya que la disminución de la concentración de metionina plasmática produce una mayor disminución de la *S*-adenosilmetionina corporal. La administración de suplementos de *S*-adenosilmetionina junto a una dieta baja en metionina parece prudente, pero todavía no se dispone de una amplia experiencia clínica. Se han descrito embarazos normales con hijos normales en madres con déficit de MAT I/MAT III (*MAT1A*). El trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo, aunque la variante patogénica p.R264H en el *MAT1A* parece alterar la dimerización proteica y puede dar lugar a una hipermetioninemia leve, incluso en pacientes heterocigotos.

Déficit de glicina N-metiltransferasa. La glicina N-metiltransferasa actúa de intermediaria en el catabolismo de la *S*-adenosilmetionina en *S*-adenosilhomocisteína (v. fig. 103.3). Hasta la fecha se han descrito unos pocos pacientes con déficit de esta enzima. Desde el punto de vista clínico, los pacientes se encontraban asintomáticos y únicamente presentaban una hepatomegalia leve y elevación de la concentración plasmática de transaminasas. Otros hallazgos analíticos fueron la hipermetioninemia y la elevación importante de la concentración plasmática de *S*-adenosilmetionina. Todavía no se ha identificado un tratamiento específico. Parece que la enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de la enzima (*GNMT*) se localiza en el cromosoma 6p21.1.

Déficit de *S*-adenosilhomocisteína hidrolasa (SAHH). El déficit de SAHH (v. fig. 103.3) se ha descrito en pocas ocasiones. La discapacidad intelectual, la hipotonía grave y la disfunción hepática progresiva eran hallazgos clínicos frecuentes. Las pruebas analíticas revelaron elevación de la concentración plasmática de creatinina cinasa, hipoalbuminemia (asociada a

hidropesia fetal en una familia), hipoprotrombinemia y elevación importante de la concentración sérica de *S*-adenosilhomocisteína con elevación moderada de la concentración plasmática de metionina y *S*-adenosilmetionina. Se cree que la elevación importante en la concentración de *S*-adenosilhomocisteína produce inhibición de las metiltransferasas, incluidas las que participan en la síntesis de creatina (v. fig. 103.10) y colina, lo que resulta en sus déficits. La RM cerebral puede poner de relieve un retraso de la mielinización de la sustancia blanca. El diagnóstico puede establecerse mediante un análisis del gen *AHCY* (cromosoma 20q11.22) o mediante análisis bioquímico de hematíes, cultivo de fibroblastos cutáneos o en muestras de biopsia hepática. Se ha usado un tratamiento con una dieta baja en metionina, pero no se ha establecido su eficacia a largo plazo.

Tirosinemia de tipo I. Véase capítulo 103.2.

Déficit de citrina. Véase capítulo 103.12.

Hipermetioninemia adquirida (no congénita)

Se observa hipermetioninemia en niños prematuros y en algunos lactantes a término que reciben dietas con alto contenido proteico, en los que puede representar un retraso en la maduración de la enzima MAT. La disminución de la ingesta proteica suele resolver la alteración. También se observa con frecuencia en pacientes con diversos tipos de hepatopatía.

CISTATIONINEMIA PRIMARIA

(CISTATIONINURIA)

El déficit de cistationasa (cistación γ -liasa) se traduce en cistationinuria masiva y cistationinemia leve o moderada. El déficit de esta enzima se transmite con carácter autosómico recesivo y se estima que su prevalencia afecta a alrededor de 1/14.000 recién nacidos vivos. Se ha mencionado la presencia de una amplia gama de manifestaciones clínicas. La ausencia de un cuadro clínico constante y la existencia de cistationinuria en un determinado número de personas sin hallazgos clínicos indican que el déficit de cistationasa puede carecer de significado clínico. Muchos casos comunicados responden a la administración oral de vitamina B_6 (≥ 100 mg/24 h). Cuando se detecta cistationinuria en un paciente, puede probarse con un tratamiento a base de vitamina B_6 , aunque todavía no se ha establecido su efecto beneficioso. El gen que codifica la cistationasa (*CTH*) se localiza en el cromosoma 1p31.1. El trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo.

La cistationinuria primaria debe distinguirse de la cistationinuria secundaria, la cual puede aparecer en pacientes con déficit de vitamina B_6 y B_{12} , hepatopatía (sobre todo lesión causada por galactosemia), tirotoxicosis, hepatoblastoma, neuroblastoma, ganglioblastoma o defectos en la remetilación de la homocisteína.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

103.4 Cisteína y cistina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La **cisteína** es un aminoácido que contiene azufre y se sintetiza a partir de la metionina (v. fig. 103.3). La oxidación de la cisteína forma cistina, un dímero escasamente soluble. Los trastornos congénitos más frecuentes del metabolismo de la cisteína y la cistina son la cistinuria (v. cap. 562) y la cistinosis (v. cap. 547.3).

DÉFICIT DE SULFITO OXIDASA Y DÉFICIT DE COFACTOR DEL MOLIBDENO

En el último paso del metabolismo de la cisteína, el sulfito se oxida a sulfato mediante la sulfito oxidasa y el sulfato se excreta en la orina (v. fig. 103.3). La sulfito oxidasa está codificada por el *SUOX* (localizado en el cromosoma 12q13.2). Esta enzima requiere un complejo molibdeno-pterina denominado *cofactor del molibdeno*. Este cofactor también es necesario para la función de otras 2 enzimas humanas, la xantina deshidrogenasa (que oxida la xantina y la hipoxantina a ácido úrico) y la aldehído oxidasa (que participa en la oxidación de diversos fármacos y compuestos naturales). En la síntesis del cofactor participan 3 enzimas, codificadas por 3 genes diferentes (*MOCS1*, *MOCS2* y *GPHN*, situados en los cromosomas 6p21.2, 5q11.2 y 14q23.3, respectivamente). El déficit de cualquiera de las 3 enzimas produce un déficit del cofactor con fenotipos idénticos. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes diagnosticados de **déficit de sulfito oxidasa** padecía realmente un

déficit del cofactor de molibdeno. Tanto el déficit de sulfito oxidasa como del cofactor del molibdeno se heredan con carácter autosómico recesivo.

Tanto el déficit de la enzima como el del cofactor producen **manifestaciones clínicas** solapadas. A las pocas semanas del nacimiento aparecen rechazo del alimento, vómitos, reacciones de sobreexceso exageradas, crisis convulsivas graves intratables (tónicas, clónicas, mioclónicas), atrofia cortical con lesiones multiquirústicas subcorticales y retraso importante del desarrollo. El diagnóstico bioquímico debe considerarse en los lactantes que manifiesten convulsiones neonatales y en los recién nacidos con síntomas reminescientes de encefalopatía hipoxica-isquémica. La luxación bilateral del cristalino es un hallazgo frecuente en los pacientes que sobreviven al periodo neonatal. Las convulsiones intratables que se observan en esta enfermedad son en gran parte consecuencia de la dependencia secundaria de la vitamina B₆. La acumulación de sulfitos en los líquidos corporales en esta enfermedad inhibe la enzima *antiquitina*, que es necesaria para la conversión de semialdehído α-aminoadípico a ácido α-aminoadípico; la acumulación resultante de semialdehído α-aminoadípico y su forma cíclica, P6C, produce la inactivación de piridoxal-5-fosfato (forma activa de la vitamina B₆) y, por tanto, la epilepsia dependiente de vitamina B₆ (v. también cap. 103.14).

Los niños afectados excretan en la orina grandes cantidades de sulfito, tirosulfato, S-sulfocisteína, xantina y hipoxantina. Las concentraciones urinaria y sérica de ácido úrico y la urinaria de sulfato están disminuidas. Se debe usar orina fresca con fines diagnósticos y para la determinación cuantitativa de sulfito, ya que la oxidación de sulfito a sulfato a temperatura ambiente puede dar lugar a resultados falsos negativos. En el líquido cefalorraquídeo (LCR), el plasma y la orina se observa una elevación de la concentración de semialdehído α-aminoadípico y su forma cíclica, P6C.

El **diagnóstico** se confirma mediante la determinación de la sulfito oxidasa y del cofactor del molibdeno en fibroblastos y biopsias hepáticas, respectivamente, o mediante estudios de ADN. El diagnóstico prenatal es posible mediante la realización de un análisis de la actividad de la sulfito oxidasa en cultivos de células amnióticas y en muestras de vellosidades coriónicas o mediante estudios de ADN. No se conoce la prevalencia de estas deficiencias en la población general, pero probablemente sea muy baja.

No existe ningún tratamiento eficaz. La administración de dosis elevadas de vitamina B₆ (5-100 mg/kg) logra una mejoría de las convulsiones, pero no parece alterar el pronóstico neurológico devastador. La mayoría de los niños muere durante los 2 primeros años de vida. Los pacientes con déficit del cofactor del molibdeno secundario a variantes patogénicas en el MOCSS1 se han beneficiado de la administración de suplementos con **piranopterina cíclica monofosfato** (PMPc), cuyo uso está estudiándose en un ensayo clínico multicéntrico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

103.5 Triptófano

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

El triptófano es un aminoácido esencial y un precursor del ácido nicotínico (niacina) y la serotonina (fig. 103.5). Los trastornos genéticos del metabolismo de la serotonina, uno de los principales neurotransmisores, se abordan en el cap. 103.11.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

En esta enfermedad autosómica recesiva, denominada según el apellido de la primera familia afectada, existe un defecto en el transporte de los aminoácidos monoamino-monocarboxílicos (aminoácidos neutros), incluido el triptófano, a través de la mucosa intestinal y los túbulos renales. La proteína transportadora de estos aminoácidos (B⁰AT1) está codificada por el gen *SLC6A19*, localizado en el cromosoma 5p15.33. La mayoría de los niños con defecto de Hartnup permanecen asintomáticos. Los pacientes muestran una variabilidad de presentación significativa, relacionada probablemente con factores nutricionales, el entorno y heterogeneidad genética (p. ej., 2 proteínas, TMEM27 y ACE2, que interaccionan con el B⁰AT1). Se cree que la disminución de la absorción intestinal de triptófano junto con el aumento de las pérdidas renales puede disminuir la disponibilidad de triptófano para la síntesis de niacina. El **déficit de triptófano** puede empeorar por la malabsorción, como en la enfermedad celiaca. La **fotosensibilidad cutánea** es la principal manifestación clínica en los casos sintomáticos inusuales. La piel se torna áspera y rojiza después de la exposición moderada al sol y, cuando la exposición es más prolongada, surge un *exantema similar al de la pelagra*. El exantema es pruriginoso y parece un eccema crónico. Estos cambios de la piel se han observado en lactantes muy pequeños, de tan solo 10 días de edad. Algunos pacientes presentan una ataxia intermitente que se manifiesta como desequilibrio y deambulación con una base de sustentación amplia. La ataxia dura unos pocos días y generalmente responde a los suplementos de niacina. El desarrollo cognitivo suele ser normal. Sin embargo, dos pacientes de la familia diagnosticada originalmente de esta enfermedad tenían alteraciones cognitivas. Se ha observado la presencia de manifestaciones psiquiátricas episódicas tales como irritabilidad, inestabilidad emocional, depresión y tendencias suicidas; estos cambios suelen asociarse a los brotes de ataxia. En algunos casos se han observado talla baja y glositis atrófica.

La mayor parte de los niños diagnosticados de enfermedad de Hartnup como consecuencia del programa de cribado neonatal han permanecido asintomáticos. Esto indica que existen otros factores que intervienen en la patogenia de esta enfermedad.

El principal hallazgo analítico es la **aminoaciduria**, que está limitada a los aminoácidos neutros (alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina). La excreción urinaria de prolina, hidroxiprolina y arginina permanece normal. Este hallazgo ayuda a diferenciar la enfermedad de Hartnup de otras causas de aminoaciduria

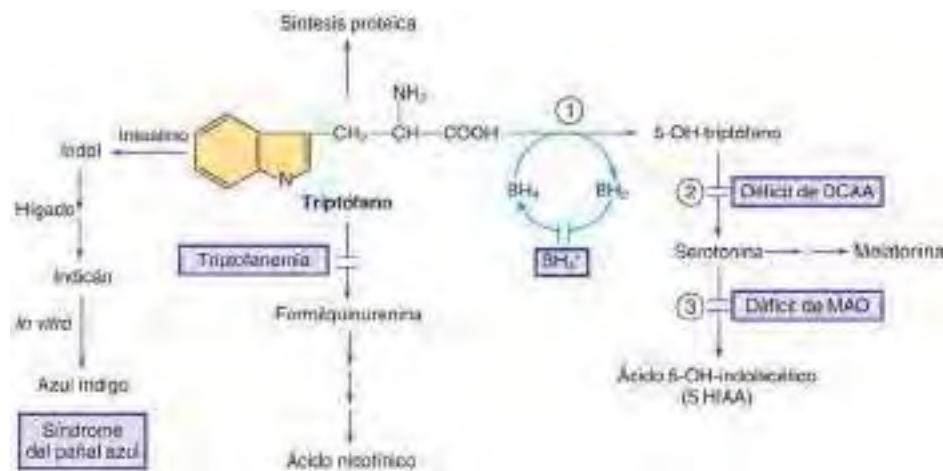


Fig. 103.5 Vías metabólicas del triptófano. BH₄* indica hiperfenilalaninemía debida a déficit de tetrahidrobiopterina (v. fig. 103.1). Enzimas: (1) triptófano hidrolasa, (2) descarboxilasa de l-aminoácidos aromáticos (DCAA), (3) monoamino oxidasa (MAO).

generalizada, como el síndrome de Fanconi. Generalmente, la concentración plasmática de los aminoácidos neutros es normal o levemente disminuida. Este hallazgo aparentemente inesperado refleja los mecanismos compensadores necesarios para mantener el transporte y la utilización normal de los aminoácidos. En algunos pacientes se pueden encontrar grandes cantidades de derivados del indol (especialmente, de indicán) por la descomposición del triptófano no absorbido por las bacterias intestinales.

El **diagnóstico** del trastorno de Hartnup se establece mediante la naturaleza intermitente de los síntomas y los hallazgos característicos en el análisis urinario de los aminoácidos. En caso de necesidad, el diagnóstico puede confirmarse molecularmente mediante el análisis del gen *SLC6A19*.

El **tratamiento** con ácido nicotínico o nicotinamida (50-300 mg/24 h) y una dieta rica en proteínas produce una respuesta favorable en los pacientes con trastorno de Hartnup. Debido a la naturaleza intermitente de las manifestaciones clínicas, la eficacia de estos tratamientos es difícil de evaluar. La prevalencia del trastorno de Hartnup se estima entre 1/20.000 y 1/55.000 nacidos vivos. El pronóstico maternofetal ha sido normal en varias mujeres afectadas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

103.6 Isoleucina, leucina, valina y acidemias orgánicas relacionadas

Oleg A. Shchelochkov, Irini Manoli y Charles P. Venditti

Los primeros pasos de la degradación de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR), isoleucina, leucina y valina son similares (v. fig. 103.4). En condiciones catabólicas, los AACR en el tejido muscular sufren una reacción reversible de transaminación catalizada por la transaminasa de los AACR. Los α -cetoácidos formados por esta reacción sufren entonces una descarboxilación oxidativa mediada por el complejo de la deshidrogenasa de los α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH). El déficit de BCKDH da lugar a la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, mientras que el déficit de enzimas que actúan como mediadoras en pasos más distales provoca la acumulación de ácidos orgánicos específicos de la enzima en la orina, lo que condiciona que los errores congénitos del metabolismo tengan los epónimos **acidemias orgánicas y acidurias orgánicas**. Estas alteraciones causan normalmente una acidosis metabólica, que generalmente aparece en los primeros días de vida. Aunque la mayoría de los hallazgos clínicos son inespecíficos, algunas manifestaciones clínicas proporcionan importantes pistas sobre la naturaleza del déficit enzimático. En la figura 103.6 se muestra la forma de abordar el diagnóstico de estos trastornos en los lactantes con sospecha de acidemia orgánica. El diagnóstico se establece habitualmente mediante la identificación y determinación de los ácidos orgánicos específicos en los líquidos corporales (sangre, orina), la identificación de las variantes patogénicas en un gen concreto y mediante análisis enzimático.

Cos en los líquidos corporales (sangre, orina), la identificación de las variantes patogénicas en un gen concreto y mediante análisis enzimático.

Las acidemias orgánicas no se limitan solo a los errores de las vías catabólicas de los AACR. Entre los trastornos que causan acumulación de otros ácidos orgánicos figuran los derivados de la lisina (v. cap. 103.14), los trastornos del ciclo del γ -glutamil (v. cap. 103.11), los asociados al ácido láctico (v. cap. 105) y las acidemias dicarboxílicas asociadas a una degradación defectuosa de los ácidos grasos (v. cap. 104.1).

ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

La descarboxilación de la leucina, la isoleucina y la valina se lleva a cabo por un sistema enzimático complejo (deshidrogenasa de los α -cetoácidos de cadena ramificada [BCKDH]) que utiliza la tiamina pirofosfato (vitamina B₁) como coenzima. Esta enzima mitocondrial está formada por cuatro subunidades: E_{1α}, E_{1β}, E₂ y E₃. La subunidad E₃ se comparte con otras 2 deshidrogenasas del organismo, la piruvato deshidrogenasa y la α -ceto-glutarato deshidrogenasa. El déficit de cualquiera de estas subunidades causa la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) (v. fig. 103.4), denominada así por el olor dulce a jarabe de arce que desprenden los líquidos corporales, especialmente la orina. Los trastornos clínicos causados por defectos en E_{1α}, E_{1β}, E₂ y E₃ se denominan EOOJA de tipo IA, tipo IB, tipo 2 y tipo 3, respectivamente. Sin embargo, esta clasificación no es muy útil desde el punto de vista clínico, ya que la gravedad de las manifestaciones clínicas no se correlaciona ni se corresponde específicamente con una única subunidad enzimática. Un lactante afectado con un defecto de tipo 1A puede presentar manifestaciones clínicas que oscilan de relativamente leves a muy graves. Una clasificación más útil, basada en los hallazgos clínicos y la respuesta a la administración de tiamina, ha identificado 5 fenotipos de EOOJA.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce clásica

La EOOJA clásica es la que presenta las manifestaciones clínicas **más graves**. La actividad del complejo de la BCKDH en este grupo oscila entre el 0-2% de los controles. Los pacientes con una enfermedad descontrolada o con un control mínimo desarrollan signos de encefalopatía aguda. Los mecanismos subyacentes de esta complicación potencialmente mortal son complejos, pero la leucina y su derivado, el ácido α -cetoisocaproico, parecen ser los factores clave en los que radica la encefalopatía aguda. La elevación de la leucina inhibe competitivamente la captación de otros aminoácidos por el transportador del aminoácido neutro grande (TAANG). La leucina, una vez captada por el tejido cerebral, es metabolizada por la aminotransferasa de los AACR hasta ácido α -cetoisocaproico, lo que conduce a una alteración del metabolismo de neurotransmisores y aminoácidos (glutamato, GABA, glutamina, alanina y aspartato). El ácido α -cetoisocaproico puede inhibir de forma reversible la fosforilación oxidativa y desencadenar acidosis láctica cerebral. En conjunto, estos procesos son nocivos para la función normal de

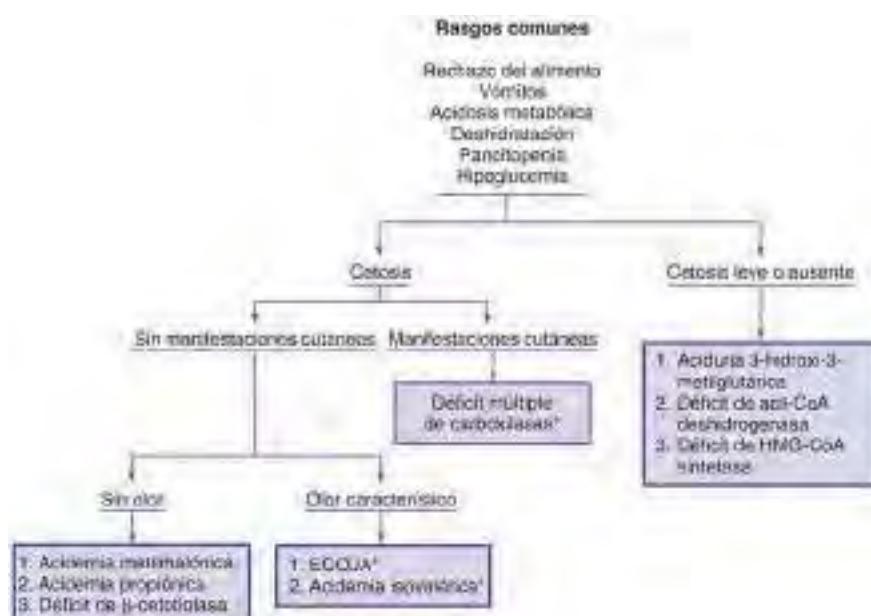


Fig. 103.6 Abordaje clínico de los lactantes con acidemia orgánica. Los asteriscos indican enfermedades en las que los pacientes tienen un olor característico (v. texto y tabla 103.2). EOOJA, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

las neuronas y las células gliales, lo cual se manifiesta clínicamente en forma de encefalopatía y edema cerebral, en un cuadro llamado **leucinosis**. Los lactantes afectados, que parecen estar sanos al nacer, desarrollan trastornos de alimentación y vómitos en los primeros días de vida. Al cabo de unos días presentan letargo y coma. La exploración física revela hipertonicidad y rigidez muscular con opistotónos grave. Los períodos de hipertonicidad alternan con momentos de flacidez, que se manifiestan como movimientos repetitivos de las extremidades («boxeo» y «montar en bicicleta»). Los síntomas neurológicos se confunden generalmente con sepsis generalizada y meningitis. Puede producirse edema cerebral; la mayoría de los lactantes tiene convulsiones y la hipoglucemía es frecuente. A diferencia de la mayoría de los estados hipoglucémicos, la corrección de la glucemia no mejora el cuadro clínico. Aparte de la glucosa sérica, las pruebas analíticas sistemáticas no suelen ser reveladoras, excepto por una cetoacidosis de grado variable. En los pacientes no tratados puede sobrevenir la muerte durante las primeras semanas o meses de vida.

El **diagnóstico** se sospecha a menudo por el peculiar olor a jarabe de arce que se nota en la orina, el sudor y el cerumen. Generalmente, se confirma mediante el análisis de aminoácidos que muestra una notable elevación de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina (un estereoisómero de la isoleucina que normalmente no se encuentra en sangre) y una disminución de la alanina. La cifra de leucina suele ser mayor que la de los otros 3 aminoácidos. La orina contiene concentraciones elevadas de leucina, isoleucina y valina y de sus respectivos cetoácidos. Estos cetoácidos se pueden detectar cualitativamente al añadir a la orina unas gotas del reactivo 2,4-dinitrofenilhidracina (al 0,1% en HCl 0,1 N); en los casos positivos se forma un precipitado amarillo de 2,4-dinitrofenilhidrazona. Las pruebas de neuroimagen durante el estado agudo pueden mostrar la presencia de edema cerebral, que es más prominente en el cerebelo, el tronco del encéfalo dorsal, el pedúnculo cerebral y la cápsula interna. Tras la recuperación del estado agudo y con el paso de los años, en las pruebas de neuroimagen se aprecia hipomielinización y atrofia cerebral.

El **tratamiento** del estado agudo está orientado a la hidratación y la eliminación rápida de los AACR y de sus metabolitos de los tejidos y líquidos del organismo. La captación de la leucina por el cerebro y la acumulación del metabolito distalmente, el ácido α -cetoisocaproico, parecen ser los fenómenos metabólicos claves de la encefalopatía de la EOOJA. Por lo tanto, las estrategias del tratamiento de la EOOJA se centran en disminuir la concentración plasmática de leucina para controlar las manifestaciones agudas y crónicas de la enfermedad.

Como el aclaramiento renal de la leucina es escaso, la hidratación por sí sola no produce una mejoría rápida. La **hemodiálisis** es el tratamiento más eficaz en los lactantes graves y se deben instaurar lo más precozmente posible; al cabo de 24 horas se suele observar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina. Se deben administrar calorías y nutrientes suficientes por vía intravenosa u oral tan pronto como sea posible para corregir el estado catabólico del paciente. El edema cerebral, en caso de existir, puede precisar tratamiento con manitol, diuréticos (p. ej., furosemida) o solución salina hipertónica. Contrariamente a lo que dicta la lógica, también se necesitan suplementos de isoleucina y valina para controlar la concentración plasmática de leucina en los pacientes con EOOJA. La administración prudente de isoleucina y valina compite con la leucina por el TAANG en la barrera hematoencefálica y de este modo disminuye la entrada de leucina al sistema nervioso central (SNC) y ayuda a prevenir y tratar la encefalopatía por leucina.

El tratamiento tras la recuperación del proceso agudo requiere la administración de una dieta con bajo contenido en AACR. En el mercado pueden adquirirse fórmulas sintéticas desprovistas de leucina, isoleucina y valina. Debido a que estos aminoácidos no se pueden sintetizar endógenamente, se deben añadir a la dieta cantidades apropiadas para la edad de AACR en forma de proteínas completas. Con el fin de evitar carencias de aminoácidos esenciales, se debe calibrar cuidadosamente la cantidad administrada mediante la realización de análisis de su concentración plasmática, prestando atención a los valores plasmáticos de isoleucina, leucina y valina. En los lactantes afectados cuya concentración plasmática de isoleucina o de valina resulta muy baja aparece un cuadro clínico que recuerda a la **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 691); la adición de isoleucina o valina a la dieta, respectivamente, acelerará la recuperación del exantema cutáneo. Los pacientes con EOOJA deben seguir la dieta durante toda su vida. El trasplante hepático se ha realizado en algunos casos de EOOJA clásica con resultados prometedores.

El pronóstico a largo plazo de los afectados sigue siendo reservado. En cualquier situación estresante, tal como una infección o una intervención quirúrgica, especialmente en la mitad de la infancia, puede aparecer una cetoacidosis grave, un edema cerebral y la muerte. Los déficits cognitivos y neurológicos de otro tipo constituyen secuelas frecuentes.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce intermedia (leve)

Los niños con EOOJA intermedia manifiestan una enfermedad más leve tras el período neonatal. Las manifestaciones clínicas son insidiosas y se limitan al SNC. Los pacientes tienen discapacidad intelectual leve o moderada, con o sin crisis convulsivas. Presentan el olor típico a jarabe de arce y excretan en la orina pequeñas cantidades de AACR y sus derivados cetoácidos. Las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina están moderadamente aumentadas, mientras que las de lactato y piruvato suelen ser normales. El diagnóstico se suele realizar durante una enfermedad intercurrente, cuando pueden aparecer los signos y síntomas de la EOOJA clásica. La actividad de la deshidrogenasa es del 3-40% de los controles. Dado que los pacientes con EOOJA sensible a la tiamina suelen tener manifestaciones similares a las que se observan en la variante leve, se recomienda probar con tiamina. Es necesario administrar una dieta semejante a la que se aplica en la EOOJA clásica.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce intermitente

En la EOOJA intermitente, los niños aparentemente normales desarrollan vómitos, olor a jarabe de arce, ataxia, letargo y coma durante cualquier situación de estrés o catabólica, tal como una infección o una intervención quirúrgica. Durante estas crisis, las pruebas complementarias no se pueden diferenciar de las observadas en la forma clásica y el niño puede morir. El tratamiento de la crisis aguda de EOOJA intermitente es similar al de la forma clásica. Tras la recuperación, aunque la dieta normal se tolera perfectamente, se recomienda administrar una dieta con bajo contenido en AACR. La actividad de la BCKDH en los pacientes con la forma intermitente es mayor que en la variante clásica y puede alcanzar el 40% de la actividad de control.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce sensible a la tiamina

Algunos niños con formas leves o intermedias de EOOJA tratados con dosis elevadas de tiamina presentan una mejoría espectacular, tanto clínica como bioquímica. Aunque algunos responden al tratamiento con tiamina a dosis de 10 mg/24 h, otros requieren dosis más elevadas, de hasta 100 mg/24 h, durante al menos 3 semanas antes de presentar una respuesta favorable. Estos pacientes también precisan la administración de dietas con bajo contenido en AACR. La actividad enzimática en estos casos puede ser del 40% de la normal.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce debida al déficit de la subunidad E₃ (EOOJA de tipo 3)

Aunque a veces se denomina «enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce de tipo 3», este trastorno muy poco frecuente conduce a anomalías clínicas y bioquímicas que abarcan a una amplia gama de reacciones mitocondriales. La subunidad E₃, dihidrolipoamida deshidrogenasa, es un componente del complejo de la BCKDH, el complejo de la piruvato deshidrogenasa y el complejo de la α -cetoglutarato deshidrogenasa. Las variantes patogénicas en la dihidrolipoamida deshidrogenasa causan acidosis láctica, elevación del piruvato, así como signos y síntomas parecidos a los de la EOOJA intermedia. Después de los 2 meses de edad se observa la aparición de deterioro neurológico progresivo manifestado por hipotonía y retraso del desarrollo. Los movimientos anormales progresan a ataxia o a síndrome de Leigh. La muerte puede ocurrir durante la primera infancia.

Los resultados de las pruebas analíticas incluyen acidosis láctica persistente con concentraciones plasmáticas elevadas de piruvato y alanina. Las concentraciones plasmáticas de los AACR están moderadamente aumentadas. Los pacientes excretan en la orina grandes cantidades de lactato, piruvato, α -glutarato, así como de los 3 cetoácidos de cadena ramificada.

No existe ningún tratamiento eficaz. La restricción en la dieta de los AACR y los tratamientos con dosis elevadas de tiamina, biotina y ácido lipoico han demostrado ser ineficaces.

Genética y prevalencia de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Todas las formas de la EOOJA se heredan con carácter autosómico recesivo. El gen de cada subunidad reside en diferentes cromosomas. El gen de la subunidad E_{1α} (BCKDHA) se localiza en el cromosoma 19q13.1-q13.2, el de la subunidad E_{1β} (BCKDHB) en el cromosoma 6q14.1, el de la subunidad E₂ (DBT) en el cromosoma 1p21.2 y el de la subunidad E₃ (DLD) en el cromosoma 7q31.1. Es difícil establecer correlaciones entre los genotipos y los fenotipos, y suelen ser imprecisas. La excepción es la EOOJA sensible a tiamina, que se debe a variantes patogénicas en el DBT. La mayoría de los afectados son heterocigotos compuestos y heredan 2 alelos patogénos

diferentes. Las variantes patogénicas en el *BCKDHA* (45%) y el *BCKDHB* (35%) representan aproximadamente el 80% de los casos. Las variantes patogénicas en el *DBT* son responsables del 20% de los casos de la EOOJA.

La prevalencia se estima en 1/185.000 nacidos vivos. La forma clásica de la EOOJA es más prevalente en los menonitas del Viejo Orden en EE.UU. y se calcula que la prevalencia es de 1/380 nacidos vivos. Los pacientes afectados de esta población son homocigotos para una variante patogénica determinada (*c.1312T > A*) en el gen *BCKDHA* que codifica a la subunidad $E_{1\alpha}$.

La detección precoz de la EOOJA es posible mediante métodos de cribado neonatal universales. Sin embargo, en la mayoría de los casos, y especialmente en aquellos con la forma clásica de EOOJA, el lactante puede encontrarse muy enfermo cuando se reciben los resultados de la prueba de cribado (v. cap. 102). El diagnóstico prenatal se realiza mediante el análisis enzimático en cultivos de amniocitos, los cultivos de vellosidades coriónicas, el análisis directo de las vellosidades coriónicas y la identificación de las variantes patogénicas conocidas en el gen mutado.

En mujeres con diferentes formas de EOOJA se han dado casos de embarazos satisfactorios. Se desconoce el potencial teratogénico de la leucina durante la gestación. Es importante controlar estrechamente los valores de isoleucina, leucina y valina antes y durante el embarazo con el fin de minimizar el riesgo de descompensación metabólica y para optimizar la nutrición fetal. Las madres afectadas por EOOJA necesitan una monitorización estrecha y un control meticuloso de la nutrición, los electrolitos y los líquidos durante el posparto.

DÉFICIT DE LA DESHIDROGENASA CINASA DE LOS α -CETOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

Un defecto en la regulación de la deshidrogenasa cinasa de los α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH) por la BCKDH cinasa (BCKDK), la enzima responsable de la inactivación del complejo de la BCKDH mediada por la fosforilación, da lugar al fenotipo bioquímico *inverso* de la EOOJA. Las variantes patogénicas en el *BCKDK* disminuyen la regulación negativa por la cinasa, con la consiguiente degradación descontrolada y el agotamiento de isoleucina, leucina y valina en el plasma y el cerebro. Los pacientes con déficit de la BCKDK presentan concentraciones plasmáticas bajas de isoleucina, leucina y valina asociadas a autismo, deterioro intelectual, problemas de la coordinación motora fina y convulsiones.

DÉFICIT DEL TRANSPORTADOR DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

La isoleucina, la leucina y la valina son transportadas a través de la BHE principalmente por el transportador de TAANG LAT1 codificado por el *SLC7A5*. Un defecto en el LAT1 secundario a variantes patogénicas en el *SLC7A5* da lugar a concentraciones bajas de isoleucina, leucina y valina en el cerebro. Los pacientes con este defecto pueden desarrollar síntomas similares a aquellos que tienen déficit de BCKDK, con autismo, microcefalia, retrasos motores groseros y, en algunos casos, convulsiones.

ACIDEMIA ISOVALÉRICA

La acidemia isovalérica (AIV) se debe al déficit de la enzima isovaleril coenzima A (CoA) deshidrogenasa (v. fig. 103.4). La disminución o la pérdida de actividad de la isovaleril-CoA deshidrogenasa provoca un deterioro de la degradación de la leucina. La acumulación de derivados del ácido valérico, isovalerilcarnitina, isovalerilglicina y ácido 3-hidroxiisovalérico puede detectarse en líquidos corporales, lo que permite el diagnóstico bioquímico y la detección selectiva. Clínicamente, la evolución de la AIV es sumamente variable, desde prácticamente asintomática hasta casos graves. La introducción del cribado neonatal y del control proactivo de la AIV cambió su perspectiva y su evolución clínica. Los hermanos mayores de recién nacidos sintomáticos muestran un genotipo y anomalías bioquímicas idénticas, pero sin manifestaciones clínicas, lo que sugiere que la detección presintomática de los pacientes afectados en el cribado neonatal puede mejorar los resultados clínicos.

Los pacientes con AIV grave pueden manifestar vómitos, acidosis grave, hiperamonemia, hipoglucemia, hipocalcemia y supresión de la médula ósea en el periodo infantil, que puede seguirse de letargo, convulsiones y coma, e incluso de muerte si no se instaura el tratamiento adecuado. Los vómitos pueden llegar a ser tan intensos que sugieren una estenosis pilórica. El característico olor a *pies sudados o queso rancio* puede estar presente. Los lactantes que sobreviven a este episodio agudo corren riesgo de desarrollar episodios de descompensación metabólica en etapas posteriores de la vida. En la forma leve sin tratamiento es posible que no aparezcan las manifestaciones clínicas típicas de la AIV grave (vómitos, letargo, acidosis o coma) hasta que el niño tiene unos cuantos meses o años. Los episodios agudos de

descompensación metabólica pueden aparecer durante un estado catabólico, como infecciones, deshidratación, cirugías o una ingesta hiperproteica. Los episodios agudos pueden confundirse con un cuadro de cetoacidosis diabética. Algunos pacientes pueden experimentar episodios agudos y recurrentes de pancreatitis.

Las **pruebas analíticas** durante las crisis agudas revelan cetoacidosis, neutropenia, trombocitopenia y, en ocasiones, pancitopenia. Algunos pacientes pueden presentar hipocalcemia, hipoglucemia e hiperamonemia moderada o grave. El aumento de la concentración plasmática de amoníaco puede sugerir una alteración en el ciclo de la urea (v. cap. 103.12). Sin embargo, en los defectos del ciclo de la urea, el lactante no suele mostrar una cetoacidosis significativa (v. fig. 103.6).

El **diagnóstico** se confirma al poner de manifiesto una notable elevación del ácido isovalérico y de sus metabolitos (isovalerilglicina, ácido 3-hidroxiisovalérico) en los líquidos corporales, especialmente la orina. La isovalerilcarnitina (C5-carnitina) es la principal sustancia en plasma. La C5-carnitina se puede medir en gotas de sangre seca, lo que permite el cribado neonatal universal mediante espectrometría de masas en tandem. El diagnóstico puede confirmarse mediante un análisis molecular del gen *IVD*. En algunos pacientes con resultados contradictorios puede ser necesario medir la actividad de la enzima en cultivos de fibroblastos cutáneos.

El **tratamiento** de la crisis aguda tiene como objetivo hidratar al paciente, corregir el estado catabólico (proporcionando la cantidad adecuada de calorías por vía oral o intravenosa), corregir la acidosis metabólica y facilitar la excreción del ácido isovalérico. La L-carnitina (100 mg/kg/24 h, v.o.) también incrementa la eliminación de ácido isovalérico mediante la generación de isovalerilcarnitina, que se excreta por la orina. Debido a que la isovalerilglicina tiene un aclaramiento renal elevado, algunos centros recomiendan administrar glicina (250 mg/kg/24 h) para aumentar la formación de isovalerilglicina. La restricción transitoria de la ingesta proteica (menos de 24 horas) pueden resultar beneficiosas en algunos casos. En los pacientes con hiperamonemia significativa (amoníaco en sangre $> 200 \mu\text{mol/l}$) se deben usar métodos de eliminación del amoniaco sanguíneo (v. cap. 103.12). La terapia renal sustitutiva puede ser necesaria cuando fracasan las medidas descritas previamente para lograr una mejoría clínica y bioquímica significativa. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con AIV exige la restricción proteica, ajustando la ingesta a la edad (raciones dietéticas de proteínas recomendadas). Los pacientes se benefician de suplementos de carnitina, con o sin glicina. La administración precoz del tratamiento adecuado permite un desarrollo normal del paciente.

El **diagnóstico prenatal** puede lograrse mediante análisis enzimáticos en cultivo de amniocitos o, si se conocen las mutaciones etiológicas, mediante el análisis del gen *IVD*. Se han descrito casos de embarazo con resultados favorables. En EE.UU., así como en otros países, se usan métodos de cribado neonatal universal para detectar la AIV (v. cap. 102). La AIV se debe a variantes patogénicas autosómicas recesivas en el *IVD*. La prevalencia de la AIV se calcula entre 1/62.500 (en regiones de Alemania) y 1/250.000 nacidos vivos (en EE.UU.).

DÉFICIT MÚLTIPLE DE CARBOXILASAS (DEFECTOS DEL CICLO DE LA BIOTINA)

La **biotina** es una vitamina hidrosoluble que actúa como un cofactor para las 4 enzimas carboxilasas en los seres humanos: piruvato carboxilasa, acetil-CoA carboxilasa, propionil-CoA carboxilasa y 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa. Estas 2 últimas participan en las vías catabólicas de la leucina, la isoleucina y la valina (v. fig. 103.4).

La mayor parte de la biotina de la dieta está unida a las proteínas. La biotina libre se genera en el intestino por la acción de las enzimas digestivas, mediante las bacterias intestinales y quizás mediante la biotinidasa. La **biotinidasa**, que se encuentra en el suero y la mayoría de los tejidos del organismo, también es esencial para el reciclaje de la biotina en el organismo al liberarla de las apoenzimas (carboxilasas; v. fig. 103.4). La biotina libre debe formar un enlace peptídico covalente con la apocarboxilasa para formar la enzima activada (holocarboxilasa). Esta unión está catalizada por la holocarboxilasa sintetasa. El déficit de esta actividad enzimática o de la biotinidasa se traduce en un funcionamiento inadecuado de todas las carboxilasas y en acidemias orgánicas.

Déficit de holocarboxilasa sintetasa

Los lactantes con esta enfermedad poco frecuente, que se transmite con carácter autosómico recesivo, desarrollan síntomas en las primeras semanas de vida. Estos síntomas pueden aparecer en un periodo que oscila desde unas pocas horas después del nacimiento hasta los 8 años vida. Clínicamente, los lactantes afectados, que parecen normales poco después de nacer, desarrollan dificultades respiratorias (taquipnea y apnea). También suelen presentar

problemas de alimentación, vómitos e hipotonía. Cuando la enfermedad no se trata, se observa un *exantema eritematoso generalizado con exfoliación y alopecia*, fallo de medro, irritabilidad, crisis convulsivas, letargo e incluso coma. El retraso del desarrollo es frecuente. La inmunodeficiencia se pone de manifiesto como una predisposición a infecciones. La orina puede tener un olor peculiar, que se ha descrito como similar al de la «orina de gato». El exantema, cuando está presente, ayuda a diferenciar esta enfermedad de otras acidemias orgánicas (v. fig. 103.6).

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen acidosis metabólica, cetosis, hiperamonemia y la presencia en los líquidos corporales de diversos ácidos orgánicos (ácido láctico, ácido 3-metilcrotonílico, 3-metilcrotonilglicina, tigliglicina, ácido 3-OH-propiónico, ácido metilcítrico y ácido 3-hidroxii-sovalérico). El **diagnóstico** se confirma identificando a las variantes patogénicas en el gen *HLCS* o mediante el análisis enzimático en linfocitos y cultivos de fibroblastos. La mayor parte de las variantes patogénicas hacen que la enzima tenga un valor de K_m (constante de disociación de Michaelis-Menten) elevado para la biotina; la actividad enzimática se restablece en estos pacientes mediante la administración de dosis altas de biotina. El cribado neonatal puede identificar a los lactantes con déficit de holocarboxilasa sintetasa mediante la detección de una elevación de la C5-OH-carnitina en la espectrometría de masas en tandem. El análisis enzimático de la biotinidasa es normal en estos lactantes.

El **tratamiento** con biotina (10 mg/día, por vía oral) se suele traducir en una mejoría de las manifestaciones clínicas y puede normalizar las alteraciones bioquímicas. El diagnóstico y el tratamiento precoces son cruciales para prevenir la lesión neurológica irreversible. Sin embargo, en algunos casos no se logra la resolución completa ni siquiera con dosis elevadas de biotina (hasta 60 mg/día).

El gen de la holocarboxilasa sintetasa (*HLCS*) se localiza en el cromosoma 21q22.13. El **diagnóstico prenatal** puede lograrse mediante un análisis molecular prenatal de las variantes patogénicas conocidas del *HLCS* o analizando la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas. Las mujeres embarazadas que habían tenido previamente hijos con déficit de holocarboxilasa sintetasa recibieron tratamiento con biotina al final del embarazo. Sus hijos fueron normales al nacer, pero todavía no se conoce con seguridad la eficacia del tratamiento prenatal.

Déficit de biotinidasa

El deterioro de la actividad de la biotinidasa se traduce en un déficit de biotina. Los lactantes afectados pueden desarrollar manifestaciones clínicas semejantes a las observadas en caso de déficit de holocarboxilasa sintetasa. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en este último caso, los síntomas suelen aparecer más tarde, cuando el niño tiene varios meses o años de vida. El retraso en el inicio de los síntomas se debe probablemente a la presencia de biotina libre procedente de la madre o la dieta. Las manifestaciones clínicas se limitan principalmente a la piel y al sistema nervioso central. Pueden observarse dermatitis atópica o seborreica, candidiasis, alopecia, ataxia, crisis convulsivas (generalmente mioclónicas), hipotonía, retraso del desarrollo, atrofia del nervio óptico, sordera neurosensorial e inmunodeficiencia por anomalías de la función de los linfocitos T. Se ha descrito un pequeño número de niños con *dermatitis seborreica intratable y déficit de biotinidasa parcial* (15-30% de actividad) en los que la dermatitis se resolvió con la administración de biotina; por lo demás se trataba de niños asintomáticos. En los programas de cribado se han identificado niños y adultos asintomáticos con este déficit enzimático. En la mayoría de los casos se ha puesto de manifiesto un déficit de biotinidasa parcial. Con la instauración del cribado neonatal universal y la identificación y el tratamiento precoces de los pacientes afectados, es previsible que desaparezca esta enfermedad clínica.

Las **pruebas analíticas** y el patrón de ácidos orgánicos en los líquidos corporales recuerdan a los asociados al déficit de holocarboxilasa sintetasa (v. antes). El **diagnóstico** se puede establecer midiendo la actividad enzimática en suero o identificando al gen mutado. El **tratamiento** con biotina libre (5-20 mg/día) logra una mejoría clínica y bioquímica espectacular. También se recomienda la administración de biotina en los casos de déficit parcial de biotinidasa. Se estima que la prevalencia de esta enfermedad autosómica recesiva es de 1/60.000 nacidos vivos. El gen de la biotinidasa (*BTD*) está localizado en el cromosoma 3p25.1. El **diagnóstico prenatal** es posible mediante la identificación de las variantes patogénicas en el *BTD* o, con menos frecuencia, midiendo la actividad de la enzima en las células amnióticas, aunque en la práctica rara vez se utiliza una estrategia prenatal.

Déficit múltiple de carboxilasas debido a un déficit de biotina adquirido

El déficit adquirido de biotina puede surgir en lactantes que reciben nutrición parenteral total sin biotina añadida, en pacientes que reciben antiepilepticos

de forma prolongada (fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina) y en niños con síndrome de intestino corto o diarrea crónica que están recibiendo fórmulas con bajo contenido en biotina. La ingestión excesiva de huevos crudos también puede causar un déficit de biotina, ya que la proteína avidina de la clara del huevo fija la biotina, disminuyendo su absorción. Los lactantes con déficit de biotina pueden desarrollar dermatitis, alopecia e infecciones cutáneas por *Candida*. Este cuadro suele responder al tratamiento con biotina oral.

DÉFICIT DE 3-METILCROTONIL-CoA CARBOXILASA

Esta enzima es 1 de las 4 carboxilasas que requieren biotina como cofactor (v. fig. 103.4). Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre el déficit aislado de esta enzima y las alteraciones del metabolismo de la biotina (déficit múltiple de carboxilasas) que causan una disminución de la actividad de las 4 carboxilasas (v. antes). La 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (3-MCC) en una enzima heteromérica compuesta por las subunidades α (contiene biotina) y β , codificadas por los genes *MCCC1* y *MCCC2*, respectivamente. El déficit de 3-MCC puede detectarse durante el periodo neonatal identificando una elevación de la 3-hidroxisovalerilcarnitina (C5-OH) en gotas de sangre seca. El cribado neonatal universal mediante espectrometría de masas en tandem ha identificado a un número inesperadamente elevado de lactantes con déficit de 3-MCC, cuya prevalencia oscila entre 1/2.400 y 1/68.000.

Las **manifestaciones clínicas** son muy variables, y oscilan desde adultos completamente asintomáticos (incluyendo a las madres de los lactantes afectados) a niños que debutan con retraso del desarrollo sin episodios de descompensación metabólica, a pacientes con convulsiones hiperamonemia y acidosis metabólica. En el déficit grave de 3-MCC, los lactantes afectados que han presentado una evolución normal desarrollan un episodio agudo de vómitos, hipotonía, letargo y convulsiones tras una infección leve, progresando en algunas ocasiones a complicaciones potencialmente mortales (p. ej., síndrome de Reye, coma). En los pacientes propensos a estos síntomas, el inicio suele situarse entre las 3 semanas y los 3 años de vida. El 85-90% de los lactantes identificados mediante cribado neonatal permanecen aparentemente asintomáticos. No se sabe el motivo de las diferencias en los resultados. Ninguno de los síntomas mencionados hasta ahora pueden atribuirse claramente al grado de déficit enzimático.

Los resultados de las **pruebas analíticas** durante el episodio agudo comprenden acidosis metabólica leve o moderada, cetosis, hipoglucemia, hiperamonemia y concentraciones séricas elevadas de transaminasas hepáticas. En la orina se encuentran grandes cantidades de ácido 3-hidroxisovalérico y 3-metilcrotonilglicina. La excreción urinaria del ácido 3-metilcrotonílico no suele estar aumentada en esta enfermedad debido a que el 3-metilcrotonil-CoA se transforma en ácido 3-hidroxivalérico. El perfil plasmático de acilcarnitina muestra una elevación de la 3-hidroxisovalerilcarnitina (C5-OH). Es frecuente hallar un déficit secundario grave de carnitina. Desde el punto de vista bioquímico, se debe diferenciar el déficit de 3-MCC del déficit múltiple de carboxilasas (v. antes), en la que, aparte del ácido 3-hidroxisovalérico, también están presentes en ácido láctico y los metabolitos del ácido propiónico. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante el análisis molecular o a través de la determinación de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos. Para descartar el déficit de múltiples carboxilasas es preciso documentar las actividades normales de otras carboxilasas.

El **tratamiento** de los episodios agudos es similar al de la acidemia isovalérica (v. antes). La hidratación y las medidas para corregir la hipoglucemia y la acidosis metabólica grave mediante la infusión de bicarbonato sódico y glucosa deben iniciarse con rapidez. El déficit de carnitina secundario, observado hasta en el 50% de los pacientes, puede corregirse mediante suplementos de L-carnitina. En los pacientes sintomáticos, algunos centros recomiendan mantener la ingesta proteica en las raciones dietéticas recomendadas junto a la administración oral de L-carnitina y el control proactivo de situaciones catabólicas. En la mayoría de estos pacientes se espera un crecimiento y un desarrollo normales.

El déficit de 3-MCC se hereda con un carácter autosómico recesivo. El gen de la subunidad α (*MCCC1*) se encuentra en el cromosoma 3q27.1 y el de la subunidad β (*MCCC2*) en el cromosoma 5q13.2. Las variantes patogénicas en cualquiera de estos genes ocasionan un déficit enzimático con características clínicas solapadas.

ACIDURIAS 3-METILGLUTACÓNICAS

Las acidurias 3-metilglutacónicas son un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos caracterizados por una excreción excesiva de ácido 3-metilglutacónico en la orina (tabla 103.2). Otros metabolitos detectados en

Tabla 103.2 Acidurias 3-metilglutacónicas

| GRUPO | TRASTORNO | GEN (CROMOSOMA) | CLASIFICACIÓN PREVIA | MECANISMO DE LA ENFERMEDAD | DESCRIPCIÓN CLÍNICA |
|--|--|-------------------------|----------------------|---|--|
| Aciduria 3-metilglutacónica primaria | Déficit de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa | AUH (9q22.31) | Tipo I | Déficit enzimático en la vía de degradación de la leucina | Dependiendo de la edad, la presentación es variable, desde pacientes más jóvenes asintomáticos a pacientes de más edad con leucoencefalopatía progresiva |
| Aciduria 3-metilglutacónica secundaria | Síndrome de Barth | TAZ (Xq28) | Tipo II | Remodelación defectuosa de fosfolípidos | Herencia ligada al cromosoma X, miocardiopatía, fibroelastosis endocárdica, miopatía proximal, fallo de medro, neutropenia, rasgos dismórficos |
| | Síndrome de Costeff | OPA3 (19q13.32) | Tipo III | Disfunción de la membrana mitocondrial | Atrofia progresiva del nervio óptico, corea, paraparesia espástica, deterioro cognitivo |
| | Síndrome MEGDEL | SERAC1 (6q25.3) | Tipo IV | Remodelación defectuosa de los fosfolípidos | Sordera progresiva, distonía, espasticidad, cambios de los ganglios basales |
| | Trastorno asociado a <i>TMEM70</i> | <i>TMEM70</i> (8q21.11) | Tipo IV | Disfunción de la membrana mitocondrial | Retraso del desarrollo fallo de medro, descompensaciones metabólicas, microcefalia, miocardiopatía, rasgos dismórficos |
| | Aciduria 3-metilglutacónica, sin otra especificación | Desconocido | Tipo IV | Desconocido | Presentación variable |
| Síndrome DCMA | <i>DNAJC19</i> (3q26.33) | | Tipo V | Disfunción de la membrana mitocondrial | Miocardiopatía, ataxia, atrofia del nervio óptico, fallo de medro |

pacientes con aciduria 3-metilglutacónica son el ácido 3-metilglutárico y el ácido 3-hidroxivalérico. La clasificación actual distingue una variante primaria y otra secundaria. La aciduria 3-metilglutacónica **primaria** se debe al déficit de la 3-metilglutaconil-CoA hidratasa mitocondrial (v. fig. 103.4), conocida antiguamente como *aciduria 3-metilglutacónica de tipo I*. La aciduria 3-metilglutacónica **secundaria** puede subdividirse en función del mecanismo subyacente (p. ej., remodelación deficiente de los fosfolípidos frente a disfunción de la membrana mitocondrial) o en la causa molecular conocida. La aciduria 3-metilglutacónica secundaria conocida abarca al síndrome asociado al *TAZ* (**síndrome de Barth**), la aciduria 3-metilglutacónica asociada al *OPA3* (**síndrome de Costeff**), el síndrome asociado al *SERAC1* (**síndrome MEGDEL**), el síndrome asociado al *TMEM70*, y el síndrome asociado al *DNAJC19* (**síndrome DCMA**).

Una aciduria 3-metilglutacónica significativa y persistente con una evaluación molecular negativa para causas genéticas conocidas representa a un grupo heterogéneo llamado aciduria 3-metilglutacónica **sin otras especificaciones** a la espera de su caracterización molecular. La aciduria 3-metilglutacónica primaria y secundaria debe diferenciarse de las elevaciones urinarias leves y transitorias del ácido 3-metilglutacónico observadas en pacientes afectados por otros procesos metabólicos, como trastornos mitocondriales de diversas etiologías.

Aciduria 3-metilglutaconil-CoA hidratasa

Se han descrito dos formas clínicas principales del déficit de la 3-metilglutaconil-CoA hidratasa (v. fig. 103.4). La forma **infantil** puede cursar con hallazgos inespecíficos del neurodesarrollo, como retraso o regresión del habla, movimientos coreoatetoides, atrofia del nervio óptico y retraso psicomotor leve. Durante un estado catabólico puede aparecer acidosis metabólica. En la forma del **adulto**, los individuos afectados pueden permanecer asintomáticos hasta la segunda o tercera décadas de la vida, cuando aparece un cuadro clínico de *leucoencefalopatía lentamente progresiva* con atrofia del nervio óptico, disartria, ataxia, espasticidad y demencia. En la RM cerebral se observan típicamente alteraciones de la sustancia blanca que pueden aparecer varios años antes que los síntomas clínicos. También se ha descrito la existencia de niños y adultos afectados asintomáticos. Los pacientes excretan grandes cantidades de ácido 3-metilglutacónico y cantidades moderadas de ácido 3-hidroxisovalérico y ácido 3-metilglutárico en la orina. El tratamiento con L-carnitina puede ser de

ayuda en algunos pacientes. No se ha determinado la eficacia de una dieta con bajo contenido en leucina. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima hidratasa (*AUH*) se localiza en el cromosoma 9q22.31.

Síndrome de Barth (trastorno asociado al TAZ)

Esta enfermedad ligada al cromosoma X se debe al déficit de *tafazina*, una proteína mitocondrial codificada por el gen *TAZ*. Esta enzima es necesaria para remodelar la cardiolipina inmadura hacia su forma madura. La cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial, es crucial para la integridad de la membrana mitocondrial interna. Las **manifestaciones clínicas** del síndrome de Barth, que generalmente aparecen en el primer año de vida en un lactante varón, incluyen miocardiopatía, hipotonía, retraso del crecimiento, hipoglucemía y neutropenia leve a grave. El comienzo de las manifestaciones clínicas puede ser tan tardío y retrasarse hasta la edad adulta, pero la mayoría de los individuos afectados se vuelven sintomáticos durante la adolescencia. Cuando el paciente sobrevive a la infancia, puede ocurrir una cierta mejoría con la edad. El desarrollo cognoscitivo suele ser normal, aunque es posible un retraso en la función motriz y discapacidades del aprendizaje.

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen un aumento leve o moderado de la excreción urinaria de los ácidos 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico y 2-etilhidrácrico. A diferencia de lo que sucede en la aciduria 3-metilglutacónica primaria (de tipo I), la excreción urinaria de ácido 3-hidroxisovalérico no está aumentada. La actividad de la enzima 3-metilglutaconil-CoA hidratasa es normal. La *neutropenia* es un *hallazgo frecuente*. En algunos casos se observa acidosis láctica, hipoglucemía, hipocolesterolemia, un valor bajo de prealbúmina y una ultraestructura mitocondrial anormal. La cardiolipina total y las subclases de cardiolipina se encuentran muy reducidas en los cultivos de los fibroblastos cutáneos de estos pacientes. El cociente monolisocardiolipina/cardiolipina en los cultivos de fibroblastos puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico en los pacientes con resultados moleculares negativos o contradictorios. Dada la inespecificidad de la presentación, es posible que el cuadro no se diagnostique ni se declare con la frecuencia que debería.

Esta enfermedad se transmite *ligada al cromosoma X* con carácter recesivo. El gen (*TAZ*) se ha localizado en el cromosoma Xq28. Se cree que la modesta aciduria 3-metilglutacónica observada en el síndrome de Barth está relacio-

nada con el defecto de la membrana mitocondrial causante de la pérdida de este ácido orgánico. *No existe ningún tratamiento específico*. Los pacientes con una respuesta insatisfactoria al tratamiento médico de la miocardiopatía pueden beneficiarse de un trasplante cardíaco. Una dosis diaria de ácido acetilsalicílico parece disminuir el riesgo de ictus.

Aciduria 3-metilglutacónica asociada al OPA3 (síndrome de Costeff)

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con síndrome de Costeff consisten en atrofia del nervio óptico de comienzo precoz y posterior aparición de movimientos coreoatetoides, espasticidad, ataxia, disartria y deterioro cognitivo. Los pacientes excretan cantidades moderadas de ácido 3-metilglutacónico y ácido 3-metilglutárico. La actividad de la enzima 3-metilglutaconil-CoA hidratasa es normal. La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enfermedad (*OPA3*) se halla en el cromosoma 19q13.32. Se cree que las variantes patogénicas del *OPA3* provocan una disfunción de la cadena de transporte de los electrones. El tratamiento es sintomático.

Trastornos descritos antiguamente como aciduria 3-metilglutacónica de tipo IV

La aciduria 3-metilglutacónica de tipo IV representa a un grupo de trastornos con una etiología genética diversa. Dos trastornos de este grupo se han vinculado con una etiología molecular específica, mientras en otros cuadros se sigue a la espera de descubrir su defecto molecular subyacente.

El síndrome MEGDEL (aciduria 3-metilglutacónica con sordera (*deafness*), encéfalopatía y un cuadro de tipo Leigh) es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones nocivas en el *SERAC1* en el cromosoma 6q25.3. Los pacientes afectados experimentan sordera progresiva, distonía, espasticidad y lesión de los ganglios basales, de forma parecida a los pacientes con síndrome de Leigh. El tratamiento es sintomático.

El trastorno asociado al *TMEM70* también se hereda con un carácter autosómico recesivo. Las variantes patogénicas en el *TMEM70* dan lugar a una deficiencia del complejo V mitocondrial, aunque se desconoce el mecanismo exacto de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas consisten en retraso del desarrollo, regresión del desarrollo, episodios parecidos al síndrome de Reye, discapacidad intelectual, fallo de medro, miocardiopatía y hallazgos dísmorficos. Los pacientes son propensos a sufrir descompensación metabólica, caracterizada por hiperamonemia (hasta 900 µmol/l) y acidosis láctica, frecuente en el primer año de vida. Los episodios **hiperamonémicos agudos** se tratan con glucosa intravenosa, emulsión de lípidos, fármacos que eliminan el amonio y en ocasiones con hemodiálisis. El tratamiento a largo plazo que se ha descrito consiste en L-carnitina, coenzima Q₁₀ y sustitución con bicarbonato (p. ej., ácido cítrico/citrato sódico). Los pacientes necesitan un intervalo de monitorización ecocardiográfica y electrocardiográfica (ECG) para poder establecer el diagnóstico con celeridad y tratar la miocardiopatía.

Síndrome DCMA (síndrome asociado al *DNAJC19*, aciduria 3-metilglutacónica de tipo V)

El síndrome DCMA (miocardiopatía dilatada con ataxia) es un trastorno autosómico recesivo novedoso identificado en descendientes de las colonias huteritas de Dariusleut canadienses que habitan las grandes llanuras de Norteamérica. Tal y como sugiere la denominación abreviada de este trastorno, los individuos afectados desarrollan miocardiopatía dilatada, intervalo QTc largo y afectación del SNC. Los síntomas neurológicos consisten en discapacidad intelectual, afectación cerebelosa y atrofia óptica. El crecimiento está afectado en todos los pacientes. La restricción del crecimiento intrauterino se observa hasta en el 50% de los pacientes. En los niños es frecuente observar criptorquidia e hipospadias. El análisis de ácidos orgánicos en la orina revela una elevación de los ácidos 3-metilglutacónico y 3-metilglutárico. Las variantes patogénicas en el *DNAJC19* (3q26.33) son la etiología subyacente del síndrome DCMA. El tratamiento es sintomático. Una monitorización mediante ecocardiografía y ECG repetida puede identificar de forma prospectiva a los pacientes que necesitan tratamiento de la miocardiopatía y del intervalo QTc largo.

DÉFICIT DE β-CETOTIOLASA (3-OXOTIOLASA) (DÉFICIT DE ACETOACETIL-CoA TIOLASA [T₂] MITOCONDRIAL)

Esta enzima mitocondrial reversible participa en los pasos finales del catabolismo de la isoleucina y en la cetólisis. En la vía catabólica de la isoleucina, la enzima escinde la 2-metilacetacetyl-CoA a propionil-CoA y acetil-CoA (v. fig. 103.4). En la vía oxidativa de los ácidos grasos, la enzima genera 2 moles

de acetil-CoA a partir de 1 mol de acetacetyl-CoA (fig. 103.7). La misma enzima sintetiza 2-metilacetacetyl-CoA y acetacetyl-CoA en la dirección inversa. El sello distintivo de este trastorno es la **cetoacidosis**, desencadenada a menudo por infecciones, ayuno prolongado y una sobrecarga proteica grande. No se conoce con detalle el mecanismo de la cetosis en este cuadro, ya que en esta deficiencia enzimática cabría esperar un deterioro en la formación de cetonas (fig. 103.7). Se postula que el exceso de acetacetyl-CoA producido por otras fuentes puede usarse como sustrato para la síntesis de 3-hidroxí-3-metilglutaril-CoA en el hígado.

Las **manifestaciones clínicas** son bastante variables y oscilan desde casos leves con un desarrollo normal hasta episodios graves de acidosis que empiezan en el primer año de vida y que provocan un deterioro cognitivo grave. A menos que se identifique en el cribado neonatal, los niños afectados debutan con episodios intermitentes de cetoacidosis sin causa aparente. Estos episodios suelen aparecer tras infecciones intercurrentes y responden típicamente al tratamiento con líquidos y bicarbonato administrados por vía intravenosa. Durante las crisis es posible observar una hiperamonemia leve o moderada. En casos aislados, se ha notificado la presencia de hipoglucemia o hiperglucemias. Entre los episodios, el niño puede estar completamente asintomático y tolera bien una dieta con contenido proteico normal. En la mayoría de los niños el desarrollo cognitivo es normal. Los episodios pueden ser diagnosticados erróneamente como una intoxicación por salicilatos debido a la similitud de los hallazgos clínicos y la interferencia de las concentraciones elevadas en sangre de acetacetylato con el análisis colorítmico de salicilatos.

Las **pruebas analíticas** durante la crisis aguda revelan cetoacidosis e hiperamonemia. La detección de cetonas en la orina y la hiperglucemias puede interpretarse como una cetoacidosis diabética y es preciso mantener un índice de sospecha elevado para identificar este trastorno metabólico. El análisis de ácidos orgánicos en la orina puede aportar pistas para establecer un diagnóstico correcto. La orina contiene grandes cantidades de 2-metilacetacetylato y de su producto de descarboxilación, butanona, 2-metil-3-hidroxibutirato y tiglicicina. Unas concentraciones más bajas de estos metabolitos urinarios pueden verse cuando los pacientes están estables. También puede haber una hiperglucemias leve. El perfil plasmático de acilcarnitina muestra elevaciones de las carnitinas C5:1 y C5-OH, aunque estos metabolitos pueden normalizarse entre los episodios catabólicos. Las elevaciones mínimas de las carnitinas C5:1 y C5-OH pueden dar lugar a resultados falsos negativos en el cribado neonatal de los lactantes afectados que se encontraban clínicamente bien en el momento de obtener la muestra de sangre. Se deben diferenciar los hallazgos clínicos y bioquímicos de los observados en las acidemias propiónica y metilmalónica (v. más adelante).

El **tratamiento** de los episodios agudos consiste en hidratación. Una acidosis metabólica recalcitrante puede ser lo suficientemente grave como para precisar la perfusión de bicarbonato. Una solución de glucosa al 10% con los electrolitos apropiados se usa para suprimir el catabolismo proteico, la lipólisis y la cetogénesis. Se recomienda la restricción de la ingestión de proteínas en la dieta hasta las necesidades fisiológicas apropiadas para la edad como tratamiento a largo plazo. También se recomienda la administración oral de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h) para prevenir el posible déficit de carnitina secundario. El pronóstico a largo plazo para alcanzar una vida normal parece muy favorable. Se han comunicado embarazos y partos normales.

El déficit de β-cetiolasa es hereditario y se transmite con carácter autosómico recesivo y puede ser más prevalente de lo que se ha apreciado hasta este momento. El gen (*ACAT1*) de esta enzima se localiza en el cromosoma 11q22.3. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis molecular del gen *ACAT1* o mediante análisis enzimático de leucocitos o cultivos de fibroblastos.

DÉFICIT DE ACETOACETIL-CoA TIOLASA CITOSÓLICA

Esta enzima cataliza la síntesis citosólica de acetacetyl-CoA a partir de dos moles de acetil-CoA (v. fig. 103.7). La acetacetyl-CoA citosólica es el precursor de la síntesis hepática del colesterol. La acetacetyl-CoA tiolasa debe diferenciarse de la tiolasa mitocondrial (v. anteriormente y fig. 103.4). Las manifestaciones clínicas en los pacientes con este déficit enzimático tan poco frecuente están completamente caracterizadas. Los pacientes pueden desarrollar un retraso grave y progresivo del desarrollo, hipotonía y movimientos coreoatetoides en los primeros meses de vida. Las pruebas analíticas son inespecíficas; se pueden apreciar concentraciones elevadas de lactato, piruvato, acetacetylato y 3-hidroxibutirato en sangre y orina. Un paciente presentaba concentraciones normales de acetacetylato y 3-hidroxibutirato. El diagnóstico puede facilitarse al demostrar el déficit de la actividad de la tiolasa citosólica en una biopsia hepática o cultivos de fibroblastos, o por el

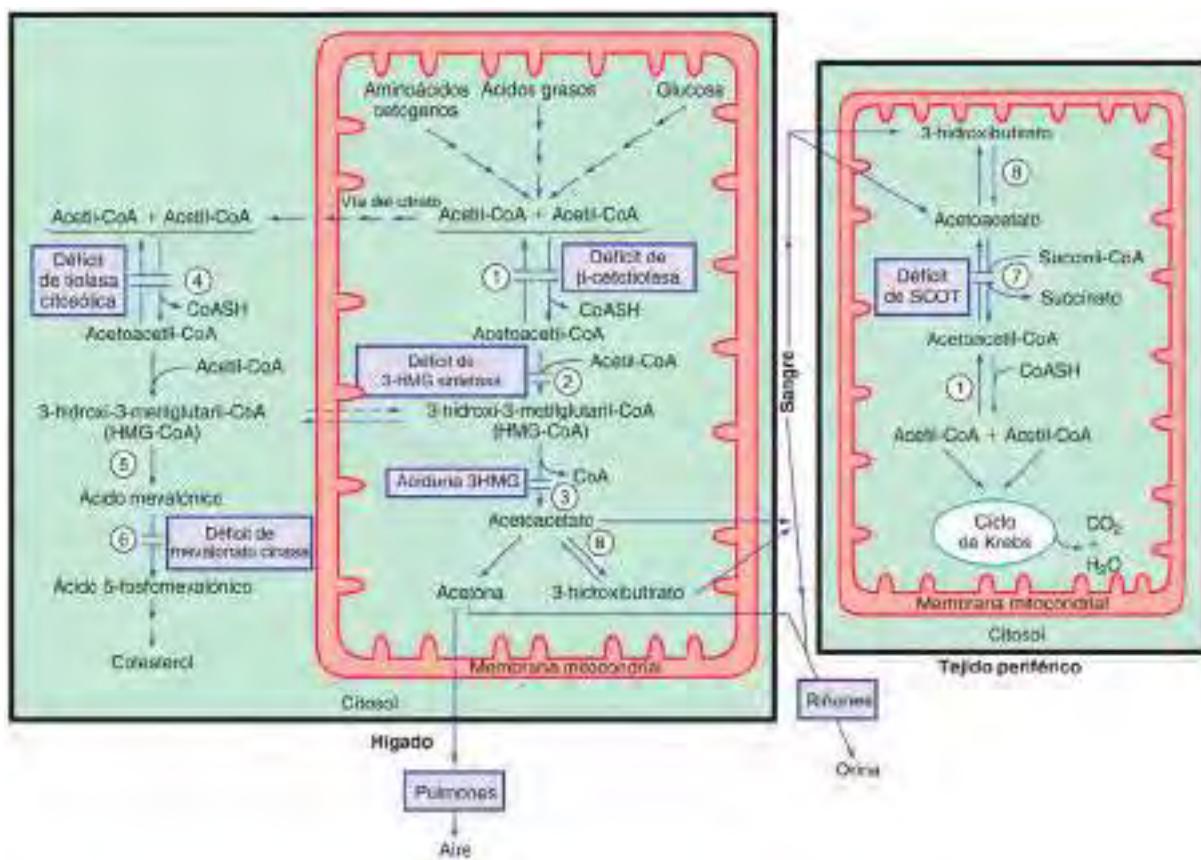


Fig. 103.7 Síntesis (hígado) y metabolismo (tejidos periféricos) de los cuerpos cetónicos y el colesterol. Enzimas: (1) acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial, (2) HMG-CoA sintetasa, (3) HMG-CoA liasa, (4) acetoacetyl-CoA tiolasa citósica, (5) HMG-CoA reductasa, (6) mevalónico cinasa, (7) succinil-CoA:3-cetoácido CoA transferasa (SCOT), (8) 3-hidroxibutirato deshidrogenasa.

análisis del ADN. No se ha descrito ningún tratamiento eficaz, aunque una dieta pobre en grasas ayudó a disminuir la cetosis en un paciente.

DÉFICIT DE 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL-CoA SINTETASA MITOCONDRIAL

Esta enzima cataliza la síntesis de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-CoA a partir de acetoacetil-CoA y acetil-CoA en la mitocondria. Este paso es de crucial importancia en la síntesis de los cuerpos cetónicos en el hígado (v. fig. 103.7). Se han descrito unos pocos pacientes con este déficit. El síndrome clínico principal es una hipoglucemia hipocetótica desencadenada por estrés fisiológico, como infecciones o ayuno. La edad en el momento de presentación oscila entre la lactancia y los 6 años. Los niños suelen estar asintomáticos antes de los episodios y pueden mantenerse estables con un tratamiento apropiado después de la recuperación (excepto por una leve hepatomegalia con infiltración grasa). Los episodios futuros pueden prevenirse evitando el ayuno prolongado durante las enfermedades intercurrentes subsiguientes. La hepatomegalia fue un hallazgo físico observado en estos pacientes. Las **pruebas analíticas** consisten en hipoglucemia, acidosis con cetosis leve o sin cetosis, elevación de las pruebas de función hepática y aciduria dicarboxílica masiva. Los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden confundirse con los observados en pacientes con defectos en el metabolismo de los ácidos grasos (v. cap. 104.1). A diferencia de esta última enfermedad, en los pacientes con déficit de HMG-CoA sintetasa, las concentraciones sanguíneas de conjugados de acilcarnitina son negativas para los hallazgos de acilcarnitina característicos de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. El tratamiento del déficit de carnitina secundario mediante suplementos de L-carnitina puede elevar la concentración plasmática de acetilcarnitina (C2-carnitina), reflejando probablemente la acumulación intracelular de acetil-CoA. Un estudio de ayuno controlado puede producir las alteraciones bioquímicas y clínicas.

El **tratamiento** consiste en aportar las calorías adecuadas y evitar los períodos de ayuno prolongados. No se necesita restringir la ingestión de proteínas en la dieta.

Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima (*HMGCS2*) está localizado en el cromosoma 1p12. Se debe considerar esta enfermedad en cualquier niño con hipoglucemia hipocetótica en ayunas y quizás sea más frecuente de lo que se creía hasta ahora.

DÉFICIT DE 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL-CoA LIASA (ACIDURIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTÁRICA)

La 3-HMG-CoA liasa (v. fig. 103.4) cataliza la conversión de la 3-HMG-CoA en acetoacetato y es una enzima que limita la cetogénesis (v. fig. 103.7). La deficiencia de esta enzima es un trastorno raro que se observa con una frecuencia creciente en Arabia Saudí, la península ibérica y en Brasil en pacientes con ancestros portugueses. Clínicamente, alrededor del 30% de los pacientes desarrolla síntomas en los primeros días de vida y más del 60% de los pacientes se vuelven sintomáticos entre los 3 y los 11 meses de edad. En contadas ocasiones, los pacientes se mantienen asintomáticos hasta la adolescencia. Al haber añadido la deficiencia de la 3-HMG-CoA liasa al cribado neonatal usando C5-OH-carnitina, muchos lactantes se identifican antes de desarrollar síntomas en el periodo neonatal. Al igual que sucede en el déficit de 3-HMG-CoA sintetasa, los pacientes afectados por una deficiencia de la 3-HMG-CoA liasa pueden manifestar hipoglucemia hipocetótica. Los episodios de vómitos, hipoglucemia grave, hipotonía, acidosis con cetosis leve o sin ella y deshidratación conducen rápidamente a letargo, ataxia y coma. Estos episodios aparecen a menudo durante un estado catabólico, tal como el ayuno prolongado o una infección intercurrente. La hepatomegalia es frecuente. Estas manifestaciones pueden confundirse con el síndrome de Reye o con defectos de la oxidación de los ácidos grasos, como el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media. Las complicaciones a largo plazo pueden consistir en miocardiopatía dilatada, esteatosis hepática y pancreatitis. Generalmente, el desarrollo es normal, aunque en los pacientes con episodios prolongados de hipoglucemia se observa después discapacidad intelectual y crisis convulsivas con alteraciones de la sustancia blanca en la RM.

Los resultados de las **pruebas analíticas** comprenden hipoglucemia, hiperamonemia moderada o grave y acidosis. La cetosis es leve o nula (v. fig. 103.7). La excreción urinaria de ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico y otros metabolitos intermedios del catabolismo de la leucina (ácidos 3-metilglutárico, 3-metilglutacónico y 3-hidroxiisovalérico) está muy aumentada, lo que confiere a la orina un *olor a orina de gato*. Los ácidos glutárico y dicarboxílico también se encuentran elevados en la orina durante las crisis agudas. El déficit de carnitina secundario es frecuente. El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo. El déficit de 3-HMG-CoA liasa está codificado por el gen *HMGCL*. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis molecular del *HMGCL* o mediante un análisis enzimático en cultivos de fibroblastos, leucocitos o muestras hepáticas. El diagnóstico prenatal es posible mediante análisis molecular del ADN si se conocen las variantes patogénicas familiares o mediante análisis de enzimas en cultivos de amniocitos y biopsias de vellosidades corionómicas.

El **tratamiento** de los episodios agudos incluye hidratación, perfusión de glucosa para controlar la hipoglucemia, aportación de la cantidad adecuada de calorías y administración de bicarbonato para corregir la acidosis. La hiperamonemia se debe tratar precozmente (v. cap. 103.12). En pacientes con hiperamonemia recalcitrante puede necesitarse un tratamiento renal sustitutivo. Se recomienda reducir la ingestión de proteínas y grasa para el tratamiento a largo plazo. La administración oral de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h) previene el déficit secundario de carnitina. Se debe evitar el ayuno prolongado.

DÉFICIT DE SUCCINIL-CoA:3-OXOÁCIDO-CoA TRANSFERASA

El déficit de succinil-CoA:3-oxoácido-CoA transferasa (SCOT) y de β -cetoliolasa se conoce en conjunto como **trastornos de la utilización de las cetonas**. La SCOT participa en la conversión de los cuerpos cetónicos (acetooacetato y 3-hidroxibutirato) generados en las mitocondrias hepáticas en los tejidos periféricos a *acetoacetil-CoA* en *tejidos no hepáticos* (v. fig. 103.7). El déficit de esta enzima se traduce en una acumulación de cuerpos cetónicos, cetoacidosis, aumento de la utilización de glucosa e hipoglucemia. Durante el ayuno, los pacientes muestran una elevación proporcional de ácidos grasos libres en el plasma. Hasta la fecha solo se ha notificado más de 30 pacientes con déficit de SCOT. Es posible que el cuadro no sea raro, ya que muchos casos pueden ser leves o no diagnosticarse. El déficit de SCOT puede diferenciarse del déficit de β -cetoliolasa por la ausencia de 2-metilacetooacetato, 2-metil-3-hidroxibutirato y tigliglicina, característico del último trastorno. El perfil de acilcarnitina en plasma no suele mostrar anomalías específicas.

Una presentación clínica frecuente consiste en un episodio agudo de cetoacidosis grave, sin causa aparente, en un lactante que había tenido hasta ese momento un crecimiento y desarrollo normales. Aproximadamente la mitad de los pacientes se vuelven sintomáticos en la primera semana de vida y prácticamente todos desarrollan síntomas antes de los 2 años. El episodio agudo está desencadenado generalmente por un estado catabólico debido a infecciones o un ayuno prolongado. El episodio cetoacidótico puede resultar mortal sin tratamiento. Entre las crisis puede persistir una cetosis subclínica crónica. El desarrollo suele ser normal, aunque los episodios graves y recurrentes de cetoacidosis e hipoglucemia pueden predisponer a los pacientes al desarrollo de deterioro neurocognitivo.

Las **pruebas analíticas** durante el episodio agudo son inespecíficas e incluyen acidosis metabólica y cetonuria con concentraciones elevadas de acetooacetato 3-hidroxibutirato en sangre y orina. Ni en la sangre ni en la orina se detectan otros ácidos orgánicos. La glucemia suele ser normal, aunque en algunos recién nacidos afectados con cetoacidosis grave se describió la existencia de hipoglucemia. Los aminoácidos plasmáticos y el perfil de acilcarnitina en plasma suelen ser normales. El déficit grave de SCOT puede acompañarse de cetosis, incluso cuando los pacientes están clínicamente estables. Este cuadro debe considerarse en cualquier lactante con brotes inexplicados de cetoacidosis. El **diagnóstico** puede establecerse mediante análisis molecular del *OXCT1* o mediante la demostración del déficit de la actividad de la enzima en cultivo de fibroblastos. El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo.

El **tratamiento** de los episodios agudos se basa en la rehidratación mediante soluciones con glucosa, la corrección de la acidosis y la administración de una dieta con un contenido adecuado de calorías. El tratamiento a largo plazo debe constar de una dieta con alto contenido en hidratos de carbono y evitar un ayuno prolongado, así como en la administración de glucosa antes de que se produzcan estados catabólicos o durante su establecimiento.

DÉFICIT DE MEVALONATO CINASA

El ácido mevalónico, un metabolito intermedio de la síntesis del colesterol, se convierte en ácido 5-fosfomevalónico por la acción de la enzima mevalonato cinasa (MVK) (v. fig. 103.7). Basándose en las manifestaciones clínicas y el grado del déficit enzimático se han identificado 2 cuadros: la aciduria mevalónica y el síndrome de hiperinmunoglobulinemia D. Ambos trastornos se acompañan de fiebre recurrente, síntomas gastrointestinales, manifestaciones mucocutáneas y linfadenopatía. Los pacientes con aciduria mevalónica también muestran retraso del crecimiento y afectación del sistema nervioso. En la práctica, los dos trastornos representan los dos extremos del espectro.

Aciduria mevalónica

Las manifestaciones clínicas consisten en fallo de medro, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, hipotonía, ataxia, miopatía, hepatosplenomegalia, cataratas y dismorphia facial (dolicocefalia, protuberancia frontal, pabellones auriculares caídos, inclinación descendente de los ojos y pestanas largas). La mayoría de los pacientes experimentan crisis recurrentes caracterizadas por fiebre, vómitos, diarrea, hepatosplenomegalia, artralgias, edema, linfadenopatía y exantema morbiliforme. Estos episodios duran típicamente 2-7 días y recurren hasta 25 veces al año. Durante estas crisis el paciente puede morir.

Las **pruebas analíticas** deparan una elevación notable del ácido mevalónico en la orina, cuya concentración puede oscilar entre 500-56.000 mmol/mol de creatinina (normal <0,3 mmol/mol de creatinina). La concentración plasmática de ácido mevalónico también está aumentada (hasta 540 μ mol/l; normal <0,04 μ mol/l). La concentración de ácido mevalónico tiende a correlacionarse con la gravedad de la enfermedad y aumenta durante las crisis. La cifra sérica de colesterol es normal o ligeramente baja. La concentración en suero de creatina cinasa puede estar muy aumentada. Los marcadores inflamatorios están elevados durante las crisis. La RM cerebral puede revelar una atrofia progresiva del cerebro.

El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis de ADN o mediante análisis de la actividad de la MVK en linfocitos y cultivos de fibroblastos. La actividad enzimática en esta forma de la enfermedad se encuentra por debajo del nivel de detección. El **tratamiento** con dosis elevadas de prednisona es de utilidad en las crisis agudas, pero debido a sus efectos secundarios, no suelen administrarse sistemáticamente a largo plazo. El *etanercept* (inhibidor del factor de necrosis tumoral) y la *anakinra* (antagonista del receptor de la interleucina-1) han demostrado efectos beneficiosos logrando mejorías clínicas. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El **diagnóstico prenatal** es posible mediante la identificación de las variantes patogénicas en el *MVK*, mediante la determinación del ácido mevalónico en el líquido amniótico o por el análisis de la actividad de la enzima en cultivos de amniocitos o muestras de vellosidades corionómicas. El gen de la enzima (*MVK*) se encuentra en el cromosoma 12q24.11.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y de fiebre periódica)

Algunas variantes patogénicas del gen de la mevalónico cinasa (*MVK*) producen deficiencias más leves de la enzima y dan lugar al cuadro clínico de fiebre periódica con hiperinmunoglobulinemia D. Estos pacientes sufren brotes periódicos de fiebre asociada a dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgias, artritis, hepatosplenomegalia, linfadenopatías y exantema morbiliforme (incluso petequias y púrpura) que suelen comenzar antes del primer año de vida. Las crisis pueden desencadenarse tras vacunaciones, traumatismos menores o estrés y pueden aparecer cada 1-2 meses y duran 2-7 días. Los pacientes se encuentran asintomáticos entre las crisis agudas. Las pruebas analíticas diagnósticas revelan la elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina D (IgD). La IgA también se encuentra elevada en el 80% de los pacientes. Durante las crisis agudas puede observarse leucocitosis, elevación de la proteína C reactiva y aciduria mevalónica leve. La elevación de la concentración sérica de IgD ayuda a diferenciar esta enfermedad de la fiebre mediterránea familiar. Véanse las recomendaciones para el tratamiento en el capítulo 188.

ACIDEMIA PROPIÓNICA (DÉFICIT DE PROPIONIL-CoA CARBOXILASA)

El ácido propiónico es un metabolito intermedio de la isoleucina, valina, treonina, metionina, ácidos grasos de cadena impar y de las cadenas laterales del colesterol. Normalmente, el ácido propiónico en la forma de propionil-CoA sufre carboxilación a D-metilmalonil-CoA, catalizada por la enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilasa. Esta enzima necesita a la biotina como cofactor; así pues, los trastornos en el metabolismo de la biotina,

entre otros hallazgos, pueden provocar la elevación de los metabolitos del ácido propiónico (v. fig. 103.4). La propionil-CoA carboxilasa es una enzima multimérica compuesta de dos subunidades diferentes, α y β , codificadas por dos genes, *PCCA* y *PCCB*, respectivamente. Las variantes patogénicas de la propionil-CoA carboxilasa dan lugar a un trastorno conocido como acidemia propiónica.

Los **hallazgos clínicos** de la acidemia propiónica son inespecíficos solamente para este trastorno. En la forma grave de la enfermedad, los pacientes presentan síntomas en los primeros días de vida. La dificultad para alimentarse, los vómitos, la hipotonía, el letargo, la deshidratación, un cuadro seudoséptico y los signos clínicos de cetoacidosis grave progresan rápidamente hacia el coma y la muerte. Las crisis ocurren aproximadamente en el 30% de los lactantes afectados. Cuando sobreviven a la primera crisis, pueden surgir episodios similares de descompensación metabólica durante una infección intercurrente, traumatismos, cirugías, ayuno prolongado, estreñimiento intenso o tras la ingestión de una dieta con alto contenido proteico. La incapacidad intelectual moderada o grave y las manifestaciones neurológicas indicativas de disfunción extrapiramidal (distorción, coreoatetosis, temblor) y piramidal (paraplejia) son secuelas frecuentes en los supervivientes de más edad. Las técnicas de neuroimagen demuestran que estos trastornos, que a menudo ocurren tras un episodio de descompensación metabólica, se deben a la destrucción de los ganglios basales, especialmente el globo pálido. Este fenómeno se conoce en las publicaciones médicas como **accidente cerebrovascular (ictus) metabólico**. Esta es la causa principal de las secuelas neurológicas observadas en los niños afectados supervivientes. Las complicaciones a largo plazo consisten en fallo de medro, atrofia del nervio óptico, pancreatitis, miocardiopatía y osteopenia.

En las formas *más leves*, los episodios de descompensación metabólica son menos frecuentes, pero estos niños siguen corriendo riesgo de discapacidad intelectual, convulsiones, intervalo QTc largo y miocardiopatía grave. El cribado neonatal universal puede identificar a la acidemia propiónica detectando una elevación de propionilcarnitina (C3) en gotas de sangre seca. Sin embargo, en los pacientes con la forma leve de la acidemia propiónica, la propionilcarnitina puede mantenerse por debajo del valor de corte establecido por el laboratorio de cribado, con el consiguiente resultado falso negativo. Por lo tanto, los médicos deben mantener un índice de sospecha alto para este trastorno y realizar un seguimiento mediante la evaluación de los lactantes y los niños que acuden con una cetosis o una acidosis metabólica inexplicadas.

Las **pruebas analíticas** durante la crisis aguda revelan grados variables de acidosis metabólica, a menudo con aumento del hiato aniónico, cetosis, cetonuria, hipoglucemia, anemia, neutropenia y trombocitopenia. La hiperamonemia moderada o grave es frecuente; la concentración plasmática de amoniaco se suele correlacionar con la gravedad de la enfermedad. A diferencia de otras causas de hiperamonemia, la concentración plasmática de glutamina suele estar dentro de los límites normales, o incluso disminuida. La presencia de acidosis metabólica grave y de una disminución de la glutamina en el plasma ayuda a diferenciar la acidemia propiónica de la hiperamonemia causada por defectos en el ciclo de la urea. La determinación del amoniaco en plasma es especialmente útil para determinar la estrategia terapéutica durante los episodios de exacerbación en los pacientes con diagnóstico establecido. Los mecanismos de la hiperamonemia en la acidemia propiónica no se conocen bien, pero probablemente estén relacionados con una perturbación bioquímica y del pH circundante de la matriz mitocondrial, donde tiene lugar la parte proximal del ciclo de la urea. La concentración de **glicina** puede estar elevada en todos los fluidos corporales (sangre, orina y LCR) y posiblemente se deba a la inhibición del sistema de escisión de la glicina en la mitocondria hepática (fig. 103.8). La hiper-glicinemia también se observa en caso de acidemia metilmalónica. Antes de que se descubriera el déficit enzimático específico, esta enfermedad se denominaba en conjunto **hiperglicinemia cetósica**. En estos pacientes también puede encontrarse una elevación leve o moderada de la concentración plasmática de lactato y lisina. Las concentraciones de propionilcarnitina, ácido 3-hidroxipropiónico y ácido metilcítrico (presumiblemente sintetizados a partir de la condensación del propionil-CoA con ácido oxalacético) están notablemente elevadas en el plasma y la orina de los lactantes con acidemia propiónica. En la orina puede detectar la propionilglicina y otros metabolitos intermedios del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, como la tiglicicina. Generalmente, entre las crisis agudas puede persistir una elevación moderada de las concentraciones sanguíneas de glicina y los ácidos orgánicos mencionados anteriormente. Las modalidades de imagen cerebral pueden revelar la presencia de atrofia cerebral, desmielinización tardía y anomalías en el globo pálido y otras regiones de los ganglios basales.

El **diagnóstico** de la acidemia propiónica se debe diferenciar del déficit múltiple de carboxilasas (v. anteriormente y fig. 103.6). Aparte de los metabolitos del ácido propiónico, los lactantes con esta última enfermedad

excretan grandes cantidades de ácido láctico, ácido 3-metilcrotonilglicina y ácido 3-hidroxisovalérico. La hiperamonemia puede sugerir un defecto genético en el ciclo de la urea. Los lactantes con trastornos en el ciclo de la urea no suelen estar acidóticos (v. fig. 103.1) y presentan elevación de la concentración plasmática de glutamina. El diagnóstico definitivo de la acidemia propiónica puede establecerse a través del análisis molecular del *PCCA* y el *PCCB* o mediante la determinación de la actividad de la enzima en leucocitos y cultivos de fibroblastos.

El **tratamiento** de los episodios de descompensación metabólica incluye la hidratación con soluciones que tengan glucosa, la corrección de la acidosis y la disminución de los estados catabólicos mediante la aportación de la cantidad adecuada de calorías a través de hiperalimentación enteral o parenteral. A menudo es necesaria una restricción breve de la ingesta proteica, no mayor de 24 horas. Se recomienda reintroducir las proteínas en función del estado clínico. Si la alimentación enteral no puede tolerarse después de una restricción proteica de 48 horas, debe instaurarse la nutrición parenteral para lograr la ingesta proteica dietética recomendada para la edad. Los pacientes incapaces de tolerar la ración proteica dietética recomendada pueden recibir alimentos médicos especializados libres de isoleucina, valina, treonina y metionina. La composición y la cantidad de las proteínas varía de un individuo a otro. La composición de la dieta metabólica puede ajustarse mediante la monitorización del crecimiento y los aminoácidos plasmáticos extraídos 3-4 horas después de la alimentación típica. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la supresión de la microflora intestinal propiogénica. Esto puede lograrse con antibióticos orales como neomicina o metronidazol oral. La administración prolongada de metronidazol debe evitarse, ya que se ha asociado a una neuropatía periférica irreversible y a un aumento del intervalo QTc. El riesgo de prolongación del QTc puede resultar problemático en los pacientes con acidemia propiónica, que están en riesgo de miocardiopatía y de un intervalo QT largo. Se recomienda obtener un electrocardiograma (ECG) basal y a intervalos regulares antes y después de iniciar al tratamiento con metronidazol. Los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento del estreñimiento.

Los pacientes con acidemia propiónica desarrollan a menudo un déficit de carnitina secundario, presumiblemente como consecuencia de las pérdidas urinarias de propionilcarnitina, formada a partir del ácido orgánico acumulado. La administración de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h v.o. o i.v.) ayuda a restablecer la carnitina libre en la sangre. En los casos con hiperamonemia concomitante se deben usar medidas terapéuticas para reducir el amoniaco en sangre (v. cap. 103.12). Los pacientes graves con acidosis e hiperamonemia intensas requieren diálisis peritoneal o hemodiálisis para eliminar el amoniaco y otras sustancias tóxicas de un modo rápido y eficaz. El N-carbamoyl glutamato (ácido carbólámico) y los neutralizantes del nitrógeno (benzoato sódico, fenilacetato sódico, fenilbutirato sódico) pueden ayudar a tratar la hiperamonemia aguda. Aunque los lactantes con acidemia propiónica verdadera no suelen responder al tratamiento con biotina, debe administrarse (10 mg/24 h, v.o.) a todos los lactantes durante la primera crisis y hasta que se establezca el diagnóstico definitivo y se descarte una deficiencia múltiple de carboxilasas.

El tratamiento a largo plazo consiste en una dieta con bajo contenido en proteínas que satisfaga las raciones dietéticas recomendadas específicas para la edad y en la administración de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.). Algunos centros controlan los casos leves de acidemia propiónica sin alimentos médicos, optando únicamente por restringir la ingesta proteica hasta las raciones dietéticas recomendadas. Los pacientes que no pueden tolerar la ingesta proteica diaria recomendada pueden necesitar alimentos médicos libres de precursores del propionil (isoleucina, valina, metionina y treonina). La administración excesiva de alimentos médicos restringiendo a la vez las proteínas de fuentes naturales puede causar un déficit de aminoácidos esenciales, especialmente isoleucina y valina, lo que puede causar un cuadro parecido a la **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 691). Una restricción excesiva de metionina, especialmente en los primeros años de vida, puede contribuir a reducir al crecimiento cerebral y al desarrollo de microcefalia. Para evitar este problema, las proteínas naturales deben conformar la mayor parte de las proteínas de la dieta. Algunos pacientes pueden requerir una sustitución de bicarbonato (p. ej., ácido cítrico/citrato sódico) para corregir la acidosis crónica. La concentración de amoniaco en plasma se suele normalizar entre las crisis, aunque algunos pacientes pueden experimentar una hiperamonemia crónica leve. Las crisis agudas desencadenadas por infecciones, ayuno, traumatismos, estrés, estreñimiento o indiscreciones dietéticas deben tratarse de forma precoz e intensiva. Se necesita una monitorización estrecha del amoniaco en plasma, los aminoácidos obtenidos 3-4 horas después de la última comida típica (especialmente isoleucina, leucina, valina, treonina y metionina) y de los parámetros del crecimiento para asegurar que la dieta es apropiada. El trasplante hepático ortotópico se utiliza en los pacientes clínicamente inestables que experimentan hiperamonemia recurrente,

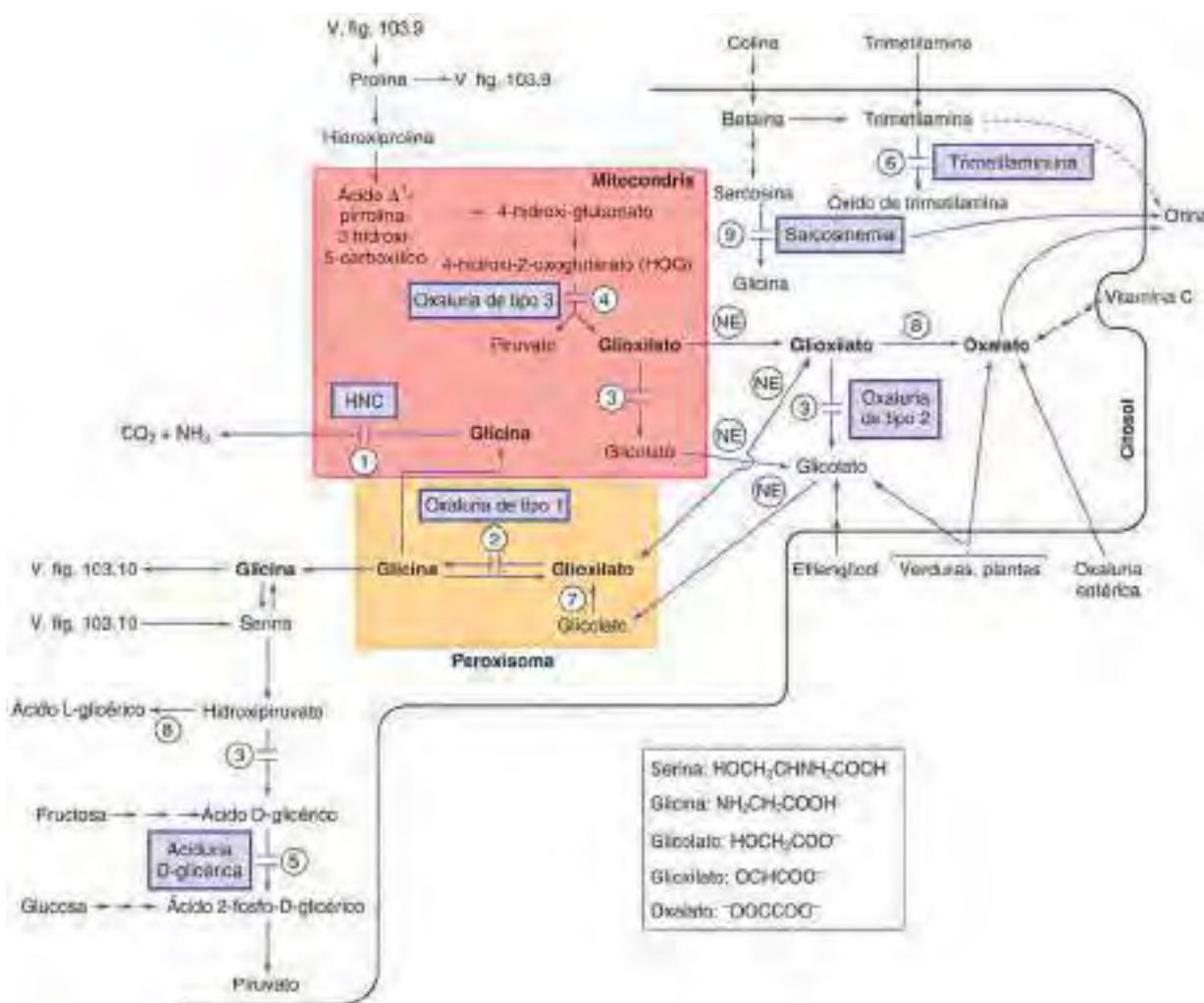


Fig. 103.8 Vías metabólicas de la glicina y el ácido glicoxílico. **Enzimas:** (1) enzima que escinde la glicina, (2) alanina:glicoxilato aminotransferasa, (3) glicoxílico reductasa/hidroxipiruvato reduc-tasa (GR/HRP), (4) hidroxioxoglutarato aldolasa 1 (HOGA1), (5) glicerato cinasa, (6) trimetilamina oxi-dasa, (7) glicolato oxidasa (D-aminoácido oxi-dasa), (8) lactato deshidrogenasa, (9) sarcosina deshidrogenasa. HNC, hiperglicinemia no cetósica; NE, no enzimática.

descompensaciones metabólicas frecuentes y retraso del crecimiento. El trasplante hepático no cura la acidemia propiónica, por lo que se recomienda un control dietético de por vida y un control proactivo durante los períodos de estrés metabólico significativo.

El pronóstico a largo plazo es reservado. La muerte puede sobrevenir durante la crisis aguda. El desarrollo psicomotor normal es posible, en especial en las formas leves identificadas por medio de los programas de detección selectiva neonatal. Los niños identificados clínicamente pueden presentar cierto grado de déficit de desarrollo neurológico permanente, como temblor, distonía, corea y espasticidad, a pesar del tratamiento adecuado. Estos hallazgos neurológicos pueden ser secuelas de un accidente cerebrovascular metabólico acaecido durante la descompensación aguda. Los niños mayores afectados pueden desarrollar un intervalo QTc largo y miocardiopatía progresión potencial a insuficiencia cardíaca, arritmias mortales y la muerte a pesar de un control metabólico adecuado. La pancreatitis aguda es una complicación grave y frecuente en la acidemia propiónica. La osteoporosis puede predisponer a la aparición de fracturas, las cuales pueden ocurrir después de un estrés mecánico mínimo.

El diagnóstico prenatal puede lograrse identificando las variantes patogénicas familiares conocidas en el PCCA o el PCCB o mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas o en muestras de vellosidades coriónicas no cultivadas.

La acidemia propiónica se hereda con carácter autosómico recesivo y su prevalencia mundial es de 1:105.000 a 1:250.000 nacidos vivos. Es más prevalente en los inuit de Groenlandia (1:1.000) y en algunas tribus de Arabia Saudí (1:2.000-1:5.000 nacidos vivos). El gen de la subunidad α (PCCA) se localiza en el cromosoma 13q32.3 y el de la subunidad β

(PCCB) en el cromosoma 3q22.3. Las variantes patogénicas en cualquiera de los genes da lugar a manifestaciones clínicas y bioquímicas similares. Aunque se han descrito embarazos con resultados normales, el periodo perinatal platea una serie de riesgos especiales para las mujeres con acidemia propiónica por la hiperemesis gravídica, el empeoramiento de la miocardiopatía, los cambios en las necesidades proteicas y el riesgo de descompensación metabólica.

ACIDEMIAS METILMALÓNICAS AISLADAS

Las acidemias metilmalónicas son un grupo de trastornos metabólicos de etiología diversa caracterizadas por el deterioro de la conversión de la metilmalonil-CoA en succinil-CoA. La propionil-CoA derivada del catabolismo de la isoleucina, la valina, la treonina, la metionina, la cadena lateral del colesterol y los ácidos grasos de cadena impar está catalizada por la propionil-CoA carboxilasa para formar D-metilmalonil-CoA. La metilmalonil-CoA epimerasa convierte entonces a la D-metilmalonil-CoA en su enantiómero L-metilmalonil-CoA. El **déficit de metilmalonil-CoA epimerasa** es un trastorno infrecuente asociado a elevaciones persistentes de metabolitos asociados al propionato y de ácido metilmalónico. Puede manifestarse con acidosis metabólica, cetosis, pero los pacientes parecen estar más estables clínicamente que aquellos con formas graves de la acidemia metilmalónica.

En el paso bioquímico siguiente, la L-metilmalonil-CoA se convierte a succinil-CoA por la metilmalonil-CoA mutasa (v. fig. 103.4). Esta última enzima requiere adenosilcobalamina, un metabolito de la vitamina B₁₂, como coenzima. El déficit tanto de la mutasa como de su coenzima origina la acumulación de ácido metilmalónico y sus precursores en los

líquidos corporales. Se han identificado dos formas bioquímicas del déficit de metilmalonil-CoA mutasa que se designan como *mut⁰*, que significa sin actividad enzimática detectable, y *mut⁻*, que indica una actividad residual, aunque insuficiente de la mutasa. Los pacientes con acidemia metilmalónica por deficiencia de la apoenzima mutasa (*mut⁰* o *mut⁻*) no responden al tratamiento con hidroxicobalamina.

En el resto de los pacientes con acidemia metilmalónica, el defecto reside en la formación de adenosilcobalamina a partir de la vitamina B₁₂ de la dieta. La absorción de la vitamina B₁₂ en íleon terminal requiere factor intrínseco, una glucoproteína secretada por las células parietales gástricas. En la sangre es transportada por la haptocorina y la transcobalamina II. El complejo transcobalamina II-cobalamina (TCII-Cbl) es reconocido por un receptor específico de la membrana celular (receptor de la transcobalamina codificado por el *CD320*) y penetra en la célula por endocitosis. En el lisosoma, el complejo TCII-Cbl se hidroliza y, con la participación del LMBRD1 (*cblF*) y el ABCD4 (*cblJ*), se libera cobalamina libre en el interior del citosol (v. fig. 103.4). Las variantes patogénicas en los genes *LMBRD1* o *ABCD4* generan un deterioro de la liberación de cobalamina desde los lisosomas. En el citoplasma, la cobalamina se une a la proteína MMACHC (v. *cblC* más adelante), que elimina una molécula unida al cobalto en la molécula de cobalamina y reduce al cobalto del estado de oxidación +3 (cob[III]alamina) a +2 (cob[II]alamina). Posteriormente penetra en la mitocondria, donde es catalizada por la MMAB (*cblB*) y la MMAA (*cblA*) para generar adenosilcobalamina, una coenzima de la metilmalonil-CoA mutasa. El otro brazo de la vía dirige a la cobalamina citosólica hacia la metionina sintetasa reductasa, la cual forma metilcobalamina, que actúa de coenzima de la metionina sintetasa (*cblG*, v. fig. 103.3). La proteína MMADHC (v. *cblD*) parece influir en la introducción de la cobalamina en la mitocondria o en su permanencia en el citoplasma.

La captación del TCII-Cbl por las células se encuentra alterada en los individuos con variantes patogénicas del receptor de transcobalamina (*CD320*), que se localiza en la superficie celular. Los individuos homocigotos para variantes patogénicas del gen *CD320*, que codifica el receptor de transcobalamina, pueden tener elevaciones leves de la concentración de ácido metilmalónico en sangre y orina. Estos pacientes pueden identificarse mediante un cribado neonatal basado en la elevación de la propionilcarnitina (C3). En el **déficit del receptor de la transcobalamina**, los valores de ácido metilmalónico y de propionilcarnitina plasmática suelen normalizarse en el primer año. No está claro si hay un fenotipo clínico a largo plazo asociado con este defecto.

Se han identificado nueve defectos diferentes en el metabolismo intracelular de la cobalamina. Se designan desde *cblA* hasta *cblG*, *cblJ* y *cblX*, donde *cbl* representa un defecto en cualquier paso del metabolismo de la cobalamina. Los defectos *cblA*, *cblB* y la variante 2 de *cblD* originan solamente acidemia metilmalónica. En los pacientes con defectos *cblC*, la variante clásica de *cblD*, *cblF*, *cblJ* y *cblK* está alterada la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina, lo que origina homocistinuria y acidemia metilmalónica **combinada**. Los defectos de la variante 1 de *cblD*, *cblE* y *cblG* afectan solo a la síntesis de metilcobalamina y producen homocistinuria sin aciduria metilmalónica (v. cap. 103.3).

Las manifestaciones bioquímicas de los pacientes con acidemia metilmalónica aislada debida a *mut⁰*, *mut⁻*, *cblA*, *cblB* y la variante 2 de *cblD* se solapan. Existe una amplia variedad en la gravedad de la evolución clínica, que oscila desde recién nacidos muy graves hasta adultos aparentemente asintomáticos. En las formas **graves** aparece letargo, dificultad para la alimentación, vómitos, un cuadro de seudosepsis, taquipnea (debida a cetoadosis metabólica) e hipotonía en los primeros días de vida, que puede progresar a encefalopatía hiperamoniémica, coma y muerte si el paciente no recibe el tratamiento adecuado. Los lactantes que sobreviven a la primera crisis continúan presentando episodios metabólicos similares durante estados catabólicos como infecciones o ayunos prolongados, o después de la ingestión de dietas con alto contenido en proteínas. En ciertas situaciones, estos episodios agudos pueden ocasionar una lesión súbita de los ganglios basales (centros del movimiento en el SNC), un ictus metabólico, con el consiguiente trastorno debilitante del movimiento. Entre las crisis agudas, el paciente suele seguir presentando hipotonía y dificultad para la alimentación con fallo de medro, mientras que otras complicaciones aparecen con los años, como episodios recurrentes de pancreatitis, supresión de la médula ósea, osteopenia y atrofia del nervio óptico. La insuficiencia renal crónica y la nefritis intersticial que obligue a un trasplante renal se han mencionado en los pacientes de más edad. Las complicaciones renales son más graves en los pacientes con *mut⁰* y las formas *cblB* grave de la acidemia metilmalónica. En las formas más leves, los pacientes pueden cursar más tardíamente con hipotonía, fallo de medro y retraso del desarrollo. El desarrollo neurocognitivo de los pacientes con

acidemia metilmalónica leve puede permanecer dentro del intervalo de la normalidad.

La naturaleza episódica de la enfermedad y sus alteraciones bioquímicas en algunos pacientes pueden confundirse con las de la ingestión de etilenglicol (anticongelante). El valor máximo del propionato en una muestra de sangre de un lactante con acidemia metilmalónica se ha confundido con el del *etilenglicol* cuando la muestra fue analizada mediante cromatografía de gases sin espectrometría de masas.

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen cetosis, acidosis metabólica, hiperglicinemia, hiperamonemia, hipoglucemia, anemia, neutropenia, trombocitopenia y la presencia de grandes cantidades de ácido metilmalónico en los líquidos corporales (v. fig. 103.6). Los metabolitos del ácido propiónico (3-hidroxipropionato y metilcitrato) también se encuentran en la orina. El perfil de la acilcarnitina en plasma revela una elevación de la propionilcarnitina (C3) y de la metilmalonilcarnitina (C4DC). La hiperamonemia en la acidemia metilmalónica puede confundirse con un trastorno del ciclo de la urea. Sin embargo, los pacientes que sufren defectos en las enzimas del ciclo de la urea no suelen presentar típicamente acidosis y suelen tener una concentración de glutamina en plasma alta (v. fig. 103.12). La patogenia de la hiperamonemia no se conoce bien, pero probablemente esté relacionada con la inhibición del ciclo de la urea proximal en la matriz mitocondrial.

El diagnóstico puede confirmarse identificando las variantes patogénicas en el gen etiológico, mediante la determinación de la incorporación de propionato con un análisis de complementación en cultivos de fibroblastos y mediante mediciones de la actividad específica de la enzima mutasa en biopsias o en extractos celulares.

El **tratamiento** de las crisis agudas es semejante al que se usa para las crisis de los pacientes con acidemia propiónica. El tratamiento a largo plazo consiste en la administración de una dieta con bajo contenido en proteínas limitada a las raciones dietéticas recomendadas y L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.). Los pacientes con formas graves de acidemia metilmalónica pueden necesitar modificaciones de la dieta proteica parecidas a las prescritas para los pacientes con acidemia propiónica. Los pacientes con acidemia metilmalónica aislada causada por defectos en el metabolismo intracelular de la cobalamina (*cblA*, *cblD* variante 2 y algunos pacientes con *cblB*) responden a la hidroxicobalamina parenteral. Normalmente suele necesitarse la terapia sustitutiva con bicarbonato para corregir la acidosis crónica. El amoníaco en el plasma suele normalizarse entre las crisis y en muy pocas ocasiones se precisa administrar tratamiento de la hiperamonemia de forma crónica. Las situaciones de estrés que pueden desencadenar crisis agudas (p. ej., infecciones, ayuno prolongado, cirugías, comidas hiperproteicas) deben tratarse precozmente.

La inadecuada ingestión oral secundaria a la falta de apetito, a una restricción proteica excesiva, a carencias de aminoácidos esenciales son complicaciones frecuentes en el tratamiento a largo plazo de estos pacientes. Por tanto, en el inicio del tratamiento suele recomendarse una alimentación entérica mediante gastrostomía. Es necesario controlar estrechamente el pH de la sangre, las concentraciones plasmáticas de aminoácidos esenciales, las cifras plasmáticas y urinarias de metilmalonato y los parámetros de crecimiento para asegurar que la prescripción nutricional satisface las demandas metabólicas del paciente. Además, también se necesita una monitorización frecuente de la función renal, la visión, la audición y la densidad mineral ósea para detectar y tratar precozmente las complicaciones crónicas. Se ha descrito un déficit de glutatión que responde al tratamiento con ascorbato.

El trasplante de hígado, de riñón y el combinado de hígado y riñón se han intentado en un número creciente de pacientes afectados. El trasplante hepático y el trasplante combinado hepático y renal puede aliviar, pero no eliminar, las alteraciones metabólicas, y no proporcionan una protección completa frente a la aparición de accidentes cerebrovasculares metabólicos. El trasplante renal aislado puede restablecer la función renal, pero solo consigue una mejoría menor de la estabilidad clínica de los pacientes.

El **pronóstico** depende de la gravedad de los síntomas y la aparición de complicaciones. En general, los pacientes con déficit completo de apoenzima mutasa (*mut⁰*) y las formas graves del déficit de *cblB* tienen el pronóstico menos favorable, y aquellos con defectos *mut⁻* y de *cblA* tienen mejor evolución.

La acidemia metilmalónica puede identificarse en el cribado neonatal universal midiendo la propionilcarnitina (C3) mediante la espectrometría de masas en tandem. La prevalencia de todas las formas de aciduria metilmalónica se estima en 1/50.000-1/100.000 nacidos vivos. Todos los defectos que causan acidemia metilmalónica aislada se heredan con carácter autosómico recesivo. El gen de la mutasa (*MUT*) se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6p12.3. Se han mencionado neonatos con acidemia metilmalónica y diabetes grave debidas a la agenesia de células β, junto con

una isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6. En los pacientes afectados se han identificado variantes patogénicas en el gen *cblA* (*MMACHC*, localizado en el cromosoma 4q31.21), en el gen *cblB* (*MMAB*, localizado en el cromosoma 12q24.11) y en todas las formas de *cblD* (*MMADHC*, localizado en el cromosoma 2q23.2). El grupo descrito previamente como *cblH* es idéntico a la variante 2 de *cblD*.

ACIDURIA METILMALÓNICA COMBINADA Y HOMOCISTINURIA (DEFECTOS *cblC*, *cblD*, *cblF*, *cblJ* Y *cblX*)

La acidemia metilmalónica combinada y la homocistinuria por déficit de *cblC* es el tipo más frecuente de defectos de la biosíntesis de cobalamina (vitamina B₁₂) intracelular. La deficiencia del *cblC* puede ser tan frecuente como el déficit de metilmalonil-CoA mutasa. Los otros defectos (*cblD*, *cblF*, *cblJ* y *cblX*) son mucho más raros (v. figs. 103.3 y 103.4). Los hallazgos neurológicos son notorios en los pacientes con defectos *cblC*, *cblD* y *cblX*. La mayoría de los pacientes con defecto *cblC* presenta síntomas en el primer mes de vida, tales como fallo de medro, letargo, dificultad para alimentarse, retraso del desarrollo, nistagmo y crisis convulsivas. La hiperamonemia es inusual, mientras que no hay hiperglicinemia, a diferencia de lo que sucede en la acidemia metilmalónica de tipo *mut*. La disminución del crecimiento intrauterino y la microcefalia sugieren que el *cblC* puede manifestarse prenatalmente en algunos lactantes afectados. Se han notificado casos con inicio tardío y desarrollo súbito de demencia y mielopatía, incluso con presentación en adultos. En los sujetos con defecto *cblC* es frecuente la anemia megaloblástica. En la sangre puede apreciarse una elevación leve a moderada de las concentraciones de ácido metilmalónico y elevaciones significativas de la homocisteína en el plasma total. A diferencia de los pacientes con homocistinuria clásica, la concentración plasmática de metionina es baja o normal en los pacientes con *cblC* no tratada. Las anomalías retinianas (p. ej., maculopatía en ojo de buey), que provocan pérdida de visión progresiva grave son frecuentes y pueden diagnosticarse ya a los 3 meses de vida, incluso en los pacientes bien tratados e identificados prospectivamente. La **microangiopatía trombótica** puede manifestarse como un síndrome urémico hemolítico, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. En pacientes con defecto *cblC* se han descrito como complicaciones la aparición de hidrocefalia y una miocardiopatía no compactada.

Al igual que los pacientes *cblC*, los varones con *cblX* muestran elevaciones de la homocisteína plasmática total y del ácido metilmalónico, pero suelen tener elevaciones más leves de estos metabolitos. A diferencia de los pacientes *cblC*, que tienden a responder al tratamiento, los pacientes con deficiencia de *cblX* experimentan fallo de medro, retraso grave del desarrollo y crisis epilépticas intratables a pesar de un tratamiento intensivo.

Los **hallazgos clínicos** en el déficit *cblF* son bastante variables. Los pacientes pueden manifestar dificultad para alimentarse, retraso del crecimiento y del desarrollo y estomatitis persistente que aparece en el primer mes de vida. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acompañarse de hiperpigmentación de la piel, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual y talla baja. En los pacientes con defectos *cblF* se ha observado malabsorción de vitamina B₁₂ y valores plasmáticos bajos de esta vitamina. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con defectos *cblJ* muestran un solapamiento con los de la deficiencia de *cblF*. En pacientes con defectos *cblF* y *cblJ* se han observado rasgos dismórficos y cardiopatía congénita.

La experiencia en el **tratamiento** de pacientes con defectos *cblC*, *cblD*, *cblF*, *cblJ* y *cblX* es limitada. La administración de dosis altas de hidroxicobalamina (hasta 0,3 mg/kg/día) junto con betaina (hasta 250 mg/kg/día) consigue una mejoría bioquímica, pero con un efecto clínico variable. Los pacientes con deficiencia de *cblF* y *cblJ* muestran típicamente una respuesta bioquímica y clínica favorable con dosis de hidroxicobalamina menores (1 mg una vez a la semana a 1 mg al día por vía parenteral). Se recomienda administrar suplementos de ácido fólico y folínico. Debe evitarse el déficit dietético de metionina.

El defecto *cblC* se debe a variantes patogénicas en el gen *MMACHC* (localizado en el cromosoma 1p34.1). Hasta en el 40% de los alelos del *MMACHC* se aprecia una variante de la pauta de lectura (c.271dupA) que se asocia a una evolución clínica menos favorable. El defecto *cblD* se debe a variante patogénicas en el gen *MMADHC* (en el cromosoma 2q23.2). Las variantes patogénicas que producen la variante 1 *cblD* (que solo causa homocistinuria) afectan al dominio C-terminal del producto del gen; las que producen la variante 2 *cblD* (que solo causa aciduria metilmalónica) afectan al extremo N-terminal. Los pacientes con la forma clásica de *cblD* con homocistinuria y acidemia metilmalónica, presentan variantes patogénicas que dan lugar

a la disminución de la expresión de proteínas. El defecto *cblF* es debido a variantes patogénicas en el gen *LMBRD1* (localizado en el cromosoma 6p13), que codifica una proteína de la membrana lisosomal. El trastorno *cblJ* se asocia a variantes patogénicas en el gen *ABCD4* (localizado en el cromosoma 14q24.3), que codifica una proteína casete fijadora de adenosina trifosfato localizada en la membrana lisosomal. El trastorno *cblX* se debe a variantes patogénicas en el gen *HCFC1*, localizado en el cromosoma X (Xq28), que codifica un factor de transcripción que parece ser esencial para la expresión del gen *MMACHC*. Este es el único trastorno asociado al cromosoma X en la vía del metabolismo intracelular de la B₁₂.

HOMOCISTINURIA AISLADA

Los pacientes con defectos *cblD* variante 1, *cblE* y *cblG* se manifiestan con homocistinuria aislada sin acidemia metilmalónica (v. cap. 103.3, homocistinuria causada por defectos en la formación de metilcobalamina).

ACIDURIA MALÓNICA Y METILMALÓNICA COMBINADA (TRASTORNO ASOCIADO AL *ACSF3*)

La aciduria malónica y metilmalónica combinada (AMAMMC) es un trastorno autosómico recesivo inusual secundario a variantes patogénicas en el gen *ACSF3*. El *ACSF3* es una acil-CoA sintetasa putativa necesaria para convertir los ácidos malónico y metilmalónico a sus derivados CoA en la matriz mitocondrial. El trastorno se puede sospechar basándose en la presencia de elevación de estos dos ácidos en la orina y el plasma. Se distingue de la malonil-CoA descarboxilasa, ya que el ácido metilmalónico es 5 veces mayor que el ácido malónico en la orina. La propionilcarnitina plasmática (C3-carnitina) en los pacientes con AMAMMC es normal, por lo que los programas de cribado neonatal universal que utilizan gotas de sangre para el cribado de la acidemia metilmalónica no detectan este cuadro. No se conoce con detalle su fenotipo clínico. Los pacientes jóvenes identificados prospectivamente en la lactancia mediante un cribado neonatal basado en la orina estaban asintomáticos, pero el pronóstico a largo plazo en esta cohorte está a la espera de una caracterización adicional. Los pacientes de más edad detectados clínicamente muestran presentaciones sumamente variables, con crisis metabólicas, fallo de medro, crisis convulsivas, problemas de memoria, atrofia del nervio óptico y de la médula espinal, así como neurodegeneración progresiva. El tratamiento de la AMAMMC es sintomático y consiste en evitar una dieta hiperproteica excesiva. Los suplementos de vitamina B12 no parecen que reduzcan los valores de los metabolitos malónico y metilmalónico en los líquidos corporales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.7 Glicina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La glicina es un aminoácido no esencial que se sintetiza principalmente a partir de la serina y la treonina. Estructuralmente es el aminoácido más sencillo. Participa en muchas reacciones corporales, especialmente en el sistema nervioso, donde actúa como neurotransmisor (excitatorio en la corteza e inhibitorio en el tronco del encéfalo y en la médula espinal; v. cap. 103.11). Su principal vía catabólica requiere al *sistema de escisión de la glicina*, dependiente del fosfato de piridoxal, un complejo enzimático mitocondrial que convierte a la glicina en dióxido de carbono y amoniaco y transfiere carbono α al tetrahidrofolato (v. fig. 103.8). El sistema de escisión de la glicina está compuesto por 4 proteínas: proteína P (glicina descarboxilasa), proteína H, proteína T y proteína L, codificadas por 4 genes diferentes.

HIPOGLICINEMIA

Los defectos en la vía de la biosíntesis de la serina (v. cap. 103.8) causan deficiencia de glicina además del déficit de serina en los líquidos corporales, especialmente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). No se ha descrito el déficit primario aislado de glicina.

HIPERGLICINEMIA

La elevación de la concentración de glicina en los líquidos corporales se observa en las acidemias propiónica y metilmalónica, la acidemia isovalérica y el déficit de β-cetotiolasa, y en conjunto se denomina *hiperglicinemia cetósica* debido a la coexistencia de acidosis y cetosis. La patogenia de la

hiperglicinemia en estas alteraciones no se conoce por completo, aunque en algunos de estos pacientes se ha comprobado que el sistema enzimático que desdobra la glicina está inhibido por diversos ácidos orgánicos. El término **hiperglicinemia no cetósica (HNC)** se reserva para la enfermedad causada por el déficit congénito del sistema enzimático que desdobra la glicina (v. fig. 103.8). En este trastorno existe hiperglicinemia sin cetosis.

HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA, ENCEFALOPATÍA POR GLICINA

Se han identificado cuatro formas de HNC: neonatal, infantil, de inicio tardío y transitoria.

Hiperglicinemia no cetósica neonatal

Se trata de la forma más frecuente de HNC. Las manifestaciones clínicas aparecen durante los primeros días de vida (entre 6 horas y 8 días después del nacimiento). La dificultad para alimentarse, la incapacidad de succión, el letargo y la hipotonía profunda progresan rápidamente a coma profundo, apnea y muerte. Las convulsiones, especialmente las crisis mioclónicas y el hipno, son frecuentes.

Las pruebas analíticas revelan una hiperglicinemia moderada o grave (hasta 8 veces el valor normal) e hiperglicinuria. La inequívoca elevación de la concentración de glicina en el LCR (15-30 veces su valor normal) y la alta proporción de glicina en el LCR con respecto a su cifra plasmática (valor >0,08, normal <0,002) son diagnósticos de HNC. El pH de la sangre de los pacientes afectados suele ser normal y el análisis de la orina es negativo para ácidos orgánicos. Los valores de serina en el LCR pueden ser bajos.

Aproximadamente el 30% de los lactantes afectados de HNC muere a pesar del tratamiento de apoyo que se les administra. Los que sobreviven presentan un retraso psicomotor profundo y crisis convulsivas incurables (mioclónicas o tonicoclónicas generalizadas). En algunos supervivientes se ha observado hidrocefalia, que precisó derivación, e hipertensión pulmonar. En algunos pacientes la hiperglicinemia es transitoria.

Hiperglicinemia no cetósica infantil

Estos lactantes previamente normales manifiestan signos y síntomas de HNC neonatal después de los 6 meses de edad. Las crisis convulsivas y la hipotonía son a menudo el signo de presentación de la enfermedad. La HNC infantil parece ser una forma más leve de HNC neonatal; los lactantes suelen sobrevivir y la discapacidad intelectual no es tan profunda como en la variante neonatal.

Las pruebas analíticas en los pacientes con HNC infantil son idénticas a los de la HNC neonatal.

Hiperglicinemia no cetósica de inicio tardío

Las manifestaciones clínicas de esta variante atípica de la HNC consisten en diplegia espástica progresiva, atrofia del nervio óptico y movimientos coreoatetósicos. La edad de inicio oscila entre los 2 y los 33 años. En algunos pacientes pueden aparecer de forma episódica durante una infección intercurrente síntomas de delirio, corea y parálisis de la mirada vertical. El desarrollo mental suele ser normal, aunque en algunos pacientes se ha notificado un defecto cognitivo leve y convulsiones infrecuentes.

Los resultados de las pruebas analíticas son similares a los de la HNC neonatal, pero menos pronunciados.

Todas las formas de HNC deben distinguirse de la hiperglicinemia *cetósica*, del déficit de piridoxamina fosfato oxidasa (PNPO), la ingestión de ácido valproico y la encefalopatía por glicina transitoria. El ácido valproico puede aumentar moderadamente las concentraciones de glicina en sangre, LCR y orina. Los análisis repetidos tras la suspensión del fármaco ayudan a establecer el diagnóstico.

Hiperglicinemia no cetósica transitoria

La mayoría de las manifestaciones clínicas y analíticas de la HNC transitoria son indistinguibles de las que aparecen en la forma neonatal. Sin embargo, entre la 2.^a y la 8.^a semanas de vida puede producirse una recuperación clínica completa y se normalizan las concentraciones elevadas de glicina en el plasma y el LCR después de que el paciente deja de tomar medicación para reducir la glicina. Algunos de estos pacientes se desarrollan normalmente sin alteraciones neurológicas, pero en otros puede existir discapacidad intelectual. No se conoce la etiología de la enfermedad, aunque se cree que es debida a la inmadurez del sistema enzimático.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de HNC puede sospecharse basándose en el hallazgo de una elevación de la glicina en el plasma o en el LCR y en un cociente de glicina en

LCR/plasma anormal. El diagnóstico se confirma mediante análisis molecular de los genes asociados a la HNC. En raras ocasiones es preciso el análisis de la enzima en muestras hepáticas o cerebrales para establecer el diagnóstico. La actividad enzimática está próxima a cero en la variante neonatal, mientras que en las otras formas existe una cierta actividad residual. En la mayoría de los pacientes con HNC neonatal, el defecto de la enzima reside en la proteína P (75%); los defectos en la proteína T son responsables de cerca del 20% de los casos, mientras que menos del 1% se deben a variantes patogénicas en la proteína H.

No se conoce ningún tratamiento eficaz. La exanguinotransfusión, la restricción de glicina en la dieta y la administración de benzoato o folato sódico no han modificado el resultado neurológico en las formas graves de HNC. Los pacientes con HNC atenuada pueden experimentar mejoría clínica con benzoato sódico enteral. Los fármacos que neutralizan el efecto de la glicina sobre las células neuronales, tales como el dextrometorfano y el felbamato, solo han mostrado algún efecto beneficioso en casos de formas leves de la enfermedad.

La HNC se hereda con carácter autosómico recesivo. La prevalencia no se conoce, pero la enfermedad es bastante frecuente en el norte de Finlandia (1/12.000 nacidos vivos), lo que sugiere que este trastorno probablemente esté infradiagnosticado. El gen de la proteína P (*GLDC*) está localizado en el cromosoma 9p24.1. El gen que codifica a la proteína T (*AMT*) está en el cromosoma 3p21.31 y el de la proteína H (*GCSH*) en el cromosoma 16q23.2. El gen de la proteína L (*DLD*) en el cromosoma 7q31.7 codifica a la dihidrolipoamida deshidrogenasa, el componente E3 de los complejos de deshidrogenasa de los α -cetoácidos y se describe en el capítulo 103.6 (valina, leucina, isoleucina y acidemias orgánicas relacionadas). El **diagnóstico prenatal** se realiza mediante la identificación de las variantes patogénicas familiares conocidas en el gen afectado o mediante el análisis de la actividad de la enzima en muestras procedentes de la biopsia de vellosidades coriónicas.

SARCOSINEMIA

Se han observado concentraciones aumentadas de sarcosina (*N*-metilglicina) tanto en sangre como en orina, pero no se ha atribuido un cuadro clínico constante a la sarcosinemia. Este trastorno metabólico autosómico recesivo se debe a un defecto de la sarcosina deshidrogenasa, la enzima que transforma la sarcosina en glicina (v. fig. 103.8). El gen de esta enzima (*SARDH*) se localiza en el cromosoma 9q34.2.

TRIMETILAMINURIA PRIMARIA

La trimetilamina se genera normalmente en el intestino a partir de la descomposición de la colina y el óxido de trimetilamina ingeridos en la dieta por las bacterias intestinales. Las yemas de los huevos y el hígado son las principales fuentes de colina y el pescado es la principal fuente de óxido de trimetilamina. La trimetilamina se absorbe y oxida en el hígado por la acción de la trimetilamina oxidasa (monooxigenasas que contienen flavina), transformándose en óxido de trimetilamina, que es inodoro y se excreta por la orina (v. fig. 103.8). El déficit de esta enzima se traduce en la excreción masiva de trimetilamina en la orina. Existe un olor corporal insopportable que recuerda al pescado podrido y que tiene importantes implicaciones sociales y psicosociales. Puede observarse una trimetilaminuria sintomática transitoria en individuos normales tras la ingesta de los alimentos mencionados anteriormente. El **tratamiento** con carbón activado por vía oral, ciclos cortos por vía oral de metronidazol, neomicina o lactulosa causa una reducción temporal del olor corporal. La restricción de pescado, huevos, hígado y otras fuentes de colina (p. ej., frutos secos, cereales) en la dieta reduce notablemente el olor. La utilización tópica de jabones ácidos (pH 5,5) también puede ayudar a controlar el olor. El gen de la trimetilamina oxidasa (*FMO3*) reside en el cromosoma 1q24.3.

HIPEROXALURIA Y OXALOSIS

Normalmente, el ácido oxálico procede, en su mayor parte, de la oxidación del ácido glicoxílico y, en menor medida, de la oxidación del ácido ascórbico (v. fig. 103.8). El ácido glicoxílico se genera a partir de la oxidación del ácido glicólico y la glicina en los peroxisomas y del catabolismo de la hidroxiprolína en la mitocondria (fig. 103.9). Las verduras y los alimentos que contienen ácido oxálico, tales como la espinaca, el ruibarbo y la leche de almendras son las principales fuentes *exógenas* de ácido glicólico y ácido oxálico. La mayor parte de los ácidos glicoxílico y oxálico son de producción endógena. Normalmente, una parte importante del glicoxilato producido en el cuerpo se transporta a los peroxisomas, donde se convierte en glicina por acción de la enzima alanina-glicoxilato transaminasa. El déficit de esta enzima produce la hiperoxaluria de **tipo 1**. La mayor parte del glicoxilato restante se reduce

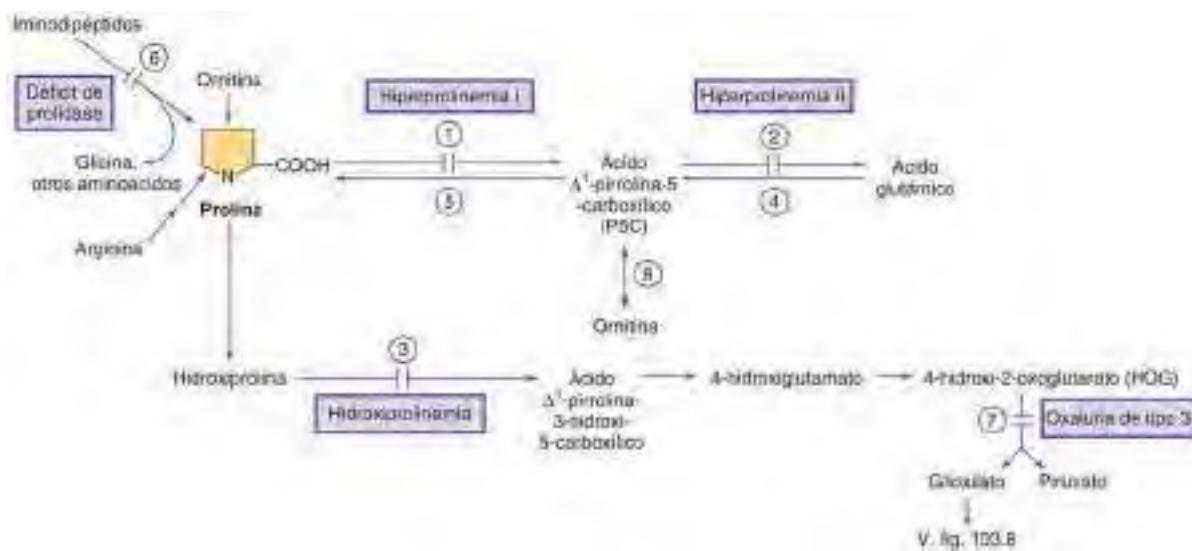


Fig. 103.9 Vías metabólicas de la prolina. Enzimas: (1) prolina oxidasa (deshidrogenasa), (2) ácido Δ^1 -pirrolina-5-carboxílico (P5C) deshidrogenasa, (3) hidroxiprolina oxidasa, (4) ácido Δ^1 -pirrolina-5-carboxílico (P5C) sintetasa, (5) ácido Δ^1 -pirrolina-5-carboxílico (P5C) reductasa, (6) prolidasa, (7) 4-hidroxioxoglutarato aldolasa 1 (HOGA1), (8) ornitina aminotransferasa.

en el citoplasma a glicolato por acción de la enzima glicoxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa. El déficit de esta enzima produce la hiperoxaluria de tipo 2. Estas dos vías protegen el organismo de una producción excesiva de ácido oxálico (v. fig. 103.8). El glicoxilato que no puede ser eliminado por estas vías se convierte con rapidez en ácido oxálico por acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). El ácido oxálico no puede sufrir un mayor grado de metabolización en el ser humano y se elimina en la orina en forma de oxalatos. El oxalato cálcico es relativamente insoluble en agua y precipita en los tejidos (riñones y articulaciones) cuando su concentración aumenta en el organismo.

Se ha observado una **hiperoxaluria secundaria** en los casos de déficit de piridoxina (cofactor para la alanino-glicoxilato transaminasa), en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, tras resecciones extensas de intestino delgado o derivaciones yeyunoileales (**hiperoxaluria entérica**), tras la ingestión de etilenglicol o de dosis elevadas de vitamina C y tras la administración del anestésico metoxifluorano (que se oxida directamente a ácido oxálico). Una hiperoxaluria aguda mortal puede surgir tras la ingestión de plantas con alto contenido en ácido oxálico, (p. ej., acedera), o tras la ingesta intencional de ácido oxálico. La precipitación del oxalato cálcico en los tejidos causa hipocalcemia, necrosis hepática, insuficiencia renal, arritmias cardíacas y muerte. La dosis mortal de ácido oxálico se calcula que está comprendida entre 5 y 30 gramos.

La **hiperoxaluria primaria** es un grupo de trastornos en el que se acumulan grandes cantidades de oxalatos en el organismo. Hasta la fecha se han identificado tres tipos de hiperoxaluria primaria. El término **oxalosis** se refiere al depósito de oxalato cálcico en el tejido parenquimatoso.

Hiperoxaluria primaria de tipo 1

Esta enfermedad poco común (prevalencia de 1/120.000 nacidos vivos en Europa) es la hiperoxaluria primaria más frecuente. Está causada por un déficit de la enzima alanino-glicoxilato transaminasa peroxisómica, que se expresa solo en los peroxisomas hepáticos y requiere piridoxina (vitamina B₆) como un cofactor. En ausencia de esta enzima, el ácido glicoxílico, que no puede ser transformado en glicina, se transfiere al citosol, en donde se transforma en ácido oxálico por un proceso de oxidación (v. anteriormente y fig. 103.8).

La edad de presentación es muy variable, desde el periodo neonatal hasta la edad adulta tardía. La mayoría de los pacientes se vuelve sintomática en los últimos años de la infancia o al comienzo de la adolescencia. En cerca del 20% de los casos, los síntomas surgen antes del primer año. Las manifestaciones clínicas iniciales están relacionadas con la litiasis renal y la nefrocalcinosis. El cólico renal y la hematuria asintomática conducen a un deterioro gradual de la función renal, que se manifiesta por retraso del crecimiento y uremia. Cuando la enfermedad no recibe tratamiento, la mayoría de los pacientes muere antes de los 20 años por insuficiencia renal.

Otras manifestaciones frecuentes de la enfermedad son fallo de medro, talla baja, calcificaciones arteriales, arritmias, insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo y nódulos cutáneos. La artritis aguda es una manifestación muy poco frecuente y se puede realizar el diagnóstico erróneo de gota, ya que el ácido úrico suele estar elevado en los pacientes con hiperoxaluria de tipo 1. En algunos pacientes se produce pérdida visual por el desarrollo de retinopatía cristalina y neuropatía óptica.

El hallazgo analítico más importante es un aumento de la excreción urinaria de oxalato (excreción normal 10-50 mg/24 h). La presencia de cristales de oxalato en el sedimento urinario es de muy poca ayuda para el diagnóstico, ya que estos cristales también pueden observarse con frecuencia en sujetos normales. La excreción urinaria de ácido glicólico y ácido glicoxílico está incrementada en la mayoría de los pacientes, pero no en todos. El diagnóstico puede confirmarse mediante la identificación de variantes patogénicas en el gen AGXT o por el análisis enzimático en muestras hepáticas.

El **tratamiento** se centra en la reducción de la producción de ácido oxálico y en aumentar la eliminación de oxalato cálcico. Los pacientes con hiperoxaluria primaria de tipo 1 deben recibir un ciclo de tres meses de piridoxina para establecer la respuesta a este tratamiento. Hasta en el 30% de los pacientes (p. ej., homocigotos para la variante patogénica c.508G > A en el AGXT), la administración de dosis elevadas de piridoxina reduce la concentración plasmática y la excreción urinaria de oxalato. Para aumentar la eliminación de oxalato cálcico y evitar la nefrolitiasis se recomienda una ingesta de líquidos alta por vía oral (2-3 l/m²/día, controlando el equilibrio hídrico), alcalinización de la orina, suplementos de fosfato, monitorización de la ingesta de vitamina C y D, y evitar fármacos que aumenten la excreción urinaria de calcio (p. ej., diuréticos de asa). Los cálculos urinarios deben ser tratados por urólogos experimentados, ya que los traumatismos quirúrgicos excesivos pueden contribuir a la disfunción renal. Las estrategias de sustitución de la función renal (p. ej., hemodiálisis) se emplean en algunos pacientes (p. ej., como puente hasta el trasplante o cuando el trasplante no es una opción viable).

El **trasplante** de órganos se ha convertido en el tratamiento más definitivo. La decisión de someterse a un trasplante de riñón, hígado o hepático y renal combinado, es compleja y puede variar de un centro a otro. Salvo en los pacientes de más edad con la variante de la enfermedad sensible a piridoxina, el trasplante renal para los pacientes en insuficiencia renal puede mejorar el pronóstico, ya que la oxalosis vuelve a aparecer en el riñón transplantado. El trasplante combinado de hígado y riñón se ha traducido en una disminución significativa del oxalato en sangre y orina, de modo que puede ser la estrategia terapéutica más eficaz de esta enfermedad, especialmente en la infancia.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima (AGXT) reside en el cromosoma 2q37.3. La variante patogénica más frecuente en los pacientes con una actividad enzimática residual alta

(c.508G > A, p.Gly170Arg) condiciona que la enzima tenga como objetivo la mitocondria en lugar del peroxisoma y la pérdida de la función *in vivo*. El **diagnóstico prenatal** se ha logrado mediante análisis del ADN de muestras de las vellosidades coriónicas o midiendo la actividad enzimática hepática fetal obtenida mediante biopsia con aguja.

Hiperoxaluria primaria de tipo 2 (aciduria L-glicérica)

Esta enfermedad se debe al déficit del complejo enzimático de la gioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa (v. fig. 103.8). La falta de actividad de este complejo se traduce en la acumulación de dos metabolitos intermedios, el hidroxipiruvato (cetoácido derivado de la serina) y el ácido gioxílico. Ambas sustancias experimentan una metabolización posterior por la acción de la enzima LDH, transformándose en ácido L-glicérico y ácido oxálico, respectivamente. Una prevalencia elevada de este trastorno existe en indios saulteaux-ojibway de Manitoba.

La hiperoxaluria primaria de tipo 2 da lugar al depósito de oxalato cálcico en el parénquima renal y en las vías urinarias. La litiasis renal, que cursa con cólicos renales y hematuria, puede aparecer antes de los 2 años. La insuficiencia renal es menos frecuente en esta enfermedad que en la hiperoxaluria primaria de tipo 1.

Las pruebas urinarias revelan grandes cantidades de ácido L-glicérico, además de concentraciones elevadas de oxalato. El ácido L-glicérico urinario es considera el hallazgo patognomónico de la hiperoxaluria primaria de tipo 2. La excreción urinaria de ácido glicólico y ácido gioxílico no está aumentada. La presencia de ácido L-glicérico sin aumento de las concentraciones de ácido glicólico y gioxílico en orina diferencia a este tipo de la hiperoxaluria de tipo 1. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis molecular del gen *GRHPR* (9p13.2) o mediante el análisis enzimático en la biopsia hepática.

Los fundamentos del tratamiento son similares a los de la hiperoxaluria primaria de tipo 1. El trasplante renal se emplea en algunos pacientes; hasta la fecha no hay experiencia con el trasplante de hígado y riñón.

Hiperoxaluria primaria de tipo 3

Aproximadamente el 10% de los pacientes con hiperoxaluria primaria muestran una deficiencia de la 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa 1 (HOGA1), la causa subyacente de la hiperoxaluria de tipo 3. La enzima está codificada por el *HOGA1* (cromosoma 10q24.2). Esta enzima mitocondrial cataliza el paso final en la vía metabólica de la hidroxiprolina que genera piruvato y gioxilato a partir de 4-hidroxi-2-oxoglutarato (HOG; v. figs. 103.8 y 103.9).

Los estudios *in vitro* muestran inhibición de la actividad de la enzima gioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa por la concentración elevada de HOG, que se acumula en los pacientes con hiperoxaluria de tipo 3. Esta inhibición resulta en un fenotipo bioquímico similar al de la hiperoxaluria de tipo 2 (v. fig. 103.8).

Los pacientes con hiperoxaluria de tipo 3 suelen manifestar litiasis renal de oxalato cálcico en los primeros años de la infancia, pero también se identificaron hermanos mayores asintomáticos. La función renal puede disminuir de forma gradual, progresando en contadas ocasiones hacia una nefropatía terminal. Las concentraciones elevadas de HOG en la orina, el plasma y las biopsias hepáticas de estos pacientes representan la característica distintiva de este trastorno. El **tratamiento** consiste en una ingesta de líquidos alta por vía oral, el control del citrato oral o de la ingesta de fosfato para evitar la formación de cálculos renales de oxalato cálcico y evitar la deshidratación con el fin de prevenir la lesión renal aguda. En las variantes graves de este trastorno puede ser precisa la diálisis y el trasplante para abordar la nefropatía terminal.

Trastornos con déficit de creatina

La creatina se sintetiza principalmente en el hígado, el páncreas y los riñones y en menor cuantía en el cerebro a partir de la arginina y la glicina, y se transporta a los músculos y el cerebro, en los que existe una actividad elevada de la enzima creatina cinasa (fig. 103.10). La fosforilación y desfosforilación de la creatina, junto con la adenosina trifosfato y difosfato, proporcionan reacciones fosfato de gran transferencia de energía en estos órganos. La creatina se transforma, sin participación de enzimas, en creatinina a una velocidad diaria constante, y se excreta por la orina. Se conocen tres enfermedades genéticas causantes de déficit de creatina en el cerebro y en otros tejidos. Dos se deben al déficit de las enzimas implicadas en la biosíntesis de creatina. Estas enzimas son la arginina-glicina amidinotransferasa (AGAT) y la guanidina-acetato metiltransferasa (GAMT; fig. 103.10), implicadas en la biosíntesis de la creatina. Ambas enfermedades pueden responder bien a la administración de suplementos de creatina, especialmente cuando el tratamiento se instaura a una edad temprana. La tercera enfermedad, un defecto hereditario ligado al cromosoma X, está producida por el defecto en la proteína transportadora de la creatinina (CRTR), que actúa como mediadora de la captación de creatina por el cerebro y el músculo.

Las manifestaciones clínicas de los 3 defectos se solapan, están relacionadas con el cerebro y los músculos y pueden aparecer en las primeras semanas o meses de vida. El retraso del desarrollo, la discapacidad intelectual, el retrac-

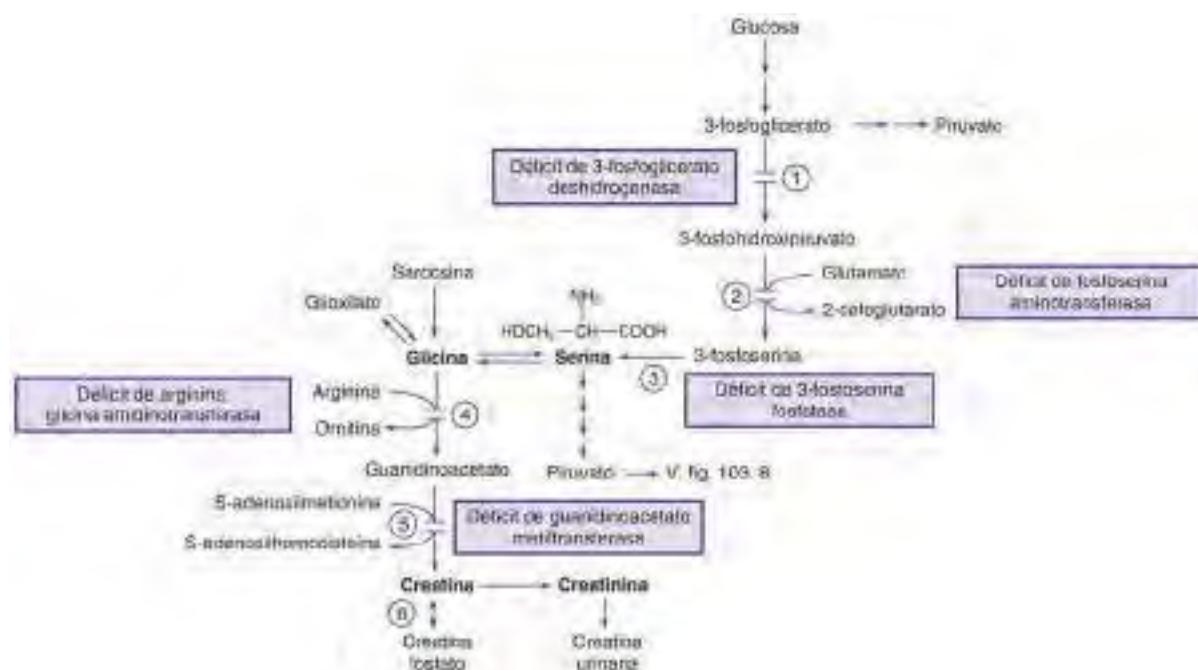


Fig. 103.10 Biosíntesis de la síntesis de serina y creatina. Enzimas: (1) 3-fosfoglicerato deshidrogenasa, (2) fosfoserina aminotransferasa, (3) fosfoserina fosfatasa, (4) arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT), (5) guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT), (6) creatina cinasa.

so en el habla, los síntomas psiquiátricos (autismo y psicosis), la hipotonía, la ataxia y las crisis convulsivas son hallazgos comunes. En el déficit de GAMT y CRTR se han documentado movimientos distónicos.

Los resultados de las pruebas analíticas incluyen una disminución de la creatina y la creatinina en plasma en los pacientes con déficit de AGAT y GAMT. El valor aislado de la creatinina plasmática no es suficiente para diagnosticar estos trastornos. El cociente urinario de creatina/creatinina está aumentado en los pacientes con defectos de la CRTR por el deterioro en la reabsorción de la creatina en los riñones, pero también puede estar levemente elevado en las portadoras femeninas. La elevación notable de guanidinoacetato en sangre, en orina y, especialmente, en el LCR, es un dato diagnóstico del déficit de GAMT. Por el contrario, en los pacientes con déficit de AGAT puede observarse una disminución de la concentración de guanidinoacetato en los líquidos corporales. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) puede demostrar la ausencia de creatina y de creatina fosfato (en los 3 trastornos) y la presencia de altas concentraciones de guanidinoacetato en el cerebro (en el déficit de GAMT). La RM cerebral puede revelar una señal de hiperintensidad en el globo pálido. El diagnóstico del déficit de AGAT o del déficit de GAMT puede confirmarse mediante análisis de ADN o a través de determinación de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos (GAMT) o linfoblastos (AGAT). El diagnóstico del déficit de CRTR puede confirmarse mediante análisis de ADN o estudio de la captación de creatina por los fibroblastos.

Los resultados del **tratamiento** dependen de la edad y son mejores cuando se instaura en el periodo neonatal o antes de que aparezcan los síntomas. En los pacientes con déficit de AGAT, el monohidrato de creatina por vía oral (hasta 400-800 mg/kg/día) puede mejorar la debilidad muscular en la mayoría y los resultados neurocognitivos en algunos pacientes. En los pacientes con déficit de GAMT, los suplementos con monohidrato de creatina oral (hasta 400-800 mg/kg/día), ornitina (hasta 400-800 mg/kg/día) y la restricción dietética de arginina puede mejorar el tono muscular y el desarrollo neurocognitivo y puede mitigar las convulsiones. En los pacientes con déficit de CRTR, la administración de creatina y de sus precursores (arginina y glicina) no restablece la creatina en el cerebro, pero algunos pacientes experimentan mejoría de las crisis convulsivas y del estado neurocognitivo.

Los déficits de AGAT y GAMT se transmiten con carácter autosómico recesivo. El gen de la AGAT (*GATM*) se localiza en el cromosoma 15q21.1 y el de la GAMT (*GAMT*) en el cromosoma 19p13.3. El déficit de CRTR se transmite ligado al cromosoma X y el gen (*SLC6A8*) se localiza en el cromosoma Xq28. El déficit de CRTR es la causa más común de déficit de creatina, y representa hasta el 1-2% de los varones con discapacidad intelectual de causa desconocida.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.8 Trastornos por déficit de serina (defectos en la biosíntesis y el transporte de la serina)

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La serina es un aminoácido no esencial que se obtiene a partir de la dieta y de la síntesis endógena a partir de la glucosa y la glicina. La producción endógena de serina proporciona una parte importante de las necesidades diarias de este aminoácido, especialmente en las uniones sinápticas, donde contribuye el metabolismo de los fosfolípidos y de la D-serina y la glicina, ambos implicados en la neurotransmisión (v. cap. 103.11). Por tanto, el déficit de cualquiera de las enzimas implicadas en la biosíntesis de serina o de su transporte produce manifestaciones neurológicas. El espectro clínico de los trastornos del déficit de serina es amplio y oscila desde el síndrome de Neu-Laxova en el extremo grave del espectro hasta la epilepsia y retrasos del desarrollo en el extremo benigno. Los pacientes afectados responden favorablemente al suplemento oral con serina y glicina, siempre que el tratamiento se inicie en etapas muy tempranas de la vida. En las [figuras 103.8 y 103.10](#) se muestra la vía metabólica para la síntesis y el catabolismo de la serina.

DÉFICIT DE 3-FOSFOGLICERATO DESHIDROGENASA

El déficit de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa (PHGDH) abarca a una amplia gama de síntomas y de edades de presentación. El **síndrome de Neu-Laxova de tipo 1** es la manifestación más grave y se presenta prenatalmente con restricción del crecimiento intrauterino y anomalías congénitas, con

características faciales dismórficas, microcefalia, malformaciones del SNC, deformidades de las extremidades e ictiosis. La mayoría de los pacientes con esta variante nacen muertos o muestran una mortalidad neonatal precoz elevada. El déficit de PHGDH de inicio infantil se manifiesta con problemas de alimentación, fallo de medro, vómitos, irritabilidad, convulsiones intratables, retraso grave del desarrollo e hipertonia con progresión a tetraplejia espástica. En algunos lactantes afectados se ha observado nistagmo, cataratas, hipogonadismo y anemia megaloblástica. Los pacientes con una forma más leve del trastorno experimentan deterioro cognitivo, problemas de conducta, polineuropatía neurosensitiva y convulsiones de inicio en la infancia.

Las **pruebas analíticas** revelan unas concentraciones de serina y glicina bajas en el plasma en ayunas y muy bajas en el LCR. En la orina no se encuentra ningún metabolito anormal de un ácido orgánico. La RM cerebral muestra atrofia cerebral con aumento de tamaño de los ventrículos, atenuación importante de la sustancia blanca y deterioro de la mielinización. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis del ADN o a través de la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de fibroblastos. El **tratamiento** con dosis elevadas de serina (200-700 mg/kg/24 h, v.o.) y con glicina (200-300 mg/kg/24 h) normaliza las concentraciones de serina en sangre y LCR. Este tratamiento produce una mejoría importante de las crisis convulsivas, mejora la espasticidad y la mielinización del cerebro cuando se instaura en el periodo posnatal. Un caso clínico sugiere que el retraso del desarrollo puede prevenirse si se instaura el tratamiento en los primeros días de vida o prenatalmente.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima 3-fosfoglicerato deshidrogenasa (PHGDH) se halla en el cromosoma 1p12. El **diagnóstico prenatal** molecular es factible si se conocen las variantes patogénicas. La administración de serina a las madres portadoras de un feto afectado se asoció a la estabilización del perímetro craneal fetal, demostrado por ecografía. El tratamiento con suplementos de serina se continuó en la vida posnatal; el paciente mantuvo la normalidad desde el punto de vista neurológico a los 4 años de vida. La respuesta favorable de esta enfermedad a un tratamiento relativamente directo hace que se deba tener en consideración en cualquier niño con microcefalia y alteraciones neurológicas tales como retraso psicomotor o trastorno convulsivo. La determinación de la concentración de serina y glicina en el LCR es fundamental para establecer el diagnóstico, ya que es fácil pasar por alto la disminución moderada de estos aminoácidos en el plasma.

DÉFICIT DE FOSFOSERINA AMINOTRANSFERASA

La fosfoserina aminotransferasa 1 (PSAT1) cataliza la conversión del 3-fosfoidroxipiruvato a 3-fosfoserina (v. [fig. 103.10](#)). El déficit de esta enzima puede manifestarse en el periodo neonatal con problemas de alimentación, episodios cianóticos e irritabilidad y puede progresar hacia un cuadro convulsivo intratable y microcefalia. Las imágenes cerebrales pueden revelar atrofia cerebral y cerebelosa generalizada. Las pruebas analíticas realizadas en muestras de plasma posprandial pueden revelar valores normales o ligeramente disminuidos de serina y glicina. Las concentraciones de serina y glicina suelen estar más disminuidas en el análisis de aminoácidos del LCR. El **tratamiento** con serina y glicina, como ya se ha señalado, puede mejorar la clínica. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo y el gen de la enzima (PSAT1) se localiza en el cromosoma 9q21.2.

DÉFICIT DE 3-FOSFOSERINA FOSFATASA

La 3-fosfoserina fosfatasa cataliza el paso final de la síntesis de la L-serina convirtiendo a la 3-fosfoserina en L-serina. El déficit de esta enzima da lugar a un trastorno raro con hallazgos clínicos y bioquímicos indistinguibles de las deficiencias de PGGDH y PSAT1. El trastorno se debe a variantes patogénicas autosómicas recesivas en el PSPH situado en el cromosoma 7p11.2.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.9 Prolina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La prolina es un aminoácido no esencial que se sintetiza endógenamente a partir del ácido glutámico, la ornitina y la arginina (v. [fig. 103.9](#)). La prolina y la hidroxiprolina se encuentran en concentraciones elevadas en el colágeno. Normalmente, ninguno de estos dos aminoácidos se detecta en grandes cantidades en la orina. La excreción de prolina e hidroxiprolina como *imnopéptidos* (dipéptidos y tripéptidos que contienen prolina o hidroxiprolina)

está aumentada en las enfermedades en que existe un recambio acelerado, tales como el raquitismo o el hiperparatiroidismo. La prolina también se encuentra en las uniones sinápticas, donde interacciona con los receptores de la glicina y el glutamato (v. cap. 103.11). La vía catabólica de la prolina y la hidroxiprolina produce ácido glicoxílico, que puede seguir metabolizándose hasta glicina o ácido oxálico (v. fig. 103.8).

La acumulación de prolina en los tejidos se asocia a la hiperprolinemia de tipo 1 y 2. La disminución de la síntesis de *novo* de la prolina causa síndromes que se manifiestan con **cutis laxa** (v. fig. 678.8) con **rasgos progeroides** o **paraplejia espástica**. Se han descrito dos tipos de hiperprolinemia primaria.

HIPERPROLINEMIA DE TIPO I

Esta rara enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo se debe al déficit de prolina oxidasa (prolina deshidrogenasa; v. fig. 103.9). La mayoría de los pacientes con hiperprolinemia de tipo 1 parecen asintomáticos, aunque algunos pueden manifestar discapacidad intelectual, convulsiones y problemas de conducta. La hiperprolinemia puede ser un factor de riesgo para trastornos del espectro del autismo y esquizofrenia. La naturaleza de esta amplia variabilidad fenotípica de este cuadro bioquímico no se ha esclarecido. El gen que codifica a la prolina deshidrogenasa (*PRODH*) está en el cromosoma 22q11.2 y se localiza en el interior de la región crítica para el **síndrome velocardiofacial**. Las pruebas analíticas revelan un aumento de la concentración de prolina en el plasma, la orina y el LCR. También existe un aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina y glicina, que podría estar asociado a la saturación del mecanismo de reabsorción tubular compartida debido a la prolínuria masiva.

Todavía no existe un tratamiento efectivo. La restricción de la prolina en la dieta causa una mejoría modesta de la concentración de prolina plasmática sin beneficio clínico demostrado.

HIPERPROLINEMIA DE TIPO II

Esta rara enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo y está causada por el déficit de Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato deshidrogenasa (aldehído deshidrogenasa 4; v. fig. 103.9). La discapacidad intelectual y las convulsiones (generalmente precipitadas por una infección intercurrente) se han mencionado en los niños afectados, aunque también se han descrito pacientes asintomáticos. La causa de estos resultados clínicos tan dispares no se conoce con detalle. El gen que codifica a la P5C deshidrogenasa (*ALDH4A1*) se localiza en el cromosoma 1p36.13.

En las pruebas analíticas se observa un aumento de las concentraciones de prolina y ácido Δ^1 -pirrolina-5-carboxílico (P5C) en sangre, orina y LCR. La presencia de P5C diferencia esta enfermedad de la hiperprolinemia de tipo I. El aumento de la concentración de P5C en los líquidos corporales, especialmente en el SNC, parece antagonizar a la vitamina B₆ y conduce a un estado de dependencia de vitamina B₆ (v. cap. 103.14). La dependencia de la vitamina B₆ puede ser la principal causa de las convulsiones y los hallazgos neurológicos de esta enfermedad y puede explicar la variabilidad en las manifestaciones clínicas entre los diferentes pacientes. Se recomienda un **tratamiento** con dosis elevadas de vitamina B₆.

DÉFICIT DE PROLIDASA

Durante la degradación del colágeno se liberan imidodipeptidos que son escindidos por la acción de la prolidasa tisular. El déficit de prolidasa, que se hereda con carácter autosómico recesivo, se traduce en la acumulación de imidodipeptidos en los líquidos del organismo. La edad del inicio oscila entre los 6 meses y la tercera década de la vida.

Las **manifestaciones clínicas** de esta enfermedad y la edad de comienzo también son muy variables e incluyen úlceras cutáneas dolorosas, recurrentes y graves que generalmente se localizan en las manos y las piernas. Otras lesiones cutáneas que pueden preceder en varios años a las úlceras consisten en un exantema maculopapular eritematoso y descamativo, púrpura y telangiectasias. La mayoría de las úlceras se infectan. La curación de las úlceras puede durar meses. Otros hallazgos consisten en retrasos del desarrollo, discapacidad intelectual, organomegalia, anemia, trombocitopenia y disfunción inmunitaria que conduce a una mayor predisposición a infecciones (otitis media recurrente, sinusitis, infección respiratoria, esplenomegalia). Algunos pacientes pueden tener alteraciones craneofaciales, tales como ptosis, proptosis ocular, hipertelorismo, nariz pequeña picuda y suturas craneales prominentes. También se han descrito casos de pacientes asintomáticos. En los niños se ha observado una incidencia creciente de lupus eritematoso sistémico. Las altas concentraciones de imidodipeptidos excretados por la orina son diagnósticas. El gen para la prolidasa (*PEPD*) se ha localizado en el cromosoma 19q13.11. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis de ADN. Puede realizarse un análisis enzimático en eritrocitos o en cultivos de fibroblastos cutáneos.

El tratamiento del déficit de prolidasa es sintomático. Las complicaciones infecciosas pueden ser mortales y justifican un tratamiento antibiótico estrecho y proactivo. No se ha demostrado de manera consistente el beneficio de los suplementos de prolina, ácido ascórbico y manganeso por vía oral y de prolina y glicina por vía tópica en todos los pacientes.

TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS DE NOVO DE PROLINA

La síntesis *novo* de la prolina y la ornitina a partir del glutamato parece ser crucial en la biología normal del tejido conectivo y para mantener el ciclo de la urea en un estado satisfactorio. Como consecuencia, las manifestaciones clínicas de estos trastornos abarcan a anomalías del tejido conectivo, anomalías del sistema nervioso y anomalías bioquímicas variables que reflejan una disfunción del ciclo de la urea. En esta sección se resumen los hallazgos clínicos y analíticos asociados al déficit funcional de la Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato (P5C) sintetasa (v. fig. 103.9), codificada por el *ALDH18A1* (localizado en el cromosoma 10q24.1) y de la PSC reductasa codificada por el *PYCR1* (localizado en el cromosoma 17q25.3).

La disminución de la actividad de la P5C sintetasa se ha asociado a varios fenotipos, como el **síndrome de Bartsy**, caracterizado por cataratas, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, un aspecto envejecido prematuro (rasgos progeroides) y cutis laxa. Algunos pacientes manifiestan signos piramidales. La biopsia cutánea puede revelar una disminución del tamaño de las fibras elásticas y anomalías del colágeno. Los estudios de imagen cerebrales muestran atrofia cortical, ventriculomegalia y disminución de la creatina. Los resultados analíticos consisten en una disminución de las concentraciones de prolina, ornitina, citrulina y arginina, así como una hiperamonemia leve en ayunas. Los pacientes pueden mostrar solamente anomalías intermitentes de los aminoácidos plasmáticos, probablemente relacionadas con el momento de obtención de la muestra sanguínea en relación con la última comida. Es interesante que se hayan descrito variantes autosómicas recesivas y autosómicas dominantes. El diagnóstico puede sospecharse en un paciente con cutis laxa, retraso del desarrollo, hiperamonemia leve y anomalías de los aminoácidos. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis molecular del ADN o usando la prueba de sobrecarga de glutamina en fibroblastos cutáneos. El tratamiento es sintomático, aunque se ha propuesto la administración de suplementos de citrulina y arginina para solucionar la hiperamonemia y el agotamiento de la creatina cerebral.

Las mutaciones nocivas en el *PYCR1* alteran la función de la Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato reductasa mitocondrial, que cataliza el último paso en la síntesis de la prolina desde el P5C. Los hallazgos más consistentes en los pacientes portadores de las variantes patogénicas demostradas en el *PYCR1* consisten en facies triangular, cutis laxa (**síndrome de tipo de Bartsy**), hipermovilidad articular, piel arrugada, geroderma osteodisplásico y rasgos progeroides. La biopsia cutánea revela una reducción de las fibras elásticas e infiltración con células inflamatorias. Algunos pacientes pueden presentar epilepsia, retrasos del desarrollo, discapacidad intelectual, cataratas, osteopenia y fallo de medro. Sin embargo, muchas de las familias afectadas tienen consanguinidad, lo que confunde el fenotipo. Merece la pena destacar que el análisis de los aminoácidos plasmáticos no revela anomalías específicas. El diagnóstico depende del reconocimiento de los hallazgos cutáneos y puede confirmarse mediante análisis molecular del ADN. Los árboles genealógicos de las familias afectadas por el trastorno asociado al *PYCR1* avalan el modo de herencia autosómico recesivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.10 Ácido glutámico

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

El ácido glutámico y su derivado amida glutamina ejercen una gran variedad de funciones en el organismo. El **glutamato** desempeña numerosos cometidos biológicos, actuando como neurotransmisor, compuesto intermedio en numerosas reacciones bioquímicas fundamentales y como precursor de un neurotransmisor inhibidor del ácido γ -aminobutyrico (GABA) (v. cap. 103.11). Otro producto importante del glutamato es el **glutatión** (γ -glutamilcisteinilglicina). Este tripéptido ubicuo, que actúa como el principal antioxidante del organismo, se sintetiza y se degrada mediante un ciclo complejo denominado ciclo γ -glutamílico (fig. 103.11). Debido a su radical sulfhidrilo libre (-SH) y a su abundancia en la célula, el glutatión prote-

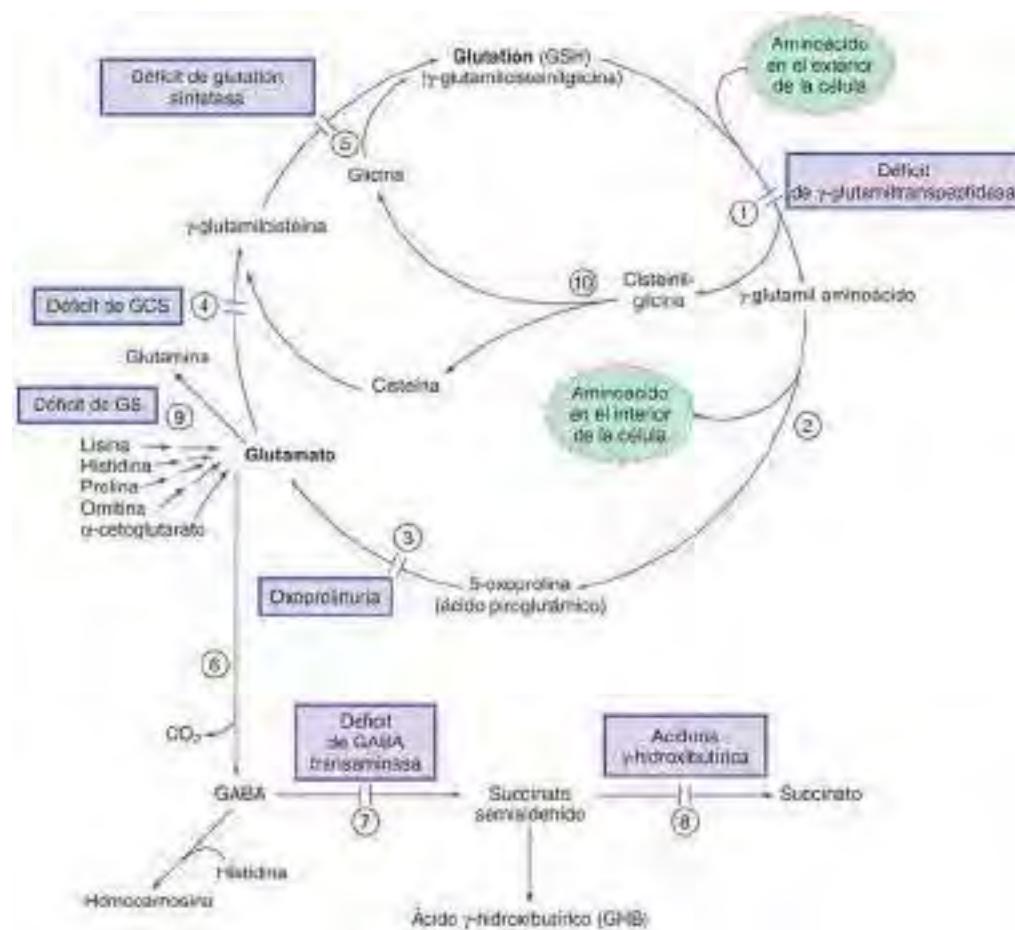


Fig. 103.11 El ciclo γ -glutamílico y vías relacionadas. Se presentan los defectos de la síntesis y la degradación del glutatión (GSH). **Enzimas:** (1) γ -glutamil transpeptidasa (GGT), (2) γ -glutamil ciclotransferasa, (3) 5-oxiprolinasa, (4) γ -glutamilcisteína sintetasa, (5) glutatión sintetasa, (6) glutamato descarboxilasa, (7) ácido γ -aminobutírico (GABA) transaminasa, (8) succinato-semialdehído deshidrogenasa, (9) glutamina sintetasa, (10) dipeptidasa.

ge a otras sustancias que contienen radicales sulfhidrilos (p. ej., enzimas, coenzima A) de la oxidación. También interviene en la desintoxicación de los peróxidos, incluido el peróxido de hidrógeno, así como en mantener el medio intracelular en un estado de reducción. Además, el glutatión participa en el transporte de aminoácidos a través de la membrana celular mediante el ciclo γ -glutamílico.

Una de las manifestaciones bioquímicas de la deficiencia del ciclo γ -glutamílico es el aumento de la excreción urinaria de 5-oxiprolina, que puede ser consecuencia de causas genéticas y no genéticas. La 5-oxiprolinemia debe considerarse sistemáticamente en el diagnóstico diferencial de la **acidosis metabólica con hiato aniónico alto** (AMHAA). Dos trastornos metabólicos pueden manifestarse con una 5-oxiprolinuria masiva: el **déficit de glutatión sintetasa** y el **déficit de 5-oxiprolinasa** (fig. 103.11). Sin embargo, un escenario clínico común es una elevación leve y transitoria de la 5-oxiprolina en la orina, que puede apreciarse en numerosas situaciones metabólicas y adquiridas, como la exposición a paracetamol y en algunas fórmulas con proteínas hidrolizadas, en quemaduras graves, el síndrome de Stevens-Johnson, la homocistinuria, defectos del ciclo de la urea y la tirosinemia de tipo I.

DÉFICIT DE GLUTATIÓN SINTETASA

Se han detectado tres variantes de esta enfermedad. En la **forma leve**, el déficit de la enzima solo causa una carencia de glutatión en los hematies. Estos pacientes manifiestan anemia hemolítica sin acidosis metabólica crónica y muestran una actividad residual alta de la glutatión sintetasa en las pruebas enzimáticas. También puede presentarse una **forma moderada** en la que la anemia hemolítica se asocia con grados variables de acidosis metabólica y 5-oxiprolinuria. Su **forma grave** se distingue por la presencia de anemia hemolítica acompañada de acidosis grave, 5-oxiprolinuria masiva y manifestaciones neurológicas.

Déficit de glutatión sintetasa, formas grave y moderada

Los lactantes afectados con esta rara enfermedad generalmente presentan síntomas agudos, como acidosis metabólica, ictericia y anemia hemolítica leve o moderada en los primeros días de vida. La acidosis crónica continúa tras la recuperación. Aparecen episodios similares de acidosis potencialmente mortal durante infecciones (p. ej., gastroenteritis) o tras intervenciones quirúrgicas. Con la edad aparecen lesiones neurológicas progresivas que se manifiestan como discapacidad intelectual, tetraparesia espástica, ataxia, temblores, disartria y crisis convulsivas. En algunos pacientes se observa una predisposición a la infección debido probablemente a una disfunción de los granulocitos. Los pacientes con la forma moderada de la deficiencia de glutatión sintetasa presentan una acidosis más leve y menos 5-oxiprolinuria que los pacientes afectados por la forma grave y sin manifestaciones neurológicas.

Los resultados de las **pruebas analíticas** ponen de manifiesto acidosis, anemia hemolítica leve o moderada y 5-oxiprolinuria. También se encuentra una alta concentración de 5-oxiprolina en sangre. La concentración urinaria y plasmática de 5-oxiprolina es menos pronunciada en los pacientes con la forma moderada de la enfermedad. El contenido de glutatión de los hematies está disminuido de forma notable. Se cree que el aumento de la síntesis de 5-oxiprolina en esta enfermedad se debe a la conversión de la γ -glutamilcisteína en 5-oxiprolina por la acción de la enzima γ -glutamilo ciclotransferasa (v. fig. 103.11). La síntesis de γ -glutamilcisteína está incrementada porque ha desaparecido el efecto inhibidor del glutatión sobre la enzima γ -glutamilcisteína sintetasa.

El **tratamiento** de la crisis aguda consiste en hidratación, corrección de la acidosis (mediante la perfusión de bicarbonato sódico) y medidas correctoras de la anemia y la hiperbilirrubinemia. La administración crónica de sustancias alcalinas suele ser necesaria por tiempo indefinido. Se ha recomendado

la administración de suplementos de vitaminas C y E, así como de selenio. Se debe evitar el uso de fármacos y oxidantes que producen hemólisis y estados catabólicos estresantes. La administración oral de análogos del glutatión ha tenido una respuesta variable.

El **diagnóstico prenatal** se realiza mediante la determinación de la 5-oxoprolina en el líquido amniótico, el análisis de la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas o muestras de vellosidades coriónicas o mediante el análisis del ADN. Se ha notificado un caso de embarazo de una mujer afectada (forma moderada) con resultado favorable tanto para la madre como para el niño.

Déficit de glutatión sintetasa, forma leve

La forma leve se ha observado únicamente en un reducido número de pacientes. La anemia hemolítica leve o moderada constituye la única manifestación clínica. En algunos casos se ha notificado esplenomegalia. El desarrollo cognitivo es normal. Típicamente no se observa acidosis metabólica. Algunos pacientes pueden presentar un aumento de la concentración de 5-oxoprolina en la orina. Las variantes patogénicas en el gen para esta enzima (GSSD) parecen que disminuyen la semivida de la enzima, lo que causa un aumento de la tasa de recambio de la proteína, pero no afectan a su función catalítica. La tasa acelerada de recambio de la enzima causada por estas variantes patogénicas tiene consecuencias escasas o nulas para todos los tejidos con capacidad de síntesis proteica. Sin embargo, la incapacidad de los hematíes maduros de sintetizar proteínas se traduce en un déficit de glutatión en los hematíes. El **tratamiento** es el propio de la anemia hemolítica y se debe evitar el uso de fármacos y oxidantes que puedan desencadenar el proceso hemolítico.

Todas las variantes de la deficiencia de glutatión sintetasa se transmiten con carácter autosómico recesivo. El GSSD está localizado en el cromosoma 20q11.22. El **diagnóstico** puede confirmarse mediante análisis del ADN o de la actividad enzimática en los eritrocitos o los fibroblastos cutáneos.

Déficit de 5-oxoprolinasa (5-oxoprolinuria)

Se ha identificado más de 20 pacientes con 5-oxoprolinuria (4-10 g/día) debida al déficit de 5-oxoprolinasa (v. fig. 103.11). Todavía no se ha identificado un cuadro clínico específico para esta enfermedad; también se han identificado sujetos afectados completamente asintomáticos. Por consiguiente, no está claro si el déficit de 5-oxoprolinasa tiene alguna consecuencia clínica. *No se recomienda actualmente ningún tratamiento.* El gen de la enzima (OPLAH) se localiza en el cromosoma 8q24.3

Déficit de γ-glutamilcisteína sintetasa (déficit de glutamato-cisteína ligasa)

El déficit de esta enzima solo se ha comprobado en un reducido número de pacientes. La anemia hemolítica crónica leve es la manifestación clínica más constante. Las crisis agudas de hemólisis aparecen tras la exposición a sulfamidas. En dos hermanos se diagnosticó en la edad adulta la presencia de neuropatía periférica y degeneración espinocerebelosa progresiva. Los datos analíticos de anemia hemolítica están presentes en todos los casos. También puede existir aminoaciduria generalizada debido a que el ciclo γ-glutamílico participa en el transporte de los aminoácidos al interior de las células (v. fig. 103.11). El **tratamiento** debe centrarse en la anemia hemolítica, así como evitar fármacos y oxidantes que puedan desencadenar el proceso hemolítico. La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen (GCLC) se localiza en el cromosoma 6p12.1.

DÉFICIT DE γ-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GLUTATIONEMIA)

La γ-glutamil transpeptidasa (GGT) está presente en todas las células que poseen funciones de excreción y absorción. Es especialmente abundante en los riñones, el páncreas, el intestino y el hígado, y también se halla en la bilis. La medición de la GGT en sangre es una práctica frecuente para evaluar las enfermedades hepáticas y biliares.

El déficit de GGT causa una elevación de la concentración de glutatión en los líquidos del organismo, pero la cifra intracelular permanece normal (v. fig. 103.11). Como este déficit de GGT se ha notificado solo en un pequeño número de pacientes, el alcance de las manifestaciones clínicas todavía no está bien definido. En tres casos se observó discapacidad intelectual leve y moderada y alteraciones graves del comportamiento. Sin embargo, una de dos hermanas con esta enfermedad tenía la inteligencia normal de adulta y la otra, sin embargo, presentaba un síndrome de Prader-Willi.

Los resultados de las **pruebas analíticas** comprenden una elevación notable de la concentración urinaria de glutatión (hasta 1 g/día), γ-glutamilcisteí-

na y cisteína. Ninguno de los pacientes presentó aminoaciduria generalizada, tal y como cabría esperar en el déficit de esta enzima (v. fig. 103.11).

El **diagnóstico** puede confirmarse mediante la determinación de la actividad de la enzima en leucocitos y cultivos de fibroblastos cutáneos. *No se ha propuesto ningún tratamiento eficaz.* La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. La enzima GGT (γ -glutamil transpeptidasa) representa a una amplia familia de enzimas codificadas, al menos, por 7 genes.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO γ -AMINOBUTÍRICO

Véase el capítulo 103.11.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.11 Enfermedades genéticas de los neurotransmisores

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

Los **neurotransmisores** son sustancias químicas liberadas de la terminación axonal de las neuronas excitadas a las uniones sinápticas. Median el inicio y la amplificación o la inhibición de los impulsos neurales. Diversos aminoácidos y sus metabolitos constituyen la mayor parte de los neurotransmisores. Las variantes patogénicas de los genes responsables de la síntesis, el transporte o la degradación de estas sustancias pueden causar enfermedades que suelen manifestarse con alteraciones neurológicas y/o psiquiátricas (tabla 103.3). Antiguamente, los niños afectados por trastornos de los neurotransmisores eran diagnosticados de diagnósticos sindrómicos como parálisis cerebral, epilepsia, parkinsonismo, distonía o autismo. El diagnóstico requiere estudios de laboratorio especializados del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la mayoría de los casos porque algunos de los neurotransmisores generados en el sistema nervioso cen-

Tabla 103.3 Trastornos genéticos de los neurotransmisores en los niños

| TRANSMISOR | DEFECTOS DE LA SÍNTESIS | DEFECTOS DE LA DEGRADACIÓN |
|---------------------------------------|---|--|
| MONOAMINAS | | |
| Dopamina | Déficit de TH | Déficit de MAO |
| Serotonina y dopamina | Déficit de DCAA Déficit de BH ₄ Con hiperfenilalaninemia Sin hiperfenilalaninemia | Déficit de MAO |
| Noradrenalina | Déficit de D β H | Déficit de MAO |
| GABA | ? | Déficit de GABA transaminasa Aciduria GHB |
| Histamina | Déficit de HDC | ? |
| PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS | | |
| Transportador de dopamina | Déficit de TD | ? |
| Transportador vesicular de monoaminas | Déficit de VMAT2 | ? |
| AMINOÁCIDOS | | |
| Prolina | ? | Hipoprolinemia |
| Serina | Déficit de 3-FGD, FSAT, FSF | ? |
| Glicina | Déficit de 3-FGD, FSAT | HNC |

3-FGD, 3-fosfoglicerato deshidrogenasa; BH₄, tetrahidrobiopterina; DCAA, descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos; D β H, dopamina β -hidroxilasa; FSAT, fosfoserina aminotransferasa; FSF, déficit de 3-fosfoserina fosfatasa; GABA, ácido γ -aminobutyrico; GHB, γ -hidroxibutírico; HDC, histidina descarboxilasa; HNC, hiperglicinemia no cetósica; MAO, monoamino oxidasa; TD, transportador de dopamina; TH, tirosina hidroxilasa; VMAT2, transportador vesicular de monoaminas de tipo 2.

tral (SNC), como la dopamina y la serotonina, no atraviesan la barrera hematoencefálica y sus concentraciones anormales no se detectan en el plasma o la orina. Cada vez se está identificando un mayor número de estas enfermedades; los trastornos que anteriormente se consideraban muy raros, en la actualidad se diagnostican con una frecuencia cada vez mayor.

DÉFICIT DE TIROSINA HIDROXILASA (PARKINSONISMO INFANTIL, DISTONÍA AUTOSÓMICA RECESIVA SENSIBLE A DOPA, SÍNDROME AUTOSÓMICO RECESIVO DE SEGAWA)

La tirosina hidroxilasa cataliza la formación de L-dopa a partir de la tirosina. El déficit de esta enzima, descrito en un pequeño número de niños, resulta en déficits de dopamina y noradrenalina (v. fig. 103.2). El diagnóstico diferencial abarca a una amplia gama de distonías congénitas, como la distonía autosómica dominante debida al déficit de GTP ciclohidrolasa 1.

Las **manifestaciones clínicas** van de leves a muy graves. En general se han reconocido dos fenotipos. En la forma **leve** (distonía sensible a dopa o de **tipo A**), los síntomas de distonía unilateral de la extremidad causante de incoordinación de la marcha y temblor postural ocurren en la infancia y empeoran con la edad si el paciente no recibe tratamiento. Puede existir variación diurna de los síntomas (empeoramiento al final del día). El desarrollo cognitivo suele ser normal.

En la forma **grave** del déficit de tirosina hidroxilasa (parkinsonismo infantil, encefalopatía infantil o **tipo B**) las manifestaciones clínicas se presentan al nacer o poco tiempo después y consisten en microcefalia, retraso del desarrollo, movimientos involuntarios de las extremidades con espasticidad, distonía, ptosis, cara inexpresiva, crisis oculógiras (movimientos oculares en sacudida en dirección superior) y disfunción autónoma (temperatura inestable, sudoración excesiva, hipoglucemia, salivación, temblor, reflujo gastrointestinal, estreñimiento). Puede cursar con reflejos enérgicos, mioclonos, atetosis y corea distal. El paciente con la variante grave suele mostrar una respuesta incompleta al tratamiento con L-dopa y es propenso a desarrollar discinesia inducida por la L-dopa como efecto secundario.

Los resultados de las **pruebas analíticas** incluyen una reducción de la concentración de dopamina y su metabolito, el ácido homovanílico (AHV), y concentraciones normales de tetrahidrobiopterna (BH₄), neopterina y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, un metabolito de la serotonina) en el LCR. Las concentraciones séricas de prolactina suelen estar elevadas. Estos hallazgos no son diagnósticos de la enfermedad; el diagnóstico debe establecerse mediante análisis molecular genético.

El **tratamiento** con L-dopa/carbidopa se acompaña de una mejoría muy importante en la mayoría de los pacientes, pero las variantes graves se acompañan de modo invariable de discinesias inducidas por L-dopa. Para minimizar los efectos secundarios del tratamiento, el mismo debe comenzarse con dosis bajas, que pueden aumentarse muy lentamente en caso necesario. Otras alternativas terapéuticas son la administración de fármacos anticolinérgicos, serotoninérgicos e inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) B, como la amantadina, el biperideno y la selegilina. La estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico ha demostrado eficacia clínica en un caso. La deficiencia de la tirosina hidroxilasa se hereda con carácter autosómico recesivo. Existen pruebas moleculares para las variantes patogénicas en el gen *TH*.

DÉFICIT DE DESCARBOXILASA DE L-AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS

La descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (DCAA) es una enzima dependiente de la vitamina B₆ que cataliza la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano para formar serotonina (v. fig. 103.5) y L-dopa para generar dopamina (v. fig. 103.2). Las **manifestaciones clínicas** se deben a la menor disponibilidad de dopamina y serotonina. En los neonatos afectados se han observado dificultades para la alimentación, letargo, hipotensión, hipotermia, crisis oculógiras y ptosis. Entre las manifestaciones clínicas en los lactantes y en los niños mayores se encuentran retraso del desarrollo, hipotonía del tronco con hipertonia de las extremidades, crisis oculógiras, movimientos extrapiramidales (coreoatetosis, distonía, mioclonos) y alteraciones autónomas (sudoración, salivación, irritabilidad, inestabilidad de la temperatura, hipotensión). Los síntomas pueden presentar una variación diurna, empeorando al final del día.

Las **pruebas analíticas** revelan la disminución de la concentración de dopamina, serotonina y sus metabolitos (AHV, 5-HIAA, noradrenalina, ácido vanilmandélico [AVM]) y el aumento de la concentración de 5-hidroxitriptófano, L-dopa y su metabolito (3-O-metildopa) en los líquidos corpo-

rales, especialmente en el LCR. También se ha observado la elevación de las concentraciones séricas de prolactina (debido al déficit de dopamina). La RM cerebral revela atrofia cerebral y cambios degenerativos en la sustancia blanca. Un programa de cribado en orina que estudiaba la concentración de 3-O-metildopa y AVM ha demostrado ser útil con fines diagnósticos en poblaciones en las que la prevalencia de la enfermedad sea alta.

El **tratamiento** con precursores de los neurotransmisores produce una mejoría clínica limitada. La dopamina y la serotonina carecen de valor terapéutico debido a que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Se han utilizado agonistas dopaminérgicos (L-dopa/carbidopa, bromocriptina), inhibidores de la MAO (tranilcipromina), fármacos serotoninérgicos y dosis elevadas de piridoxina, un cofactor de la enzima DCAA. Los suplementos de piridoxina en pacientes con la variante S250F de la DCAA pueden ser beneficiosos. La demostración reciente de la terapia génica dirigida al SNC con un vector vírico asociado a adenovirus ha logrado beneficios en algunos pacientes. En la población taiwanesa de alta prevalencia se ha logrado el diagnóstico genético preimplantación tras la fertilización *in vitro*. El gen que codifica la DCAA (*DDC*) se localiza en el cromosoma 7p12.1. La enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo.

DÉFICIT DE TETRAHIDROBIOPTERINA

Véase el capítulo 103.1.

La BH₄ es el cofactor de la fenilalanina hidroxilasa (v. fig. 103.1), la tirosina hidroxilasa (v. fig. 103.2), la triptófano hidroxilasa (v. fig. 103.5) y la óxido nítrico sintetasa. Se sintetiza a partir de GTP en muchos tejidos (v. fig. 103.1). El déficit de las enzimas implicadas en la biosíntesis de BH₄ resulta en la producción inadecuada de este cofactor, lo que produce déficit de los neurotransmisores monoaminas con o sin hiperfenilalaninemía concomitante.

Déficit de tetrahidrobiopterna con hiperfenilalaninemía

Véase el capítulo 103.1.

Déficit de tetrahidrobiopterna sin hiperfenilalaninemía

Déficit de GTP ciclohidrolasa 1 (distonía progresiva hereditaria, distonía autosómica dominante sensible a dopa, síndrome autosómico dominante de Segawa)

Esta forma de distonía está causada por un déficit de la guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa 1 y se hereda con carácter autosómico dominante, siendo más frecuente en las mujeres que en los varones (4:1) (v. cap. 615.4). Las **manifestaciones clínicas** suelen comenzar en los primeros años de la infancia con temblor y distonía de las extremidades inferiores (**marcha de puntillas**), que se puede extender al resto de miembros en el transcurso de unos pocos años. La distonía de las extremidades inferiores se precede de torticolis, distonía de los brazos y alteración de la coordinación. Generalmente, el desarrollo del paciente es normal al inicio. Los síntomas tienen una importante variación diurna, ya que empeoran al final del día y mejoran con el sueño. La presencia de inestabilidad autónoma no es infrecuente. Los signos de Parkinson pueden estar presentes o surgir posteriormente al avanzar la edad. En algunos casos se ha notificado una aparición tardía de la enfermedad en la edad adulta, asociada con **distonía de acción** («calambre del escritor»), torticolis o hipertonia rígida generalizada con temblor, pero sin distonía postural. Además, los escasos datos sobre adultos sugieren la presencia de síntomas relacionados con el déficit de serotonina (alteraciones del sueño, defectos cognitivos e impulsividad).

En las **pruebas analíticas** se encuentran concentraciones reducidas de BH₄ y neopterina en el LCR sin hiperfenilalaninemía (v. cap. 103.1). La dopamina y su metabolito (AHV) también están reducidos en el LCR. La vía serotoninérgica se encuentra menos afectada por este déficit enzimático; por tanto, las concentraciones de serotonina y sus metabolitos suelen ser normales. La fenilalanina sérica es normal, pero la prueba de sobrecarga oral de fenilalanina (100 mg/kg) produce una concentración de fenilalanina sérica anormalmente alta, con una proporción de fenilalanina/tirosina elevada. La proporción, obtenida a las 2-3 horas de la sobrecarga, junto con la concentración de neopterina en orina, poseen una sensibilidad y especificidad diagnóstica óptima. La existencia de portadores asintomáticos indica que otros factores o genes desempeñan un papel importante en la patogenia. El portador asintomático puede ser identificado mediante la prueba de sobrecarga de fenilalanina. El **diagnóstico** puede confirmarse por la presencia de concentraciones reducidas de BH₄ y neopterina en el LCR, la determinación de la actividad de la enzima y el análisis genético molecular (v. cap. 103.1). Clínicamente, se debe realizar el diagnóstico diferencial de

esta enfermedad con otras causas de distonía y parkinsonismo en la infancia, especialmente con los déficits de tirosina hidroxilasa, sepiapterina reductasa y descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos.

El **tratamiento** con L-dopa/carbidiopa suele lograr una mejoría clínica espectacular. La administración oral de BH₄ también resulta efectiva, pero se utiliza raramente. El gen de la GTP ciclohidroxilasa I (*GCH1*) se localiza en el cromosoma 14q22.2.

Déficit de sepiapterina reductasa

La sepiapterina reductasa participa en la conversión de la 6-piruvoil-tetrahydropterina a BH₄ y también participa en la vía de rescate de la síntesis de BH₄ (v. fig. 103.1). El déficit de sepiapterina reductasa resulta en la acumulación de 6-lactoil-tetrahidrobiopteroquina, que puede convertirse a sepiapterina no enzimáticamente. La mayor parte de la sepiapterina es metabolizada a BH₄ por medio de la vía de rescate en los tejidos periféricos (v. fig. 103.1), pero debido a la baja actividad de la dihidrofolato reductasa en el cerebro, la cantidad de BH₄ sigue siendo insuficiente para la síntesis correcta de dopamina y serotonina. Esto explica la ausencia de hipofenilalaninemia, así como el hecho de que con frecuencia el diagnóstico es tardío.

Las **manifestaciones clínicas** generalmente aparecen a los pocos meses de vida. Las manifestaciones principales son la rigidez paroxística, las crisis oculógiras y la hipotonía. Entre los hallazgos adicionales se encuentran retraso motor y del habla, debilidad, hipertonia de las extremidades, distonía, hiperreflexia y parkinsonismo de comienzo precoz. Los síntomas suelen sufrir variación diurna. Es frecuente que el trastorno se diagnostique erróneamente como parálisis cerebral y se ha mencionado una amplia variabilidad sintomática. El **diagnóstico** se alcanza midiendo la concentración de neurotransmisores y los metabolitos de la pterina en el LCR, lo que revela una disminución de las concentraciones de dopamina, AHV, noradrenalina, 5-HIAA y elevaciones muy importantes de sepiapterina y dihidrobiopteroquina. La concentración sérica de prolactina puede estar elevada. La prueba de sobrecarga de fenilalanina puede tener utilidad diagnóstica. El diagnóstico puede confirmarse mediante análisis genético molecular o análisis enzimático en fibroblastos. El **tratamiento** con una pauta lentamente ascendente de la dosis de L-dopa/carbidiopa y de 5-hidroxitriptófano suele producir una mejoría clínica espectacular. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen *SPR* codifica a la sepiapterina reductasa y se localiza en el cromosoma 2p13.2.

DÉFICIT DE DOPAMINA β -HIDROXILASA

La dopamina β -hidroxilasa cataliza la conversión de la dopamina a noradrenalina (v. fig. 103.2). El déficit de esta enzima produce una disminución o la ausencia de la síntesis de noradrenalina, lo que conduce a una desregulación de la función simpática. Los lactantes y los niños pueden manifestar dificultades para abrir los ojos, ptosis, hipotensión, hipotermia, hipoglucemia y congestión nasal. Los pacientes adultos pueden manifestar defectos intensos de la regulación autónoma, con hipotensión ortostática intensa y disfunción sexual en los varones. Entre la sintomatología presincopal se encuentran los mareos, la visión borrosa, la disnea, las molestias netales y el dolor torácico; la función olfatoria se mantiene relativamente intacta. El **diagnóstico** puede verse facilitado mediante una prueba de función autónoma (medición del cociente de arritmia sinusal, estudios de presión arterial durante la hiperventilación controlada, maniobra de Valsalva, criopresión, ejercicio de prensión manual). Las **pruebas analíticas** ponen de manifiesto la disminución o la ausencia de noradrenalina, adrenalina y sus metabolitos con concentraciones elevadas de dopamina y su metabolito (AHV) en el plasma, el LCR y la orina. La elevación de la concentración plasmática de dopamina puede ser patognomónica de esta enfermedad. La RM cerebral muestra una disminución del volumen cerebral, consistente con el papel neurotrófico de la noradrenalina. El **tratamiento** con L-dihidroxifenilserina, que es convertida a noradrenalina directamente *in vivo* por acción de la DCAA, consigue una mejoría importante de la hipotensión ortostática y normaliza la noradrenalina y sus metabolitos. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de la enzima (*DBH*) codifica a la dopamina β -hidroxilasa y se localiza en el cromosoma 9q34.2.

DÉFICIT DE MONOAMINO OXIDASA

El genoma humano codifica a dos isoenzimas de la monoamino oxidasa (MAO): MAO A y MAO B. Ambas enzimas catalizan la desaminación oxidativa de la mayor parte de las aminas biogénicas del organismo, entre las que se encuentran la serotonina (v. fig. 103.5), la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina (v. fig. 103.2). Los genes de ambas isoenzimas se localizan en el cromosoma X (Xp11.3), en íntima proximidad. Una delección de ambos

genes puede abarcar a un gen cercano, el *NDP*, con el consiguiente síndrome de delección de genes contiguos que puede manifestarse como la **enfermedad de Norrie** atípica (v. cap. 640). Los varones con déficit aislado de MAO A presentan una discapacidad intelectual limítrofe y un deterioro del control de los impulsos. Las consecuencias de la deficiencia aislada de MAO B no se conocen con detalle. La deficiencia combinada de MAO A y B provoca una discapacidad intelectual grave y problemas conductuales y puede asociarse a anomalías analíticas importantes (p. ej., concentración de serotonina en los líquidos fisiológicos 4-6 veces más elevada, elevación de la concentración de metabolitos amina O-metilados y disminución de productos desaminados [AVM, AHV]). El tratamiento dietético (ingesta reducida de tiramina, feniletilamina y L-dopa/dopamina) no mejoró la concentración plasmática de serotonina de los pacientes. La herencia de la deficiencia de MAO está ligada al cromosoma X. El **tratamiento** de la deficiencia de MAO A es sintomático.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO γ -AMINOBUTÍRICO (GABA)

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio. Se sintetiza en las sinapsis por medio de la descarboxilación del ácido glutámico por acción de la glutamato descarboxilasa (GAD). La misma vía es responsable de la producción de GABA en otros órganos, especialmente en los riñones y las células β del páncreas. La enzima GAD requiere piridoxina (vitamina B₆) como cofactor. Se han identificado dos enzimas GAD, GAD1 (GAD₆₇) y GAD2 (GAD₆₅). La **GAD1** es la enzima principal en el cerebro y la **GAD2** lo es en las células β del páncreas. Los anticuerpos contra GAD₆₅ y GAD₆₇ se han visto implicados en el desarrollo de la diabetes de tipo 1 y en el **síndrome de la persona rígida**, respectivamente. El GABA se cataboliza a ácido succínico por acción de 2 enzimas, la GABA transaminasa y la succínico semialdehído deshidrogenasa (SSADH) (v. fig. 103.11).

Déficit de ácido γ -aminobutírico transaminasa

Las manifestaciones clínicas en los dos hermanos lactantes de la familia índice comprenden retraso psicomotor grave, hipotonía, hiperreflexia, letargo, crisis convulsivas refractarias y aumento del crecimiento lineal, probablemente relacionadas con un aumento de la secreción de la hormona del crecimiento mediada por el GABA. En el LCR se observó un incremento de las concentraciones de GABA y β -alanina (v. fig. 103.11). En la autopsia del cerebro se observó leucodistrofia. En un tercer paciente se ha observado retraso psicomotor grave, letargo episódico recurrente y convulsiones intratables con alteraciones metabólicas en el LCR parecidas a las de los probandos de la familia índice. Se demostró la existencia de un déficit de GABA transaminasa tanto en el cerebro como en los linfocitos. El **tratamiento** es sintomático. El tratamiento con vitamina B₆, el cofactor de la enzima, ha sido ineficaz. El gen que codifica esta enzima (*ABAT*) se localiza en el cromosoma 16p13.2; la enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo.

Déficit de succínico semialdehído deshidrogenasa (aciduria γ -hidroxibutírica)

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de SSADH suelen comenzar al inicio de la lactancia con retrasos del desarrollo y un déficit desproporcionado en el lenguaje expresivo, hipotonía y ataxia; aproximadamente el 50% de los pacientes sufren convulsiones (v. fig. 103.11). Muchos pacientes tienen también el diagnóstico de **trastorno del espectro autista**. La comorbilidad neuropsiquiátrica (especialmente el trastorno oposicional desafiante, el trastorno obsesivo compulsivo y la hiperactividad) puede ser discapacitante, en especial en los adolescentes y los adultos. Entre los hallazgos observados en el EEG se encuentran el enlentecimiento del trazado base y los paroxismos de ondas-pico generalizados, con lateralización variable en el comienzo hemisférico y predominancia de voltaje. Se ha descrito fotosensibilidad y estado epiléptico del sueño junto a dificultades en el mantenimiento del sueño y somnolencia diurna excesiva. En la RM cerebral se observa un aumento de la señal T2 en el globo pálido, el núcleo dentado cerebeloso y el núcleo subtalámico, generalmente con una distribución simétrica bilateralmente.

El hallazgo analítico fundamental es la elevación de la concentración de ácido γ -hidroxibutírico (GHB) en los líquidos fisiológicos (LCR, plasma, orina) en todos los pacientes. En el LCR también se observa aumento de la concentración de GABA. El trastorno se debe sospechar ante la documentación de una concentración urinaria elevada de GBH y la confirmación se logra mediante pruebas genéticas moleculares.

El **tratamiento** sigue siendo impreciso; la administración de vigabatrina (un inhibidor de la GABA-transaminasa) se ha empleado de modo empí-

rico, con resultados variables, y existen dudas sobre su uso, ya que eleva aún más la concentración de GABA en el SNC en un trastorno en el que ya existe un estado hiper-GABAérgico. Por otro lado, la vigabatrina puede producir constricción del campo visual, por lo que su uso prolongado está contraindicado.

El gen de la SSADH (*ALDH5A1*) se localiza en el cromosoma 6p22 y la enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El **diagnóstico prenatal** se realiza mediante la determinación de GHb en el líquido amniótico y el análisis de la actividad de la enzima en los amniocitos o en muestras de vellosidades coriónicas, o mediante análisis de ADN.

DEFECTOS EN LAS PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE NEUROTRANSMISORES

En el transporte de los diferentes neurotransmisores a través de las membranas neuronales participan más de 20 proteínas diferentes. La función principal de la mayoría de estos transportadores es retirar el exceso de neurotransmisores de la unión sináptica (hendidura) y devolverlos a las neuronas presinápticas (recaptación). Este proceso de reciclado no solo regula el efecto preciso de los neurotransmisores en la unión sináptica sino que también reabastece a las neuronas presinápticas con neurotransmisores para su uso futuro. En el proceso de transporte de los neurotransmisores desde el citoplasma neuronal a través de la membrana de las vesículas sinápticas para su almacenamiento (transportadores vesiculares) participan diversas proteínas. Tras la estimulación neuronal, estas vesículas liberan una embolada de neurotransmisores a través de un proceso de exocitosis. Como cabe esperar, las variantes patogénicas en las proteínas transportadoras interfieren con la recaptación y el almacenamiento correctos de los neurotransmisores y pueden resultar en manifestaciones clínicas similares a las observadas en las alteraciones del metabolismo de los propios neurotransmisores. Se han descrito varios trastornos causados por variantes patogénicas de las proteínas transportadoras de neurotransmisores, como la deficiencia de la proteína transportadora de la dopamina y la enfermedad del transportador vesicular de dopamina-serotonina.

Déficit de proteína transportadora de dopamina

Esta proteína transportadora participa en la recaptación de dopamina por las neuronas presinápticas y su déficit causa depleción de dopamina, y por tanto un estado de déficit de dopamina. La proteína transportadora de dopamina (DAT) es codificada por el gen *SLC6A3*, localizado en el cromosoma 5p15.33. Las variantes patogénicas de este gen se han observado en 13 niños. Estos niños presentaban síntomas de **síndrome de distonía-parkinsonismo** infantil. Los síntomas de irritabilidad y trastornos de la alimentación comenzaron poco después del nacimiento y progresaron a hipotonía, falta de control cefálico, parkinsonismo, distonía y retraso global del desarrollo en los primeros años de vida. La RM cerebral no suele mostrar anomalías.

El análisis del LCR reveló concentraciones muy elevadas de AHV y una concentración normal de 5-HIAA. La concentración urinaria de AHV, así como las concentraciones séricas de prolactina, se encontraban elevadas. El diagnóstico se estableció demostrando la mutación de pérdida de función en el gen *SLC6A3*. No se ha identificado ningún tratamiento efectivo; la L-dopa/carbidopa no logró ninguna mejoría en los parámetros clínicos o bioquímicos.

Enfermedad del transportador vesicular de dopamina-serotonina (déficit del transportador vesicular de monoamina)

Este trastorno autosómico recesivo se ha descrito en 8 niños de una familia consanguínea de Arabia Saudí. Está causada por una variante patogénica en el gen *SLC18A2*. Este gen codifica el transportador vesicular de monoaminas de tipo 2 (*VMAT2*), que participa en el transporte de dopamina y serotonina desde el citoplasma hacia las vesículas de almacenamiento sináptico localizadas en los terminales axonales de las neuronas presinápticas. La mayoría de los niños afectados debutaban en el primer año de vida con síntomas consistentes con déficits de dopamina (hipotonía progresiva a distonía, parkinsonismo, crisis oculógiras), serotonina (alteraciones psiquiátricas y del sueño) y noradrenalina-adrenalina (sudoración excesiva, temblores, inestabilidad de la temperatura, hipotensión postural y ptosis). El retraso cognitivo se evidenciaba en el primer año de vida. No se observaron variaciones diurnas de los síntomas. Los estudios de imagen cerebrales estaban dentro de los límites de la normalidad. Los cambios en los valores de neurotransmisores del SNC y de sus metabolitos no han sido consistentes.

Los fenotipos se parecían a los observados en los déficits de DCAA y BH₄ (v. antes). El diagnóstico correcto requiere el análisis de mutaciones del gen *SLC18A2* (localizado en el cromosoma 10q25.3). El **tratamiento** con L-dopa/carbidopa produjo el empeoramiento de los síntomas, mientras que el tratamiento con pramipexol, un agonista de los receptores de dopamina, se acompañó de una respuesta clínica prometedora.

DÉFICIT DE HISTIDINA DESCARBOXILASA

La descarboxilación de la histidina mediante la histidina descarboxilasa produce histamina, que funciona como neurotransmisor en el cerebro. El déficit de esta enzima (expresada principalmente en el hipotálamo posterior) resulta en deficiencia de histamina en el SNC y en una familia produjo una forma autosómica dominante de síndrome de Tourette (v. cap. 103.13).

HIPERPROLINEMIA

La discapacidad intelectual y las convulsiones son hallazgos frecuentes en la mayoría de los pacientes con hiperprolinemia de tipo I y de tipo II. Los pacientes con hiperprolinemia de **tipo I** muestran típicamente una evolución clínica benigna, pero podrían tener un riesgo superior de desarrollar esquizofrenia. Sin embargo, la contribución del aumento de la concentración de prolina a los mecanismos de la esquizofrenia sigue siendo desconocida. Las anomalías neurológicas observadas en la hiperprolinemia de **tipo II** son debidas principalmente al desarrollo de dependencia a la vitamina B₆ en esta enfermedad (v. cap. 103.9). La intervención dietética en las hiperprolinemias de tipo I y II ya no es factible ni recomendable.

DÉFICIT DE 3-FOSFOGLICERATO DESHIDROGENASA

Véase el capítulo 103.8.

DÉFICIT DE FOSFOSERINA AMINOTRANSFERASA

Véase el capítulo 103.8.

HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA

Véase el capítulo 103.7.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.12 Ciclo de la urea e hiperamonemia (arginina, citrulina, ornitina)

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

El catabolismo de los aminoácidos resulta en la producción de amoníaco libre, que a concentraciones elevadas es tóxico para el SNC. En los mamíferos el amoníaco es detoxificado a urea a través de una serie de reacciones conocidas como **ciclo de la urea** (fig. 103.12), en el que participan 5 enzimas: carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1), ornitina transcarbamila (OTC), argininosuccinato sintetasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL) y arginasa 1. Una sexta enzima, la N-acetylglutamato sintetasa (NAGS) cataliza la síntesis de NAG, que es el activador (efector) obligado de la enzima CPS1. Se ha observado la existencia de déficits individuales de estas enzimas. Tienen una prevalencia global estimada de 1/35.000 nacidos vivos y son la causa genética más frecuente de hiperamonemia neonatal.

CAUSAS GENÉTICAS DE HIPERAMONIEMIA

La hiperamonemia, en ocasiones grave, se presenta en otros defectos congénitos del metabolismo además de en los defectos del ciclo de la urea (tabla 103.4; v. también tabla 102.5). Los mecanismos de la hiperamonemia en algunas de estas enfermedades son diversos y engloban la acumulación de metabolitos tóxicos (p. ej., ácidos orgánicos), un deterioro del transporte de intermediarios del ciclo de la urea (p. ej., síndrome HHH) o el agotamiento de intermediarios del ciclo de la urea (p. ej., intolerancia proteica lisinúrica), que comprometen el funcionamiento del ciclo de la urea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERAMONIEMIA

En el **periodo neonatal**, los síntomas y signos están relacionados principalmente con la disfunción cerebral y son similares independientemente de la causa de la hiperamonemia. El lactante afectado parece normal en el

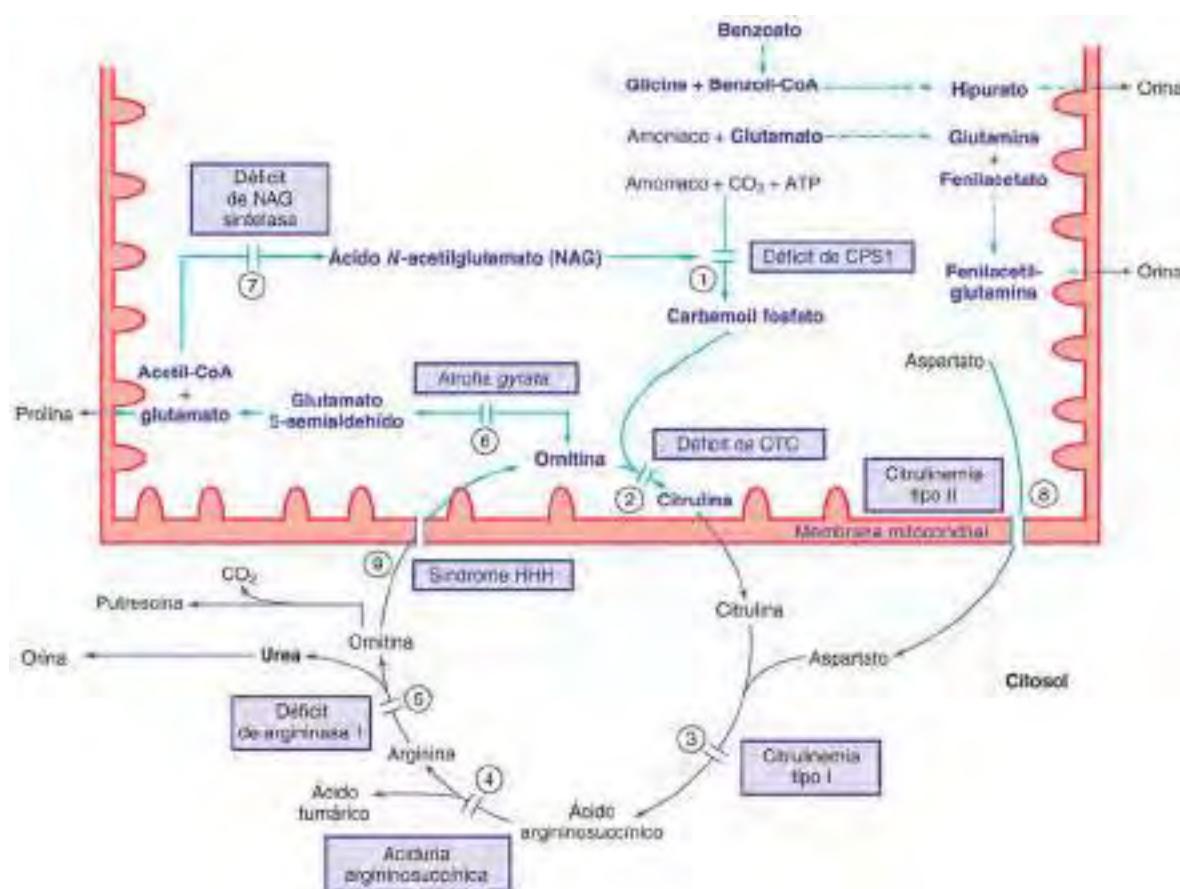


Fig. 103.12 Ciclo de la urea: vías metabólicas para la eliminación de amoniaco y metabolismo de la ornitina. Las reacciones que tienen lugar en la mitocondria se señalan en violeta. Las reacciones que se muestran con flechas intermitentes son las vías metabólicas alternativas para la eliminación del amoniaco. **Enzimas:** (1) carbamoil fosfato sintetasa de tipo 1 (CPS1), (2) ornitina transcarbamiloasa (OTC), (3) argininosuccinato sintetasa (ASS), (4) argininosuccinato liasa (ASL), (5) arginasa 1, (6) ornitina 5-aminotransferasa, (7) N-acetilglutamato (NAG) sintetasa, (8) citrina, (9) transportador de la ornitina (ORNT1). Síndrome HHH, hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia.

Tabla 103.4 Errores congénitos del metabolismo que causan hiperamonemia

| |
|---|
| Déficit de enzimas del ciclo de la urea |
| Carbamol fosfato sintetasa 1 |
| Ornitina transcarbamiloasa |
| Argininosuccinato sintetasa |
| Argininosuccinato liasa |
| Arginasa 1 |
| N-acetilglutamato sintetasa |
| Acidemias orgánicas |
| Acidemia propiónica |
| Acidemia metilmalónica |
| Acidemia isovalérica |
| Déficit de β-cetotiolasa |
| Déficit múltiple de carboxilasas |
| Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena media |
| Acidemia glutárica tipo I |
| Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica |
| Intolerancia a la proteína lisinúrica |
| Síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia |
| Hiperamonemia transitoria del recién nacido |
| Hiperinsulinismo congénito con hiperamonemia |

momento de nacer, pero se vuelve sintomático tras la introducción de proteínas en la dieta. Los síntomas de rechazo del alimento, vómitos, taquipnea y letargo progresan rápidamente hacia el coma profundo. Las convulsiones son frecuentes. La exploración física pone de manifiesto la presencia de hepatomegalia además de obnubilación. La hiperamonemia puede desencadenar un cuadro de elevación de la presión intracranial, que puede manifestarse por un abultamiento de las fontanelas y dilatación pupilar.

En lactantes y niños más mayores, la hiperamonemia aguda se manifiesta con vómitos y alteraciones neurológicas tales como ataxia, confusión mental, agitación, irritabilidad, tendencia a la lucha y psicosis. Estas manifestaciones alternan con períodos de letargo y somnolencia que pueden progresar a coma.

Los estudios analíticos habituales no muestran ningún hallazgo específico cuando la hiperamonemia se debe a un déficit de las enzimas del ciclo de la urea. El nitrógeno ureico en sangre suele ser bajo en estos pacientes. Algunos pacientes pueden presentar inicialmente una elevación inexplicada de la alanina transaminasa (ALT) y de la aspartato transaminasa (AST), e incluso cumplen los criterios de insuficiencia hepática aguda. En los lactantes con acidemias orgánicas, la hiperamonemia se suele asociar a *acidosis* grave y *cetonuria*. Los recién nacidos con hiperamonemia suelen diagnosticarse erróneamente de sepsis; pueden fallecer sin que se les haya diagnosticado correctamente. En las pruebas de neuroimagen puede observarse edema cerebral. La autopsia puede revelar esteatosis microvesicular, colestasis leve y fibrosis hepática. Así pues, dada la presentación inespecífica de los trastornos del ciclo de la urea, es imprescindible medir las concentraciones plasmáticas de amoniaco en todo lactante enfermo con sepsis grave, disfunción hepática inexplicada, vómitos recurrentes o encefalopatía progresiva.

DIAGNÓSTICO

La hiperamonemia es el principal criterio diagnóstico. Cada laboratorio clínico debe establecer sus propios valores normales de amoniaco en sangre. Los valores normales en los recién nacidos son más elevados que en los niños mayores y en los adultos. Pueden observarse valores de hasta 100 µmol/l en lactantes sanos nacidos a término. Un lactante enfermo por lo general presenta concentraciones séricas de amoniaco >150 µmol/l. En la figura 103.13 se muestra un abordaje del diagnóstico diferencial de la hiperamonemia en los recién nacidos. La evaluación detallada de los aminoácidos plasmáticos de modo individual suele revelar con frecuencia anomalías que pueden ayudar al diagnóstico. Los pacientes con

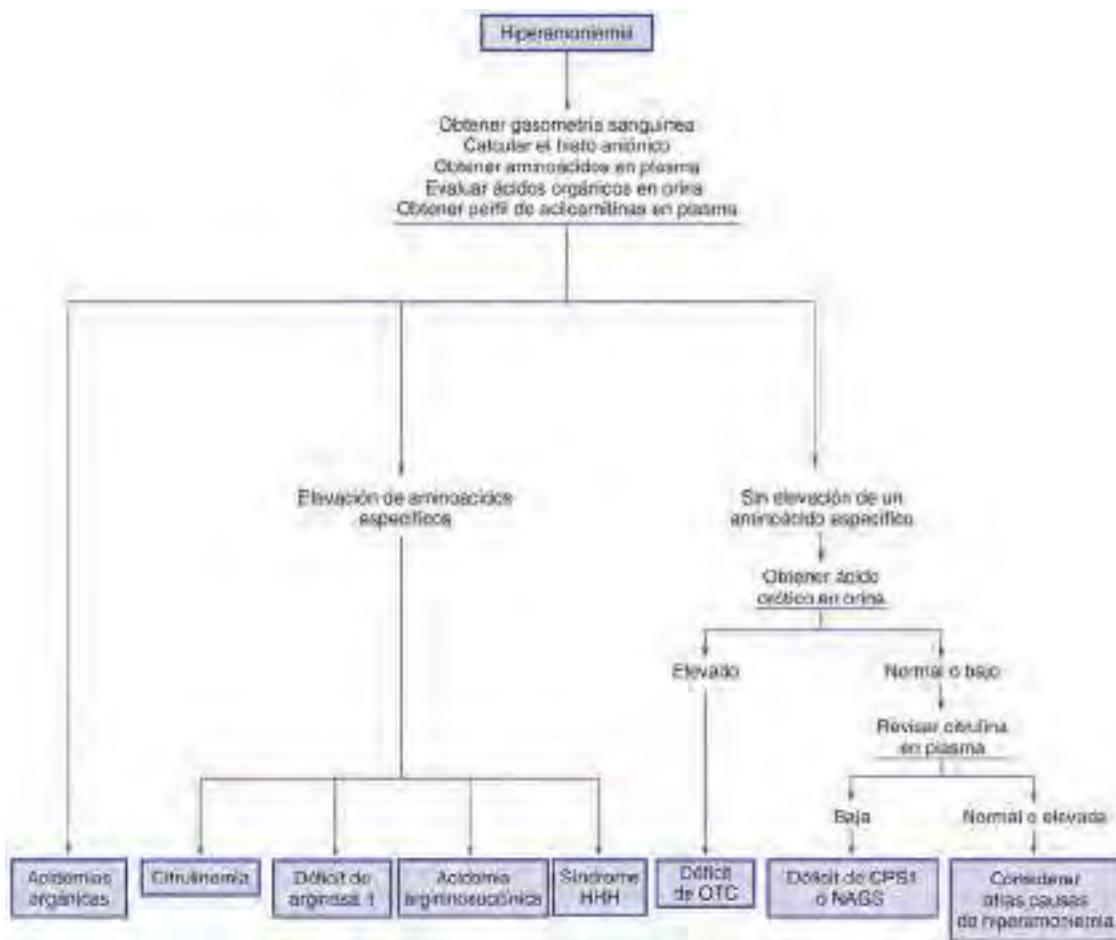


Fig. 103.13 Abordaje clínico de un recién nacido con hiperamoniemia sintomática. CPS1, carbamoil fosfato sintetasa 1; NAGS, N-acetilglutamato sintetasa; OTC, ornitina carbamoil transferasa; síndrome HHH, hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia.

déficit de CPS1, OTC o NAGS con frecuencia presentan elevaciones de las concentraciones de glutamina y alanina con disminución concurrente de las concentraciones de citrulina y arginina. Estas enfermedades no pueden diferenciarse entre sí únicamente por las concentraciones plasmáticas de aminoácidos. El incremento importante de la concentración en orina del ácido orótico en los pacientes con déficit de OTC ayuda a diferenciar esta enfermedad del déficit de CPS1. Para establecer el diagnóstico diferencial entre el déficit de CPS1 y el de NAGS es necesario realizar un análisis de las respectivas enzimas o un análisis molecular de los genes relevantes. Sin embargo, la mejoría clínica que se aprecia tras la administración de carbamoil glutamato por vía oral señala un déficit de NAGS. Los pacientes con déficit de ASS, ASL o arginasa 1 presentan un aumento significativo de las concentraciones de citrulina, ácido argininosuccínico u ornitina, respectivamente. De hecho, la combinación de hiperamoniemia e hipercitrulinemia o acidemia argininosuccínica marcada es prácticamente patognomónica de estas enfermedades. Los niños con defectos del ciclo de la urea a menudo eligen ellos mismos una dieta baja en proteínas y rica en hidratos de carbono, en especial aquellos con enfermedad de aparición tardía o las mujeres sintomáticas con déficit parcial de OTC.

El cribado masivo de los lactantes recién nacidos identifica a los pacientes con déficit de ASS, ASL y arginasa 1.

TRATAMIENTO DE LA HIPERAMONIEMIA AGUDA

El pronóstico clínico depende principalmente de la gravedad y la duración de la hiperamoniemia. Las secuelas neurológicas graves son probables en los recién nacidos con elevaciones importantes de la concentración sérica de amoniaco ($> 300 \mu\text{mol/l}$) durante más de 12 horas. Por tanto, la hiperamoniemia aguda debe ser tratada de modo precoz y energéticamente. El objetivo del tratamiento consiste en disminuir la concentración de amoniaco. Esto se logra: 1) eliminando el amoniaco del organismo en una forma distinta a la urea, y 2) minimizando la degradación endógena de proteínas y favoreciendo la síntesis endógena de proteínas proporcionando una cantidad de calorías

y aminoácidos esenciales adecuada (tabla 103.5). La administración de líquidos, electrolitos, glucosa (10-15%) y lípidos (1-2 g/kg/24 h) se debe realizar por vía intravenosa junto con una cantidad mínima de proteínas (0,25 g/kg/24 h), incluyendo preferentemente aminoácidos esenciales. Tan pronto como se produzca una mejoría suficiente en la condición clínica, se debe iniciar la alimentación oral con formulaciones con bajo contenido en proteínas (0,5-1 g/kg/24 h) a través de una sonda nasogástrica.

Como los riñones eliminan mal el amoniaco, su eliminación del organismo debe ser acelerada por la formación de compuestos con un aclaramiento renal elevado. Un avance importante en el tratamiento de la hiperamoniemia ha sido la introducción de la terapia mediante acilación, que emplea un ácido orgánico exógeno que es acetilado endógenamente con aminoácidos no esenciales para formar un compuesto no tóxico con aclaramiento renal elevado. Los principales ácidos orgánicos utilizados para este propósito son sales de sodio del ácido benzoico y el ácido fenilacético. El **benzoato** forma hipurato a partir de la glicina endógena en el hígado (v. fig. 103.12). Cada mol de benzoato elimina 1 mol de amoniaco en forma de glicina. El **fenilacetato** se conjuga con la glutamina para formar fenilacetilglutamina, que se excreta rápidamente por la orina. Un mol de fenilacetato elimina del organismo 2 moles de amoniaco como glutamina (v. fig. 103.12). Se ha comercializado una combinación de benzoato y fenilacetato (Ammonul) para su administración intravenosa (i.v.).

La administración i.v. de **arginina** es otro tratamiento valioso y eficaz en todos los pacientes (excepto en aquellos con déficit de arginasa). La administración de arginina proporciona ornitina al ciclo de la urea (v. fig. 103.12). En los pacientes con citrulinemia, 1 mol de arginina reacciona con 1 mol de amoniaco (como carbamoil fosfato) para formar citrulina. En los sujetos con acidemia argininosuccínica, 2 moles de amoniaco (como carbamoil fosfato y aspartato) reaccionan con la arginina para generar ácido argininosuccínico. La citrulina y el argininosuccinato son menos tóxicos que el amoniaco y se excretan más fácilmente por el riñón. La administración de arginina está indicada en los pacientes con déficit de CPS1 u OTC, ya que este aminoácido no se produce en cantidades

Tabla 103.5**Tratamiento de la hiperamoniemia aguda en el lactante**

1. Aportar por vía intravenosa las calorías, los líquidos y los electrolitos apropiados (glucosa al 10%, NaCl* y lípidos intravenosos 1 g/kg/24 h). Añadir una cantidad mínima de proteínas, preferentemente en forma de una mezcla de aminoácidos esenciales (0,25 g/kg/24 h) durante las primeras 24 horas de tratamiento.
2. Administrar dosis de cebado de las siguientes sustancias: (Para añadir a 20 ml/kg de glucosa al 10% en goteo durante 1-2 horas)
 - 250 mg/kg de benzoato sódico[†]
 - 250 mg/kg de fenilacetato sódico[†]
 - 200-600 mg/kg de clorhidrato de arginina en solución al 10%
3. Perfusion continua de benzoato sódico[†] (250-500 mg/kg/24 h), fenilacetato sódico[†] (250-500 mg/kg/24 h) y arginina (200-600 mg/kg/24 h[‡]) tras la dosis de cebado. Estas sustancias se deben añadir al líquido intravenoso diario.
4. Iniciar diálisis peritoneal o hemodiálisis si el tratamiento anterior no produce una disminución apreciable de la concentración de amoniaco en plasma

*La concentración de cloruro sódico debe ser calculada de modo que sea 0,45-0,9% incluida la cantidad de sodio presente en los fármacos.

[†]El sodio administrado de esta manera se debe contar como parte de las necesidades diarias de sodio.

[‡]Se recomienda la dosis más elevada en el tratamiento de los pacientes con citrulinemia y aciduria argininosuccínica. La arginina no está recomendada en los pacientes con déficit de arginasa ni en aquellos cuya hiperamoniemia es secundaria a una acidemia orgánica.

suficientes para permitir la síntesis endógena de proteínas. Para la terapia enteral, los pacientes con déficit de OTC se benefician de la administración de *citrulina* (200 mg/kg/24 h), dado que 1 mol de citrulina reacciona con 1 mol de amoniaco (a través del ácido aspártico) para formar arginina. La administración de arginina o citrulina está contraindicada en los pacientes con **déficit de arginasa**, una enfermedad poco frecuente en la que el cuadro clínico de presentación es la diplejia espástica en vez de la hiperamoniemia. El tratamiento con arginina no es beneficioso si la hiperamoniemia es secundaria a acidemias orgánicas. En un recién nacido con un primer episodio de hiperamoniemia se debe usar arginina hasta que se establezca el diagnóstico (v. tabla 103.5).

El benzoato, el fenilacetato y la arginina se pueden administrar conjuntamente para lograr el máximo efecto terapéutico. Después de una dosis de cebado se sigue con una perfusión continua hasta que el paciente se recupera del estado agudo. Tanto el benzoato como el fenilacetato suelen comercializarse en forma de soluciones concentradas y que se deben diluir apropiadamente (solución al 1-2%) para administrarlos por vía i.v. Las dosis terapéuticas recomendadas de ambas sustancias aportan al paciente una cantidad importante de sodio, esta cantidad se debe contar como parte de las necesidades diarias de sodio. El benzoato y el fenilacetato (o la formulación combinada Ammonul) se deben usar con precaución en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia, ya que pueden desplazar la bilirrubina de la albúmina; sin embargo, no se ha documentado ningún caso de encefalopatía bilirrubínica (v. cap. 123.4) en los neonatos con hiperamoniemia que han recibido dichos tratamientos. En los lactantes de riesgo es aconsejable reducir la bilirrubina a una concentración segura mientras se considera la administración i.v. de benzoato o fenilacetato.

La **hemodiálisis** debe usarse si la concentración inicial de amoniaco es <500 µmol/l y las terapias siguientes no consiguen un cambio apreciable en dicha concentración en un periodo de 4-6 horas. La detoxificación extracorpórea es el método inicial para eliminar el amoniaco cuando los pacientes presentan un valor de amoniaco >500 µmol/l. La exanguinotransfusión tiene poco efecto en la reducción del amoniaco total del organismo. Solo se debe usar cuando no se puede emplear precozmente la diálisis o cuando el paciente es un recién nacido con hiperbilirrubinemia (v. antes). La hemodiálisis reduce la concentración de amoniaco en sangre de modo espectacular en cuestión de pocas horas, pero si no está disponible o si es técnicamente difícil de llevar a cabo, puede emplearse la diálisis peritoneal como alternativa. En los pacientes en los que la hiperamoniemia se debe a una acidemia orgánica y no se dispone de hemodiálisis, puede usarse la diálisis peritoneal para eliminar tanto el ácido orgánico como el amoniaco.

La administración oral de **neomicina** limita el crecimiento de las bacterias intestinales que pueden producir amoniaco. Sin embargo, esta modalidad

es de uso limitado en los pacientes (p. ej., recién nacidos afectados) en los que la reducción de la hiperamoniemia sea una urgencia. La **lactulosa** oral acidifica la luz intestinal, por lo que reduce la difusión de amoniaco a través del epitelio intestinal. El empleo de este compuesto se ve limitado en los recién nacidos por el alto riesgo de acidemia y deshidratación.

Existe interés en el uso del **frio** como medida terapéutica complementaria en los lactantes recién nacidos con encefalopatía metabólica, como la causada por la hiperamoniemia. Se están realizando estudios clínicos para evaluar la eficacia de esta modalidad terapéutica. Entre la normalización de la concentración de amoniaco y la mejoría del estado neurológico del paciente puede transcurrir un intervalo considerable de tiempo. Pueden ser necesarios varios días hasta que el lactante alcance un estado de alerta completo.

Tratamiento a largo plazo

Una vez que el niño se encuentra alerta, el tratamiento se debe ajustar según la causa subyacente de la hiperamoniemia. En general, todos los pacientes requieren un cierto grado de restricción proteica limitada a la ración dietética recomendada (RDR) ajustada a la edad. En los pacientes pediátricos con defectos en el ciclo de la urea, la administración crónica de benzoato sódico (250-500 mg/kg/24 h), fenilbutirato sódico (250-500 mg/kg/24 h) y arginina (200-400 mg/kg/24 h) o citrulina (en pacientes con déficit de OTC, 200-400 mg/kg/24 h) es eficaz para mantener las concentraciones de amoniaco en sangre dentro de los valores normales (las dosis mencionadas son para pacientes que pesan menos de 20 kg). La arginina y la citrulina están contraindicadas en los pacientes con argininaemia. Los pacientes con dificultades para tomar fenilbutirato sódico pueden recibir un ciclo de glicerol fenilbutirato. Este compuesto disfraza el mal olor del fenilbutirato sódico y puede ayudar al cumplimiento terapéutico. El glicerol fenilbutirato no está aprobado aún para ser administrado a niños menores de 2 meses de vida. El benzoato y el fenilacetato pueden disminuir la concentración de carnitina, pero los signos clínicos de déficit de carnitina o el beneficio de administrar suplementos de carnitina todavía no se han demostrado. Estos compuestos se han utilizado durante el embarazo sin que se hayan observado efectos teratogénicos evidentes. Sin embargo, la experiencia es todavía muy escasa, por lo que se debe proceder con precaución.

Los parámetros del crecimiento, en especial el perímetro cefálico y los índices nutricionales (albúmina, prealbúmina, pH, electrolitos, aminoácidos, zinc y selenio séricos) deben ser controlados estrechamente. La mejor forma de proporcionar el mejor tratamiento a largo plazo a estos pacientes es a través de un equipo de profesionales con experiencia (pediatras, nutricionistas, neurólogos pediátricos y genetistas del metabolismo). En unos pocos pacientes con diferentes tipos de defectos del ciclo de la urea se han observado lesiones cutáneas similares a las de la **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 691). Se cree que estas lesiones son debidas al déficit de aminoácidos esenciales debido a una restricción excesiva de proteínas en la dieta. Las situaciones catabólicas que desencadenan hiperamoniemia (infecciones, ayuno) se deben evitar. Deben tratarse intensivamente en caso de que aparezcan. Es importante evitar el uso de ácido valproico en los niños con defectos del ciclo de la urea, ya que este fármaco puede elevar el amoniaco sérico, incluso en algunas personas sanas. En pacientes con déficits de CPS1, OTC y ASS, las crisis de hiperamoniemia aguda pueden ser precipitadas por la administración de valproato.

DÉFICIT DE CARBAMOIL FOSFATO SINTETASA 1 Y N-ACETILGLUTAMATO SINTETASA

El déficit de estas dos enzimas origina manifestaciones clínicas y bioquímicas similares (v. figs. 103.12 y 103.13). La edad de presentación, así como la gravedad de los síntomas, es muy variable. En los déficits enzimáticos casi completos, los síntomas aparecen en las primeras horas o en los primeros días de vida, con signos y síntomas de hiperamoniemia (rechazo del alimento, vómitos, letargo, convulsiones y coma). La elevación de la presión intracraneal es frecuente. Las formas tardías (hasta la cuarta década de la vida) pueden aparecer como un episodio agudo de hiperamoniemia (letargo, cefalea, convulsiones, psicosis) en un sujeto aparentemente normal. Durante estos episodios puede sobrevenir el coma y la muerte del paciente (una paciente de 26 años previamente asintomática falleció por hiperamoniemia durante el parto). Es frecuente confundir el diagnóstico con un cuadro de migraña. También se ha observado la existencia de formas intermedias con discapacidad intelectual e hiperamoniemia crónica subclínica intercaladas entre los episodios agudos de hiperamoniemia.

Las **pruebas analíticas** revelan hiperamoniemia. El análisis de aminoácidos plasmáticos sérico pone de manifiesto típicamente una elevación

notable de la concentración de glutamina y alanina, con concentraciones relativamente bajas de citrulina y arginina. Estos cambios no son diagnósticos y se observan en hiperamoniemias de causas diversas. El ácido orótico urinario suele ser bajo o no estar presente (v. fig. 103.13).

El **tratamiento** de los episodios agudos de hiperamonemia y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han descrito anteriormente (v. tabla 103.5). La administración oral de carbamoil glutamato resulta beneficioso en los pacientes con déficit de NAGS. Por tanto, es importante establecer la diferencia entre las deficiencias de CPS1 y NAGS mediante secuenciación genética. El déficit de NAGS es raro en EE.UU.

Las deficiencias de CPS1 y NAGS se transmiten con carácter autosómico recesivo; la enzima CPS1 se encuentra presente normalmente en el hígado y el intestino. El gen (*CPS1*) se ha localizado en el cromosoma 2q34. En las diferentes familias afectadas, se han identificado varias mutaciones que causan la enfermedad. La prevalencia de esta enfermedad es aproximadamente de 1/1.300.000. El gen de la NAG sintetasa (*NAGS*) se localiza en el cromosoma 17q21.31. Ninguno de estos trastornos se identifica mediante el cribado masivo de los recién nacidos.

DÉFICIT DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA

En esta enfermedad ligada al cromosoma X, los varones homocigotos presentan una forma de afectación más grave que las mujeres heterocigotas (v. figs. 103.12 y 103.13). Las mujeres heterocigotas pueden tener una forma leve de la enfermedad, pero la mayoría (aproximadamente el 75%) se mantienen asintomáticas, aunque las pruebas muestran defectos neurológicos sutiles en las mujeres sin que existan antecedentes claros de hiperamonemia. La deficiencia de la ornitina transcarbamila (OTC) es el defecto del ciclo de la urea más frecuente, representando aproximadamente al 40% de los casos de los trastornos de este ciclo.

Las **manifestaciones clínicas** en un varón recién nacido suelen ser similares a las de la hiperamonemia grave (v. antes) que se presentan en los primeros días de vida. Las formas leves, como las que se observan a menudo en algunas mujeres heterocigotas, cursan característicamente con manifestaciones episódicas que pueden aparecer a cualquier edad (generalmente después de la lactancia). Los episodios de hiperamonemia, manifestados por vómitos y alteraciones neurológicas (p. ej., ataxia, confusión mental, agitación, tendencia a la lucha y psicosis franca) están separados por períodos de bienestar. Estos episodios suelen aparecer tras la ingestión de una dieta con alto contenido en proteínas y en estados catabólicos tales como infecciones. Durante estas crisis puede surgir un coma hiperamonémico, edema cerebral y la muerte del paciente. El desarrollo cognitivo puede seguir su curso normal. Sin embargo, es frecuente encontrar una discapacidad intelectual leve o moderada. En los supervivientes se ha observado litiasis biliar; el mecanismo sigue sin estar claro.

La hiperamonemia es el principal **dato analítico** durante la crisis aguda, acompañada de elevaciones importantes de la concentración plasmática de glutamina y alanina y niveles bajos de citrulina y arginina. La concentración sérica de urea suele ser baja. El incremento significativo de la excreción urinaria de ácido orótico permite diferenciar esta enfermedad del déficit de CPS1 (v. fig. 103.13). Los orotatos pueden precipitar en la orina como arenillas o cálculos de color rosado. En la **forma leve**, las alteraciones analíticas pueden volver a la normalidad entre las crisis. Se debe realizar el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y todas las que cursan con crisis agudas durante la infancia. En particular, los pacientes con intolerancia a la proteína lisinúrica (v. cap. 103.14) pueden presentar algunas características del déficit de OTC, pero la primera entidad se diferencia de la segunda por el aumento de la excreción urinaria de lisina, ornitina y arginina y la elevación de las concentraciones de citrulina en sangre.

El **diagnóstico** se confirma más convenientemente mediante análisis genético. Hasta el 20% de los pacientes afectados presentan una secuencia normal, debido quizás a que la variante patogénica afecta a variantes en el número de copias y a variantes patogénicas que afectan a los intrones o a una región promotora. Las variantes en el número de copias pueden evaluarse mediante micromatrices cromosómicas, y en caso de ser positivas, debe considerarse una delección génica contigua. Si el abordaje diagnóstico molecular es negativo puede estar indicada una biopsia hepática. El diagnóstico prenatal es posible mediante análisis del ADN procedente de amniocitos o muestras de vellosidades corionícas. Para detectar a las portadoras también se ha utilizado la prueba de la sobrecarga de allopurinol, que determina un ascenso significativo de la excreción urinaria de orotidina. Las mujeres portadoras asintomáticas pueden presentar una disfunción cerebral leve. Se debe destacar la importancia de obtener los antecedentes familiares de modo detallado. Los antecedentes de migraña o de aversión a las proteínas son comunes en los familiares maternos de sexo femenino del caso índice. De hecho, el estudio cuidadoso de los antecedentes familiares puede poner de

manifiesto un patrón de muertes inexplicadas en los recién nacidos varones del linaje materno.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamonemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se expusieron anteriormente. Para la vía enteral se utiliza la citrulina en lugar de la arginina en la deficiencia de OTC. El trasplante de hígado es un tratamiento satisfactorio para los pacientes con déficit de OTC grave.

El gen de la OTC se ha localizado en el cromosoma X (Xp21.1). Se han identificado muchas variantes patogénicas (>300) que producen la enfermedad. La prevalencia del déficit de OTC es de 1/56.000-1/77.000 nacidos vivos. El genotipo y el grado resultante de déficit de la enzima determinan la gravedad del fenotipo en la mayoría de los casos. Las madres de los lactantes afectados son portadoras del gen mutado a no ser que se haya producido una nueva variante patogénica. Una madre de dos varones afectados poseía un genotipo normal, lo que sugiere que en algunas familias puede haber un mosaismo gonadal. Esta enfermedad no se identifica mediante el cribado masivo de los recién nacidos.

CITRULINEMIA

Se han identificado dos variantes de citrulinemia con diferencias clínicas y genéticas. La forma clásica (**tipo I**) se debe al déficit de la enzima ASS. La citrulinemia de **tipo II** está causada por el déficit de una proteína de transporte mitocondrial, denominada citrina (v. figs. 103.12 y 103.13).

Citrulinemia de tipo I (déficit de argininosuccinato sintetasa, citrulinemia clásica)

Esta enfermedad está producida por el déficit de ASS (v. fig. 103.12) y sus manifestaciones clínicas son variables en función del grado de déficit enzimático. Se han identificado dos formas principales de la enfermedad. La **forma neonatal o grave**, que es la más frecuente, aparece en los primeros días de vida con signos y síntomas de hiperamonemia (v. antes). En la **forma leve o subaguda** los hallazgos clínicos, como retraso del crecimiento, vómitos frecuentes, retraso del desarrollo y pelo seco o quebradizo, aparecen gradualmente después del primer año de vida. La hiperamonemia aguda, desencadenada por un estado catabólico intercurrente, puede facilitar el diagnóstico.

Los resultados de las **pruebas analíticas** son similares a los que se observan en los pacientes con déficit de OTC, y se diferencian únicamente en que la concentración plasmática de citrulina está notablemente elevada (50-100 veces sobre el valor normal) (v. fig. 103.13). La excreción urinaria de ácido orótico se encuentra moderadamente aumentada; también puede haber cristaluria por la precipitación de orotatos. El diagnóstico se confirma mediante análisis de ADN o con menos frecuencia, por el análisis de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos. El diagnóstico prenatal es posible mediante el análisis de la enzima en cultivos de células amnióticas o mediante análisis del ADN en células obtenidas de biopsias de vellosidades corionícas.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamonemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han expuesto con anterioridad (tabla 103.5). La concentración plasmática de citrulina permanece elevada en todo momento y puede aumentar aún más tras la administración de arginina. Los pacientes suelen reaccionar bien ante una dieta con bajo contenido en proteínas junto al tratamiento con benzoato sódico, fenilbutirato y arginina. El deterioro cognitivo leve o moderado es una secuela frecuente, incluso en los casos bien tratados.

La citrulinemia se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen (*ASS1*) se localiza en el cromosoma 9q34.11. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para dos alelos diferentes. La prevalencia de la enfermedad es de 1/250.000 nacidos vivos. La reciente introducción de las técnicas de detección selectiva neonatales para los defectos del ciclo de la urea ha demostrado que algunos pacientes afectados están ostensiblemente asintomáticos, incluso tras la ingesta de una dieta normal. Se necesitan revisiones a largo plazo para asegurar que estos pacientes no sufren secuelas neurológicas.

Déficit de citrina (citrulinemia de tipo II)

La citrina (la proteína transportadora de aspartato-glutamato) es un transportador mitocondrial codificado por un gen (*SCL25A13*) localizado en el cromosoma 7q21.3. Una de las funciones principales de esta proteína es el transporte de aspartato desde la mitocondria hasta el citoplasma y reponer la reserva de aspartato citósólica necesaria para convertir la citrulina en ácido argininosuccínico (v. fig. 103.12). Si no se dispone de aspartato para el componente citoplasmático del ciclo de la urea, no se formará urea a la tasa normal y la citrulina se acumulará. La actividad de la ASS está disminuida en el hígado de estos pacientes, pero no se han encontrado variantes patogénicas en el gen *ASS1*. Se postula que el déficit de citrina o su gen mutado interfieren con la traducción del ARN mensajero de la enzima ASS

en el hígado. La mutación del gen de la citrina produce dos patologías distintas. La enfermedad fue descrita inicialmente en pacientes japoneses, pero también se han identificado algunos pacientes no japoneses. Se han descrito dos formas clínicas de déficit de citrina.

Colestasis intrahepática neonatal (citrulinemia de tipo II: forma neonatal)

Las manifestaciones clínicas y las alteraciones analíticas, que suelen presentarse antes del año de vida, consisten en ictericia colestásica con hiperbilirrubinemia directa (conjugada) leve o moderada, hipoproteinemia grave, alteraciones de la coagulación (elevación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial), elevación de la actividad de la γ-glutamiltransferasa y la fosfatasa alcalina séricas; las transaminasas hepáticas suelen encontrarse normales. Las concentraciones plasmáticas de amoníaco y citrulina suelen encontrarse normales, pero se han descrito elevaciones moderadas. Pueden observarse elevaciones en las concentraciones plasmáticas de metionina, tirosina, alanina y treonina. La elevación de la concentración sérica de galactosa es un hallazgo posible, pero las enzimas que participan en el metabolismo de la galactosa son normales. La etiología de la hipergalactosemia es desconocida. La concentración sérica de α-fetoproteína también se encuentra muy elevada. Estos hallazgos son similares a los observados en la tirosinemia de tipo I, pero a diferencia de esta última enfermedad, la excreción urinaria de succinilacetona no se encuentra elevada (v. cap. 103.2). La biopsia hepática revela infiltración grasa, colestasis con dilatación de los canaliculos y un grado moderado de fibrosis. La enfermedad por lo general es autolimitada, y la mayoría de los lactantes se recupera de modo espontáneo al cumplir el año de vida únicamente con tratamiento sintomático y de soporte. En algunos casos se ha producido un cuadro de insuficiencia hepática que ha precisado trasplante hepático. Aunque la enfermedad es frecuente en Japón, el diagnóstico debe tenerse en cuenta en cualquier hepatitis neonatal inexplicada que curse con colestasis. Los datos sobre el pronóstico a largo plazo y la evolución natural de la enfermedad son limitados; se ha observado la evolución hacia la forma del adulto tras un periodo de varios años aparentemente asintomáticos.

Citrulinemia de tipo II, forma adulta (citrulinemia de aparición en el adulto, citrulinemia de tipo II: forma leve)

Esta forma de citrulinemia de tipo II se inicia de forma aguda en un paciente aparentemente sano, y se manifiesta con síntomas neuropsiquiátricos como desorientación, delirio, conducta aberrante, temblor y psicosis franca. La enfermedad cursa con un grado moderado de hiperamonemia e hiper-citrulinemia. La edad de aparición es por lo general entre los 20 y los 40 años (rango de 11 a más de 100 años). Los pacientes que se recuperan del primer episodio sufrirán episodios recurrentes. Las principales complicaciones entre los supervivientes son la pancreatitis, la hiperlipidemia y el hepatoma. El **tratamiento** médico para la prevención de crisis futuras ha sido prácticamente ineficaz. Una dieta enriquecida con proteínas y lípidos restablece las reservas de aspartato citoplasmáticas y estimula la ureagénesis. De hecho, hay quien ha lanzado la hipótesis de que la administración de glucosa en grandes cantidades podría ser incluso nociva, ya que el transportador citrina es importante para la vía glicolítica. Aunque el trasplante hepático parece ser una terapia eficaz para la prevención de episodios futuros de hiperamonemia, pueden probarse antes los suplementos enterales de arginina, piruvato y triglicéridos de cadena media para mejorar los episodios de hiperamonemia y el crecimiento.

Se han identificado diversas mutaciones causantes de la enfermedad en las familias japonesas y no japonesas afectadas. Aunque la frecuencia de homocigosis es relativamente alta en Japón (1:20.000 personas), la enfermedad clínica presenta una frecuencia de solo 1:100.000-1:230.000. Esto indica que un número elevado de pacientes homocigotos permanece asintomático.

DÉFICIT DE ARGININOSUCCINATO LIASA (ACIDURIA ARGININOSUCCÍNICA)

La gravedad de las manifestaciones clínicas y bioquímicas varía considerablemente (v. figs. 103.12 y 103.13). En la forma grave de la deficiencia de ASL, los signos y síntomas de hiperamonemia grave (v. antes) se desarrollan en los primeros días de vida y la mortalidad puede ser elevada sin tratamiento. La evolución clínica de la deficiencia de ASL en los pacientes que sobreviven al episodio agudo inicial puede caracterizarse por discapacidad intelectual, fallo de medro, hipertensión, litiasis biliar, fibrosis hepática y hepatomegalia. La sequedad y fragilidad capilar (**tricorrexis nodosa**) es un hallazgo frecuente en los pacientes no tratados. Las crisis agudas de hiperamonemia grave pueden presentarse durante estados catabólicos.

Las pruebas analíticas revelan hiperamonemia, elevación moderada de las enzimas hepáticas, aumento inespecífico de las concentraciones plasmáticas de glutamina y alanina, incremento moderado de la cifra plasmática de citrulina (inferior al observado en los cuadros de citrulinemia) y elevación notable de la concentración de ácido argininosuccínico en plasma, orina y LCR. La concentración en el LCR suele ser más alta que la plasmática. Normalmente, la enzima está presente en los hematies, en el hígado y en cultivos de fibroblastos. El **diagnóstico prenatal** se basa en la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de células amnióticas o en la identificación de las variantes patogénicas en el gen ASL. El ácido argininosuccínico también está elevado en el líquido amniótico de los fetos afectados.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamonemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han expuesto anteriormente en este capítulo. La discapacidad intelectual, la hepatomegalia persistente con elevaciones leves de las enzimas hepáticas y la tendencia hemorrágica debida a las alteraciones de los factores de la coagulación son secuelas frecuentes. Esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo, con una prevalencia de alrededor de 1/220.000 nacidos vivos. El gen (ASL) se localiza en el cromosoma 7q11.21. La detección precoz se consigue mediante el cribado masivo en los recién nacidos.

DÉFICIT DE ARGINASA 1 (HIPERARGININEMIA)

Este trastorno se transmite con carácter autosómico recesivo (v. figs. 103.12 y 103.13). En el ser humano existen dos arginasas genéticamente diferentes. Una es citóslica (ARG1) y se expresa en el hígado y los hematies y la otra (ARG2) se encuentra en las mitocondrias renales y cerebrales. El gen de la ARG1, que es la enzima deficitaria en los pacientes con déficit de arginasa 1, se localiza en el cromosoma 6q23.2. El papel de la enzima mitocondrial no es bien conocido; su actividad se encuentra elevada en los pacientes con argininemias, pero carece de efecto protector.

Las **manifestaciones clínicas** de este trastorno infrecuente del ciclo de la urea distal son en cierto modo diferentes a las observadas en otras deficiencias de enzimas del ciclo de la urea, aunque también se ha señalado la existencia de una forma neonatal aguda con convulsiones intratables, edema cerebral y muerte. El inicio de la deficiencia de arginasa 1 suele ser insidioso; el lactante puede permanecer asintomático durante los primeros meses o el primer año de vida. La presencia de una **diplejía espástica progresiva** con entrecruzamiento de las extremidades inferiores, movimientos coreoatéticos, pérdida de los hitos claves del desarrollo del niño y fallo de medro en un lactante previamente normal indican una enfermedad degenerativa del SNC. Algunos niños fueron tratados durante años como si sufrieran parálisis cerebral hasta que se confirmó el diagnóstico de déficit de arginasa 1. La discapacidad intelectual es progresiva; las crisis convulsivas son frecuentes, pero los episodios de hiperamonemia graves no son tan frecuentes como en otros defectos proximales del ciclo de la urea. Puede haber hepatomegalia.

Las **pruebas analíticas** deparan una elevación notable de la arginina en plasma y LCR (v. fig. 103.13). La concentración de ácido orótico en orina puede estar elevada. La determinación de los aminoácidos en plasma es un paso crucial en el diagnóstico de la argininemias. Los compuestos guanídicos (ácido α-ceto-guanidinovalárico y ácido α-ceto-arginínico) están muy elevados en la orina. El diagnóstico se confirma mediante el análisis de la actividad de la arginasa en los hematies o mediante la identificación del gen mutado.

El **tratamiento** consiste en dieta baja en proteínas que proporcione la RDR. La composición de la dieta y el aporte diario de proteínas se deben controlar mediante determinaciones frecuentes de la concentración plasmática de los aminoácidos. El benzoato sódico y el fenilbutirato sódico también son eficaces para controlar la hiperamonemia y disminuir la concentración de arginina plasmática. La discapacidad intelectual es una secuela frecuente de la enfermedad. Un paciente presentó diabetes de tipo 1 a la edad de 9 años mientras la argininemias estaba bajo control. El trasplante hepático ha logrado resultados prometedores, pero no se dispone de experiencia a largo plazo. La detección precoz es posible por medio del cribado masivo de los recién nacidos.

HIPERAMONIEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO

La concentración plasmática de amoníaco en los recién nacidos a término puede ser tan alta como de 100 μmol/l, o 2-3 veces más elevada que la de los niños mayores o los adultos. Los niveles séricos se acercan a los valores normales del adulto pocas semanas después de nacer (v. fig. 103.13).

En algunos recién nacidos se han observado casos de hiperamonemia transitoria grave. La mayoría de los lactantes afectados son prematuros y tienen síndrome de dificultad respiratoria leve. El coma hiperamonémico

puede surgir en los 2-3 primeros días de vida y ocasionar la muerte del lactante si no se inicia el tratamiento inmediatamente. Las **pruebas analíticas** revelan una hiperamonemia notable (concentración plasmática de amoníaco de hasta 4.000 µmol/l) con aumento moderado de las cifras plasmáticas de glutamina y alanina. La concentración plasmática de los aminoácidos que son productos intermedios del ciclo de la urea suele ser normal, excepto la de la citrulina, que puede encontrarse moderadamente elevada. Se desconoce la etiología de esta enfermedad. La actividad de las enzimas del ciclo de la urea es normal. El **tratamiento** de la hiperamonemia se debe iniciar de forma precoz y se debe continuar energicamente. Es frecuente la recuperación sin secuelas, y la hiperamonemia no recurre ni siquiera con una dieta con un contenido proteico normal.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA ORNITINA

La ornitina, uno de los metabolitos intermedios fundamentales del ciclo de la urea, no se incorpora a las proteínas naturales. Más bien, se forma en el citosol a partir de la arginina y debe ser transportada al interior de la mitocondria, donde se convierte en un sustrato para la reacción catalizada por la OTC para generar citrulina. Dos enzimas catabolizan el exceso de ornitina, la ornitina aminotransferasa, que es una enzima mitocondrial que convierte la ornitina en un precursor de la prolina, y la ornitina descarboxilasa, que reside en el citosol y transforma la ornitina en putrescina (v. fig. 103.12). Dos trastornos genéticos se traducen en **hiperornitinemia**: la atrofia *gyrata* de la retina y el síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia.

Atrofia *gyrata* coroidoretiniana

Es una enfermedad rara que se transmite con carácter autosómico recesivo y está causada por un déficit de ornitina aminotransferasa (v. fig. 103.12). Cerca del 30% de los casos descritos proceden de Finlandia. Las **manifestaciones clínicas** pueden consistir en hiperamonemia en el primer mes de vida en algunos pacientes. Los hallazgos que definen el fenotipo de la deficiencia de ornitina aminotransferasa son ceguera nocturna, miopía, pérdida de la visión periférica y cataratas subcapsulares posteriores. Estos cambios oculares comienzan entre los 5 y los 10 años y progresan hasta la ceguera completa en la cuarta década de la vida. Las lesiones atróficas de la retina recuerdan a las circunvoluciones cerebrales. Estos pacientes suelen tener una inteligencia normal. Aparte del aumento de 10-20 veces su valor normal característico en las concentraciones de ornitina (400-1.400 µmol/l), las concentraciones plasmáticas de glutamato, glutamina, lisina, creatina y creatinina pueden estar disminuidas moderadamente. Algunos pacientes responden parcialmente a la administración de dosis altas de piridoxina. La dieta con bajo contenido en arginina, junto con la administración de lisina, prolina y creatina, reduce la concentración plasmática de ornitina y produce una cierta mejoría clínica. El gen de la ornitina aminotransferasa (*OAT*) se halla en el cromosoma 10q26.13. En diferentes familias afectadas se han identificado numerosas variantes patogénicas (al menos 60) que causan la enfermedad.

Síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia

Esta enfermedad poco frecuente, que se transmite con carácter autosómico recesivo, está causada por una alteración del sistema de transporte de la ornitina desde el citosol hasta el interior de la mitocondria, lo que origina una acumulación de ornitina en el citosol y un déficit de este aminoácido en el interior de la mitocondria. La primera da lugar a hiperornitinemia y la última a una interrupción del ciclo de la urea y hiperamonemia (v. fig. 103.12). Probablemente, la homocitrulina se forma a partir de la reacción de la carbamoil fosfato mitocondrial con la lisina, que puede ser sustrato de la OTC cuando existe déficit de ornitina. Las **manifestaciones clínicas** de hiperamonemia aparecen poco después del nacimiento o se retrasan hasta la edad adulta. Los episodios agudos de hiperamonemia se manifiestan por rechazo del alimento, vómitos y letargo; durante la lactancia puede producirse coma. Cuando no se diagnostica la enfermedad aparecen signos neurológicos progresivos, tales como debilidad de las extremidades inferiores, aumento de los reflejos tendinosos profundos, espasticidad, clono, crisis convulsivas y retraso psicomotor de diferentes grados. En estos pacientes no se han observado hallazgos clínicos oculares. Las **pruebas analíticas** ponen de manifiesto unas concentraciones plasmáticas de ornitina y homocitrulina aumentadas, además de hiperamonemia (v. fig. 103.13). Los episodios agudos de hiperamonemia deben ser tratados con rapidez (v. antes). La restricción de la ingestión de proteínas mejora la hiperamonemia. La administración de ornitina y arginina (o citrulina) por vía oral ha logrado una mejoría clínica en algunos casos. El gen de esta enfermedad (*SLC25A15*) se localiza en el cromosoma 13q14.11.

DEFICIENCIA CONGÉNITA DE GLUTAMINA

La glutamina se sintetiza endógenamente a partir de glutamato y amoníaco por una enzima ubicua, la glutamina sintetasa (v. fig. 103.11). Se sabe que la glutamina está implicada en varias funciones importantes, como la detoxificación del amoníaco. La deficiencia de esta enzima, con la consiguiente deficiencia de glutamina, se ha observado en tres lactantes de tres familias sin relación entre ellas. Todos los lactantes afectados manifestaban afectación multiorgánica, con malformaciones cerebrales significativas (circunvoluciones anormales, hipomielinización), anomalías faciales (raíz nasal ancha, orejas de implantación baja), hipotonía y convulsiones al nacer. Dos de los pacientes fallecieron por fracaso multiorgánico (insuficiencia respiratoria y cardiaca) y en el periodo neonatal. Un niño estaba vivo a la edad de 3 años con un retraso grave del desarrollo. La glutamina estaba ausente en el plasma, la orina y el LCR, pero las concentraciones plasmáticas de ácido glutámico eran normales. Los defectos genéticos de esta enzima subrayan el papel crucial de la glutamina en la embriogénesis, y especialmente en el desarrollo del cerebro. El cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen para la glutamina sintetasa (*GLUL*) se localiza en el cromosoma 1q25.3.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.13 Histidina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La histidina se degrada a ácido glutámico a través de la vía del ácido urocárgico. Se han descrito diversas aberraciones bioquímicas genéticas relacionadas con la vía catabólica de la histidina, pero no se ha establecido la relevancia clínica de la elevación de los valores de histidina.

La descarboxilación de la histidina por la histidina descarboxilasa produce histamina. La deficiencia de esta enzima se ha implicado en la forma familiar del **síndrome de Tourette** (v. cap. 103.11).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

103.14 Lisina

Oleg A. Shchelochkov y Charles P. Venditti

La lisina se cataboliza por medio de dos vías. La primera vía supone la condensación de la lisina con ácido α -cetoglutaríco para formar sacaropina. A continuación, la sacaropina se cataboliza a semialdehído de ácido α -aminoacético y ácido glutárico. Estos dos primeros pasos están catalizados por la enzima α -aminoacético semialdehído sintetasa, que tiene dos actividades: lisina-cetoglutarato reductasa y sacaropina deshidrogenasa (v. fig. 103.14). En la segunda vía, la lisina se transamina en primer lugar y posteriormente se condensa en sus formas cíclicas, el ácido piperólico y el ácido piperidina-6-carboxílico (P6C). El P6C y su forma lineal, el semialdehído de ácido α -aminoacético, son oxidados a ácido α -aminoacético por medio de la enzima **antiquitina**. Esta es la principal vía metabólica para la D-lisina en el organismo y para la L-lisina en el cerebro.

La **hiperlisinemia-sacaropinuria**, y la **acidemia α -aminoacético- α -cetoacética** son enfermedades bioquímicas debidas a alteraciones congénitas de la degradación de la lisina. Las personas con estos trastornos suelen encontrarse asintomáticas.

EPILEPSIA DEPENDIENTE DE PIRIDOXINA (VITAMINA B₆)

El piridoxal-5'-fostato (P5P), la forma activa de la piridoxina, es el cofactor de muchas enzimas, incluidas las que participan en el metabolismo de los neurotransmisores. El déficit intracelular de P5P en el cerebro puede resultar en un trastorno convulsivo que es resistente a los fármacos anticonvulsivantes comunes pero responde a dosis elevadas de piridoxina. La epilepsia sensible a la piridoxina se observa en las siguientes enfermedades metabólicas genéticas:

Déficit de antiquitina (α -aminoacético semialdehído deshidrogenasa)

Esta es la causa más frecuente de epilepsia dependiente de piridoxina. El déficit de antiquitina resulta en la acumulación de P6C en el parénquima

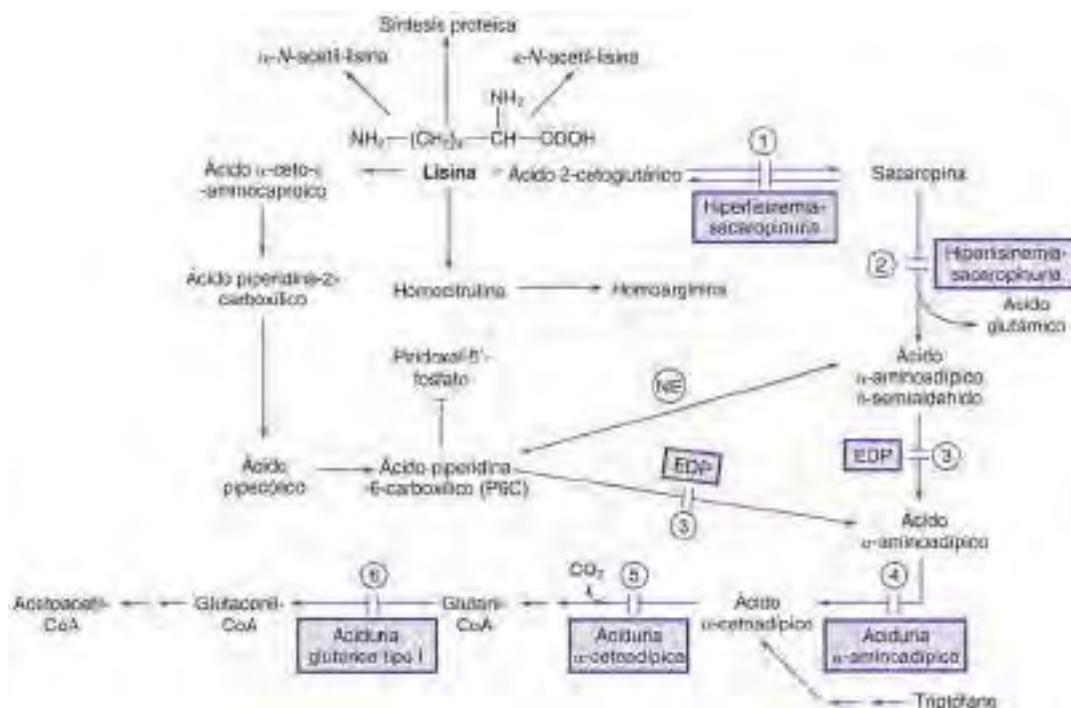


Fig. 103.14 Rutas del metabolismo de la lisina. **Enzimas:** (1) lisina cetoglutarato reductasa, (2) sacaropina deshidrogenasa, (3) α -aminoadípico semialdehído/ácido piperidina-6-carboxílico (P6C) deshidrogenasa (antiquitina), (4) ácido α -aminoadípico transferasa, (5) ácido α -cetoadípico deshidrogenasa, (6) glutaril-CoA deshidrogenasa. EDP, epilepsia dependiente de piridoxina; NE, no enzimático.

cerebral (v. fig. 103.14); el P5C reacciona con el P5P y lo inactiva. Por tanto, se necesitan dosis elevadas de piridoxina para superar esta inactivación. Este cuadro se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de la antiquitina (*ALDH7A1*) se localiza en el cromosoma 5q31.

Déficit de piridoxamina 5'-fosfato oxidasa (PNPO)

El déficit de PNPO se solapa clínicamente con el déficit de antiquitina. Los pacientes con esta deficiencia suelen debutar con convulsiones en el periodo neonatal, retrasos del desarrollo, tetraplejia espástica y hallazgos inespecíficos en las pruebas de imagen cerebral (retraso de la mielinización, atrofia cerebral y señales anormales en los ganglios basales). La regresión del desarrollo, la palidez de la papila óptica y la retinopatía se han mencionado de forma infrecuente. El análisis de aminoácidos en plasma y LCR puede revelar una elevación de los valores de glicina, impulsando el estudio de una hiperglicinemia no cétosica (v. cap. 103.7) y conduciendo a la instauración del tratamiento con P5P. El análisis de neurotransmisores del LCR revelaba la presencia de cambios inconstantes en las concentraciones de 3-O-metildopa, ácido homovanílico y ácido 5-hidroxiindolacético. En un paciente se mencionó una concentración normal de P5P en el LCR, lo que sugiere que una estrategia prudente en algunos pacientes podría ser el ensayo terapéutico con P5P y un análisis molecular, independientemente de los estudios del LCR. Debe usarse la dosis eficaz más baja de P5P para evitar su toxicidad. El trastorno se debe a variantes patogénicas autosómicas recesivas en el PNPO.

Déficit de sulfito oxidasa y déficit del cofactor del molibdeno

En esta rara enfermedad (v. cap. 103.4) la acumulación de sulfitos produce inhibición de la actividad enzimática de la antiquitina y acumulación de P6C, lo que a su vez causa la inactivación de P5P y dependencia de la vitamina B₆.

Hiperprolinemia de tipo II

En esta enfermedad, la acumulación de $\Delta 1$ -pirrolina-5-carboxilato (P5C) en el tejido cerebral causa inactivación del P5P, conduciendo a una dependencia de piridoxina (v. cap. 103.9 y fig. 103.9).

Hipofosfatasia

El piridoxal-5'-fosfato es la principal forma circulante de la piridoxina. La fosfatasa alcalina (ALP) es necesaria para la desfosforilación del P5P y

generar así piridoxina libre, que es la única forma de vitamina B₆ que puede atravesar la barrera hematoencefálica y penetrar en las células cerebrales. La piridoxina es refosforilada intracelularmente para formar P5P. En la forma infantil de hipofosfatasia, el P5P no puede desfosforilarse a piridoxina libre debido al déficit importante de ALP inespecífica de tejido. Esto causa déficit de piridoxina en el cerebro y epilepsia dependiente de piridoxina (v. caps. 611 y 724).

La principal **manifestación clínica** de la epilepsia dependiente de piridoxina debida al déficit de antiquitina es la aparición de convulsiones generalizadas, que suelen presentarse en los primeros días de vida y no responden al tratamiento anticonvulsivante convencional. Algunas madres de fetos afectados relatan la presencia de movimientos uterinos anormales de tipo palpitación. Las convulsiones suelen ser de carácter tónico-clónico, pero pueden ser de casi cualquier tipo. Pueden aparecer otras manifestaciones, como distonía, dificultad respiratoria y distensión abdominal con vómitos, hepatomegalia, hipoglucemias e hipotermia. Los problemas del aprendizaje y los retrasos del habla son secuelas frecuentes. Se han descrito formas de aparición tardía de la enfermedad (tan tarde como los 5 años de vida). Por tanto, en todo lactante con convulsiones intratables se recomienda instaurar un tratamiento de prueba con vitamina B₆ (v. caps. 611.4 y 611.6).

En las **pruebas analíticas** se observa un aumento de las concentraciones de semialdehído de ácido α -aminoadípico y ácido piperídico en el LCR, el plasma y la orina. Las anomalías EEG se pueden normalizar tras el tratamiento. Las pruebas de neuroimagen pueden ser normales, pero puede observarse atrofia cerebelosa y cerebral, hiperintensidad perivenricular, hemorragia intracerebral e hidrocefalia.

El **tratamiento** con vitamina B₆ (50–100 mg/día) suele lograr una mejoría espectacular de las convulsiones y de las alteraciones del EEG. Las dosis altas de piridoxina pueden provocar neuropatía periférica, por lo que deberían evitarse dosis mayores de 500 mg/día. La dependencia de la piridoxina y por tanto el tratamiento son de por vida. Todavía se está evaluando el beneficio terapéutico de una dieta baja en lisina.

ACIDURIA GLUTÁRICA DE TIPO I (DÉFICIT DE GLUTARIL-CoA DESHIDROGENASA)

El ácido glutárico es un producto intermedio en la degradación de la lisina (v. fig. 103.14), la hidroxilisina y el triptófano. La aciduria glutárica de **tipo 1**, causada por un déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa, se debe diferenciar de la aciduria glutárica de **tipo 2**, que es una enfermedad clínica

y bioquímicamente diferente originada por alteraciones en la cadena de transporte de los electrones mitocondriales (v. cap. 104.1).

Manifestaciones clínicas

La macrocefalia es un hallazgo frecuente, pero inespecífico, en los pacientes con aciduria glutárica de tipo 1. Puede desarrollarse en el primer año de vida, pero también puede manifestarse en el momento del nacimiento y preceder al inicio de las manifestaciones neurológicas. Algunos lactantes afectados también pueden presentar síntomas neurológicos sutiles, como retraso en el inicio de los hitos del desarrollo motor, irritabilidad y problemas para la alimentación durante este período aparentemente asintomático. El comienzo de la enfermedad suele estar precedido por signos de **encefalopatía aguda** como pérdida de los hitos normales del desarrollo (control de la cabeza, darse la vuelta, sedestación), crisis convulsivas, rigidez generalizada, opistotónos, coreoatetosis y distonía por una lesión estriada aguda. Estos síntomas pueden aparecer súbitamente en lactantes aparentemente normales tras una infección leve. Las imágenes cerebrales muestran un aumento de líquido intraaxial (particularmente frontal) con venas comunicantes estiradas, lesiones estriadas, dilatación de los ventrículos laterales, atrofia cortical (principalmente de la región frontotemporal) y fibrosis. Generalmente, la recuperación tras esta primera crisis es lenta, pero pueden persistir algunas anomalías neurológicas residuales, especialmente distonía y coreoatetosis. Sin tratamiento, pueden aparecer otras crisis agudas similares a la primera durante los episodios posteriores de infecciones intercurrentes o en estados catabólicos. En algunos casos, estos signos y síntomas pueden desarrollarse progresivamente durante el primer año de vida. La hipotonía y la coreoatetosis pueden progresar de forma gradual a rigidez y distonía (**forma insidiosa**). En esta forma suele haber episodios agudos de descompensación metabólica con vómitos, cetosis, crisis convulsivas y coma tras procesos infecciosos u otros estados catabólicos. Sin tratamiento, la muerte sobreviene normalmente en la primera década de la vida durante uno de estos episodios. Los lactantes afectados son propensos al desarrollo de hematomas subdurales y hemorragias retinianas tras caídas o traumatismos craneoencefálicos menores. Estas manifestaciones pueden diagnosticarse erróneamente como malos tratos infantiles. En la mayoría de los pacientes la capacidad intelectual suele permanecer relativamente normal.

Pruebas analíticas

Durante los episodios agudos aparece acidosis metabólica leve o moderada y cetosis. En algunos casos se ha observado hipoglucemia, hiperamonemia y elevación de las transaminasas séricas. En la orina, la sangre y el LCR se suelen detectar concentraciones elevadas de ácido glutárico. En los líquidos corporales también puede existir ácido 3-hidroxiglutárico. El perfil de acilcarnitina muestra una elevación de glutarilcarnitina (C5-DC) en sangre y orina. Las cifras plasmáticas de aminoácidos suelen estar dentro de los valores normales. Los hallazgos de laboratorio pueden ser insignificantes durante el período comprendido entre las crisis agudas. La aciduria glutárica de tipo 1 puede identificarse en el cribado neonatal midiendo los valores de glutarilcarnitina en gotas de sangre. La sensibilidad de este método de cribado depende del valor de corte usado en el programa de cribado neonatal y algunos pacientes pueden pasarse por alto. Por ejemplo, en un subgrupo de pacientes con aciduria glutárica de tipo 1 puede haber cifras normales de ácido glutárico en plasma y orina y un valor plasmático de glutarilcarnitina con elevación variable. Este tipo de aciduria glutárica de tipo 1, conocida como fenotipo de «excretores bajos», conlleva el mismo riesgo de desarrollar lesión cerebral que el fenotipo de «excretores altos». En algunos pacientes excretores bajos, el ácido glutárico solo está elevado en el LCR. La glutarilcarnitina en orina parece ser un método de cribado más sensible para identificar a los pacientes excretores bajos. En todo niño con distonía progresiva y discinesia se debe medir la actividad de la enzima glutaril-CoA deshidrogenasa y realizar un análisis molecular del *GCDH*.

Tratamiento

Los pacientes necesitan una dieta con restricción de lisina y triptófano, pero que proporcione las necesidades fisiológicas de proteínas micronutrientes y vitaminas. El incremento de arginina en la dieta puede reducir la captación celular de lisina y reducir la formación endógena de glutaril-CoA. Los pacientes deben someterse a evaluaciones sistemáticas del déficit de lisina y triptófano monitorizando las concentraciones plasmáticas de aminoácidos y el crecimiento. En todos los casos se recomiendan suplementos de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.). El tratamiento de urgencia durante la enfermedad aguda, incluida la suspensión transitoria de la ingesta proteica durante 24 horas, la reposición de las calorías perdidas mediante hidratos de

carbono o lípidos, L-carnitina i.v., glucosa i.v., un tratamiento precoz de las infecciones y el control de la fiebre son elementos cruciales para disminuir el riesgo de lesión estriada. A todos los pacientes se les debe proporcionar una carta de urgencia en la que se describa el diagnóstico de base, la evaluación recomendada y el tratamiento. El diagnóstico precoz a través de las técnicas de detección selectiva neonatal, junto con la prevención y el tratamiento agresivo de los estados catabólicos intercurrentes (infecciones), puede ayudar a minimizar la lesión del núcleo estriado y consigue un pronóstico más favorable. Los pacientes con trastornos del movimiento y espasticidad pueden necesitar tratamiento con baclofeno, diazepam, trihexifenidilo y toxina botulínica A inyectable.

La aciduria glutárica de tipo 1 se transmite con carácter autosómico recesivo. Su prevalencia se estima en 1:100.000 nacidos vivos en todo el mundo. La enfermedad es más frecuente en algunos grupos étnicos (nativos canadienses Oji-Cree, viajeros irlandeses, negros sudafricanos, suecos y entre la población de la antigua orden de los amish en EE.UU.). El gen de la glutaril-CoA deshidrogenasa (*GCDH*) está localizado en el cromosoma 19p13.2. El análisis molecular del *GCDH* puede ayudar a identificar a los pacientes con el fenotipo excretor bajo asociado a variantes patogénicas concretas (p. ej., p.M405V, p.V400M, p.R227P). La elevada prevalencia de variantes patogénicas conocidas en grupos étnicos concretos puede permitir una evaluación molecular y un consejo genético rentables.

El **diagnóstico prenatal** puede realizarse mediante la demostración de unas concentraciones altas de ácido glutárico en el líquido amniótico, el análisis de la actividad enzimática en los amniocitos o muestras de vellosidades coriónicas, o la identificación de las variantes patogénicas conocidas en el *GCDH*.

INTOLERANCIA A LA PROTEÍNA LISINÚRICA (INTOLERANCIA PROTEICA FAMILIAR)

Esta enfermedad autosómica recesiva rara se debe a un defecto del transporte de los aminoácidos catiónicos lisina, ornitina y arginina, tanto en el intestino como en el riñón. El déficit de la proteína transportadora (transportador 1 de aminoácidos Y + L) en este trastorno causa manifestaciones en múltiples sistemas, que comienzan inicialmente con síntomas gastrointestinales (GI). El defecto del transporte en este cuadro reside en la membrana basolateral (antiluminal) de los eritrocitos y el epitelio tubular renal. Esto explica el hecho de que los aminoácidos catiónicos sean incapaces de atravesar estas células, incluso cuando se administran como dipéptidos. La lisina en forma de dipéptido cruza la membrana luminal de los eritrocitos, pero hidroliza a las moléculas de lisina libre en el citoplasma. La lisina libre, incapaz de atravesar la membrana basolateral de las células, difunde de vuelta a la luz. El rechazo del alimento, las náuseas, la aversión a las proteínas, los vómitos y la diarrea leve, que se pueden traducir en fallo de medro, la emaciación y la hipotonía pueden observarse poco tiempo después de nacer. Los niños alimentados con leche materna suelen permanecer asintomáticos hasta poco después del destete, posiblemente por el bajo contenido proteico de la leche materna. Los episodios de hiperamonemia pueden aparecer tras la ingestión de una dieta rica en proteínas. La hepatosplenomegalia leve o moderada, la osteoporosis, la fragilidad del pelo, las extremidades delgadas con adiposidad central moderada y el retraso del crecimiento son hallazgos clínicos frecuentes en los pacientes todavía no diagnosticados. El estado neurocognitivo suele ser normal, pero en algunos pacientes se ha observado una discapacidad intelectual moderada.

En estos pacientes con frecuencia se observa a menudo una **neumonitis intersticial progresiva** con crisis de exacerbación aguda. El cuadro con frecuencia progresa a una proteinosis alveolar grave. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la disnea de esfuerzo progresiva, la fatiga, la tos, la disminución de los sonidos respiratorios y las crepitaciones inspiratorias; en los pacientes de más edad puede existir cianosis. Algunos pacientes no han sido diagnosticados hasta que aparecieron las manifestaciones pulmonares. En el 65% de los sujetos sin manifestaciones clínicas de afectación pulmonar se observan signos de fibrosis pulmonar en la radiografía torácica.

La **afectación renal** se manifiesta inicialmente por proteinuria, hematuria y elevación de la creatinina sérica, que pueden progresar a la insuficiencia renal terminal. También puede cursar con afectación renal tubular con hallazgos analíticos compatibles con síndrome de Fanconi. En la biopsia renal se observan hallazgos anatomicoatopatológicos consistentes con glomerulonefritis y nefritis tubulointersticial. También puede presentar hallazgos hematológicos como anemia, leucopenia, trombocitopenia y elevación de la ferritina. También se ha descrito un cuadro que recuerda al síndrome de activación de macrófagos/linfohistiocitosis hemofagocítica. Otras características frecuentes de la intolerancia a la proteína lisinúrica son alteraciones inmunológicas (defectos en la función de los linfocitos, alteraciones en las inmunoglobulinas, hipocomplementemia) y pancreatitis aguda.

Las **pruebas analíticas** pueden poner de manifiesto la presencia de hiperamonemia y elevación de la concentración urinaria de ácido orótico, que surgen después de una ingestión elevada de proteínas. Las concentraciones plasmáticas de lisina, arginina y ornitina suelen estar ligeramente disminuidas, pero las cifras urinarias de estos aminoácidos, especialmente de la lisina, están muy aumentadas. No se conoce con exactitud la patogenia de la hiperamonemia, pero probablemente esté relacionada con el agotamiento de productos intermedios del ciclo de la urea secundario a una absorción deficiente y al aumento de las pérdidas renales de arginina y ornitina. Las concentraciones plasmáticas de alanina, glutamina, serina, glicina y prolina suelen estar aumentadas. En estos pacientes también se ha constatado anemia, elevación de las concentraciones séricas de ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), globulina transportadora de tiroxina, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y la hiperamonemia causada por defectos del ciclo de la urea (v. cap. 103.12), especialmente en las mujeres heterocigotas con déficit de OTC, en los que no se observa un aumento de la excreción urinaria de lisina, ornitina y arginina.

El **tratamiento** con una dieta con bajo contenido en proteínas que aporte la RDR y los suplementos de citrulina (50-100 mg/kg/día) puede lograr una mejoría bioquímica y clínica. Los episodios de hiperamonemia se deben tratar lo antes posible (v. cap. 103.12). Los suplementos de lisina (10-30 mg/kg/día) administrados en dosis pequeñas y frecuentes ayudan a mejorar los valores plasmáticos. La dosis de lisina debe ajustarse a la baja si los pacientes desarrollan diarrea y dolor abdominal. El tratamiento con dosis elevadas de prednisona resulta eficaz en el tratamiento de las complicaciones pulmonares agudas en algunos pacientes. El **lavado broncopulmonar** es el tratamiento de elección en los pacientes con proteinosis alveolar. La enfermedad es más prevalente en Finlandia y Japón, donde se calcula una prevalencia de 1/60.000 y 1:57.000 nacidos vivos, respectivamente.

El gen de la intolerancia a la proteína lisinúrica (*SLC7A7*) se localiza en el cromosoma 14q11.2. Los embarazos de mujeres afectadas se han complicado con anemia, trombocitopenia, toxemia y hemorragias, pero su descendencia ha sido normal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

103.15 Ácido N-acetilaspártico (enfermedad de Canavan)

Reuben K. Matalon y Joseph M. Trapasso

El ácido *N*-acetilaspártico (NAA) es un derivado del ácido aspártico y se sintetiza en el cerebro, en donde se encuentra en concentraciones elevadas, de forma similar al ácido glutámico. Los estudios sugieren que el NAA desempeña varias funciones, como servir de reservorio de acetato para la síntesis de mielina y ser un osmolito orgánico que ayuda a regular la osmolaridad cerebral. Sin embargo, no se conoce con todo detalle la función completa del NAA. La **aspartoacilasa** separa el radical *N*-acetilo del NAA. El déficit de la aspartoacilasa produce la **enfermedad de Canavan**, una **leucodistrofia** grave caracterizada por una excreción excesiva de NAA y degeneración espongiforme de la sustancia blanca del cerebro. La enfermedad de Canavan se transmite con carácter autosómico recesivo y es más prevalente en los descendientes de judíos askenazies que en otros grupos étnicos. El gen defectuoso para la enfermedad de Canavan (*ASPA*) se localiza en el cromosoma 17 y es posible ofrecer pruebas genéticas a los pacientes, los familiares y las poblaciones de riesgo.

ETIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El déficit de la enzima aspartoacilasa causa una acumulación de NAA en el cerebro, especialmente en la sustancia blanca, y excreción urinaria masiva de este compuesto. En la sangre y el LCR también se hallan cantidades excesivas de NAA. En la biopsia cerebral de los pacientes con enfermedad de Canavan se observa degeneración espongiforme de las fibras de mielina, tumefacción de los astrocitos y elongación de las mitocondrias. En la sustancia blanca se aprecia una notable vacuolización e inflamación de los astrocitos. La microscopía electrónica pone de manifiesto la presencia de mitocondrias deformadas. Conforme progresa la enfermedad, los ventrículos se dilatan como consecuencia de la atrofia cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de la enfermedad de Canavan abarca un amplio espectro. Los lactantes suelen parecer normales al nacer y es posible que los síntomas de la enfermedad no se manifiesten hasta los 3-6 meses de edad, cuando

surge **macrocefalia progresiva**, hipotonía grave, ausencia del control de la cabeza y retraso en la aparición de los hitos del desarrollo. A medida que la enfermedad progride, aparece espasticidad, rigidez articular y contracturas. Puede cursar con atrofia óptica y crisis convulsivas. En el primer año de vida surgen dificultades para tomar el alimento, escaso aumento de peso y reflujo gastroesofágico; aparece dificultad para la deglución y puede ser necesario administrar el alimento por sonda nasogástrica o incluso practicar una gastrostomía permanente. Antiguamente, la mayoría de los pacientes fallecían en la primera década de vida, pero los adelantos en la tecnología médica y la mejoría del tratamiento sintomático han mejorado la supervivencia hasta la segunda o la tercera décadas de la vida.

ENFERMEDAD DE CANAVAN ATÍPICA

La enfermedad de Canavan con **formas juveniles** o **leves** es menos frecuente que la enfermedad de Canavan infantil y es más prevalente en etnias diferentes a los judíos askenazies. Los pacientes afectados de la enfermedad de Canavan juvenil suelen presentar un retraso motor y del habla leve y pueden desarrollar **retinitis pigmentosa**. El resto de las características típicas de la enfermedad de Canavan no suelen estar presentes. Estos niños presentan una excreción urinaria de NAA moderadamente aumentada, lo que suscita la sospecha de que se trate de la enfermedad de Canavan. En la RM cerebral se observa un aumento de la intensidad de las señales en los ganglios basales y no una enfermedad difusa de la sustancia blanca, lo que en ocasiones puede confundirse con una enfermedad mitocondrial.

DIAGNÓSTICO

En un paciente típico con enfermedad de Canavan, tanto la TC como la RM revelan una degeneración de la sustancia blanca, principalmente en los hemisferios cerebrales, con menor afectación del cerebelo y el tronco del encéfalo (fig. 103.15). Puede ser necesario realizar evaluaciones repetidas. La ERM realizada al mismo tiempo que la RM puede poner de manifiesto un valor máximo de NAA, lo que sugiere la existencia de esta enfermedad. El diagnóstico también puede establecerse mediante el hallazgo de cantidades aumentadas de NAA en la orina o la sangre. La concentración de NAA en la orina normal es mínima ($24 \pm 16 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina), mientras que en los pacientes con enfermedad de Canavan oscila en torno a $1.440 \pm 873 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ de creatinina. También se pueden detectar cifras altas de NAA en el plasma, el LCR y el tejido cerebral. La aspartoacilasa en los fibroblastos suele usarse para confirmar el diagnóstico, pero no es necesaria. La actividad de la aspartoacilasa en los fibroblastos de los portadores obligados es la mitad o menos de la actividad observada en la

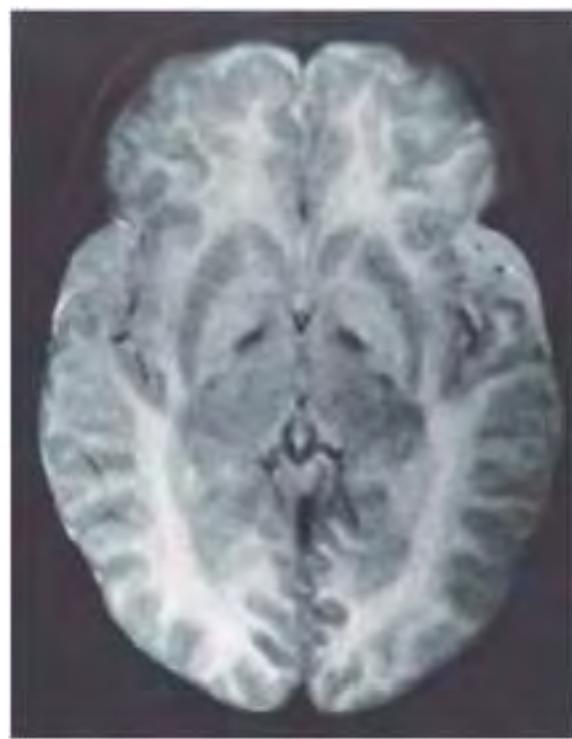


Fig. 103.15 RM axial potenciada en T de un paciente de 2 años con enfermedad de Canavan. Se observa un engrosamiento extenso de la sustancia blanca.

población sana. Siempre debe obtenerse el genotipo de los pacientes con enfermedad de Canavan, el cual mostrará mutaciones del ASPA. El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Canavan debe incluir la **enfermedad de Alexander**, que es otra leucodistrofia asociada con macrocefalia. La enfermedad de Alexander se debe a un defecto de la síntesis de proteína ácida fibrilar glial y el diagnóstico puede descartarse mediante diagnóstico molecular en los linfocitos sanguíneos.

Se han identificado dos variantes patogénicas predominantes que producen la enfermedad de Canavan en la población judía askenazí. La primera es la sustitución de un aminoácido (E285A) en la que el ácido glutámico se sustituye por alanina. Esta mutación es la más frecuente y comprende el 83% de los 100 alelos mutados examinados en los pacientes judíos askenazíes. La segunda variante patogénica más frecuente consiste en el cambio de tirosina por una mutación antisentido que origina una detención de la secuencia de codificación (Y231X). Esta mutación comprende el 13% de los 100 alelos mutados. En las poblaciones no judías se han observado variantes patogénicas más diversas y las dos variantes que afectan a los judíos son poco frecuentes. La sustitución de alanina por ácido glutámico (A305E), una mutación diferente, supone el 40% de los 62 alelos mutados en los pacientes no judíos. Se han descrito más de 50 variantes patogénicas en la población no judía. En la enfermedad de Canavan es importante obtener el diagnóstico molecular, ya que permitirá un asesoramiento adecuado de la familia y el diagnóstico prenatal. Cuando no se conocen las mutaciones, el **diagnóstico prenatal** se basa en la concentración de NAA en el líquido amniótico. En los judíos askenazíes, la frecuencia de portadores puede ser alta, de hasta 1 por cada 40, un valor muy próximo al de la enfermedad de Tay-Sachs. Existen pruebas de detección selectiva para el diagnóstico de los portadores de la enfermedad de Canavan en la población judía. La correlación entre genotipo y fenotipo y la expresión de la aspartoacilasa muestra que los estudios de expresión pueden ayudar al conocimiento de la enfermedad.

Los pacientes con formas juveniles o leves de la enfermedad de Canavan son heterocigotos compuestos con una variante patogénica leve en un alelo y una variante grave en el otro alelo. Entre las variantes leves se encuentran p.Tyr288Cys y p.Arg71His.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No existe actualmente ningún tratamiento específico disponible. Estudios recientes de terapia génica empleando virus asociados a adenovirus recombinantes (**rAAV**) han logrado algunos resultados positivos para rescatar a ratones con genes inactivados (*knockout*), pero aún no se han probado en seres humanos. Los problemas para la alimentación y las crisis convulsivas se deben tratar de forma individualizada. El consejo genético, la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal son los únicos métodos de prevención. El tratamiento genético de los niños con enfermedad de Canavan se acompaña de ausencia de efectos adversos a largo plazo, cierta reducción de la elevación de ácido N-acetilaspártico cerebral, disminución de la frecuencia de las crisis convulsivas y estabilización del estado clínico general.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 104

Defectos del metabolismo de los lípidos

104.1 Trastornos de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Charles A. Stanley y Michael J. Bennett

La β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es una vía metabólica esencial en la producción de energía. Es una vía especialmente importante durante las épocas prolongadas de ayuno durante los períodos de menor ingesta calórica debido a enfermedades gastrointestinales o de mayor gasto energético, como ocurre durante las enfermedades febriles. Bajo estas condiciones, el organismo usa predominantemente la grasa como fuente de energía en lugar de los hidratos de carbono. Los ácidos grasos también son una fuente

de energía importante en el ejercicio del músculo esquelético y son el sustrato preferido para el metabolismo cardíaco normal. En estos tejidos, los ácidos grasos se oxidan completamente a dióxido de carbono y agua. Los cuerpos cetónicos β -hidroxibutirato y acetacetato son los productos finales de la oxidación hepática de los ácidos grasos, los cuales no se pueden oxidar en el hígado, pero son exportados y sirven como importante sustrato energético en los tejidos periféricos, especialmente en el cerebro, donde los cuerpos cetónicos pueden sustituir parcialmente los cuerpos cetónicos por glucosa durante los períodos de ayuno.

Se han identificado alteraciones genéticas en casi todos los pasos conocidos de la oxidación de los ácidos grasos y todas ellas se transmiten con carácter recesivo (**tabla 104.1**).

Las manifestaciones clínicas afectan característicamente a los tejidos con un nivel elevado de β -oxidación, como el hígado, el músculo esquelético y el músculo cardíaco. La presentación más frecuente es en forma de un episodio agudo de coma, encefalopatía hepática e hipoglucemia potencialmente mortales inducidas por un periodo de ayuno debido a una cetogénesis hepática defectuosa. Otras manifestaciones son: miocardiopatía crónica, debilidad muscular o rabdomiolisis aguda inducida por el ejercicio. Los defectos de la oxidación de los ácidos grasos con frecuencia pueden ser asintomáticos durante los períodos no asociados al ayuno o cuando no está aumentada la demanda energética. Los cuadros que se presentan de forma aguda pueden diagnosticarse erróneamente como un **síndrome de Reye** o, en los casos mortales, como un **síndrome de muerte súbita del lactante**. Las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos se pueden pasar por alto, ya que la única clave específica para el diagnóstico puede ser el hallazgo de unas concentraciones impropriamente bajas de cetonas en la orina o el plasma de lactantes con hipoglucemia, a menos que se realicen pruebas metabólicas especializadas. Los defectos genéticos de la utilización corporal de la cetona también pueden pasar desapercibidos, dado que la cetonemia es un hallazgo esperado en la hipoglucemia en ayunas. En algunas circunstancias, las manifestaciones clínicas parecen estar originadas por los efectos tóxicos de los metabolitos de los ácidos grasos más que por una producción inadecuada de energía. Entre estas circunstancias figuran ciertos trastornos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga (déficits de 3-hidroxiacil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga [LCHAD], carnitina palmitoiltransferasa-IA [CPT-IA] o proteína trifuncional mitocondrial [MTP, también conocida como TFP]) en las que la presencia de afectación fetal homocigota aumenta el riesgo de una enfermedad potencialmente mortal en la madre heterocigota, lo que da lugar a un **hígado graso agudo del embarazo** (HGAE) o una **preclampsia con síndrome HELLP** (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia). El mecanismo de estas complicaciones obstétricas probablemente se deba a la acumulación de intermediarios tóxicos. Las malformaciones cerebrales y renales se han descrito en deficiencias graves de flavoproteína de transferencia de electrones (ETF), ETF deshidrogenasa (ETF-DH) y carnitina palmitoiltransferasa-II (CPT-II), las cuales pueden reflejar la toxicidad intrauterina de los metabolitos de los ácidos grasos o un papel de estas enzimas en el desarrollo. El déficit de LCHAD y MTP puede cursar con degeneración retiniana progresiva, neuropatía periférica y hepatopatía crónica progresiva. Los programas de cribado neonatal que utilizan espectrometría de masas en tandem detectan los perfiles de acilcarnitina plasmáticos característicos en la mayoría de estos trastornos, lo que permite el diagnóstico precoz y presintomático. Los programas de cribado han demostrado que todas las alteraciones combinadas de la oxidación de los ácidos grasos están entre los errores congénitos del metabolismo más frecuentes, al menos en poblaciones predominantemente de raza blanca.

Las **figuras 104.1 y 104.2** muestran los pasos de la oxidación de un ácido graso de cadena larga típico. En el **ciclo de la carnitina**, los ácidos grasos de cadena larga son transportados a través de la barrera de la membrana mitocondrial interna como ésteres de acilcarnitina. (Los ácidos grasos de cadena media, aportados normalmente en forma de suplementos de triglicéridos de cadena media en los lactantes con fallo de medro, pueden evitar el ciclo de la carnitina y acceder directamente al ciclo de la β -oxidación mitocondrial.) En el interior de la mitocondria, sucesivos pasos por el ciclo de 4 pasos de la β -oxidación transforman los ácidos grasos activados-coenzima A (CoA) en unidades de acetil-CoA. En cada uno de estos pasos de la β -oxidación se necesitan dos o tres isoenzimas específicas diferentes para acomodar los diferentes tipos de ácidos grasos acil-CoA con una longitud de la cadena diferente. Los electrones generados en el primer paso de la β -oxidación (acil-CoA deshidrogenasa) son transportados por la *vía de transferencia de electrones* a la *cadena de transporte de electrones* a la altura de la coenzima Q para la formación de adenosina trifosfato; mientras tanto, los electrones generados en el tercer paso (3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa) entran en la *cadena de transporte de electrones* a la altura del complejo I. La mayoría de los acetil-CoA formados en la β -oxidación de los ácidos grasos en el hígado fluyen por la *vía de la cetogénesis* para formar β -hidroxibutirato y

Tabla 104.1 Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales: características clínicas y bioquímicas

| DÉFICIT ENZIMÁTICO | GEN | FENOTIPO CLÍNICO | PRUEBAS DE LABORATORIO |
|--|------------------|--|--|
| Transportador de carnitina | OCTN2 SLC22A5 | Miocardiopatía, miopatía esquelética, hepatopatía, muerte súbita, fibroelastosis endocárdica, diagnóstico mediante cribado prenatal y en el recién nacido | ↓ Carnitina total y libre, acilcarnitinas, acilglicina y ácidos orgánicos normales |
| Transportador de ácidos grasos de cadena larga | FATP1-6 | Rara, insuficiencia hepática aguda en la infancia que requiere trasplante hepático | Ácidos grasos C ₁₄ -C ₁₈ intracelulares disminuidos, oxidación de ácidos grasos reducida |
| Carnitina palmitoil transferasa-I | CPT-IA | Insuficiencia hepática, tubulopatía renal y muerte súbita. Diagnóstico mediante cribado prenatal y en el recién nacido, preeclampsia materna, asociado en algunos pacientes con síndrome HELLP | Carnitina libre normal o ↑, acilcarnitinas, acilglicina y ácidos orgánicos normales |
| Carnitina acilcarnitina translocasa | CACT SLC25A20 | Insuficiencia hepática crónica progresiva, ↑ persistente de NH ₃ , miocardiopatía hipertrófica. Diagnóstico mediante cribado en el recién nacido | Carnitina libre normal o ↓, perfil de acilcarnitina anormal |
| Carnitina palmitoil transferasa-II | CPT-II | Tipos de inicio precoz y tardío. Insuficiencia hepática, encefalopatía, miopatía esquelética, miocardiopatía, cambios quísticos renales, diagnóstico mediante cribado en el recién nacido. Forma en adultos con rabdomiolisis aguda, mioglobinuria | Carnitina libre normal o ↓, perfil de acilcarnitina anormal |
| Acil-Coa deshidrogenasa de cadena corta | SCAD ACADS | El fenotipo clínico no está claro. Muchos pacientes parecen ser normales; otros presentan diversos signos y síntomas variables. Los subtipos pueden presentar manifestaciones graves de relación confusa con los defectos bioquímicos. Diagnóstico mediante cribado en el recién nacido; se cuestiona su importancia | Carnitina libre normal o ↓, elevación de ácido etilmalónico en orina, perfil de acilcarnitina con alteraciones variables |
| Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media | MCAD ACADM | Hipoglucemia, encefalopatía hepática, muerte súbita. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido, preeclampsia materna, asociado raramente con síndrome HELLP, posible intervalo QT largo | Carnitina libre normal o ↓, ↑ acilglicina y ácidos grasos libres C ₆ -C ₁₀ plasmáticos, ↑ acilcarnitina C ₈ -C ₁₀ |
| Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga | VLCAD ACADVL | Miocardiopatía dilatada, arritmias, hipoglucemia y estenosis hepática. Inicio tardío, rabdomiolisis inducida por estrés, miopatía episódica. Diagnóstico posible mediante cribado prenatal y en el recién nacido | Carnitina libre normal o ↓, ↑ acilcarnitina C _{14:1} , C ₁₄ , ↑ ácidos grasos libres C ₁₀ -C ₁₆ plasmáticos |
| ETF deshidrogenasa* | ETF-DH | Hipoglucemia en ayuno no cetósica, alteraciones congénitas; hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética leves. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ acilcarnitina y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina |
| ETF-α* | α-ETF | Hipoglucemia en ayuno no cetósica, alteraciones congénitas; también se ha descrito hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ acilcarnitina y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina |
| ETF-β* | β-ETF | Hipoglucemia en ayuno, alteraciones congénitas; también se ha descrito hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ acilcarnitina, y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina |
| L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta | SCHAD HAD1 | Hipoglucemia hiperinsulinémica, miocardiopatía, miopatía. Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido | Carnitina libre normal o ↓, elevación de los ácidos grasos libres, ácidos orgánicos urinarios con alteraciones variables, ↑ 3-OH glutarato, ↑ C ₄ -OH acilcarnitina plasmática |
| L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga | LCHAD HADH-A | Diagnóstico posible mediante cribado en el recién nacido, preeclampsia materna, síndrome HELLP y asociación frecuente con HGAE. Véase también MTP a continuación para las manifestaciones clínicas | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ ácidos grasos libres, ↑ carnitinas C ₁₆ -OH y C ₁₈ -OH |
| MTP | HADH-A HADH-B | Miopatía cardiaca y esquelética grave, hipoglucemia, acidosis, hiper NH ₃ , muerte súbita, elevación de las enzimas hepáticas, retinopatía. Con frecuencia se asocia con preeclampsia materna, síndrome HELLP y HGAE | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ ácidos grasos libres, ↑ carnitinas C ₁₆ -OH y C ₁₈ -OH |
| 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena larga | LKAT HADH-B | Presentación neonatal grave, hipoglucemia, acidosis, aumento de la creatina cinasa, miocardiopatía, neuropatía y muerte precoz | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↑ ácidos grasos libres, ↑ 2-trans, 4-cis-decadienoilcarnitina |
| 2,3-enoil-CoA hidratasa de cadena corta | ECHS1 | Enfermedad de Leigh, acidosis láctica, convulsiones, degeneración quística de la sustancia blanca, microcefalia, acidosis metabólica, distonía extrapiramidal, miocardiopatía dilatada | Anormalidad de ácidos orgánicos, 2-metacrilglicina, 2-metil-2,3-dihidroxibutirato, también S-(2-carboxipropil)cisteína, S-(2-carboxietil)cisteamina. La acilcarnitina muestra un aumento de C4OH (inconstante) |
| 2,4-dienoil-CoA reductasa | DECR1 | Un único paciente descrito, hipotonía en el recién nacido, principalmente miopatía esquelética grave e insuficiencia respiratoria. Hipoglucemia rara | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre; acilglicina y ácidos orgánicos urinarios normales |

Tabla 104.1 Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales: características clínicas y bioquímicas (cont.)

| DÉFICIT ENZIMÁTICO | GEN | FENOTIPO CLÍNICO | PRUEBAS DE LABORATORIO |
|---|---------|--|---|
| HMG-CoA sintasa | HMGCS2 | Hipocetosis e hipoglucemia, raramente miopatía | Aumento de los ácidos grasos plasmáticos totales; los estudios enzimáticos en biopsias hepáticas pueden ser diagnósticos; es preferible realizar estudios genéticos |
| HMG-CoA liasa | HMGCL | Hipocetosis e hipoglucemia, raramente miopatía | Carnitina libre normal, ↑ C ₅ -OH y metilglutaril-carnitina; los estudios enzimáticos en fibroblastos pueden ser diagnósticos |
| Transportador 1 de monocarboxilato (MCT1) | SLC16A1 | Cetoacidosis inducida por ayuno intenso, rara vez hipoglucemia | Cetoacidosis intensa; aún no se han identificado biomarcadores específicos |

CoA, coenzima A; ETF, flavoproteína de transferencia de electrones; HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia; HGAE, hígado graso agudo del embarazo; MTP, proteína trifuncional mitocondrial; NH₃, amoníaco.

*Conocida también como acidemia glutárica de tipo II o déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (DMAD).

De Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW: Fetal fatty oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management, *Pediatr Res* 57:78R-84R, 2005.

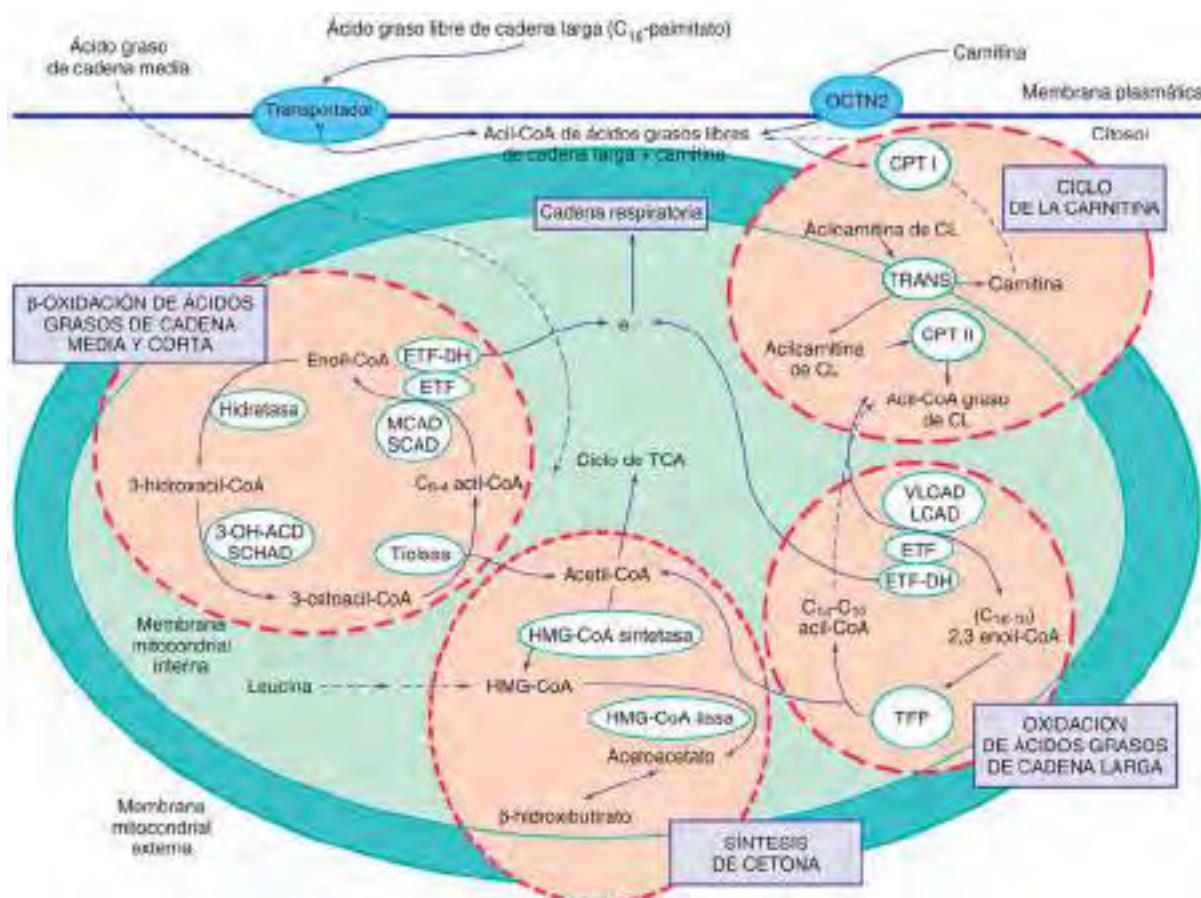


Fig. 104.1 Oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. La carnitina penetra en la célula mediante la acción del transportador de catión orgánico/carnitina (OCTN2). El palmitato, un ácido graso de cadena larga típico con 16 átomos de carbono, se transporta a través de la membrana plasmática y puede activarse para formar acil-CoA graso de cadena larga (CL). Posteriormente, se incorpora al ciclo de la carnitina, donde se transesterifica por la carnitina palmitoiltransferasa-I (CPT-I), se transloca a través de la membrana mitocondrial interna mediante la carnitina/acilcarnitina translocasa (TRANS) y se reconvierte en acil-CoA graso de cadena larga por la carnitina palmitoiltransferasa-II (CPT-II) para la β-oxidación. La acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD/LCAD) dirige la formación de (C₁₆-C₁₀) 2,3 enoil-CoA. La proteína trifuncional mitocondrial (MTP) contiene las actividades enoil-CoA hidratasa (hidratasa), 3-OH-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (3-OH-ACD) y β-cetoliolasa (tiolasa). Se producen acetil-CoA, la forma reducida de la flavina adenina dinucleótido (FADH) y la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH). Los ácidos grasos de cadena media y corta (C₆₋₁₂) pueden penetrar en la matriz mitocondrial independientemente del ciclo de la carnitina. Se necesita la presencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) e hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD). Posteriormente, el acetil-CoA puede incorporarse al ciclo de Krebs (TCA). Los electrones son transportados desde FADH hasta la cadena respiratoria mediante la flavoproteína de transferencia de electrones (ETF) y la flavoproteína deshidrogenasa de transferencia de electrones (ETF-DH). El NADH se incorpora a la cadena de transporte de electrones mediante el complejo I. El acetil-CoA se puede transformar en el hígado en hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) por la acción de la β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA sintasa (HMG-CoA sintasa) y posteriormente en el cuerpo cetónico acetoacetato mediante la acción de la β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa).

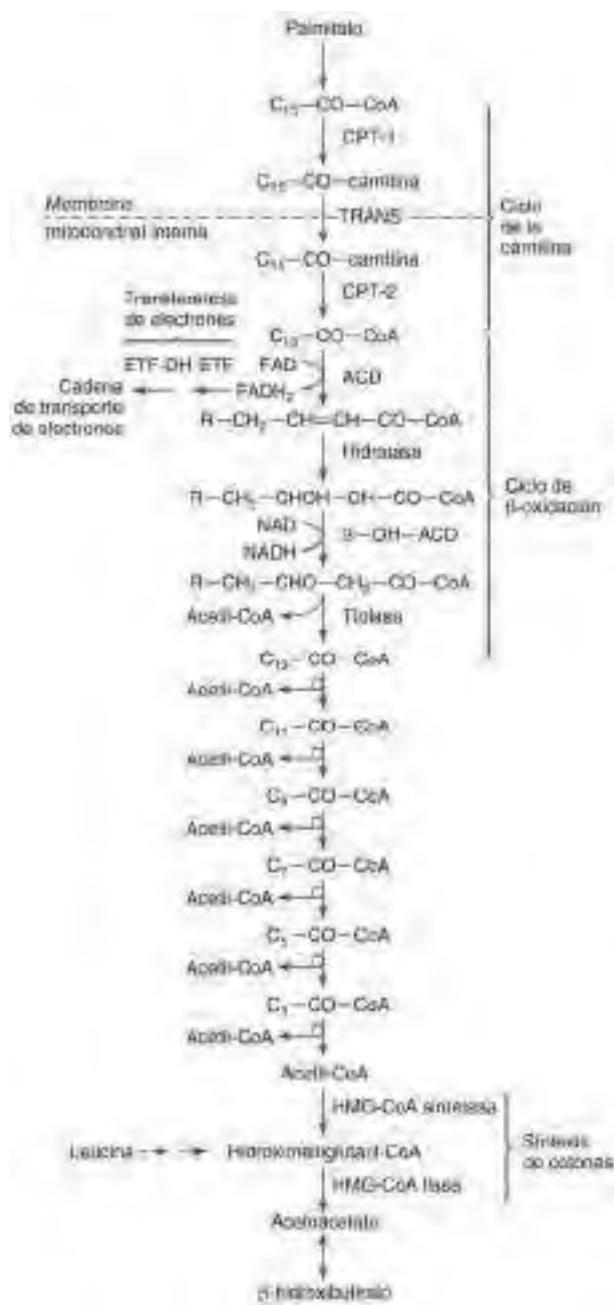


Fig. 104.2 Vía metabólica de la oxidación mitocondrial del palmitato, ácido graso de cadena larga típico de 16 átomos de carbono. Las enzimas incluidas en este proceso son: carnitina palmitoiltransferasa (CPT) 1 y 2, carnitina/acilcarnitina translocasa (TRANS), flavoproteína de transferencia de electrones (ETF), ETF deshidrogenasa (ETF-DH), acil-CoA deshidrogenasa (ACD), enoil-CoA hidratasa (hidratasa), 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (3-OH-ACD), β-cetotiolasa (tiolasa), β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintasa y liasa.

acetoacetato, mientras en el músculo y el corazón, los ácidos grasos se oxidan por completo a CO_2 y agua.

DEFECTOS DEL CICLO DE LA β -OXIDACIÓN

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (**MCAD**) es la alteración más frecuente de la oxidación de los ácidos grasos. Esta enfermedad presenta un notable efecto «fundador»; la mayoría de los pacientes tienen ancestros de Europa noroccidental y la mayor parte de estos pacientes son heterocigotos con respecto a una única mutación antisentido común de la MCAD, una transición A-G en la posición 985 de la cadena

de ADNc (c.985^a > G) que cambia una lisina por ácido glutámico en la posición 329 (p.K329E).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes no diagnosticados previamente suelen presentar entre los tres primeros meses y el quinto año de vida episodios de enfermedad aguda desencadenados por el ayuno prolongado (de más de 12-16 horas). Entre los signos y síntomas se incluyen vómitos y letargo, que progresan rápidamente a coma, crisis epilépticas y parada cardiorrespiratoria. Puede presentarse un síndrome de muerte súbita del lactante. El hígado puede encontrarse ligeramente aumentado de tamaño con depósito de grasa. Las crisis son poco frecuentes durante los primeros meses de vida, debido posiblemente al mayor número de tomas en los lactantes de menor edad. Los niños de más edad afectados tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad, ya que empiezan a ayunar durante la noche o están expuestos a situaciones de estrés por ayuno durante las enfermedades infantiles intercurrentes. Se han notificado casos de inicio de la enfermedad con hipoglucemia neonatal en los primeros días de vida en recién nacidos que inadvertidamente estaban en ayunas o con lactancia materna. En ocasiones, el diagnóstico de MCAD se ha realizado en adolescentes y adultos previamente sanos, lo que indica que incluso los pacientes asintomáticos durante el periodo neonatal tienen riesgo de manifestar una descompensación metabólica si se exponen a períodos de ayuno suficientemente prolongados. Un número desconocido de pacientes puede permanecer asintomático. Antes de instaurar las pruebas de cribado masivo en los recién nacidos, hasta el 25% de los pacientes con déficit de MCAD fallecían o sufrían daño cerebral grave tras presentar el primer episodio. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la actualidad en el periodo neonatal mediante **cribado de acilcarnitina en mancha de sangre**, lo que permite iniciar medidas preventivas y terapéuticas de modo precoz de muchos de los signos y síntomas graves. En algunos artículos, los recién nacidos con deficiencia de MCAD iniciaban de forma aguda antes de que llegasen los resultados del cribado neonatal; los recién nacidos alimentados con lactancia materna exclusiva presentaban un riesgo más alto, dado que la ingesta calórica precoz era deficiente.

Pruebas analíticas

Durante los episodios agudos suele haber hipoglucemia. Las concentraciones plasmática y urinaria de cetona son inapropiadamente bajas (**hipoglucemia hipocetósica**). Debido a la hipocetemia, no hay acidosis metabólica o es muy leve, la cual cabría esperarse en muchos niños con hipoglucemia. Las pruebas de función hepática (PFH) son anormales, con elevación de las enzimas hepáticas (alanina transaminasa, aspartato transaminasa), elevación de los niveles plasmáticos de amoniaco y prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial. La biopsia hepática durante la enfermedad aguda muestra esteatosis microvesicular o macrovesicular debido al acúmulo de triglicéridos. Durante el ayuno o los períodos de enfermedad aguda, los perfiles de ácidos orgánicos en la orina detectados mediante cromatografía/espectrometría de masas revelan unas concentraciones inapropiadamente bajas de cetonas y una elevación de la cifra de los ácidos dicarboxílicos de cadena media (ácidos adipico, subérico y sebálico) que proceden de la oxidación omega microsómica y peroxisómica de los ácidos grasos de cadena media acumulados. Las concentraciones plasmática y tisular de carnitina total están reducidas entre el 25 y el 50% con respecto a sus valores normales, mientras que la fracción de carnitina total esterificada está aumentada. Este patrón de **déficit secundario de carnitina** se observa en la mayoría de las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos y refleja la competición por el transporte en la membrana plasmática tubular renal entre las concentraciones elevadas de acilcarnitina y carnitina libre. Los déficits de transportador de membrana plasmática de carnitina, CPT-IA y β-hidroxi-β-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintetasa constituyen excepciones significativas a esta regla que no manifiestan déficit secundario de carnitina.

Entre los datos metabólicos diagnósticos para la deficiencia de MCAD se encuentran la elevación de los niveles plasmáticos $\text{C}_{6:0}$, $\text{C}_{8:0}$, $\text{C}_{10:0}$ y $\text{C}_{10:1}$ de acilcarnitina y el aumento de los niveles de acilglicinas, incluyendo a la hexanoilglicina, la suberilglicina y la 3-fenilpropionilglicina en orina. Los programas de cribado metabólico neonatal con espectrometría de masas en tandem, que se realizan a casi todos los recién nacidos en EE.UU., pueden detectar el déficit de MCAD presintomático basándose en estas acilcarnitinas anómalas en gotas de sangre en papel de filtro. El diagnóstico puede confirmarse mediante el hallazgo de la frecuente mutación A985G o mediante la secuenciación del gen *MCAD*. Se ha detectado una segunda variante frecuente, T199C, en lactantes identificados mediante cribado neonatal. Curiosamente, este alelo no se ha observado hasta la fecha en pacientes con MCAD sintomáticos, por lo que puede representar una mutación más leve.

Tratamiento

La enfermedad aguda se debe tratar precozmente con líquidos intravenosos (i.v.) con glucosa al 10% para corregir o prevenir la hipoglucemía y suprimir la lipólisis lo más rápidamente posible (v. cap. 111). El tratamiento crónico consiste en evitar el ayuno. Esto suele requerir simplemente ajustes de la dieta para asegurar que los períodos de ayuno nocturnos están limitados a <10-12 horas. La restricción de la grasa en la dieta y la administración de carnitina son objeto de controversia. Todavía no se ha establecido si los pacientes con la variante T199C necesitan una intervención terapéutica activa.

Pronóstico

Hasta el 25% de los pacientes no diagnosticados mueren durante la primera crisis de la enfermedad. Con frecuencia existen antecedentes de un hermano fallecido, en el que se sospecha un déficit de MCAD no diagnosticado. Algunos pacientes pueden sufrir una lesión cerebral permanente durante la crisis de hipoglucemía grave. El pronóstico de los supervivientes sin daño cerebral es excelente, ya que en el déficit de MCAD no se producen alteraciones cognitivas progresivas ni miocardiopatía. La intolerancia al ayuno mejora con la edad y disminuye el riesgo de enfermar. Como hasta el 35% de las personas afectadas nunca han sufrido episodios, es importante estudiar a los hermanos de los pacientes para detectar a familiares asintomáticos.

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCAD) es el segundo trastorno más frecuentemente diagnosticado de la oxidación de los ácidos grasos. Se denominó originalmente «déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga» antes de que se conociera la existencia de la VLCAD unida a la membrana mitocondrial interna. *Todos los pacientes diagnosticados previamente de déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga presentan un déficit genético de VLCAD.* Los pacientes con déficit de VLCAD son incapaces de oxidar los ácidos grasos de cadena larga fisiológicos y suelen estar más afectados que aquellos con déficit de MCAD, que presentan un defecto oxidativo más leve. El déficit de VLCAD se inicia más precozmente en la lactancia y cursa con más problemas crónicos, con debilidad muscular y episodios de dolor muscular y rabdomiolisis. La miocardiopatía puede estar presente durante las crisis agudas provocadas por el ayuno. El ventrículo izquierdo puede estar hipertrofiado o dilatado y mostrar escasa contractilidad en la ecocardiografía. Se han producido casos de muerte súbita en algunos pacientes, pero la mayoría de los que sobreviven al episodio inicial muestran mejoría, y llegan incluso a la normalización de la función cardíaca. Otras características físicas y analíticas son similares a las del déficit de MCAD, incluido el déficit secundario de carnitina. El perfil de ácidos orgánicos urinarios muestra la existencia de aciduria dicarboxílica no cetósica con aumento de las concentraciones de ácidos dicarboxílicos C₆₋₁₂. El diagnóstico se sospecha por la demostración de un perfil anormal de acilcarnitina con C_{14,0,14,1,14,2} en plasma o gotas de sangre. Sin embargo, el diagnóstico específico requiere el análisis de la mutación del gen VLCAD. El tratamiento consiste principalmente en evitar el ayuno de más de 10-12 horas de duración. En algunos pacientes resulta útil la alimentación intragástrica continua.

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta

Se ha descrito un pequeño número de pacientes con dos mutaciones nulas del gen de la acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCAD) y fenotipo variable. La mayoría de los pacientes diagnosticados de déficit de SCAD presentan realmente cambios polimórficos de ADN en el gen SCAD; por ejemplo, los dos polimorfismos más frecuentes son G185S y R147W, que se encuentran presentes de modo homocigoto en el 7% de la población. Algunos investigadores argumentan que estas variantes pueden ser factores de susceptibilidad que requieren una segunda mutación genética, todavía desconocida, para expresar un fenotipo clínico; otros muchos investigadores creen que el déficit de SCAD es un trastorno bioquímico inocuo. Se trata de un trastorno autosómico recesivo que se presenta con hipoglucemía neonatal y puede cursar con concentraciones normales de cuerpos cetónicos. El diagnóstico se establece por los niveles elevados de butirilcarnitina (C4-carnitina) en las gotas en sangre o plasma del recién nacido y el aumento de la excreción urinaria de ácido etilmalónico y butirilglicina. Estas anomalías metabólicas son más notorias en los pacientes con mutaciones nulas y se presentan de modo variable en los pacientes homocigotos para los polimorfismos comunes.

La necesidad de tratamiento en el déficit de SCAD no se ha establecido todavía. Se ha propuesto que la evaluación a largo plazo de los pacientes asintomáticos es necesaria para determinar si este cuadro es o no una enfermedad real. La mayoría de los pacientes con déficit de SCAD perma-

necen asintomáticos a lo largo de la vida, pero puede haber un subgrupo de pacientes con déficit de SCAD con **manifestaciones graves**, como rasgos faciales dismórficos, dificultades para la alimentación/fallo de medro, acidosis metabólica, hipoglucemía cetoásica, letargo, retraso del desarrollo, convulsiones, hipotonía, distonía y miopatía.

Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga/déficit de proteína trifuncional mitocondrial

La enzima LCHAD forma parte de la proteína trifuncional mitocondrial (MTP), que también contiene otras dos enzimas de la β-oxidación, la 2,3-enol-CoA hidratasa de ácidos grasos de cadena larga y la β-cetotiolasa de ácidos grasos de cadena larga. La MTP es una proteína heterooctamérica formada por 4 cadenas α y 4 β que proceden de genes distantes que comparten una región promotora común. En algunos pacientes solo está afectada la actividad LCHAD de la MTP (**déficit de LCHAD**), mientras que en otros se observa un déficit de las 3 actividades (**déficit de MTP**).

Las **manifestaciones clínicas** comprenden crisis de hipoglucemía hipocetósica aguda similar a las del déficit de MCAD; sin embargo, los pacientes presentan con frecuencia signos de enfermedad más grave, como miocardiopatía, calambres, debilidad muscular y función hepática anormal (colestasis). Los efectos tóxicos de los metabolitos de los ácidos grasos pueden producir retinopatía pigmentaria (que puede conducir a la ceguera), insuficiencia hepática progresiva, neuropatía periférica y rabdomiolisis. En las madres heterocigotas portadoras de fetos homocigotos afectados por un déficit de LCHAD/MTP se han constatado complicaciones obstétricas que ponen en peligro la vida de la madre (HGAE, síndrome HELLP). Puede presentarse un síndrome de muerte súbita del lactante. El **diagnóstico** se establece por la elevación de 3-hidroxi acilcarnitinas de ácidos de longitudes de cadena C₁₆₋₁₈ en gotas de sangre o plasma. El perfil de ácidos orgánicos urinarios en estos pacientes revela una elevación de las concentraciones de ácidos 3-hidroxi dicarboxílicos de longitudes de cadena C₆₋₁₄. Es frecuente hallar un déficit secundario de carnitina en estos pacientes. En más del 60% de los casos con déficit de LCHAD se detecta la frecuente mutación E474Q en la subunidad α. En el feto, esta mutación se asocia de forma significativa con complicaciones obstétricas, pero otras mutaciones en cualquiera de las subunidades también pueden asociarse con enfermedad materna.

El **tratamiento** es equiparable al de los déficits de MCAD y VLCAD; es decir, evitar el estado de estrés producido por el ayuno. Algunos investigadores han sugerido que la administración de suplementos de aceite con triglicéridos de cadena media, para evitar el defecto en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga y ácido docosahexaenoico (para evitar los cambios retinianos), puede resultar eficaz. El trasplante hepático se ha intentado en pacientes con insuficiencia hepática grave, pero no mejora las anomalías metabólicas ni evita las complicaciones retinianas o musculares.

Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta

Solo se han comunicado 14 pacientes con mutaciones demostradas de la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCHAD). La mayoría de los pacientes con mutaciones recessivas del gen de la SCHAD se presentaron con episodios de hipoglucemía hipocetósica debida a hiperinsulinismo. A diferencia de aquellos con otras formas de trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, estos pacientes requirieron tratamiento específico del hiperinsulinismo con diazóxido para evitar la hipoglucemía recurrente. Un único paciente con mutaciones heterocigotas compuestas presentó una insuficiencia hepática fulminante a los 10 meses de edad. La proteína SCHAD posee una función no enzimática, ya que interacciona directamente con la glutamato deshidrogenasa (GDH) para inhibir su actividad. En ausencia de la proteína SCHAD, esta inhibición no se produce, lo que da lugar a una mayor actividad de la enzima GDH, una causa conocida de hiperinsulinismo, debido por lo general a mutaciones activadoras del gen GDH. Este déficit grave de proteína SCHAD a menudo se presenta de modo predominante como hipoglucemía sensible a proteína en vez de como hipoglucemía en ayuno. Parece que si existe proteína SCHAD, la inhibición de GDH se mantiene incluso aunque no exista actividad enzimática de la SCHAD. Estos pacientes pueden presentar un defecto más tradicional de la oxidación de los ácidos grasos. Entre los marcadores metabólicos específicos del déficit de SCHAD se encuentra la elevación de la C4-hidroxi acilcarnitina en plasma y de ácido 3-hidroxiglutárico en orina. Se ha registrado un cribado neonatal satisfactorio de déficit de SCHAD, aunque aún no se ha establecido la sensibilidad del proceso.

El **tratamiento** de los pacientes con déficit de SCHAD e hiperinsulinismo consiste en la administración de diazóxido. En la actualidad no existe suficiente experiencia con la forma no hiperinsulinémica del déficit de

SCHAD como para recomendar alguna modalidad terapéutica, pero parece aconsejable evitar el ayuno.

Déficit de 2,3-enoil-CoA hidratasa de ácidos grasos de cadena corta

Este trastorno, derivado de mutaciones en el gen *ECHS1*, se ha definido muy recientemente. Muchos pacientes se identificaron mediante la secuenciación del exoma, y actualmente hay publicados aproximadamente 20 casos. El trastorno afecta a una vía compartida del metabolismo de la valina y de los ácidos grasos de cadena corta. Los fenotipos clínicos son más característicos de trastornos mitocondriales del metabolismo del piruvato, con predominio de una enfermedad de tipo Leigh (v. cap. 616.2), con una acidosis láctica intensa y a menudo mortal. En la actualidad no se han establecido modalidades terapéuticas ni biomarcadores específicos. En varios pacientes se observó un aumento de la excreción de metacrililglicina, un intermediario sumamente reactivo y potencialmente tóxico, 2-metil-2,3 dihidroxibutirato, S-(2-carboxipropil) cisteína y S-(2-carboxipropil) cisteamina.

DEFECTOS DEL CICLO DE LA CARNITINA

Defecto del transporte de la carnitina en la membrana plasmática (déficit primario de carnitina)

El déficit primario de carnitina es la única enfermedad en que el déficit de carnitina es la causa, en lugar de la consecuencia, de una alteración de la oxidación de los ácidos grasos. La **miocardiopatía** progresiva con o sin **debilidad de los músculos esqueléticos** es la forma de presentación más frecuente y tiene su inicio entre el año y los 4 años de vida. Un pequeño número de pacientes inicia con hipoglucemía hipocetósica en ayunas en el primer año de vida antes de que la miocardiopatía se vuelva sintomática. El defecto subyacente afecta al transportador de carnitina dependiente del gradiente de sodio de la membrana plasmática que está presente en el corazón, el músculo y los riñones. Este transportador es responsable de mantener la concentración intracelular de carnitina en valores entre 20 y 50 veces superiores a los plasmáticos y también de conservar la carnitina renal.

La presencia de unas concentraciones extremadamente bajas de carnitina en plasma y músculo (1-2% del valor normal) ayuda a establecer el **diagnóstico** de este trastorno. En los padres heterocigotos, la cifra plasmática de carnitina es aproximadamente un 50% de la normal. La cetogénesis en ayunas puede ser normal porque el transporte de carnitina en el hígado también lo es, pero puede alterarse si se interrumpe el aporte de carnitina. El perfil de ácidos orgánicos urinarios puede revelar un patrón de aciduria dicarboxílica hipocetósica cuando la oxidación hepática de los ácidos grasos está alterada, pero por lo demás es normal. El defecto del transporte de carnitina se puede demostrar clínicamente mediante la intensa reducción del umbral renal de carnitina o *in vitro* mediante el análisis del consumo de carnitina en cultivos de fibroblastos o linfoblastos. Mutaciones del transportador de catión orgánico/carnitina (*OCTN2*) son la causa de esta enfermedad. El **tratamiento** con dosis farmacológicas de carnitina (100-200 mg/kg/día v.o) es muy eficaz para corregir la miocardiopatía y la debilidad muscular, así como cualquier trastorno de la cetogénesis en ayunas. Con el tratamiento, la concentración de carnitina total en el músculo continúa siendo <5% de la cifra normal.

Déficit de carnitina palmitoiltransferasa-IA

Se han descrito varias docenas de lactantes y niños con déficit de la isoenzima carnitina palmitoiltransferasa (CPT-I) hepática y renal (CPT-IA). Las **manifestaciones clínicas** engloban hipoglucemía hipocetósica inducida por ayuno y, en ocasiones, PFH extremadamente alteradas, y rara vez puede cursar con acidosis tubular renal. Ni el corazón ni los músculos esqueléticos están afectados, ya que la isoenzima muscular no está alterada. Los perfiles de ácidos orgánicos urinarios en ayunas en ocasiones muestran una aciduria dicarboxílica C₆₋₁₂ hipocetósica, pero puede ser normal. En el análisis de la acilcarnitina plasmática se observa principalmente carnitina libre con poca cantidad de carnitina acilada. Esta observación se utiliza para identificar la deficiencia de CPT-IA en las pruebas de cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tandem. El déficit de CPT-IA es el único trastorno de la oxidación de los ácidos grasos en que la concentración de carnitina total en plasma puede estar elevada, a menudo hasta un 150-200% de su valor normal. Este fenómeno se puede explicar por la ausencia de los efectos inhibidores de las acilcarnitinas de cadena larga sobre el transportador de carnitina en el túbulo renal en el déficit de CPT-IA. El defecto enzimático se puede demostrar en cultivos de fibroblastos y linfoblastos. En un único caso publicado, el déficit de CPT-IA en el feto se ha asociado a HGAE en la madre. Una variante común del gen *CPT-IA* (c.1436C > T, p.P479L) se ha identificado en pacientes de ascendencia inuit en EE.UU., Canadá y Groenlandia. Esta variante se asocia a un riesgo mayor de síndrome de muerte súbita del

lactante (SMSL) en la población inuit. La variante puede detectarse mediante unas pruebas de detección selectiva; la actividad enzimática se encuentra reducida en un 80% y la regulación por malonil-CoA se encuentra ausente. No se ha establecido si el CPT-IA (c.1436C > T, p.P479L) es una variante enzimática patológica o una adaptación a las dietas ricas en grasa de los antiguos inuit. El **tratamiento** de la forma grave de déficit de CPT-IA detectado en poblaciones diferentes a los inuit es similar al usado en el déficit de MCAD, evitando situaciones donde sea necesaria la cetogénesis por ayuno. Aún no se ha determinado la necesidad de tratamiento de la variante inuit.

Déficit de carnitina:acilcarnitina translocasa

Este defecto del transportador de proteínas de la membrana mitocondrial interna para las acilcarnitinas de cadena larga bloquea la entrada de los ácidos grasos de cadena larga en la mitocondria para su oxidación. El fenotipo clínico de esta enfermedad se caracteriza por un defecto grave y generalizado de la oxidación de los ácidos grasos. La mayoría de los recién nacidos presentan crisis de hipoglucemía inducida por el ayuno, hipermenmia y colapso cardiorrespiratorio. Todos los neonatos sintomáticos presentan miocardiopatía y debilidad muscular. También se han notificado algunos casos con déficit parcial de translocasa y una enfermedad más leve sin afectación cardiaca. Ni en la orina ni en la sangre se observa ningún ácido orgánico específico, aunque se han publicado casos de aumento de las concentraciones plasmáticas de acilcarnitinas de cadena larga C₁₆-C₁₈. El **diagnóstico** se confirma mediante análisis genético. La actividad funcional de la carnitina:acilcarnitina translocasa puede medirse en cultivos de fibroblastos o linfoblastos. El **tratamiento** es semejante al de otros defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

Déficit de carnitina palmitoiltransferasa-II

Se han descrito tres formas de déficit de CPT-II. La presentación **neonatal grave mortal** se asocia a un déficit grave de la enzima y se ha observado muerte neonatal temprana en varios casos de neonatos asociada a riñones displásicos, malformaciones cerebrales y anomalías faciales leves. Un segundo defecto más leve se asocia a la **presentación en el adulto**, que cursa con rabdomiolisis episódica. El primer episodio no suele aparecer hasta los últimos años de la infancia o los primeros de la edad adulta. El ejercicio prolongado desencadena con frecuencia estas crisis. Estos pacientes presentan dolor muscular y mioglobinuria que puede ser lo bastante intensa como para causar insuficiencia renal. Las concentraciones séricas de creatina cinasa están elevadas hasta 5.000-100.000 U/l. No se ha descrito hipoglucemía, aunque el ayuno puede contribuir a las crisis de mioglobinuria. La biopsia muscular muestra un aumento del depósito de grasa neutra. Esta presentación miopática del adulto del déficit de CPT-II se asocia a una mutación frecuente, c.338C > T, p.S113L. Esta mutación produce una proteína termolábil que es inestable cuando aumenta la temperatura muscular debido al ejercicio, lo que resulta en una presentación miopática. Durante la lactancia o la primera infancia se presenta una **tercera forma intermedia** de déficit de CPT-II con un cuadro de insuficiencia hepática inducida por el ayuno, miocardiopatía y miopatía esquelética con hipoglucemía hipocetósica, pero no se asocia a las graves alteraciones del desarrollo existentes en la forma de presentación neonatal mortal. Este patrón de la enfermedad es parecido al observado en el déficit de VLCAD y el tratamiento es idéntico.

El **diagnóstico** de todas las formas de déficit de CPT-II puede establecerse mediante la combinación del análisis genético molecular y demostrando la actividad enzimática deficiente en músculo u otros tejidos y en cultivos de fibroblastos.

DEFECTOS EN LA VÍA DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES

Déficit de flavoproteína de transferencia de electrones y flavoproteína deshidrogenasa de transferencia de electrones (acidemia glutárica de tipo 2, déficit múltiple de deshidrogenación de acil-CoA)

La ETF y la ETF-DH tienen como función la transferencia de electrones a la cadena de transporte de electrones mitocondrial a partir de reacciones de deshidrogenación catalizadas por VLCAD, MCAD y SCAD, así como por la glutaril-CoA deshidrogenasa y 4 enzimas involucradas en la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada (AACR). Los déficits de ETF y ETF-DH ocasionan una enfermedad que combina las características de la alteración de la oxidación de los ácidos grasos y el trastorno de la oxidación de varios aminoácidos. El déficit completo de cualquiera de estas proteínas se asocia a una enfermedad grave en el recién nacido caracterizada por acidosis, hipoglucemía hipocetósica, coma, hipotonía, miocardiopatía y un olor inusual a pies sudados debido a la inhibición de la isovaleril-CoA deshidrogenasa. Algunos neonatos

afectados presentan dismorfia facial congénita y riñones poliquísticos, similares a los observados en el déficit grave de CPT-II, lo que indica que los efectos tóxicos de la acumulación de metabolitos pueden tener lugar en el útero.

El **diagnóstico** se puede realizar a partir del perfil de acilcarnitina en gotas de sangre del recién nacido y de ácidos orgánicos urinarios; ambas pruebas muestran las anomalías correspondientes al bloqueo de la oxidación de ácidos grasos (ácido etilmalonato y ácidos dicarboxílicos C_{6-10}), lisina (glutarato) y AACR (isovaleril, isobutiril y α -metilbutiril glicina). El diagnóstico se puede confirmar mediante pruebas genéticas para la ETF (2 genes, A y B) y la ETF deshidrogenasa. Los lactantes con afectación grave no sobreviven más allá del periodo neonatal.

Los déficits parciales de ETF y ETF-DH producen una enfermedad parecida al déficit de MCAD u otros trastornos más leves de la oxidación de los ácidos grasos. Estos pacientes tienen crisis de coma hipocetósico en ayunas. El perfil de ácidos orgánicos urinarios revela principalmente una elevación de los ácidos dicarboxílico y etilmalonato, que proceden de los metabolitos intermedios de los ácidos grasos de cadena corta. También se encuentran presentes déficits secundarios de carnitina. Algunos pacientes con formas leves de déficit de ETF y ETF-DH pueden beneficiarse con el tratamiento con dosis elevadas de *riboflavina*, un precursor de diferentes flavoproteínas implicadas en la transferencia de electrones.

DEFECTOS EN LA VÍA DE SÍNTESIS DE LAS CETONAS

Los pasos finales en la producción de cetonas a partir de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos convierte al acetil-CoA a acetoacetato a través de dos enzimas de la vía de la HMG-CoA (fig. 104.2)

Déficit de β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA sintetasa

Véase el capítulo 103.6.

La HMG-CoA sintetasa es la enzima que limita la conversión en cetonas del acetil-CoA, procedente de la β -oxidación de los ácidos grasos en el hígado. Recientemente se han identificado varios casos de esta alteración. Se manifiesta con hipoglucemia hipocetósica en estados de ayuno sin signos de afectación cardíaca ni de la función del músculo esquelético. El perfil de ácidos orgánicos urinarios solo muestra la presencia de aciduria dicarboxílica hipocetósica inespecífica. Las concentraciones plasmática y tisular de carnitina son normales, a diferencia de lo que sucede en el resto de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. Otra sintasa presente en el citosol para la biosíntesis de colesterol no está afectada. El déficit de HMG-CoA sintasa se expresa solo en el hígado (y el riñón) y no se puede demostrar en los cultivos de fibroblastos. El **diagnóstico** puede establecerse mediante el análisis de mutaciones genéticas. Evitar el ayuno suele ser el tratamiento adecuado.

Déficit de β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA liasa (aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica)

Véase el capítulo 103.6.

DEFECTOS EN LA UTILIZACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

Los cuerpos cetónicos β -hidroxibutirato y acetoacetato son los productos finales de la oxidación de los ácidos grasos hepáticos y son importantes como sustrato energético para el cerebro durante estados de ayuno. Tres defectos en la utilización de cetonas en el cerebro y otros tejidos periféricos se presentan como episodios de **coma hipocetósico**, con o sin hipoglucemias.

Déficit del transportador 1 de monocarboxilato

Se han descrito unos 10 pacientes con episodios recurrentes de cetoacidosis potencialmente mortal, con o sin hipoglucemias, secundaria a la deficiencia del transportador 1 del monocarboxilato (MCT1), un transportador de la membrana plasmática codificado por el *SLC16A1*, imprescindible para transportar las cetonas desde el plasma a los tejidos. Aunque los primeros casos identificados eran homocigotos para mutaciones inactivadoras del *MCT1*, también pueden verse afectados portadores heterocigotos. Todos los pacientes afectados desarrollaban cetoacidosis grave precipitada por el ayuno o por infecciones en sus primeros años de vida; nunca había hipoglucemias. El diagnóstico diferencial abarca a la hipoglucemias cetósica asociada a las formas más leves de las glucogenosis, como la deficiencia de fosforilasa y fosforilasa cinasa (v. cap. 105). El **tratamiento** para los episodios agudos consiste en la administración i.v. de glucosa para suprimir la lipólisis e inhibir la cetogénesis en marcha. El **diagnóstico** puede sospecharse por una cetosis inusualmente grave y retraso en la supresión de las cetonas después de haber iniciado el tratamiento con glucosa. No hay marcadores metabólicos específicos ni métodos de cribado neonatales. El diagnóstico puede establecerse mediante la secuenciación genética del *SLC16A1*.

Déficit de succinil-CoA:3-cetoácido-CoA transferasa

Véase el capítulo 103.6.

Se han notificado varios casos de pacientes con déficit de succinil-CoA:3-cetoácido-CoA transferasa (SCOT). La presentación característica consiste en la aparición de episodios recurrentes de cetoacidosis grave en un lactante inducidos por el ayuno. Los niveles de acilcarnitina plasmática y las alteraciones de los ácidos orgánicos urinarios no distinguen el déficit de SCOT de otras causas de cetoacidosis. El **tratamiento** de los episodios requiere perfusión de glucosa y elevadas cantidades de bicarbonato hasta alcanzar la estabilidad metabólica. Los pacientes por lo general presentan hipercetonemia, incluso entre los episodios de la enfermedad. La SCOT es responsable de la activación del acetoacetato en los tejidos periféricos usando la succinil-CoA como donante para formar acetoacetyl-CoA. El déficit de actividad enzimática se puede demostrar en el cerebro, el músculo y los fibroblastos. Se ha clonado el gen de esta enzima y se han identificado numerosas mutaciones.

Déficit de β -cetotiolasa

Véase el capítulo 103.6.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

104.2 Trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga y otras funciones de los peroxisomas

Michael F. Wangler y Gerald V. Raymond

TRASTORNOS PEROXISÓMICOS

Los trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLFA) se encuadran dentro de un grupo más amplio de enfermedades peroxisómicas. Las **enfermedades peroxisómicas** son alteraciones genéticamente determinadas causadas por la incapacidad para formar o mantener el peroxisoma o por el déficit de la función de una proteína que normalmente se localiza en este orgánulo. Estas enfermedades causan una discapacidad grave en la infancia y se producen más a menudo y presentan un abanico de fenotipos más amplio de lo que se había reconocido en el pasado. Muchos trastornos peroxisómicos, aunque no todos, se asocian a elevaciones de los VLFA. En este capítulo abordamos el grupo más amplio de trastornos peroxisómicos, centrándonos en las presentaciones pediátricas.

Etiología

Las enfermedades peroxisómicas se subdividen en dos categorías principales (**tabla 104.2**). En los **trastornos de la biogénesis peroxisómica (TBP)**, el defecto básico radica en la incapacidad para importar una o más proteínas al interior del peroxisoma. En el otro grupo, los defectos afectan a una sola proteína peroxisómica (**defectos monoenzimáticos**). El peroxisoma está presente en todas las células, excepto en los hematíes maduros, y es un orgánulo subcelular rodeado de una membrana simple; se han identificado más de 50 de las enzimas presentes en él. Algunas enzimas participan en la formación y descomposición del peróxido de hidrógeno, mientras que otras están relacionadas con el metabolismo de los lípidos y los aminoácidos. La mayoría de las enzimas peroxisómicas se sintetizan primero en su forma madura en los polirribosomas libres y penetran en el citoplasma. Las proteínas que están destinadas al peroxisoma contienen unas **secuencias**

Tabla 104.2 Clasificación de los trastornos peroxisómicos

| TRASTORNOS DE LA BIOGÉNESIS DE LOS PEROXISOMAS | DEFECTOS DE ENZIMAS PEROXISÓMICAS AISLADAS |
|---|--|
| Trastorno del espectro del síndrome de Zellweger Síndrome de Zellweger Adrenoleucodistrofia (ALD) neonatal Enfermedad de Refsum infantil Condrodisplasia rizomiélica punteada (CPRP) y otros cuadros del <i>PEX7</i> | Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X Déficit de acil-CoA oxidasa Déficit enzimático bifuncional Déficit de 2-metilacil-CoA racemasa Déficit de DHAP aciltransferasa Déficit de alquil-DHAP sintasa Enfermedad de Refsum del adulto |

específicas para fijarse al peroxisoma (PTS). La mayoría de las proteínas de la matriz peroxisómica contienen PTS1, una secuencia de 3 aminoácidos en el extremo carboxílico. PTS2 es la secuencia amino-terminal, que es crucial para importar las enzimas que intervienen en el metabolismo del plasmalógeno y los ácidos grasos de cadena ramificada. La importación de proteínas conlleva una serie de complejas reacciones en las que participan al menos 23 proteínas diferentes. Estas proteínas se denominan peroxinas y son codificadas por los genes PEX.

Epidemiología

Excepto la adrenoleucodistrofia (ALD) ligada al cromosoma X, todas las enfermedades peroxisómicas mostradas en la tabla 104.2 son **autosómicas recesivas**. La ALD es el trastorno más frecuente; su incidencia se estima en 1/17.000 nacidos vivos. La incidencia combinada del resto de alteraciones peroxisómicas se calcula en 1/50.000 nacidos vivos, aunque con un cribado neonatal más amplio cabría esperar una mayor exactitud en las incidencias reales de todos los trastornos de los ácidos grasos de cadena muy larga.

Anatomía patológica

La ausencia o reducción del número de peroxisomas es patognomónica de las alteraciones de la biogénesis del peroxisoma. En la mayoría de las enfermedades existen sacos membranosos que contienen proteínas integrales de la membrana peroxisómica que carecen del complemento normal de las proteínas de la matriz. Son los peroxisomas «fantasma». Las alteraciones anatopatológicas se observan en la mayoría de los órganos y entre ellas se incluyen anomalías profundas y características de la migración neuronal, cirrosis micronodular del hígado, quistes renales, condrodisplasia punteada, hipoacusia neurosensorial, retinopatía, cardiopatías congénitas y rasgos dismórficos.

Patogenia

Es probable que todos los cambios patológicos sean secundarios a las alteraciones del peroxisoma. Muchas enzimas peroxisómicas no cumplen su función en los TBP (tabla 104.3). Las enzimas que están disminuidas o ausentes se sintetizan, pero se degradan de forma anormalmente rápida, ya que están desprotegidas fuera del peroxisoma. Todavía no se conoce con exactitud cómo las funciones defectuosas del peroxisoma conducen a las manifestaciones anatopatológicas generalizadas.

En los TBP se han identificado mutaciones en 12 genes PEX diferentes. El patrón y la gravedad de los rasgos anatopatológicos varían con la naturaleza de las alteraciones de la importación y el grado en que está afectada la importación. Estos defectos génicos provocan enfermedades que fueron denominadas antes de que se conociera su relación con el peroxisoma, a saber, síndrome de Zellweger, ALD neonatal, enfermedad de Refsum infantil y condrodisplasia rizomielíca punteada (CDRP). Se considera que las 3 primeras forman un *espectro clínico continuo*, siendo el síndrome de Zellweger la forma más grave, la enfermedad de Refsum infantil la menos grave y la ALD neonatal una forma intermedia. Pueden estar causadas por mutaciones en cualquiera de los 11 genes que participan en el ensamblaje del peroxisoma. El defecto genético específico no puede diferenciarse a partir de las características clínicas. La gravedad clínica varía con el grado de afectación de la importación de la proteína. Las mutaciones que eliminan por completo la importación de proteínas se asocian a menudo al fenotipo síndrome de Zellweger, mientras que la mutación antisentido, en la que se conserva cierto grado de importación, origina alguno de los fenotipos más leves. La alteración de PEX7, que afecta a la importación de las proteínas que utiliza PTS2, se asocia a CDRP. Los defectos de PEX7 que afectan parcialmente a la importación se asocian a fenotipos más leves, algunos de los cuales se parecen a la enfermedad de Refsum clásica (del adulto).

Tabla 104.3 Datos analíticos anormales frecuentes en los trastornos del espectro del síndrome de Zellweger

| |
|--|
| Ausencia de peroxisomas o reducción de su número |
| Catalasa en el citosol |
| Déficit de síntesis y disminución de la concentración tisular de plasmalógenos |
| Déficit de oxidación y acumulación anormal de ácidos grasos de cadena muy larga |
| Déficit de oxidación y acumulación dependiente de la edad de ácido fitánico |
| Defectos en algunos pasos de la formación de ácidos biliares y acumulación de los productos intermedios de los ácidos biliares |
| Defectos en la oxidación y acumulación del ácido L-pipecólico |
| Aumento de la excreción urinaria de ácidos dicarboxílicos |

Las enfermedades genéticas en las que se ven afectadas enzimas peroxisómicas aisladas suelen tener manifestaciones clínicas más restringidas y se relacionan con el defecto bioquímico aislado. La insuficiencia suprarrenal primaria de la ALD está causada por una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en la corteza suprarrenal, y la neuropatía periférica de la enfermedad de Refsum del adulto se debe a la acumulación de ácido fitánico en las células de Schwann y la mielina.

Trastornos del espectro del síndrome de Zellweger

Los recién nacidos con **síndrome de Zellweger** muestran invariablemente notables alteraciones que son fácilmente reconocibles. El aspecto facial típico (frente elevada, ausencia de inclinación de las hendiduras palpebrales, arcos supraorbitarios hipoplásicos y pliegues epicánticos; fig. 104.3), la debilidad e hipotonía graves, las crisis epilépticas neonatales y las alteraciones oculares son manifestaciones clínicas de capital importancia para el diagnóstico. Debido a la hipotonía y al aspecto craneofacial se puede sospechar la presencia de un síndrome de Down. Los lactantes con síndrome de Zellweger rara vez viven más que unos pocos meses. Más del 90% presentan fracaso del crecimiento posnatal. En la tabla 104.4 se muestra una lista de las principales anomalías.

Los pacientes con **ALD neonatal** muestran menos alteraciones craneofaciales y menos prominentes. Las crisis epilépticas neonatales son frecuentes. También está presente un cierto grado de retraso del desarrollo psicomotor; el aspecto funcional se mantiene en el rango de una discapacidad intelectual grave y el desarrollo puede regresar después de los 3-5 años, probablemente debido a una leucodistrofia progresiva. La hepatomegalia y la alteración de la función hepática, la degeneración pigmentaria de la retina y la afectación grave de la audición siempre están presentes. La función corticosuprarrenal suele estar deteriorada y puede ser necesario administrar tratamiento hormonal suprarrenal sustitutivo. No existe condrodisplasia punteada ni quistes renales.



Fig. 104.3 Síndrome de Zellweger. Tres recién nacidos afectados. Obsérvese la hipotonía, la frente alta con crestas supraorbitarias superficiales, narinas en anteversión y una leve micrognatia, así como pie equinovaro y contracturas de las rodillas. (De Shaheen R, Al-Dirbashi OY, Al-Hassnan ZN, et al.: Clinical, biochemical and molecular characterization of peroxisomal diseases in Arabs, Clin Genet 79(1):60-70, 2011.)

Tabla 104.4

Principales anomalías clínicas en el síndrome de Zellweger

| ANOMALÍA | PACIENTES EN LOS QUE ESTÁ PRESENTE LA ANOMALÍA | |
|--|--|-----|
| | N.º | % |
| Frente elevada | 58 | 97 |
| Occipucio plano | 13 | 81 |
| Fontanelas anchas, suturas amplias | 55 | 96 |
| Reborde orbitario superficial | 33 | 100 |
| Puente nasal bajo/ancho | 23 | 100 |
| Epicanto | 33 | 92 |
| Arco palatino elevado | 35 | 95 |
| Deformidad del oído externo | 39 | 97 |
| Micrognatia | 18 | 100 |
| Pliegues cutáneos redundantes en el cuello | 13 | 100 |
| Manchas de Brushfield | 5 | 83 |
| Catarata/opacificación corneal | 30 | 86 |
| Glaucoma | 7 | 58 |
| Pigmentación anómala de la retina | 6 | 40 |
| Palidez de la papila óptica | 17 | 74 |
| Hipotonía grave | 94 | 99 |
| Respuesta de Moro anómala | 26 | 100 |
| Hiporreflexia o arreflexia | 56 | 98 |
| Dificultad para succionar | 74 | 96 |
| Alimentación por sonda | 26 | 100 |
| Crisis epilépticas | 56 | 92 |
| Retraso psicomotriz | 45 | 100 |
| Deterioro de la audición | 9 | 40 |
| Nistagmo | 30 | 81 |

De Heymans HAS: Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome: clinical and biochemical consequences of peroxisomal dysfunctions. Tesis, Universidad de Ámsterdam, 1984.

Los pacientes con **enfermedad de Refsum infantil** han sobrevivido hasta la vida adulta. Son capaces de caminar, aunque la marcha puede ser atáxica y de base amplia. La función cognoscitiva generalmente está deteriorada, pero la valoración aguda está limitada, normalmente por la presencia de deterioro de la visión y la audición. Casi todos los pacientes tienen cierto grado de hipoacusia neurosensorial y degeneración pigmentaria de la retina. También presentan rasgos dismórficos moderados, como pliegues epicánticos, puente de la nariz plano y pabellones auriculares de implantación baja. La hipotonía precoz y la hepatomegalia con alteración de la función hepática son frecuentes. Las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas de alta y baja densidad suelen estar moderadamente reducidas. La condrodisplasia punteada y los quistes corticales renales no están presentes. La autopsia revela la presencia de cirrosis micronodular y unas glándulas suprarrenales hipoplásicas pequeñas. En el cerebro se observa una hipoplasia grave de la capa granular cerebelosa y la localización ectópica de células de Purkinje en la capa molecular. Se transmite con carácter autosómico recesivo.

Algunos pacientes con TBP tienen fenotipos más leves y atípicos. En estos casos, la enfermedad se manifiesta con neuropatía periférica o retinopatía, alteración de la visión y cataratas en la infancia, adolescencia o edad adulta, y los pacientes pueden haber sido diagnosticados de **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth o síndrome de Usher**. Algunos pacientes han sobrevivido hasta la quinta década de la vida. Los defectos en PEX7, que con mayor frecuencia producen el fenotipo CDRP, también pueden causar un fenotipo más leve con manifestaciones clínicas similares a las de la enfermedad de Refsum del adulto.



Fig. 104.4 A, Recién nacido con condrodisplasia rizomielica punteada. Obsérvese el notable acortamiento de las extremidades proximales, la depresión del puente de la nariz, el hipertelorismo y las extensas lesiones cutáneas descamativas. B, Obsérvese el llamativo acortamiento del húmero y el punteado epifisario en las articulaciones del hombro y el codo. (Por cortesía del Dr. John P. Dorst.)

Condrodisplasia rizomielica punteada

La CDRP se caracteriza por focos dispersos de calcificación en el interior del cartílago hialino y se asocia a sordera, cataratas (72%) y malformaciones múltiples debidas a las contracturas. Los cuerpos vertebrales tienen una hendidura coronal rellena de cartílago como consecuencia de una detención embrionaria. La estatura desproporcionadamente corta afecta a las regiones proximales de las extremidades (fig. 104.4A). Las alteraciones radiológicas consisten en acortamiento de los huesos proximales de las extremidades, metáfisis en forma de copa y trastornos de la osificación (fig. 104.4B). Los valores de longitud, peso y perímetro céfálico están por debajo del percentil 3; estos niños tienen una discapacidad intelectual grave. En aproximadamente el 25% de los casos también se observan alteraciones cutáneas como las que aparecen en la **eritrodermia ictiosiforme**.

Defectos aislados de la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos

En el grupo de los defectos monoenzimáticos, el déficit de la acil-CoA oxidasa y la **deficiencia enzimática bifuncional** implican a un único paso enzimático en la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos. Los defectos de una enzima bifuncional son frecuentes y se encuentran en alrededor del 15% de los pacientes con enfermedades del espectro Zellweger. Los pacientes con **déficit aislado de acil-CoA oxidasa** presentan un fenotipo más leve, parecido al de la leucodistrofia infantil de inicio precoz.

Defectos aislados de la síntesis de plasmalógeno

Los **plasmalógenos** son lípidos en los que el primer carbono del glicerol está unido a un alcohol en lugar de a un ácido graso. Se sintetizan a través de una compleja serie de reacciones, cuyos dos primeros pasos están catalizados por las enzimas peroxisómicas dihidroxiacetona fosfato alquil transferasa (DHAPt) y sintetasa. El déficit de cualquiera de estas dos enzimas da lugar a un fenotipo que clínicamente no se puede diferenciar del trastorno de la importación peroxisómica de proteínas denominado CDRP. Esta última alteración está causada por un defecto de PEX7, el receptor de PTS2. La CDRP comparte el déficit grave de plasmalógenos con estos trastornos monoenzimáticos, pero también presenta una alteración de la oxidación fitánica. El hecho de que estos trastornos genéticos aislados se asocian al fenotipo completo de CDRP sugiere que el déficit de plasmalógenos es suficiente para provocarlo.

Enfermedad de Refsum del adulto (clásica)

La enzima defectuosa (fitanoil-CoA hidroxilasa) se localiza en el peroxisoma. Las manifestaciones de la enfermedad de Refsum clásica del adulto comprenden alteraciones de la visión por retinitis pigmentaria, anosmia, ictiosis, neuropatía periférica, ataxia y, en ocasiones, arritmias cardíacas. A diferencia de la enfermedad de Refsum infantil, la función cognoscitiva es normal y no existen malformaciones congénitas. La enfermedad de Refsum clásica no se suelde manifestar hasta los primeros años de la edad adulta, aunque anomalías visuales como la ceguera nocturna, la ictiosis y la neuropatía periférica pueden estar presente ya en la infancia y la adolescencia. Es importante realizar el diagnóstico precozmente, ya que la instauración de una dieta con bajo contenido en ácido fitánico puede corregir la neuropatía periférica y prevenir la progresión de las manifestaciones visuales y del sistema nervioso central (SNC). El fenotipo de la enfermedad de Refsum del adulto también puede deberse a defectos en *PEX7*.

Déficit de 2-metilacil-CoA racemasa (AMACR)

Esta alteración está causada por el déficit de una enzima que origina una acumulación de ácidos grasos de cadena ramificada (ácidos fitánico y pristánico) y ácidos biliares. Los pacientes presentan típicamente una neuropatía periférica de inicio en la edad adulta y también, en ocasiones, una degeneración pigmentaria de la retina.

Pruebas analíticas

El diagnóstico de un trastorno peroxisómico se plantea a menudo después de realizar una determinación bioquímica de una anomalía, confirmada posteriormente mediante pruebas genéticas adicionales.

La caracterización bioquímica de los trastornos peroxisómicos se realiza normalmente mediante las pruebas disponibles enumeradas en la [tabla 104.5](#). La determinación de las concentraciones plasmáticas de VLCFA es la prueba más utilizada. Es preciso hacer hincapié en el hecho de que, aunque sus cifras suelen estar elevadas en muchos pacientes con alteraciones peroxisómicas, no siempre es así. La excepción más importante es la CDRP, en la cual las concentraciones de VLCFA son normales, mientras que el valor plasmático de ácido fitánico está aumentado y la concentración eritrocitaria de plasmalógeno está disminuida. En otras enfermedades peroxisómicas, las alteraciones bioquímicas son todavía más restringidas. Por tanto, se recomienda realizar una serie de pruebas que incluyan las concentraciones plasmáticas de VLCFA y ácidos fitánico, pristánico y pipecólico, y eritrocitarias de plasmalógenos. Las técnicas de espectrometría de masas en tandem también permiten realizar una determinación cuantitativa adecuada de los ácidos biliares en plasma y orina. Esta serie de pruebas se puede efectuar en cantidades muy pequeñas de sangre venosa y permite detectar la mayoría de los defectos peroxisómicos. Además, cuando los resultados de estas pruebas son normales es muy poco probable que exista una alteración peroxisómica típica. Los hallazgos bioquímicos, combinados con la presentación clínica, suelen bastar para llegar a un diagnóstico clínico. *Se han desarrollado métodos con gotas de sangre seca sobre filtros de papel que se están incorporando a los análisis de cribado neonatal*.

El paso siguiente del paciente consiste normalmente en realizar un diagnóstico molecular de ADN y numerosos laboratorios clínicos proporcionan un panel peroxisómico con tecnología de última generación. En algunas circunstancias, el diagnóstico se ha establecido mediante la secuenciación del exoma completo, confirmando posteriormente la naturaleza patogénica de la alteración por medios bioquímicos.

La definición del defecto molecular en el probando, disponible en la actualidad en algunos laboratorios, es esencial para detectar a los portadores y acelera el **diagnóstico prenatal**. La caracterización de la mutación tiene valor pronóstico en los pacientes con defectos de *PEX1*. Este defecto está presente en aproximadamente el 60% de los pacientes con TBP, y aproximadamente la mitad de los defectos de *PEX1* tienen el alelo G843D, que se asocia a un fenotipo mucho más leve que el que se halla en otras mutaciones.

Diagnóstico

Existen varias pruebas analíticas no invasivas que permiten el diagnóstico preciso y precoz de las enfermedades peroxisómicas ([v. tabla 104.5](#)). El desafío en los TBP radica en establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden causar hipotonía, crisis epilépticas, fallo de medro o rasgos dismórficos. Los médicos con experiencia reconocen fácilmente el síndrome de Zellweger clásico por sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, los pacientes con TBP con afectación más leve no suelen mostrar el espectro clínico completo de la enfermedad y quizás solo se identifiquen por las pruebas analíticas. Entre las características clínicas que justifican la realización de estas pruebas diagnósticas se incluyen discapacidad intelectual grave, debilidad muscular e hipotonía, rasgos dismórficos, crisis epilépticas neonatales, retinopatía, glaucoma y cataratas, déficit auditivo, hepatomegalia y alteración de la función hepática y condrodisplasia punteada. La presencia de una o más de estas alteraciones aumenta la posibilidad de este diagnóstico. También se han descrito formas atípicas más leves que cursan con neuropatía periférica.

Algunos pacientes con defectos aislados de la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos se asemejan a los del trastorno del espectro del síndrome de Zellweger y se pueden detectar mediante la determinación de unas concentraciones elevadas de VLCFA.

Los pacientes con CDRP deben distinguirse de aquellos con otras causas de condrodisplasia punteada. La sospecha clínica de CDRP se basa en la presencia de acortamiento de las extremidades, retraso del desarrollo e ictiosis. Las concentraciones de plasmalógenos anormalmente bajas en los hematies y la alteración en el *PEX7* constituyen las pruebas analíticas más decisivas.

Complicaciones

Los pacientes con síndrome de Zellweger tienen múltiples discapacidades que afectan al tono muscular y la deglución, anomalías cardíacas, hepatopatía y crisis epilépticas. Estas alteraciones se tratan sintomáticamente, pero el pronóstico es malo, y la mayoría de los pacientes mueren en el primer año de vida. Asimismo, los pacientes con CDRP pueden presentar numerosos problemas neurológicos y sistémicos. Además, pueden desarrollar tetraparesia por compresión de la base del cerebro.

Tratamiento

La dieta con bajo contenido en ácido fitánico constituye el tratamiento más eficaz de la enfermedad de Refsum del adulto. Sin embargo, esto solamente se aplica a este cuadro concreto.

La intervención multidisciplinar y precoz, con terapia ocupacional y fisioterapia, prótesis auditivas o implantes cocleares, comunicación alternativa y de aumento, nutrición y apoyo para las familias, ha mostrado tener éxito en los casos con formas más leves de trastornos de la importación peroxisómica. Aunque la mayoría de los pacientes mantienen su funcionalidad en un estado de deterioro, algunos mejoran notablemente en sus capacidades de

Tabla 104.5 Anomalías bioquímicas diagnósticas en los trastornos peroxisómicos

| TRASTORNO | VLCAD | ÁCIDO FITÁNICO | ÁCIDO PRISTÁNICO | PLASMALÓGENOS |
|--------------------------------|-------|----------------|------------------|---------------|
| TEZ | ↑↑ | ↑* | | ↓ |
| CDRP | NI | ↑ | NI | ↓↓ |
| ALD | ↑ | NI | NI | NI |
| ACoX | ↑ | NI | NI | NI |
| Déficit enzimático bifuncional | ↑ | ↑ | ↑ | NI |
| DMCR | NI | ↑ | ↑ | NI |
| Enfermedad de Refsum | NI | ↑ | ↑ | NI |

*La acumulación de ácido fitánico y ácido pristánico depende de la edad, y pueden verse valores normales (NI) en lactantes y niños pequeños.

ACoX, déficit de acil-CoA oxidasa; ALD, adrenoleucodistrofia; CDRP, condrodisplasia rizomérica punta; DMCR, déficit de 2-metilacil-CoA racemasa; TEZ, trastorno del espectro del síndrome de Zellweger; VLCAD, ácidos grasos de cadena muy larga.

autoayuda y otros permanecen en una situación estable en la adolescencia o incluso al comienzo de la tercera década de la vida.

Para mitigar algunas de las anomalías bioquímicas secundarias se puede administrar ácido docosahexaenoico (DHA) por vía oral. La concentración de DHA está muy reducida en los pacientes con trastornos de la biogénesis de los peroxisomas y este tratamiento normaliza las concentraciones plasmáticas de DHA. Aunque se han notificado casos aislados de mejoría clínica con DHA, un estudio aleatorizado controlado con placebo no ha encontrado beneficio alguno.

Consejo genético

Todas las enfermedades peroxisómicas descritas se pueden diagnosticar prenatalmente. Las pruebas prenatales con muestras de vellosidades corionícas o mediante amniocentesis se basan normalmente en las pruebas genéticas cuando se conoce la alteración, pero puede usarse las determinaciones bioquímicas usando las mismas pruebas que las descritas para el diagnóstico posnatal (v. tabla 104.5). Dado el riesgo de recurrencia del 25%, las parejas con un niño afectado deben ser asesoradas sobre la disponibilidad del diagnóstico prenatal.

ADRENOLEUCODISTROFIA

La ALD es un trastorno ligado al cromosoma X asociada a la acumulación de VLCFA saturados y una disfunción progresiva de la corteza suprarrenal y del sistema nervioso. Es el trastorno peroxisómico más frecuente.

Etiología

La anomalía bioquímica clave en la ALD es la acumulación en los tejidos de VLCFA saturados con una longitud de 24 carbonos o más. El exceso de ácido hexacosanoico ($C_{26:0}$) es la manifestación más notable y característica. Esta acumulación de ácidos grasos está causada por el déficit congénito de la degradación peroxisómica de los ácidos grasos. El gen defectuoso (*ABCD1*) codifica una proteína de membrana peroxisómica (ALDP o proteína ALD). Numerosas alteraciones en el *ABCD1* son patogénicas y más de la mitad son privativas o exclusivas de individuos emparentados. Existe una base de datos de mutaciones (www.x-ald.nl). Se cree que el mecanismo por el que el defecto de ALDP origina la acumulación de VLCFA es la alteración del transporte de ácidos grasos saturados al peroxisoma, lo que resulta en la elongación continuada de ácidos grasos progresivamente más largos.

Epidemiología

La mínima incidencia de ALD en varones es de 1:21.000 y se ha estimado que la incidencia combinada de ALD en varones y mujeres heterocigotas es de 1:17.000. Todas las razas están afectadas. A menudo, en los miembros de una misma familia hay diferentes fenotipos. Es de prever que la creciente implantación de cribados neonatales en EE. UU. y otros países mejore la precisión de estos cálculos de incidencia.

Anatomía patológica

Mediante microscopía electrónica se pone de manifiesto la presencia de las características inclusiones citoplásicas laminares en las células corticosuprarrenales, las células de Leydig de los testículos y los macrófagos del sistema nervioso. Estas inclusiones probablemente consisten en colesterol esterificado con VLCFA. Son más numerosas en las células de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal, que al principio está distendida por la presencia de lípidos y más tarde se atrofia.

El sistema nervioso muestra dos tipos de lesiones de ALD. En la forma cerebral infantil grave, la desmielinización se asocia a una respuesta inflamatoria, que se expresa por la acumulación de linfocitos perivasculares y es más intensa en la región afectada. En la forma adulta de progresión lenta, la **adrenomieloneuropatía**, la axonopatía distal que afecta a las vías largas de la médula espinal constituye el principal hallazgo. En este forma, la respuesta inflamatoria es leve o está ausente.

Patogenia

La disfunción suprarrenal es, posiblemente, una consecuencia directa de la acumulación de VLCFA. Las células de la zona fasciculada suprarrenal están distendidas con lípidos anormales. El colesterol esterificado con VLCFA es relativamente resistente a las éster hidrolasas del colesterol estimuladas por la corticotropina (ACTH) y esto limita la capacidad para convertir el colesterol en esteroides activos. Además, el exceso de $C_{26:0}$ aumenta la viscosidad de la membrana citoplásica, lo que interfiere en los receptores y otras funciones celulares.

No existe correlación entre el fenotipo neurológico y la naturaleza de la mutación o la gravedad de la anomalía bioquímica determinada por

las concentraciones plasmáticas de VLCFA, ni tampoco entre el grado de afectación suprarrenal y del sistema nervioso. La gravedad de la enfermedad y la velocidad de progresión están relacionadas con la intensidad de la **respuesta inflamatoria**. Esta puede estar mediada parcialmente por citocinas y puede suponer una respuesta autoinmunitaria desencadenada de forma desconocida por el exceso de VLCFA. El daño mitocondrial y el estrés oxidativo también pueden contribuir a la patogenia. Aproximadamente la mitad de los pacientes no presentan respuesta inflamatoria; para esta diferencia no se ha encontrado explicación.

Manifestaciones clínicas

Existen 5 fenotipos relativamente distintos de la ALD, tres de los cuales aparecen en la infancia con síntomas y signos. En todos ellos, el desarrollo suele ser normal durante los tres o cuatro primeros años de vida.

En la **forma cerebral infantil** de ALD, los síntomas se detectan más a menudo entre los 4 y los 8 años. Las manifestaciones más frecuentes son hiperactividad, déficit de atención, y empeoramiento del rendimiento escolar en un niño que hasta ese momento había sido buen estudiante. La **discriminación auditiva** suela estar afectada, aunque la percepción de tonos está conservada. Esto se pone de manifiesto mediante la dificultad para utilizar el teléfono y el mal resultado en las pruebas de inteligencia en las que los datos se presentan verbalmente. La orientación espacial suele estar alterada. Otros síntomas iniciales consisten en alteraciones de la visión, ataxia, dificultad para escribir, crisis epilépticas y estrabismo. A menudo, las anomalías visuales están causadas por una afectación de la corteza parietooccipital más que por anomalías del tracto óptico, lo que determina una capacidad visual variable y aparentemente inconstante. Las crisis epilépticas se producen en casi todos los pacientes y pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Algunos pacientes presentan hipertensión intracranal o masas unilaterales. En el 85% de los pacientes, la respuesta del cortisol al estímulo de ACTH está alterada y se observa hiperpigmentación. En la mayoría de los casos con este fenotipo, la disfunción suprarrenal solo se reconoce después de que la enfermedad se ha diagnosticado por los síntomas cerebrales. La ALD cerebral infantil tiende a progresar rápidamente, con aumento de la espasticidad y parálisis, pérdida de la visión y la audición, y pérdida de la capacidad para hablar y deglutar. El intervalo medio que transcurre entre el primer síntoma neurológico y el estado vegetativo es de 1,9 años. Los pacientes pueden continuar en este estado vegetativo durante 10 años o más.

Con el término **ALD del adolescente** se designa a pacientes que presentan síntomas neurológicos entre los 10 y los 21 años. Las manifestaciones recuerdan a las de la ALD cerebral infantil, excepto en que la progresión es más lenta. En aproximadamente el 10% de los pacientes, la enfermedad inicia de forma aguda con estado epiléptico, crisis suprarrenales, encefalopatía aguda o coma.

La **adrenomieloneuropatía** se manifiesta al final de la adolescencia o la edad adulta en forma de paraparesia progresiva causada por la degeneración de las vías largas de la médula espinal. Aproximadamente la mitad de los varones afectados presentan afectación de la sustancia blanca cerebral.

El fenotipo de «**solo Addison**» es una enfermedad importante. El 25% de todos los varones con enfermedad de Addison presentan el defecto bioquímico de ALD. Muchos de estos pacientes tienen el sistema neurológico intacto, mientras que otros manifiestan signos neurológicos sutiles. Muchos adquieren la adrenomieloneuropatía en la edad adulta.

El término **ALD asintomática** se aplica a personas con el defecto bioquímico de ALD pero sin trastornos neurológicos o endocrinos. Casi todos los afectados por esta alteración génica terminan presentando síntomas neurológicos.

Aproximadamente el 50% de las mujeres heterocigotas presentan un síndrome semejante a la adrenomieloneuropatía, pero es más leve y de inicio más tardío. La insuficiencia suprarrenal y las patologías cerebrales son poco frecuentes.

Se han producido casos de ALD típica en familiares de pacientes con adrenomieloneuropatía. Uno de los problemas más difíciles en el tratamiento de la ALD ligada al cromosoma X es la observación común de que los sujetos afectados en la misma familia pueden presentar cursos clínicos bastante diferentes. Por ejemplo, en una familia, un niño afectado puede tener una ALD clásica grave que culmina en un desenlace fatal a la edad de 10 años y otro hermano puede tener una adrenomieloneuropatía de comienzo tardío.

Pruebas analíticas y radiográficas

El hallazgo analítico más específico e importante es la presencia de unas concentraciones elevadas de VLCFA en plasma, hematíes y cultivos de fibroblastos cutáneos. La prueba se debe realizar en un laboratorio con experiencia

en este procedimiento. En todos los varones con ALD y aproximadamente en el 85% de las mujeres portadoras se obtiene un resultado positivo. El análisis de la mutación es el método más fiable para la identificación de las personas portadoras. La mera detección de una variación en el *ABCD1* no es adecuada para establecer el diagnóstico de ALD. Debe demostrarse su independencia con cifras elevadas de VLCFA.

Pruebas de neuroimagen

Los pacientes con ALD cerebral infantil y del adolescente muestran lesiones características en la sustancia blanca cerebral en la RM. En el 80% de los casos, las lesiones afectan al esplenio del cuerpo calloso y a la sustancia blanca periventricular en los lóbulos parietal posterior y occipital. Muchos muestran una guirnalda de material de refuerzo de contraste en situación adyacente y anterior con respecto a las lesiones hipodensas posteriores (fig. 104.5). Esta zona corresponde a las áreas de intensa infiltración linfocítica perivascular en las que la barrera hematoencefálica se rompe. En el 10-15% de los pacientes, las lesiones iniciales son frontales. También pueden existir lesiones unilaterales con efecto masa que indican la presencia de un tumor cerebral, pero son raras. La RM proporciona una delimitación más clara entre la sustancia blanca normal y anormal que la que ofrece la TC y constituye la modalidad de imagen de elección.

Deterioro de la función suprarrenal

Más del 85% de los pacientes con la forma de ALD cerebral infantil tienen concentraciones plasmáticas elevadas de ACTH y un aumento por debajo de lo normal de la cortisolemia tras la inyección i.v. de 250 µg de ACTH.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de los varones asintomáticos se ha podido realizar mediante cribados neonatales a los que se ha añadido el panel de detección selectiva uniforme recomendado. Tras el diagnóstico deben realizarse pruebas de confirmación y consejo genético. Los varones acceden entonces al programa de vigilancia de insuficiencia suprarrenal y de detección precoz de una patología cerebral potencial. Las mujeres identificadas mediante estos programas deben someterse también a pruebas de confirmación, consejo genético para la familia y cribado de otros varones de riesgo. Las mujeres no suelen precisar otra monitorización en la infancia.

Las manifestaciones más tempranas de la ALD cerebral infantil son difíciles de diferenciar de los trastornos de la atención y las discapacidades del aprendizaje más frecuentes de los niños en edad escolar. La progresión rápida, los signos de demencia y la dificultad en la discriminación auditiva indican una ALD. Incluso en los estadios precoces, las pruebas de neuroimagen muestran cambios anormales. Otras leucodistrofias y la esclerosis múltiple presentan a veces hallazgos radiográficos similares, aunque en las fases iniciales de la ALD se observa una mayor predilección por la zona cerebral posterior que en las enfermedades parecidas. El diagnóstico definitivo depende de la demostración del exceso de VLCFA, que se observa en la ALD y en las otras alteraciones peroxisómicas.

Las formas cerebrales de ALD, especialmente si son asimétricas, pueden confundirse erróneamente como gliomas u otras masas ocupantes de espacio. Los individuos se han sometido a biopsia cerebral y rara vez a otras terapias antes de poder establecer el diagnóstico correcto. La prueba más fiable para establecer el diagnóstico diferencial es la medición de los VLCFA.

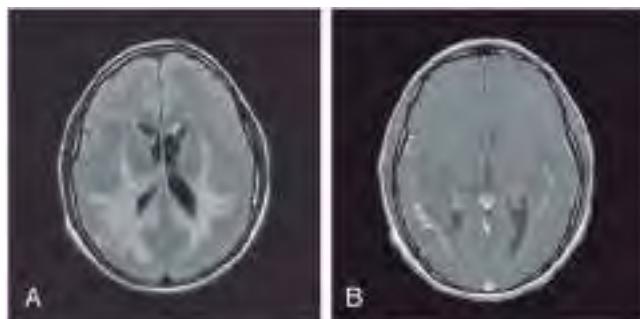


Fig. 104.5 Hallazgos característicos de la adrenoleucodistrofia cerebral en la RM. **A**, Anomalías simétricas en la RM potenciada en T2 que afectan a la sustancia blanca posterior, incluido el cuerpo caloso. **B**, La administración de contraste revela una guirnalda de refuerzo.

La ALD cerebral del adolescente o el adulto se puede confundir con trastornos psiquiátricos, cuadros de demencia, esclerosis múltiple o epilepsia. La demostración de las lesiones de la sustancia blanca mediante pruebas de neuroimagen es la primera pista para el diagnóstico de la ALD. Los análisis de VLCFA son confirmatorios.

Clínicamente *no* se puede diferenciar la ALD de otras formas de enfermedad de Addison, por lo que se recomiendan análisis de la concentración de VLCFA en todos los varones con enfermedad de Addison. Los pacientes con ALD *no* suelen tener anticuerpos frente al tejido suprarrenal en el plasma.

Complicaciones

La **insuficiencia suprarrenal** es una complicación evitable. Los problemas neurológicos más difíciles son los relacionados con el reposo en cama, las contracturas, el coma y las alteraciones de la deglución. Otras complicaciones consisten en trastornos del comportamiento y lesiones asociadas a defectos de la orientación espacial, el deterioro de la visión y la audición y las crisis epilépticas.

Tratamiento

La administración de corticoides para la insuficiencia suprarrenal es eficaz. Puede salvar la vida del paciente y puede aumentar la fuerza global y el bienestar general, pero no modifica el curso de la discapacidad neurológica.

Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea (TMO), o la terapia con células madre hematopoyéticas, resulta beneficioso en los pacientes con signos precoces de la desmielinización inflamatoria que es característica de la discapacidad neurológica de rápida evolución en niños y adolescentes con fenotipo de ALD. El TMO es una técnica de riesgo y se debe evaluar y seleccionar a los pacientes con mucho cuidado. No se conoce el mecanismo por el que produce el efecto beneficioso. Las células procedentes de la médula ósea expresan ALDP, la proteína que es deficitaria en la ALD, y alrededor del 50% de las células microgliales del cerebro proceden de la médula ósea. El efecto favorable puede estar causado por la modificación de la respuesta inflamatoria del cerebro. El seguimiento de los niños y adolescentes con afectación cerebral precoz ha puesto de manifiesto una estabilización. Por otra parte, el TMO no detiene la evolución en aquellos que ya tienen afectación cerebral grave e incluso puede acelerar la progresión de la enfermedad en estas circunstancias. La puntuación por RM en la ALD y la aplicación de parámetros de rendimiento con pruebas de coeficiente intelectual (CI) han demostrado tener cierta capacidad predictiva para los niños que probablemente se beneficien de este procedimiento. El trasplante no se recomienda en caso de un CI no verbal inferior a 80. Desafortunadamente, en más de la mitad de los pacientes diagnosticados por síntomas neurológicos, la enfermedad está tan avanzada en el momento del diagnóstico que no son candidatos para el trasplante.

Es mejor tener en cuenta el TMO en los pacientes neurológicamente asintomáticos o con afectación leve. El cribado de los familiares en riesgo de pacientes sintomáticos es más eficaz para detectar a estos pacientes. La determinación de las concentraciones plasmáticas de VLCFA en los pacientes con enfermedad de Addison también puede identificar a los candidatos a recibir un TMO. El TMO no está recomendado en sujetos sin afectación cerebral demostrable en la RM debido a su elevado riesgo (mortalidad del 10-20%) y al hecho de que hasta el 50% de los pacientes con ALD no tratados no desarrollan desmielinización inflamatoria cerebral. La RM es también de vital importancia para tomar la decisión de si se lleva a cabo o no el trasplante. Las anomalías observadas en la RM preceden a las alteraciones neurológicas o neuropsicológicas clínicamente relevantes. La RM del cerebro se debe efectuar a intervalos de 6 meses en los niños y adolescentes asintomáticos entre los 3 y los 15 años. Cuando la RM es normal, el TMO no está indicado. Cuando se observan anomalías en la RM, se deberá evaluar al niño en un centro familiarizado con los trasplantes para los casos de ALD. Esta evaluación debe constar de una RM y una evaluación neurológica y neuropsicológica. No se sabe si el TMO tiene un efecto favorable sobre la afectación no inflamatoria de la médula espinal en los adultos con fenotipo de adrenomieloneuropatía.

Tratamiento con aceite de Lorenzo

El aceite de Lorenzo (una mezcla de gliceril trioleato y gliceril trierucato en proporción 4:1) junto con un régimen dietético está bajo estudio para prevenir el desarrollo de varios aspectos de la ALD. El compuesto reduce los valores plasmáticos de los VLCFA, pero a pesar del entusiasmo inicial, los ensayos clínicos han arrojado resultados contradictorios. No se ha obser-

vado que el aceite de Lorenzo altere la progresión de la enfermedad en los varones que ya presentan afectación cerebral. Todavía no hay certeza de que este compuesto u otro que reduzca los valores de VLCFA tenga efectos modificadores de la enfermedad.

Tratamiento de soporte

Los trastornos neurológicos y conductuales progresivos asociados a la forma infantil de ALD son un problema muy difícil de sobrellevar para la familia. Los pacientes con ALD requieren el establecimiento de un programa de control de la situación y de cooperación entre la familia, el médico, las enfermeras a domicilio, la dirección del colegio y los psicopedagogos. Además, los grupos de apoyo de padres (p. ej., la United Leukodystrophy Foundation) suelen ser de gran utilidad. La comunicación con la dirección del colegio es importante, ya que, según la ley pública 94-142 de EE.UU., los niños con ALD se consideran aptos para recibir servicios especiales al igual que «otros sujetos con alteraciones de la salud» o con «discapacidad múltiple». Según el ritmo de progresión de la enfermedad, las necesidades especiales pueden variar desde servicios de nivel relativamente bajo dentro de un programa escolar normal a la enseñanza en el hogar y el hospital para los niños que no se pueden desplazar.

Los retos terapéuticos varían según el estadio de la enfermedad. Los estadios precoces se caracterizan por cambios sutiles en el afecto, el comportamiento y la atención. La comunicación y el asesoramiento con la dirección del colegio son de vital importancia. Los cambios en el ciclo de sueño-vigilia pueden solucionarse con el uso prudente de fármacos favorecedores del sueño durante la noche.

Conforme progresa la leucodistrofia, la modulación del tono muscular y el apoyo de la función muscular bulbar son los principales hechos que hay que tener en cuenta. El **baclofeno** es un fármaco eficaz para el tratamiento de los episodios agudos de espasmos musculares dolorosos. Se administra a dosis que se aumentan gradualmente (de 5 mg/12 h a 25 mg/6 h). También se pueden usar otros fármacos con la precaución de controlar los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas. El control muscular bulbar se pierde al progresar la leucodistrofia. Aunque esto se trata inicialmente mediante el cambio a una dieta blanda y puré, la mayoría de los pacientes requieren finalmente una sonda de gástrostomía. Al menos el 30% de los casos tienen crisis epilépticas focales o generalizadas que generalmente responden al tratamiento antiepileptico convencional.

Consejo genético y prevención

El consejo genético y la monitorización apropiada de la ALD son de vital importancia. Se debe ofrecer un cribado familiar ampliado a todos los familiares en situación de riesgo; un programa condujo a la identificación de más de 250 varones asintomáticos afectados y de 1.200 mujeres heterocigotas para ALD. El análisis de plasma permite una identificación exacta de los varones afectados en los que las concentraciones plasmáticas de VLCFA ya están aumentadas en el día de su nacimiento. La identificación de los varones asintomáticos permite la instauración del tratamiento con corticoides cuando sea necesario y evita la aparición de crisis suprarrenales, que pueden ser mortales. El control con RM cerebral permite también la identificación de los pacientes que son candidatos al TMO en un estadio en el que este procedimiento tiene las mayores posibilidades de éxito. Se recomienda realizar el análisis plasmático de VLCFA en todos los varones con enfermedad de Addison. La ALD es la causa de insuficiencia suprarrenal en más del 25% de los niños con enfermedad de Addison de etiología desconocida. La identificación de las mujeres heterocigotas para ALD es más difícil que la de los varones afectados. Las concentraciones plasmáticas de VLCFA son normales en el 15-20% de las mujeres heterocigotas y el hecho de no percibirse de esto conduce a errores graves en el consejo genético. El análisis del ADN permite la identificación precisa de los portadores siempre que la mutación haya sido identificada en un miembro de la familia, y es la técnica recomendada para la identificación de las mujeres heterocigotas.

El diagnóstico prenatal de los fetos masculinos afectados se puede conseguir mediante la determinación de la mutación conocida y de las concentraciones de VLCFA en cultivos de amniocitos y células de vellosidades coriónicas y el análisis de la mutación. Cuando se identifica a un nuevo paciente con ALD, se debe construir un árbol genealógico detallado y se deben realizar todos los esfuerzos posibles para identificar a las mujeres portadoras y los varones afectados. Estas investigaciones deben ir acompañadas de una cuidadosa y comprensiva atención de los aspectos sociales, emocionales y éticos durante el asesoramiento.

104.3 Trastornos del metabolismo y el transporte de las lipoproteínas

Lee A. Pyles y William A. Neal

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Existe una asociación estrecha entre la ingesta de grasas saturadas, el colesterol plasmático y la mortalidad debida a cardiopatías coronarias (CC). De todas las enfermedades crónicas más frecuentes, ninguna está tan claramente influenciada por factores genéticos y ambientales como la CC. Esta enfermedad multifactorial se asocia estrechamente con la edad avanzada y el sexo masculino, aunque cada vez es más aparente que las cardiopatías se encuentran infravaloradas entre las mujeres. El tabaquismo duplica el riesgo de padecer la enfermedad a lo largo de la vida. El sedentarismo y la ingesta elevada de azúcares procesados, con la obesidad consiguiente, aumentan el riesgo a través de diferencias en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas aterogénicas. Los antecedentes familiares reflejan la influencia combinada del estilo de vida y de la predisposición genética a padecer una cardiopatía precoz. El riesgo de cardiopatía prematura asociado con antecedentes familiares positivos es 1,7 veces más elevado que en las familias sin dichos antecedentes.

La **aterosclerosis** comienza durante la infancia. El Johns Hopkins Precursors Study demostró que los estudiantes de medicina varones de raza blanca con concentraciones plasmáticas de colesterol en el cuartil más bajo presentaban una incidencia de CC 3 décadas después de tan solo el 10%, mientras que la incidencia en los que presentaban concentraciones en el cuartil más alto era del 40%. El Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study demostró una relación significativa entre el peso del paquete graso abdominal y la extensión de la atherosclerosis encontrada en la autopsia de individuos de 15-34 años de vida. El Bogalusa Heart Study, que evaluó a más de 3.000 niños y adolescentes de raza blanca y negra, ha proporcionado el estudio longitudinal más completo que relaciona la presencia y la gravedad de los factores de riesgo de CC con la gravedad de la atherosclerosis de forma semicuantificable. En el 8,5% de las autopsias a militares fallecidos en combate o por lesiones accidentales se observó la presencia de atherosclerosis coronaria.

La *hipótesis del origen fetal* se basa en la observación de que los lactantes nacidos con bajo peso poseen una mayor incidencia de cardiopatías en la edad adulta. Los estudios epidemiológicos apoyan la teoría de que las enfermedades prenatales y posnatales precoces pueden afectar al estado de salud en la vida adulta. Los niños que en el momento del parto son grandes para su edad gestacional y aquellos expuestos durante la gestación a un cuadro de diabetes u obesidad materna poseen un riesgo superior de desarrollar con el tiempo el **síndrome metabólico** (resistencia a la insulina, diabetes tipo II, obesidad, CC). La lactancia materna confiere a los lactantes prematuros un beneficio cardioprotector a largo plazo en los 13-16 años posteriores. Los adolescentes criados con lactancia materna presentaban concentraciones más bajas de proteína C reactiva (PCR) y una relación entre lipoproteínas de densidad baja (LDL) y lipoproteínas de densidad alta (HDL) un 14% inferior que los lactantes alimentados con fórmulas artificiales. El impacto de la nutrición de los primeros años y otras variables del estilo de vida sobre la expresión genética, conocido como *epigenética*, es un mecanismo importante por el que puede determinarse el metabolismo y la composición corporal del adulto.

Además, entre las causas secundarias de hiperlipidemia pueden encontrarse el uso de ciertos fármacos (ciclosporina, corticoides, isotretinoína, inhibidores de proteasas, alcohol, diuréticos tiazídicos, β-bloqueantes, valproato) o ciertas enfermedades (síndrome nefrótico, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, anorexia nerviosa, ictericia obstructiva). La medicación psicotrópica, incluidos los antipsicóticos de segunda generación como la olanzapina, se asocian a dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina.

LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y ATROGÉNESIS

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la hipercolesterolemia, definida como la elevación del nivel plasmático de colesterol total y de las LDL, y la enfermedad aterosclerótica. La capacidad de medir los subcomponentes de las diferentes clases de partículas lipídicas, así como los marcadores de la inflamación, han contribuido al mejor conocimiento del proceso de aterogénesis y de rotura de las placas que da lugar a los síndromes coronarios agudos. La atherosclerosis afecta principalmente a las arterias coronarias, pero puede afectar a la aorta, las arterias de las extremidades inferiores y las arterias carótidas.

Se cree que las fases iniciales del desarrollo de la atherosclerosis comienzan por la disfunción del endotelio vascular y del grosor de las túnicas íntima y

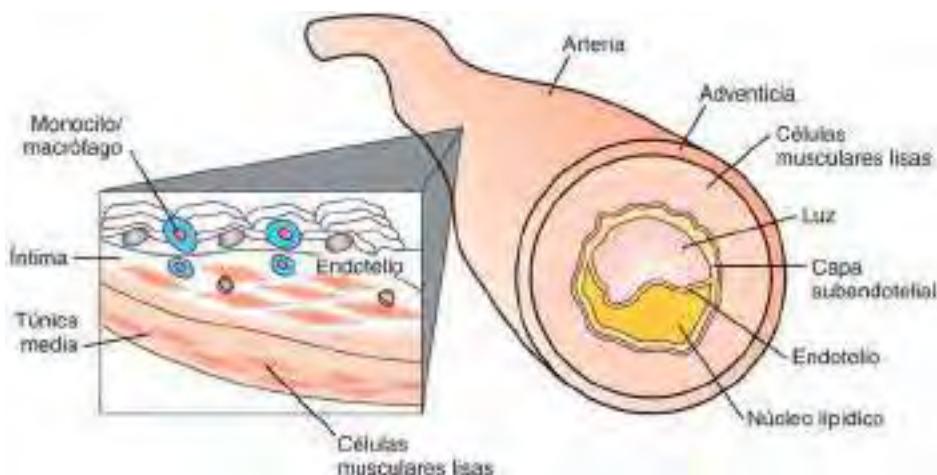


Fig. 104.6 La etapa inicial del desarrollo de la aterosclerosis comienza con la penetración del revestimiento de la túnica íntima del vaso por células inflamatorias. El depósito de lípidos en el revestimiento subendotelial de la pared arterial termina por producir interrupciones de las células musculares lisas y da lugar a un núcleo lipídico ateromatoso que obstruye la luz. La inflamación crónica produce inestabilidad en la placa, que conduce a su rotura y a la oclusión completa de la luz del vaso por la formación del coágulo.

Tabla 104.6 Características de las principales lipoproteínas

| LIPOPROTEÍNA | ORIGEN | TAMAÑO (nm) | DENSIDAD (g/ml) | COMPOSICIÓN | | |
|--------------------------|---------------------------------------|-------------|-----------------|---------------|-------------|--|
| | | | | Proteínas (%) | Lípidos (%) | Apolipoproteínas |
| Quilomicrones | Intestino | 80-1.200 | <0,95 | 1-2 | 98-99 | C-I, C-II, C-III, E, A-I, A-II, A-IV, B-48 |
| Quilomicrones residuales | Quilomicrones | 40-150 | <1,0006 | 6-8 | 92-94 | B-48, E |
| VLDL | Hígado, intestino | 30-80 | 0,95-1,006 | 7-10 | 90-93 | B-100, C-I, C-II, C-III |
| IDL | VLDL | 25-35 | 1,006-1,019 | 11 | 89 | B-100, E |
| LDL | VLDL | 18-25 | 1,019-1,063 | 21 | 79 | B-100 |
| HDL | Hígado, intestino VLDL, quilomicrones | 5-20 | 1,125-1,210 | 32-57 | 43-68 | A-I, A-II, A-IV C-I, C-II, C-III D, E |

HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

media, que tiene lugar en los niños preadolescentes con factores de riesgo como obesidad o hipercolesterolemia familiar. El complejo proceso de penetración de la túnica íntima que tapiza la luz vascular puede deberse a una variedad de lesiones, entre las que se encuentra la presencia de partículas LDL oxidantes y de elevada toxicidad. Los linfocitos y los monocitos penetran el revestimiento endotelial lesionado, donde se transforman primero en macrófagos cargados con partículas de LDL y, por último, en células espumosas. Dicha acumulación es compensada por las partículas HDL capaces de eliminar los depósitos lipídicos de la pared vascular. Para la formación de la placa resulta fundamental un proceso inflamatorio (elevación de la PCR) que afecta a los macrófagos y a la pared arterial. El depósito de lípidos en el revestimiento subendotelial de la pared arterial se observa microscópicamente como un veteado de grasa, que puede ser en cierto grado reversible. Un estadio posterior del desarrollo de la placa consiste en la interrupción de las células musculares lisas arteriales estimulada por la liberación de citocinas tisulares y factores de crecimiento. El ateroma se compone de un núcleo de sustancia grasa separado de la luz por colágeno y músculo liso (fig. 104.6). El crecimiento de la placa aterosclerótica puede resultar en isquemia del tejido irrigado por la arteria. La inflamación crónica en el interior del ateroma da lugar a la inestabilidad de la placa y a su rotura posterior. La adherencia plaquetaria se sigue de la formación de un coágulo en el sitio de rotura, lo que produce un infarto de miocardio (IM) o un accidente cerebrovascular (ACV), dependiendo de la localización de la trombosis o la tromboembolia.

METABOLISMO Y TRANSPORTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas se asocian con diabetes mellitus y aterosclerosis prematura. Las lipoproteínas son complejos solubles

de lípidos y proteínas que efectúan el transporte de la grasa absorbida de la dieta o la síntesis hepática de tejido adiposo para su utilización y almacenamiento. La grasa de la dieta es transportada desde el intestino delgado como quilomicrones. Los lípidos sintetizados por el hígado como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son catabolizados a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. Las HDL participan principalmente en el metabolismo de los quilomicrones y las VLDL, así como en el transporte del colesterol. Los ácidos grasos libres no esterificados son lípidos metabólicamente activos derivados de la lipólisis de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo unidos a la albúmina para circular en el plasma (fig. 104.7).

Las lipoproteínas se componen de un núcleo central de triglicéridos y ésteres de colesterol rodeados por fosfolípidos, colesterol y proteínas (fig. 104.8). La densidad de las diferentes clases de lipoproteínas es inversamente proporcional a la relación entre el componente lipídico y proteico (fig. 104.9), que generalmente es más densa.

Las proteínas constituyentes se conocen como *apolipoproteínas* (tabla 104.6). Son responsables de diversas funciones metabólicas, además de poseer un papel estructural, y ser cofactores de inhibidores de vías enzimáticas y mediadores de lipoproteínas de unión a receptores de la superficie celular. La *apoA* es la principal apolipoproteína (apo) de las HDL. La *apoB* se encuentra presente en las LDL, las VLDL, las IDL y los quilomicrones. La apoB-100 deriva del hígado, mientras que la apoB-48 lo hace del intestino delgado. Las apoC-I, C-II y C-III son pequeños péptidos importantes en el metabolismo de los triglicéridos. Las mutaciones disruptivas y las que llevan la pérdida funcional del gen *APOC3* se asocian con concentraciones bajas de triglicéridos y un riesgo reducido de CC isquémica. Asimismo, la apoE, que se encuentra presente en las VLDL, las HDL y los quilomicrones residuales, desempeña un papel importante en la eliminación de triglicéridos.

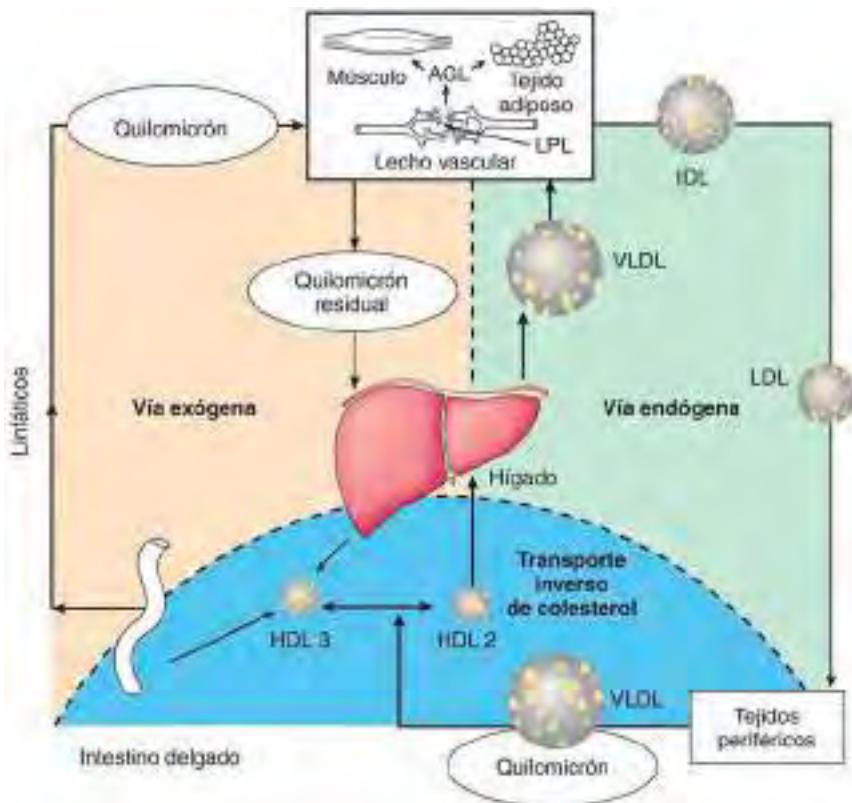


Fig. 104.7 Vías exógena, endógena e inversa del colesterol. La vía exógena transporta la grasa de la dieta en forma de quilomicrones desde el intestino delgado hasta el hígado y los tejidos periféricos. La vía endógena consiste en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) desde el hígado y su catabolismo hacia lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y de baja densidad (LDL). Los triglicéridos son hidrolizados a partir de las partículas de VLDL por acción de la lipoproteína lipasa (LPL) en el lecho vascular, lo que produce ácidos grasos libres (AGL) que serán utilizados y almacenados en los tejidos muscular y adiposo. El metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) es responsable del transporte del exceso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para ser excretados en la bilis. Las partículas de HDL-3 nacientes derivadas del hígado y del intestino delgado son esterificadas en partículas de HDL-2 más maduras mediante el movimiento mediado por enzimas de quilomicrones y VLDL en el núcleo de las HDL, que es eliminado de la circulación mediante endocitosis.



Fig. 104.8 Modelo esquemático de una lipoproteína de baja densidad. La lipoproteína se compone de un núcleo central de ésteres de colesterol rodeado de fosfolípidos, colesterol y proteínas.

Transporte de los lípidos exógenos (de la dieta)

Toda la grasa de la dieta, salvo los triglicéridos de cadena media, es transportada eficientemente hacia la circulación a través del drenaje linfático desde la mucosa intestinal. Los triglicéridos y los ésteres de colesterol se combinan con apoA y apoB-48 en la mucosa intestinal para formar quilomicrones, que son transportados a la circulación periférica a través del sistema linfático. Las partículas de HDL aportan apoC-II a los quilomicrones, necesarias para la activación de la lipoproteína lipasa (LPL) del endotelio capilar del tejido adiposo, cardiaco y muscular esquelético. Los ácidos grasos libres son oxidados, reesterificados para su almacenamiento como triglicéridos o liberados a la circulación unidos a albúmina para su transporte hacia el hígado. Tras la hidrólisis del núcleo de triglicéridos del quilomicrón, las partículas de apoE vuelven a las HDL. La contribución posterior de la apoE de las HDL al resto del quilomicrón facilita la unión de la partícula al receptor hepático de LDL (LDL-R). En el interior del hepatocito, el resto del quilomicrón puede incorporarse a las membranas, puede ser secretado de nuevo como lipoproteína a la circulación o puede secretarse como ácido biliar. Normalmente, toda la grasa de la dieta desaparece en las 8 horas de la

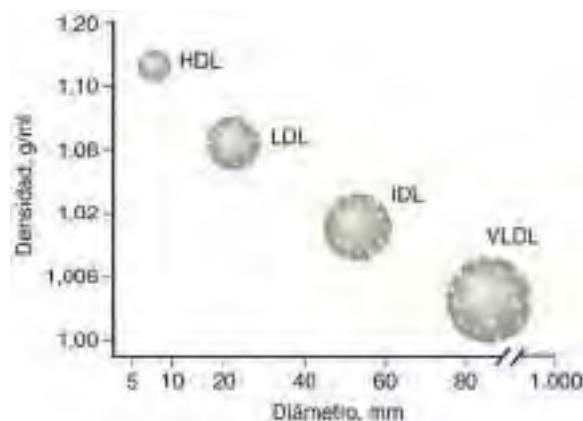


Fig. 104.9 La densidad de los distintos tipos de lipoproteínas es inversamente proporcional a la relación entre lípidos y proteínas. Como el lípido es menos denso que la proteína, cuanto más lípido contenga la partícula, más grande y menos densa será. HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

última ingesta, excepto en los pacientes con alteraciones del metabolismo de los quilomicrones. La **hiperlipidemia posprandial** es un factor de riesgo de sufrir aterosclerosis. Las alteraciones del transporte de quilomicrones y de quilomicrones residuales pueden resultar en su absorción por las paredes de los vasos sanguíneos y dar lugar a células espumosas, debido a la ingestión de los ésteres de colesterol por los macrófagos, lo que constituye la etapa más precoz en el desarrollo del veteado graso.

Transporte de los lípidos endógenos desde el hígado

La vía de las lipoproteínas endógenas pasa por la síntesis y la secreción hepática de VLDL y su catabolismo a IDL y LDL. Los ácidos grasos utilizados en la síntesis hepática de VLDL derivan principalmente de la captación a partir

de la circulación. Parece que las VLDL son transportadas desde el hígado tan pronto como son sintetizadas, y se componen de triglicéridos, ésteres de colesterol, fosfolípidos y apoB-100. Las partículas nacientes de VLDL secretadas a la circulación se combinan con apoC y apoE. El tamaño de la partícula de VLDL está determinado por la cantidad de triglicérido presente, y disminuye progresivamente de tamaño a medida que los triglicéridos son hidrolizados por la acción de la LPL, lo que produce ácidos grasos libres que son utilizados o almacenados en el músculo y en el tejido adiposo. La hidrólisis de alrededor del 80% de los triglicéridos presentes en las partículas de VLDL produce partículas de IDL que contienen una misma cantidad de colesterol y triglicéridos. Las IDL residuales restantes son convertidas a LDL para ser repartidas a los tejidos periféricos o al hígado. La apoE se une a la partícula de IDL residual para permitir la unión a la célula y la posterior incorporación al lisosoma. Los pacientes con déficit de apoE2 o de lipasa hepática de triglicéridos acumulan IDL en el plasma.

Las partículas de LDL representan aproximadamente el 70% del colesterol plasmático en la población normal. Los receptores de LDL se encuentran presentes sobre la superficie de casi todas las células. La mayor parte de las LDL son captadas por el hígado; el resto son transportadas a los tejidos periféricos, como las glándulas suprarrenales y las gónadas, para la síntesis de esteroides. La dislipidemia se ve influida de modo importante por la actividad de los LDL-R. La eficacia con la que las VLDL son convertidas en LDL también resulta importante para la homeostasis lipídica. La concentración normal en el recién nacido de las LDL de 50 mg/dl probablemente sea adecuada para la síntesis de corticoideos a lo largo de todo el ciclo vital.

Transporte de lipoproteínas de alta densidad y transporte inverso de colesterol

Como la secreción hepática de partículas lipídicas en la bilis es el único mecanismo por el que el colesterol puede ser eliminado del cuerpo, el transporte del exceso de colesterol desde las células periféricas es una función de las HDL de importancia capital. Las HDL poseen una gran carga de apoA-I que contiene lipoproteínas, que no es aterogénica, a diferencia de las lipoproteínas B. Las partículas nacientes de HDL, pobres en colesterol, secretadas por el hígado y el intestino delgado son esterificadas a partículas HDL-2 más maduras por la acción de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), que facilita el movimiento de los quilomicrones y las VLDL en el núcleo de las HDL. Las HDL-2 pueden transferir ésteres de colesterol hacia las lipoproteínas apoB, un proceso mediado por las proteínas transportadoras de ésteres de colesterol (CETP); o la partícula rica en colesterol puede ser eliminada del plasma por endocitosis, completando el transporte inverso de colesterol. El déficit de HDL puede ser genético (déficit de apoA-I) o secundario a la elevación de los triglicéridos plasmáticos.

El déficit de LCAT resulta en una disminución de la maduración de las partículas de HDL, lo que afecta a su capacidad para participar en el transporte inverso de colesterol y reduce su efecto protector sobre la aterosclerosis. Sin embargo, existen casos raros de aterosclerosis de una gravedad menor de

la esperada a pesar de existir una concentración baja de HDL secundaria al déficit de LCAT, lo que sugiere que la relación, por motivos desconocidos, puede ser variable.

HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Hipercolesterolemia

Véase la tabla 104.7.

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno autosómico codominante monogénico que se caracteriza por una importante elevación de la concentración del colesterol LDL (C-LDL), enfermedades cardiovasculares (ECV) prematuras y xantomas tendinosos. En el pasado, la HF hacía referencia a defectos de la actividad del LDL-R. La etiología de esta anomalía de las lipoproteínas incluye también a defectos en los genes de la apoB (así como de la PCSK-9). De las casi 1.200 mutaciones descritas, algunas producen una síntesis defectuosa del LDL-R (sin receptor) y otras causan una unión o liberación inadecuadas entre el receptor y la lipoproteína. Las mutaciones sin receptor producen fenotipos más graves que las mutaciones con receptores defectuosos.

Hipercolesterolemia familiar homocigota

Los pacientes con HF homocigota heredan 2 genes anormales de los receptores de LDL, lo que se traduce en una elevación marcada de los niveles de colesterol plasmático, con valores entre los 500 y los 1.200 mg/dl. La concentración de triglicéridos es normal o está ligeramente elevada, y los niveles de HDL pueden encontrarse ligeramente reducidos. El trastorno afecta a 1/500.000 personas. Los pacientes sin receptores poseen una actividad del LDL-R menor del 2% de lo normal, mientras que los pacientes con receptores defectuosos pueden presentar una actividad de hasta el 25% de lo normal y un mejor pronóstico.

El pronóstico es malo con independencia del tipo de aberración específica del LDL-R. La aterosclerosis grave con afectación de la raíz aórtica y de las arterias coronarias se presenta al inicio o en la mitad de la infancia. Estos niños suelen presentar **xantomas**, que pueden engrosar el tendón de Aquiles o los tendones extensores de las manos, o lesiones subcutáneas en las manos, los codos, las rodillas o las nalgas (figs. 104.10 a 104.12). Puede existir arco senil. Interesa conocer la existencia de antecedentes familiares, ya que las cardiopatías prematuras son muy prevalentes entre los parientes de ambos progenitores. El diagnóstico puede confirmarse genéticamente o midiendo la actividad del LDL-R en los cultivos de fibroblastos cutáneos. La expresión fenotípica de la enfermedad puede valorarse midiendo la actividad del receptor en la superficie de los linfocitos utilizando técnicas de clasificación celular.

Los pacientes homocigotos no tratados raramente sobreviven a la edad adulta. Pueden presentarse síntomas de insuficiencia coronaria y la muerte súbita es frecuente. En muchos niños se recomienda la aféresis de LDL

Tabla 104.7 Hiperlipoproteinemias

| ENFERMEDAD | LIPOPROTEÍNAS ELEVADAS | HALLAZGOS CLÍNICOS | GENÉTICA | INCIDENCIA ESTIMADA |
|--|------------------------|---|----------|---------------------|
| Hipercolesterolemia familiar | LDL | Xantomas tendinosos, CC | AD | 1/500 |
| Déficit familiar de apoB-100 | LDL | Xantomas tendinosos, CC | AD | 1/1.000 |
| Hipercolesterolemia autosómica recesiva | LDL | Xantomas tendinosos, CC | AR | <1/1.000.000 |
| Sitosterolemia | LDL | Xantomas tendinosos, CC | AR | <1/1.000.000 |
| Hipercolesterolemia poligénica | LDL | CC | | ¿1/30? |
| Hiperlipidemia combinada familiar | LDL, TG | CC | AD | 1/200 |
| Disbetaipoproteinemia familiar | LDL, TG | Xantomas tuberoeruptivos, vasculopatía periférica | AD | 1/10.000 |
| Quilomicronemia familiar (Frederickson tipo I) | TG↑↑ | Xantomas eruptivos, hepatosplenomegalia, pancreatitis | AR | 1/1.000.000 |
| Hipertrigliceridemia familiar (Frederickson tipo IV) | TG↑ | ±CC | AD | 1/500 |
| Hipertrigliceridemia familiar (Frederickson tipo V) | TG↑↑ | Xantomas ± CC | AD | |
| Déficit familiar de lipasa hepática | VLDL | CC | AR | <1/1.000.000 |

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CC, cardiopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.



Fig. 104.10 Hipercolesterolemia familiar homocigota. Xantomas tendinosos en la rodilla (A), la muñeca (B) y el tendón de Aquiles (C) de un niño de 5 años con HF homocigota. (Modificada de Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, et al.: Homozygous familial hypercholesterolemia, Lancet 379:1330, 2012.)



Fig. 104.11 Xantomas palmares estriados. (De Durrington P: Dyslipidaemia, Lancet 362:717-731, 2003.)

para eliminar selectivamente las partículas de LDL de la circulación porque enlentece la progresión de la aterosclerosis. El trasplante hepático también ha resultado útil para reducir los niveles de C-LDL, pero las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión son frecuentes. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa presentan una eficacia moderada, en función del tipo de defecto del LDL-R presente. El tratamiento combinado con *ezetimiba*, que bloquea selectivamente la absorción intestinal de colesterol, suele producir una mayor disminución de los niveles de LDL y ha sustituido en gran parte al uso de secuestradores de ácidos biliares. Los resultados iniciales de ensayos clínicos que estudiaron la inhibición de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos con *lomitapida* (fármaco oral) mostraron una reducción importante de todas las lipoproteínas apoB, incluyendo las LDL, pero el depósito de grasa hepática como efecto secundario limita en la actualidad su uso terapéutico. El *mipomersén* (inyección subcutánea), un oligonucleótido antisentido que se fija a la secuencia que codifica la apolipoproteína B, reduce la síntesis de apoB y, por tanto, también de VLDL y LDL. La concentración de colesterol LDL puede disminuir aproximadamente un 25% con este tratamiento. Entre los efectos adversos se encuentran síntomas seudogripales, esteatosis hepática y cirrosis.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota

La HF heterocigota es una de las mutaciones de un único gen más frecuentes asociadas con síndromes coronarios agudos y CC aterosclerótica en adultos. Su prevalencia en la población mundial es de alrededor de 1/250 individuos, pero su frecuencia puede ser mayor en poblaciones concretas, como entre los franceses canadienses, los afrikáneros y los libaneses cristianos, debido al efecto fundador de nuevas mutaciones únicas. El efecto fundador observado en los judíos asquenazies puede rastrearse a través de un análisis de desequilibrio génico hasta una mutación inicial en Lituania en el siglo XV.

Las cardiopatías son las responsables de más de la mitad de todas las muertes en la sociedad occidental. La patogenia de la CC es tanto ambiental



Fig. 104.12 Xantomas eruptivos en la superficie extensora del antebrazo. (De Durrington P: Dyslipidaemia, Lancet 362:717-731, 2003.)

como genética, y las complejas interrelaciones existentes determinan la expresión fenotípica de la enfermedad.

Como la HF heterocigota es una enfermedad codominante con una penetrancia casi completa, el 50% de los parientes de primer grado de los individuos afectados presentarán la enfermedad, así como el 25% de los parientes de segundo grado. Se estima que la HF afecta a 20 millones de personas en todo el mundo. Los síntomas de CC pueden presentarse a una edad media de 45-48 años en los varones y una década después en las mujeres. Las pruebas genéticas en los sujetos que cumplen criterios clínicos para el diagnóstico de HF son positivas de forma variable en función de la población de estudio, incluyendo a participantes pediátricos o adultos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha fijado como objetivo la búsqueda de estrategias de intervención individualizada para la HF debido al gran efecto conseguido sobre la morbilidad y la mortalidad. Un porcentaje de población relativamente pequeño representa un porcentaje desproporcionadamente alto del total de las ECV. La expresión clínica de la enfermedad es clara y el tratamiento es eficaz.

No se puede dejar de hacer hincapié en la importancia de los antecedentes familiares a la hora de sospechar la posibilidad de HF, especialmente por la tasa del 3% del cribado de colesterol para los niños en las consultas de atención primaria. Las directrices de la American Academy of Pediatrics (AAP) y el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) aconsejan un cribado universal para el colesterol durante la infancia, aunque con poca aceptación y un gran desacuerdo. Cada vez hay más interés por las pruebas genéticas en personas con sospecha de HF, dada la variabilidad de los fenotipos basada en los genotipos. De hecho, el riesgo de CC en los pacientes con HF puede ser hasta 20 veces más alto que el de la población general.

Los niveles plasmáticos de C-LDL no permiten el diagnóstico inequívoco de HF heterocigota, pero los valores suelen ser el doble de los normales para la edad debido a la existencia de un alelo ausente o disfuncional. El programa estadounidense MED-PED (*Make Early Diagnosis-Prevent Early Death*, el diagnóstico precoz evita muertes prematuras), con base en Utah, ha formulado criterios diagnósticos. En Reino Unido (criterios de Simon Broome) y Holanda (criterios de la Dutch Lipid Clinic Network) existen criterios similares con variaciones menores. El diagnóstico en las familias con HF bien definida es previsible en función de los valores de corte de las LDL. Para diagnosticar a familias sin diagnóstico previo se deben utilizar criterios más estrictos y exigir pruebas sólidas de un patrón de herencia autosómica y valores de corte de LDL más elevados. Para una concentración

de colesterol total de 310 mg/dl, tan solo el 4% de los sujetos en la población general presentarán HF, mientras que el 95% de los adultos de primer grado de casos conocidos padecerán la enfermedad. La probabilidad matemática de padecer HF en el MED-PED, verificada por técnicas de genética molecular, se obtuvo de una cohorte de población estadounidense, y puede no ser aplicable a otros países.

La detección de unos niveles de colesterol muy elevados en un niño debe motivar el estudio de los familiares adultos de primer y segundo grado (cribado de colesterol en «cascada inversa»). En la población general, un niño menor de 18 años con una concentración de colesterol plasmático total de 270 mg/dl y/o C-LDL de 200 mg/dl posee un 88% de probabilidades de padecer HF (tabla 104.8). El diagnóstico clínico formal de HF se basa en la presencia de dos o más familiares con elevación de la concentración de C-LDL (los valores de corte del C-LDL del percentil 95 para los niños varían con la edad y son más bajos que en los adultos; v. tabla 104.9). Así pues, los criterios de una HF probable en un niño cuyos familiares de primer grado poseen HF conocida exigen solo una elevación moderada del colesterol total hasta cifras de 220 mg/dl (C-LDL, 160 mg/dl; tabla 104.8). El reto del diagnóstico de la HF infantil aumenta por la ausencia de estímulos clínicos, como los xantomas, que se emplean en los esquemas de Simon Broome y de la Dutch Lipid Clinic Network y resalta la tendencia hacia el diagnóstico genético.

El **tratamiento** de los niños con HF debe comenzarse con una dieta rigurosa baja en grasas (v. más adelante). La dieta como medida única no suele ser suficiente para reducir los niveles de colesterol plasmático a niveles aceptables (C-LDL <130 mg/dl). La ezetimiba bloquea la absorción de colesterol en el aparato gastrointestinal (GI) y sus efectos secundarios son leves. Los datos sugieren que la ezetimiba reduce el colesterol total 20-30 mg/dl. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) son el tratamiento de elección de la HF debida a su eficacia elevada y al riesgo aceptable de sus efectos secundarios. Existe la suficiente experiencia clínica con el uso de este tipo de fármacos en niños mayores de 10 años para documentar que son igual de eficaces tanto en los niños como en los adultos y que el riesgo de presentar elevación de las enzimas hepáticas y miositis no es superior al de los adultos. Otra clase de fármacos, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK-9), son anticuerpos monoclonales que bloquean la acción de la PCSK-9 para regular a la baja al LDL-R. Estos fármacos estimulan los valores de LDL-R y dan lugar a un descenso notorio de las cifras plasmáticas de C-LDL. Los inhibidores de la PCSK-9 desempeñan cierto papel en los adultos con intolerancia a las estatinas y en

aquellos en los que las estatinas logran efectos subterapéuticos. Su uso en niños aún está en fase experimental.

Déficit familiar de apoB-100

El déficit familiar de apoB-100 es una enfermedad autosómica dominante indistinguible de la HF heterocigota. Los niveles de colesterol LDL se encuentran elevados y los triglicéridos presentan valores normales. Los adultos a menudo presentan xantomas tendinosos y CC prematura. El déficit familiar de apoB-100 está causado por mutaciones en la región de unión del receptor de la apoB-100, el ligando del receptor de LDL, con una frecuencia estimada de 1/700 habitantes en las culturas occidentales. Suele deberse a la sustitución de glutamina por arginina en la posición 3500 de la apoB-100, lo que se traduce en una disminución de la capacidad del LDL-R para fijar C-LDL y, por tanto, afecta a su eliminación de la circulación. Las pruebas de laboratorio especializadas pueden distinguir el déficit familiar de apoB-100 de la HF, pero esta distinción no es necesaria, excepto con fines de investigación, ya que el tratamiento es el mismo.

Hipercolesterolemia autosómica recesiva

Esta rara enfermedad, producida por un defecto en la endocitosis hepática mediada por el LDL-R, se manifiesta clínicamente con hipercolesterolemia grave, con niveles intermedios entre los observados en la HF homocigota y heterocigota. Su frecuencia es desproporcionadamente superior en los sardos, y responde moderadamente al tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Sitosterolemia

Es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la absorción intestinal excesiva de esterol vegetales. La sitosterolemia está producida por mutaciones en el sistema transportador con cassette de unión a la adenosina trifosfato (ATP) (ABCG5 o ABCG8), que es responsable de limitar la absorción de esterol vegetales en el intestino delgado y estimular la excreción biliar de las pequeñas cantidades absorbidas. La concentración plasmática de colesterol puede encontrarse muy elevada, lo que da lugar a xantomas tendinosos y aterosclerosis prematura. Otras características son anemia hemolítica, macrotrombocitopenia (plaquetas grandes en número escaso) y hemorragias. El diagnóstico puede confirmarse comprobando la elevación de la concentración plasmática de sitosterol. El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa no resulta eficaz, pero los inhibidores

Tabla 104.8 Porcentaje de jóvenes menores de 18 años que es de esperar que padezcan hipercolesterolemia familiar (HF) en función de la concentración de colesterol y la existencia de familiares próximos con HF

| COL. TOTAL (mg/dl) | COL. LDL (mg/dl) | PORCENTAJE CON HF A DICHO NIVEL | | | |
|--------------------|------------------|---------------------------------|---------|---------|-------------------|
| | | Primerº | Segundo | Tercero | Población general |
| 180 | 122 | 7,2 | 2,4 | 0,9 | 0,01 |
| 190 | 130 | 13,5 | 5,0 | 2,2 | 0,03 |
| 200 | 138 | 26,4 | 10,7 | 4,9 | 0,07 |
| 210 | 147 | 48,1 | 23,6 | 11,7 | 0,19 |
| 220 | 155 | 73,1 | 47,5 | 27,9 | 0,54 |
| 230 | 164 | 90,0 | 75,0 | 56,2 | 1,8 |
| 240 | 172 | 97,1 | 93,7 | 82,8 | 6,3 |
| 250 | 181 | 99,3 | 97,6 | 95,3 | 22,2 |
| 260 | 190 | 99,9 | 99,5 | 99,0 | 57,6 |
| 270 | 200 | 100,0 | 99,9 | 99,8 | 88,0 |
| 280 | 210 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 97,8 |
| 290 | 220 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 99,6 |
| 300 | 230 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 99,9 |
| 310 | 210 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Col., colesterol; LDL, lipoproteína de baja densidad.

De Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al: Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics, Am J Cardiol 72:171-176, 1993.

Tabla 104.9 Concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos en la infancia y la adolescencia: medias y percentiles

| | TRIGLICÉRIDOS TOTALES (mg/dl) | | | | | | | | | | COLESTEROL TOTAL (mg/dl) | | | | | | | | | | COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (mg/dl)* | | | | | | | | | |
|-------------------|-------------------------------|-------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-------|------------------|------------------|------------------|--------------------------|-------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-------|------------------|------------------|------------------|--|-------|------------------|------------------|------------------|----|--|--|--|--|
| | 5. ^o | media | 75. ^o | 90. ^o | 95. ^o | 5. ^o | media | 75. ^o | 90. ^o | 95. ^o | 5. ^o | media | 75. ^o | 90. ^o | 95. ^o | 5. ^o | media | 75. ^o | 90. ^o | 95. ^o | 5. ^o | media | 75. ^o | 90. ^o | 95. ^o | | | | | |
| Cordón umbilical | 14 | 34 | — | — | 84 | 42 | 68 | — | — | 103 | 17 | 29 | — | — | — | 50 | 13 | — | — | — | 35 | — | — | — | — | 60 | | | | |
| 1-4 AÑOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niños | 29 | 56 | 68 | 85 | 99 | 114 | 155 | 170 | 190 | 203 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | | |
| Niñas | 34 | 64 | 74 | 95 | 112 | 112 | 156 | 173 | 188 | 200 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | | |
| 5-9 AÑOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niños | 28 | 52 | 58 | 70 | 85 | 125 | 155 | 168 | 183 | 189 | 63 | 93 | 103 | 117 | 129 | 38 | 42 | 49 | 56 | 74 | — | — | — | — | — | — | | | | |
| Niñas | 32 | 64 | 74 | 103 | 126 | 131 | 164 | 176 | 190 | 197 | 68 | 100 | 115 | 125 | 140 | 36 | 38 | 47 | 53 | 73 | — | — | — | — | — | — | | | | |
| 10-14 AÑOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niños | 33 | 63 | 74 | 94 | 111 | 124 | 160 | 173 | 188 | 202 | 64 | 97 | 109 | 122 | 132 | 37 | 40 | 46 | 55 | 74 | — | — | — | — | — | — | | | | |
| Niñas | 39 | 72 | 85 | 104 | 120 | 125 | 160 | 171 | 191 | 205 | 68 | 97 | 110 | 126 | 136 | 37 | 40 | 45 | 52 | 70 | — | — | — | — | — | — | | | | |
| 15-19 AÑOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Niños | 38 | 78 | 88 | 125 | 143 | 118 | 153 | 168 | 183 | 191 | 62 | 94 | 109 | 123 | 130 | 30 | 34 | 39 | 46 | 63 | — | — | — | — | — | — | | | | |
| Niñas | 36 | 73 | 85 | 112 | 126 | 118 | 159 | 176 | 198 | 207 | 59 | 96 | 111 | 129 | 137 | 35 | 38 | 43 | 52 | 74 | — | — | — | — | — | — | | | | |

*Observese que se usan percentiles diferentes para el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Los datos de sangre del cordón umbilical proceden de Strong W. Atherosclerosis: its pediatric roots. En Kaplan N, Stemler J, editors. Prevention of coronary heart disease, Philadelphia, 1983, WB Saunders. Los datos para los niños de 1-4 años de las tablas 6, 7, 20 y 21 el resto de datos de las tablas 24, 25, 32, 33, 36, 3 en Lipid research clinics population studies data book, Vol. 1, "The prevalence study", NIH publication No. 86-1527, Washington, DC, 1980, National Institutes of Health.

de la absorción de colesterol, como la ezetimiba, y los secuestradores de ácidos biliares sí lo son.

Hipercolesterolemia poligénica

La elevación primaria del C-LDL entre los niños y los adultos suele ser poligénica. Los pequeños efectos de numerosos genes se ven afectados por influencias ambientales (dieta). La concentración de colesterol plasmático se encuentra ligeramente elevada y la concentración de triglicéridos es normal. La hipercolesterolemia poligénica aparece en familias que comparten un mismo estilo de vida, pero no sigue patrones hereditarios predecibles, como en los defectos de lipoproteínas debidos a alteraciones de un único gen. El tratamiento de los niños con hipercolesterolemia poligénica se dirige a la adopción de un estilo de vida saludable: reducir el consumo de grasas saturadas y totales y practicar al menos 1 hora diaria de alguna actividad física. Las medicaciones reductoras del colesterol raramente son necesarias.

Hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia

Hiperlipidemia combinada familiar

Se trata de una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la elevación moderada del C-LDL plasmático y los triglicéridos y la disminución del C-HDL. La hiperlipidemia combinada familiar (HLCF) es el trastorno lipídico primario más frecuente y afecta a alrededor de 1/200 individuos. Los antecedentes familiares de cardiopatía prematura son generalmente positivos. Para realizar un diagnóstico formal se requiere que al menos dos familiares de primer grado posean signos de una de las tres variantes de dislipidemia: 1) percentil de C-LDL >90, 2) percentil de C-LDL y triglicéridos >90 y 3) percentil de triglicéridos >90. Los pacientes pueden cambiar de un fenotipo a otro. Los xantomas no son una característica de la HLCF. La elevación de los niveles plasmáticos de apoB y de partículas LDL densas pequeñas apoya el diagnóstico.

Los niños y los adultos con HLCF presentan adiposidad, hipertensión e hiperinsulinemia, signos indicativos de la presencia de un **síndrome metabólico**. El diagnóstico formal de este síndrome en los adultos, definido por el National Cholesterol Education Program (NCEP)'s Adult Treatment Panel III (ATP III), identifica 6 componentes principales: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina con o sin defectos en la tolerancia a la glucosa, signos de inflamación vascular y un estado protrombótico. Se estima que el 30% de los adultos con sobrepeso cumplen los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico, incluido un 65% de pacientes con HLCF. Los hispanos y los habitantes del sudeste asiático del subcontinente indio son especialmente susceptibles. *En los niños no existe una definición oficial de síndrome metabólico*. Los valores de corte absolutos diagnósticos en los niños no tienen en cuenta variables continuas como la edad, la maduración sexual y la raza/etnia.

La HLCF y la diabetes tipo 2 comparten muchas de las características del síndrome metabólico, lo que sugiere que son dos entidades menos distintas de lo que se pensaba inicialmente. Los estudios de asociación genética revelan datos sobre un origen genético común. El solapamiento metabólico resultante se asocia con acumulación de grasa ectópica y resistencia a insulina. Los mecanismos que asocian la adiposidad visceral con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 no se conocen bien. Una posible explicación es que la carga del retículo endoplasmático debida a la obesidad conduce a la supresión de las señales del receptor insulínico y, por tanto, a la resistencia a la insulina y al aumento de la respuesta inflamatoria. Se desconoce la relación existente entre este proceso y la aterogénesis. Se asume que la hipercolesterolemia y, con menos seguridad, la hipertrigliceridemia confieren un riesgo de sufrir ECV a los pacientes con HLCF. Cuando se incluyen las características del síndrome metabólico en modelos logísticos, las características etiológicas compartidas se vuelven aparentes. La adiposidad visceral aumenta con la edad y su importancia en los niños como factor de riesgo de sufrir cardiopatías y diabetes es limitada por la relativa escasez de datos. Aunque con fines de investigación se realiza la medición longitudinal de la circunferencia de la cintura y de la grasa abdominal mediante RM, el índice de masa corporal (IMC) sigue siendo el método para evaluar la adiposidad en la práctica pediátrica.

El síndrome metabólico ilustra perfectamente la interacción entre la genética y los factores ambientales. La susceptibilidad genética resulta esencial para explicar la cardiopatía prematura en los pacientes con HLCF. Un estilo de vida poco sano, una dieta de mala calidad y la inactividad física contribuyen a la obesidad y a las características acompañantes del síndrome metabólico.

El pilar fundamental del tratamiento es la modificación del estilo de vida. Entre estas medidas se incluye una dieta baja en grasas saturadas, grasas trans y colesterol, así como la reducción del consumo de azúcares procesados.

El aumento del consumo diario de frutas y verduras resulta importante, al igual que realizar diariamente 1 hora de una actividad física moderada. El cumplimiento a menudo es un problema entre los niños y sus padres, pero los pequeños pasos graduales tienen más posibilidades de éxito que las estrategias agresivas para perder peso. Es muy importante que las personas al cuidado del niño participen en el proceso. Los niveles de triglicéridos plasmáticos suelen responder de modo considerable a la restricción dietética, en especial a la reducción en la cantidad de bebidas edulcoradas consumidas. Los niveles de colesterol plasmático pueden reducirse un 10-15%, pero si los niveles de C-LDL siguen siendo >160 mg/dl se debe considerar iniciar tratamiento farmacológico.

Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipoproteinemia de tipo III)

La disbetalipoproteinemia familiar (DBLF) está producida por mutaciones en el gen de la apoE, que, cuando se asocia a influencias ambientales (p. ej., dietas hipercalóricas, con alto contenido en grasas, o a una ingesta de alcohol elevada) resulta en un tipo de hiperlipidemia mixto. Los pacientes suelen presentar elevaciones de grado parecido del colesterol y los triglicéridos. El C-LDL suele encontrarse normal, a diferencia de otros cuadros con hipertrigliceridemia asociados con niveles reducidos de HDL. Esta rara enfermedad afecta aproximadamente a 1/10.000 personas. La apoE media la eliminación de los quilomicrones y las VLDL residuales de la circulación al unirse a los receptores de la superficie hepática. El gen polimórfico *APOE* se expresa en 3 isoformas: *apoE3*, *apoE2* y *apoE4*. *E4* es el alelo «normal» presente en la mayoría de la población. La isoforma *apoE2* posee una menor afinidad por el receptor LDL y su frecuencia es de alrededor de un 7%. Aproximadamente el 1% de la población es homocigota para *apoE2/E2*, la mutación más frecuente asociada con la DBLF, pero solo una minoría expresa la enfermedad. La expresión requiere enfermedades precipitantes, como diabetes, obesidad, nefropatías o hipotiroidismo. Los pacientes homocigotos para *apoE4/E4* corren más riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer de inicio tardío y demencia secundaria a traumatismos céfálicos relacionados con deportes.

La mayoría de los pacientes con DBLF presentan en la vida adulta xantomas característicos. Los xantomas tuberoeruptivos parecen racimos de uvas pequeñas sobre las rodillas, las nalgas y los codos. También es típico observar una importante descoloración amarillenta de los pliegues de las manos (xantomas palmares). La aterosclerosis, que a menudo se presenta como vasculopatía periférica, suele manifestarse en la cuarta o quinta década. Los niños pueden presentar una erupción menos característica, que suele ocurrir tras una enfermedad precipitante.

El diagnóstico de DBLF se establece mediante electroforesis de lipoproteínas, que muestra una banda beta ancha que contiene lipoproteínas residuales. La medición directa de las VLDL mediante ultracentrifugación puede realizarse en laboratorios especializados en lípidos. Una relación VLDL/triglicéridos totales >0,3 apoya el diagnóstico. Puede efectuarse el tipado del gen *APOE* para evaluar la homocigosis *apoE2*, lo que confirma el diagnóstico en presencia de los hallazgos físicos característicos. Un resultado negativo no descarta necesariamente la enfermedad, ya que otras mutaciones del gen *APOE* pueden producir manifestaciones incluso más graves.

El tratamiento farmacológico de la DBLF es necesario para reducir la probabilidad de padecer aterosclerosis sintomática en los adultos. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el ácido nicotínico y los fibratos resultan eficaces. La DBLF responde bien a las restricciones dietéticas recomendadas.

Hipertrigliceridemias

Las enfermedades familiares de las lipoproteínas ricas en triglicéridos comprenden variantes tanto frecuentes como raras del sistema de **clasificación de Frederickson**. Entre estas enfermedades se encuentran la quilomicronemia familiar (tipo I), la hipertrigliceridemia familiar (tipo IV) y la más grave hipertrigliceridemia y quilomicronemia combinada (tipo V). El déficit de lipasa hepática también produce una hiperlipidemia similar.

Quilomicronemia familiar (hiperlipidemia de tipo I)

Este raro defecto de un único gen, al igual que la HF, se debe a mutaciones que afectan a la eliminación de lipoproteínas apoB. El déficit o la ausencia de LPL o su cofactor apoC-II, que facilita la lipólisis por la LPL, produce una elevación importante de los quilomicrones plasmáticos ricos en triglicéridos. Los niveles de colesterol HDL se encuentran disminuidos. Como la eliminación de estas partículas se encuentra muy reducida, el plasma presenta un aspecto turbio incluso después de períodos de ayuno prolongado (fig. 104.13). La quilomicronemia debida al déficit de LPL se asocia con una elevación leve de los triglicéridos, lo que no ocurre cuando



Fig. 104.13 Plasma con aspecto lechoso de un paciente con dolor abdominal agudo. (De Durrington P: Dyslipidaemia, Lancet 362:717-731, 2003.)

la causa es el déficit o la ausencia de apoC-II. Ambas son enfermedades autosómicas recesivas y su frecuencia es de aproximadamente 1/1.000.000. La enfermedad suele manifestarse en la infancia con pancreatitis aguda. Pueden aparecer xantomas eruptivos en los brazos, las rodillas y las nalgas y puede cursar con hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se establece midiendo la actividad lipolítica de triglicéridos. El **tratamiento** de la quilomicronemia consiste en la restricción total de la grasa de la dieta y en la administración de suplementos de vitaminas liposolubles. Los triglicéridos de cadena media que son absorbidos por el sistema venoso portal pueden aumentar la ingesta de grasa total, y la administración de aceites de pescado puede resultar beneficiosa.

Hipertrigliceridemia familiar (hiperlipidemia de tipo IV)

La hipertrigliceridemia familiar (HTGF) es una enfermedad autosómica dominante de etiología desconocida que se presenta en aproximadamente 1/500 personas. Se caracteriza por una elevación de los triglicéridos plasmáticos superior al percentil 90 (250-1.000 mg/dl). A menudo se acompaña de una ligera elevación del colesterol plasmático y una disminución de las HDL. La HTGF no suele manifestarse hasta la edad adulta, aunque se expresa en alrededor del 20% de los niños afectados. A diferencia de la HLCF, se cree que la HTGF no es muy aterogénica. Lo más probable es que esté causada por un catabolismo defectuoso de las VLDL o, menos a menudo, por la producción excesiva de este tipo de lipoproteínas.

Para establecer el diagnóstico se debe contar con al menos un familiar de primer grado afectado de hipertrigliceridemia. La HTGF debe distinguirse de la HLCF y de la DBLF, ya que requieren un tratamiento más energético para evitar la enfermedad coronaria o la vasculopatía periférica. La diferenciación suele ser posible por la clínica, ya que la HTGF se acompaña de niveles de C-LDL más bajos, pero la medición de unos niveles normales de apoB puede resultar útil en las situaciones ambiguas.

En ocasiones puede observarse una hipertrigliceridemia más grave caracterizada por niveles elevados de quilomicrones y de partículas VLDL (**tipo V** de Frederickson). La concentración de triglicéridos a menudo es > 1.000 mg/dl. La enfermedad no suele encontrarse en los niños. A diferencia de la quilomicronemia (**tipo I** de Frederickson), no existe déficit de apoC-II o LPL. A diferencia de los pacientes con hipertrigliceridemia de **tipo IV**, estos pacientes a menudo desarrollan xantomas eruptivos en

Tabla 104.10 Causas secundarias de hiperlipidemia

HIPERCOLESTEROLEMIA

Hipotiroidismo
Síndrome nefrótico
Colestasis
Anorexia nerviosa
Fármacos: progesterona, tiazidas, carbamazepina, ciclosporina

HIPERTRIGLICERIDEMIA

Obesidad
Diabetes tipo 2
Alcohol
Insuficiencia renal
Sepsis
Estrés
Síndrome de Cushing
Embarazo
Hepatitis
SIDA, inhibidores de proteasas
Fármacos: esteroides anabolizantes, β -bloqueantes, estrógenos, tiazidas

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD DISMINUIDAS

Tabaquismo
Obesidad
Diabetes tipo 2
Malnutrición
Fármacos: β -bloqueantes, esteroides anabolizantes

la edad adulta. La primera manifestación de la enfermedad puede ser una pancreatitis aguda. Al igual que ocurre con otras hipertrigliceridemias, la ingesta excesiva de alcohol y el tratamiento estrogénico pueden agravar la enfermedad.

Las causas secundarias de *hipertrigliceridemia transitoria* deben descartarse antes de establecer el diagnóstico de HTGF. La hipertrigliceridemia puede empeorar con dietas ricas en azúcares e hidratos de carbono simples, por una ingesta excesiva de alcohol y por tratamientos estrogénicos. En los adultos y en los adolescentes se debe descartar un consumo excesivo de bebidas gaseosas y edulcoradas, ya que es frecuente encontrar a personas que toman diariamente bebidas extragrandes o muchas latas de refresco. Cuando cesa esta práctica, muchas veces se observa una espectacular reducción de los niveles de triglicéridos, así como una pérdida de peso entre los que padecían obesidad. Los niveles de C-HDL tienden a aumentar a medida que el IMC se estabiliza.

Entre las enfermedades pediátricas asociadas con hiperlipidemia se encuentran el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la atresia biliar, las enfermedades por depósito de glucógeno, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Tay-Sachs, el lupus eritematoso diseminado, la hepatitis y la anorexia nerviosa (tabla 104.10). Ciertos fármacos empeoran la hiperlipidemia, como la isotretinoína, los diuréticos tiazídicos, los antipsicóticos de segunda generación, los anticonceptivos orales, los corticoides, los β -bloqueantes, los inmunosupresores y los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de la infección por VIH.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia infantil raramente requiere medicación, a no ser que persistan niveles > 1.000 mg/dl aun después de reducir las grasas, los azúcares y los hidratos de carbono de la dieta y realizar mayor actividad física. En estos pacientes, el objetivo es evitar los episodios de pancreatitis. La utilización de fibratos (ácido fenofílico) y niacina, habitual en los adultos con hipertrigliceridemia, no se recomienda en los niños. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa muestran una eficacia variable para reducir los niveles de triglicéridos, y existe bastante más experiencia que documenta la seguridad y la eficacia de este tipo de fármacos hipolipemiantes en los niños. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado en adultos el uso de aceites de pescado con y sin receta médica como tratamiento complementario de la dieta en el tratamiento de las hipertrigliceridemias graves.

Déficit de lipasa hepática

El déficit de lipasa hepática es una enfermedad autosómica recesiva muy poco frecuente que produce una elevación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. La lipasa hepática hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos en VLDL residuales e IDL, lo que evita su conversión en LDL. Las concentraciones de C-HDL suelen estar elevadas en vez de reducidas, lo que sugiere el diagnóstico. La confirmación de laboratorio se establece midiendo la actividad de la lipasa hepática en plasma heparinizado.

Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad

Hipoalfalipoproteinemia primaria

La disminución aislada del C-HDL es una enfermedad familiar que a menudo sigue un patrón que sugiere una herencia autosómica dominante, pero puede presentarse sin que existan antecedentes familiares. Es la enfermedad más frecuente del metabolismo de las HDL. Se define como una concentración de C-HDL inferior al percentil 10 según sexo y edad, con cifras plasmáticas normales de C-LDL y triglicéridos. La relación entre esta enfermedad y el desarrollo más rápido de aterosclerosis es incierta. La hipoalfalipoproteinemia primaria parece relacionarse con la reducción de la síntesis de apoA-I y el aumento del catabolismo de las HDL. Se deben descartar causas secundarias de reducción del C-HDL, como el síndrome metabólico, y enfermedades raras como el déficit de LCAT y la enfermedad de Tangier.

Hiperalfalipoproteinemia familiar

Se trata de una enfermedad rara que confiere una reducción del riesgo para CC a los miembros de la familia. La concentración plasmática de C-HDL supera los 80 mg/dl.

Déficit familiar de apolipoproteína A-I

Las mutaciones del gen *apoA-I* pueden resultar en la ausencia completa de HDL plasmática. Las HDL nacientes se producen en el hígado y en el intestino delgado. El colesterol libre de las células periféricas es esterificado por la LCAT, lo que permite la formación de partículas de HDL maduras. La apoA-I es necesaria para la función enzimática normal de la LCAT. El acúmulo resultante de colesterol libre en la circulación da lugar con el tiempo a la formación de opacidades corneales, xantomas planos y aterosclerosis prematura. Algunos pacientes, sin embargo, pueden presentar mutaciones de *apoA-I* que resultan en un catabolismo muy rápido de las proteínas, no asociado con aterogénesis, a pesar de presentar niveles de C-HDL de 15-30 mg/dl.

Enfermedad de Tangier

Se trata de una enfermedad autosómica codominante asociada con niveles de C-HDL <5 mg/dl. Está producida por mutaciones de la ABCA1, una proteína que facilita la unión del colesterol celular a apoA-I. El resultado es la acumulación de colesterol libre en el sistema reticulendoendotelial, que produce hepatosplenomegalia y unas amígdalas hipertróficas y anaranjadas características. La neuropatía periférica intermitente puede producirse por el acúmulo de colesterol en las células de Schwann. El diagnóstico debe sospecharse en los niños con amígdalas hipertróficas de color anaranjado y niveles de C-HDL extremadamente reducidos.

Déficit familiar de lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT)

Las mutaciones que afectan a la LCAT interfieren en la esterificación del colesterol, lo que impide la formación de partículas HDL maduras. Este trastorno se asocia con el catabolismo rápido de apoA-I. El colesterol libre circulante en plasma se encuentra muy elevado, lo que se traduce en la formación de opacidades corneales y unos niveles de C-HDL <10 mg/dl. El déficit parcial de LCAT se conoce como enfermedad «con ojo de pez». El déficit completo cursa con anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva al inicio de la vida adulta. Se cree que esta rara enfermedad no produce aterosclerosis prematura. La confirmación mediante pruebas de laboratorio se basa en la demostración de la disminución de la esterificación plasmática de colesterol.

Déficit de proteína transportadora de ésteres de colesterol

Las mutaciones que afectan al gen *CETP* se localizan en el cromosoma 16y21. La proteína transportadora de ésteres de colesterol (*CETP*) facilita la transferencia de lipoproteínas entre las HDL maduras y las VLDL y los quilomicrones, regulando de ese modo la cantidad de colesterol que va a transportarse al hígado para ser excretado con la bilis. Alrededor de la mitad de las partículas de HDL maduras son eliminadas de la circulación por los receptores de HDL presentes en la superficie hepática. La otra mitad de los ésteres de colesterol del núcleo de las HDL se intercambia con triglicéridos en el núcleo de las lipoproteínas apoB (VLDL, IDL, LDL) para su transporte al hígado. El déficit homocigoto de *CETP* se ha observado en grupos de poblaciones japonesas con niveles de C-HDL muy elevados (>150 mg/dl).

Trastornos asociados a concentraciones bajas de colesterol

Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas que contienen apoB y del colesterol intracelular se asocian con hipocolesterolemia.

Abetalipoproteinemia

Esta enfermedad autosómica recesiva infrecuente está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína microsómica de transporte de triglicéridos, necesaria para el transporte de lípidos a los quilomicrones nacientes en el intestino delgado y a las VLDL en el hígado. El resultado es la ausencia de quilomicrones, VLDL, LDL y apoB, y niveles muy bajos de colesterol y triglicéridos plasmáticos. La malabsorción de grasa, la diarrea y las alteraciones del crecimiento se presentan al inicio de la edad infantil. La degeneración espina cerebelosa, secundaria al déficit de vitamina E, se manifiesta con pérdida de los reflejos tendinosos profundos que progresa a ataxia y espasticidad de las extremidades inferiores en la vida adulta. Los pacientes con abetalipoproteinemia también presentan una retinopatía pigmentaria progresiva asociada con una reducción de la visión nocturna y de la visión de colores, que con el tiempo progresan a ceguera. Los síntomas neurológicos y la retinopatía pueden confundirse con la **ataxia de Friedreich**. La diferenciación entre estas entidades se realiza por la presencia de malabsorción y acantocitosis en las extensiones de sangre periférica de los pacientes con abetalipoproteinemia. Muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad son el resultado de la malabsorción de las vitaminas liposolubles, como las vitaminas E, A y K. *El tratamiento precoz con suplementos vitamínicos, en especial de vitamina E, puede enlentecer el desarrollo de secuelas neurológicas.* La vitamina E es transportada normalmente desde el intestino delgado hacia el hígado a través de los quilomicrones, donde depende de la vía endógena de las VLDL para ser repartida a la circulación y a los tejidos periféricos. Los padres de los niños con abetalipoproteinemia poseen niveles plasmáticos normales de apoB y lípidos.

Hipobetalipoproteinemia familiar

La hipobetalipoproteinemia familiar homocigota cursa con síntomas muy parecidos a los de la abetalipoproteinemia, pero el patrón hereditario es autosómico codominante. La enfermedad está producida por mutaciones en el gen que codifica la síntesis de apoB-100. Se distingue de la abetalipoproteinemia en que los padres heterocigotos de los probandos poseen concentraciones plasmáticas de C-LDL y apoB inferiores a la mitad de los valores normales. Los pacientes heterocigotos no presentan síntomas ni secuelas.

La incapacidad selectiva de secretar apoB-48 del intestino delgado produce un trastorno similar a la abetalipoproteinemia o a la hipobetalipoproteinemia homocigota. En este trastorno, que en ocasiones se denomina **enfermedad de Anderson**, la deficiente absorción de quilomicrones produce esteatorrea y déficit de vitaminas liposolubles. La concentración plasmática de apoB-100 se encuentra en valores normales en esta enfermedad, gracias a la secreción hepática normal.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Los pacientes con síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) a menudo presentan anomalías congénitas múltiples y retraso del desarrollo causado por la disminución de la concentración de colesterol y de precursores acumulados (tablas 104.11 y 104.12) (v. cap. 606.2). El análisis genealógico familiar revela un patrón hereditario autosómico recesivo. Las mutaciones del gen *DHCR7* (7-deshidrocolesterol-Δ7 reductasa) producen un déficit de la enzima microsomal *DHCR7*, que es necesaria para completar el último paso de la síntesis del colesterol. Se desconoce por qué los defectos en la síntesis del colesterol producen malformaciones congénitas, pero, como el colesterol es un componente fundamental de la mielina y un colaborador para la transducción de la señal en el sistema nervioso en desarrollo, el desarrollo neurológico se encuentra gravemente alterado. La incidencia del SSLO se estima en 1/20.000-60.000 nacimientos en la población blanca, con cifras algo más elevadas en hispanos y más reducidas en los pacientes de ascendencia africana.

Pueden producirse abortos espontáneos de los fetos con SSLO. Los pacientes con SSLO de **tipo II** a menudo fallecen al final del periodo neonatal. La supervivencia es poco probable cuando la concentración de colesterol plasmático es <20 mg/dl. Las mediciones de laboratorio deben realizarse mediante cromatografía de gases, ya que las técnicas estándar para el análisis de las lipoproteínas miden los precursores del colesterol, lo que puede arrojar un resultado falso positivo. Los casos más leves pueden no manifestarse hasta la infancia tardía. Las características fenotípicas varían desde la microcefalia, las malformaciones cardíacas y cerebrales y los fallos multiorgánicos hasta las manifestaciones dismórficas más sutiles y el retraso leve del desarrollo. El **tratamiento** consiste en los suplementos de colesterol (yema de huevo) y los

Tabla 104.11

Principales características clínicas del síndrome de Smith-Lemli-Opitz: anomalías frecuentes (>50% de los pacientes)

CRANEOFACIALES

- Microcefalia
- Blefaroptosis
- Anteversión de las narinas
- Retromicrognatia
- Implantación baja y rotación posterior de los pabellones auriculares
- Hendidura palatina en la línea media
- Crestas alveolomaxilares amplias
- Cataratas (<50%)

ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS

- Sindactilia de los dedos de los pies II/III
- Polidactilia postaxial (<50%)
- Deformidad en equinovaro (<50%)

ANOMALÍAS GENITALES

- Hipospadias
- Criotorquidia
- Ambigüedad sexual (<50%)

DESARROLLO

- Retraso del crecimiento prenatal y posnatal
- Problemas de alimentación
- Deterioro mental
- Trastornos del comportamiento

De Haas D, Kelley RI, Hoffmann GF: Inherited disorders of cholesterol biosynthesis, *Neuropediatrics* 32:113-122, 2001.

Tabla 104.12

Malformaciones características de los órganos internos en pacientes con afectación grave por síndrome de Smith-Lemli-Opitz

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Hipoplásia del lóbulo frontal
- Dilatación de los ventrículos
- Agenesia del cuerpo calloso
- Hipoplásia cerebelosa
- Holoprosencfalía

CARDIOVASCULARES

- Canal auriculoventricular
- Comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*
- Conducto arterioso permeable
- Comunicación interventricular membranosa

APARATO URINARIO

- Hipoplásia o aplasia renal
- Quistes renales corticales
- Hidronefrosis
- Duplicación ureteral

GASTROINTESTINALES

- Enfermedad de Hirschsprung
- Estenosis pilórica
- Dismotilidad refractaria
- Hepatopatía colestásica y no colestásica progresiva

PULMONARES

- Hipoplásia pulmonar
- Lobulación anormal

ENDOCRINAS

- Insuficiencia suprarrenal

De Haas D, Kelley RI, Hoffmann GF: Inherited disorders of cholesterol biosynthesis, *Neuropediatrics* 32:113-122, 2001.

inhibidores de la HMG-CoA reductasa para evitar la síntesis de precursores tóxicos proximales al bloqueo enzimático.

Trastornos del metabolismo intracelular del colesterol**Xantomatosis cerebrotendinosa**

Esta enfermedad autosómica recesiva se presenta clínicamente al final de la adolescencia con xantomas tendinosos, cataratas y neurodegeneración progresiva. Está producida por la acumulación tisular de ácidos biliares intermedios que son derivados hacia colestanol debido a mutaciones en el gen de la esterol 27-hidroxilasa. Esta enzima es necesaria para la síntesis mitocondrial normal de ácidos biliares en el hígado. El tratamiento precoz con ácido quenodesoxicólico reduce los niveles de colesterol y evita el desarrollo de síntomas.

Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol y enfermedad de Wolman

Estas enfermedades autosómicas recesivas se deben a la ausencia de lipasa ácida lisosómica. Una vez que el colesterol LDL es incorporado al interior celular mediante endocitosis, se transfiere a los lisosomas, donde es hidrolizado por la lipasa lisosómica. La falta de hidrólisis por la ausencia total de la enzima produce la acumulación intracelular de ésteres de colesterol. La hepatosplenomegalia, la esteatorrea y el retraso del crecimiento aparecen al inicio de la infancia, y la muerte suele tener lugar al año de vida. En la enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, una variante menos grave de la enfermedad de Wolman, existe actividad baja, pero detectable, de la lipasa ácida (v. cap. 104.4).

Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C

Este trastorno del transporte intracelular de colesterol se caracteriza por el acúmulo de colesterol y esfingomielina en el SNC y el sistema reticulointersticial. La muerte debida a esta enfermedad neurológica autosómica recesiva suele tener lugar en la adolescencia (v. cap. 104.4).

Patrones de lipoproteínas en niños y adolescentes

En la tabla 104.9, adaptada principalmente de los Lipid Research Clinics Population Studies, se expone la distribución de las concentraciones de lipoproteínas en los jóvenes estadounidenses de varias edades. La concentración plasmática de colesterol total aumenta rápidamente desde los 68 mg/dl al nacer hasta una concentración prácticamente del doble al finalizar el periodo neonatal. Hasta llegar a la pubertad tiene lugar una elevación muy gradual de la concentración de colesterol total, hasta alcanzar una concentración media de 160 mg/dl. Durante la pubertad, la concentración de colesterol total disminuye. En los varones, este descenso se debe a una pequeña reducción del C-HDL, y en las mujeres es secundario a la ligera disminución del C-LDL. Los niveles plasmáticos de colesterol pueden analizarse razonablemente bien a medida que crece el paciente.

La elevación de los niveles de colesterol tiende a agruparse en familias, lo que refleja las influencias genéticas y ambientales.

Entre los niños y los adolescentes se considera aceptable una concentración de colesterol total <170 mg/dl, límitrofe de 170-199 mg/dl y elevada si es >200 mg/dl. La concentración de C-LDL se considera normal para valores <110 mg/dl, límitrofe de 110-129 mg/dl y elevada si es >130 mg/dl. Los niveles de C-HDL deben ser >40 mg/dl.

Cribado del colesterol plasmático

En 2011, la AAP comenzó recomendando un abordaje universal para el cribado del colesterol en todos los niños. Recomendaron obtener un perfil lipídico en todos los niños entre los 9 y los 11 años de vida y posteriormente otro entre los 17 y los 21 años, ya que la concentración de colesterol puede variar después de la pubertad. Sin embargo, si un niño hubiese cumplido los criterios selectivos de las recomendaciones anteriores basadas en el riesgo (arteriopatía coronaria prematura en uno de los progenitores o de los abuelos, progenitor con una concentración de colesterol >240 mg/dl), el cribado se habría realizado tan pronto como a los 2 años de vida. Los datos también indican que la obtención de un perfil lipídico sin ayunas puede ser igual de útil para detectar dislipidemias genéticas graves como un perfil lipídico en ayunas y, por tanto, esto se puede emplear como la primera prueba de cribado en los niños. Los perfiles lipídicos en ayunas también pueden emplearse dependiendo de las preferencias de los padres, los niños o los médicos, en especial si se sospecha hipertrigliceridemia, ya que los triglicéridos se ven más afectados por el ayuno. Los perfiles lipídicos anómalos deben repetirse, y especialmente cuando preocupan los triglicéridos, el segundo perfil debe obtenerse a las dos semanas o más y en ayunas. No se instaurará

un tratamiento diferente a la modificación del estilo de vida basándose en una sola determinación del perfil lipídico.

Valoración del riesgo y tratamiento de la hiperlipidemia

El NCEP recomienda un abordaje basado en la población para adoptar un estilo de vida saludable aplicable a todos los niños y un abordaje individualizado dirigido a los niños con factores de riesgo elevado (fig. 104.14). La AAP hace hincapié en el mantenimiento de un estilo de vida saludable más que en la disminución intensiva del peso.

Todos los niños con dislipidemias deben clasificarse en función de la presencia de factores de riesgo alto o moderado para determinar el tratamiento definitivo. Los **factores de riesgo alto** son los siguientes: hipertensión que precise tratamiento farmacológico (presión arterial \geq percentil 99 + 5 mmHg), tabaquismo en la actualidad, IMC \geq percentil 97, presencia de diabetes tipo 1 o tipo 2, nefropatía crónica, trasplante cardíaco ortotópico

y/o enfermedad de Kawasaki con aneurismas presentes. Entre los **factores de riesgo moderado** se encuentran los siguientes: hipertensión arterial que no precise tratamiento farmacológico, IMC \geq percentil 95 pero \leq percentil 97, C-HDL <40 mg/dl, enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios en remisión, enfermedad inflamatoria crónica, infección por VIH y/o presencia de síndrome nefrótico.

El tratamiento inicial de la dislipidemia en un niño siempre comienza con modificaciones del estilo de vida durante un periodo de 6 meses, concretamente cambios en la dieta y en los patrones de actividad física. El sobrepeso supone un riesgo especial de ECV debido a la estrecha asociación con el síndrome de resistencia a la insulina (síndrome metabólico). Aunque no existe una definición estandarizada del síndrome metabólico en la juventud, es probable que la mitad de los niños con obesidad grave sufren resistencia a la insulina. Los datos del proyecto CARDIAC revelaron que el 49% de los niños de quinto grado con exantema hiperpigmentado de acantosis *nigricans* presentaban 3 o más factores del sín-

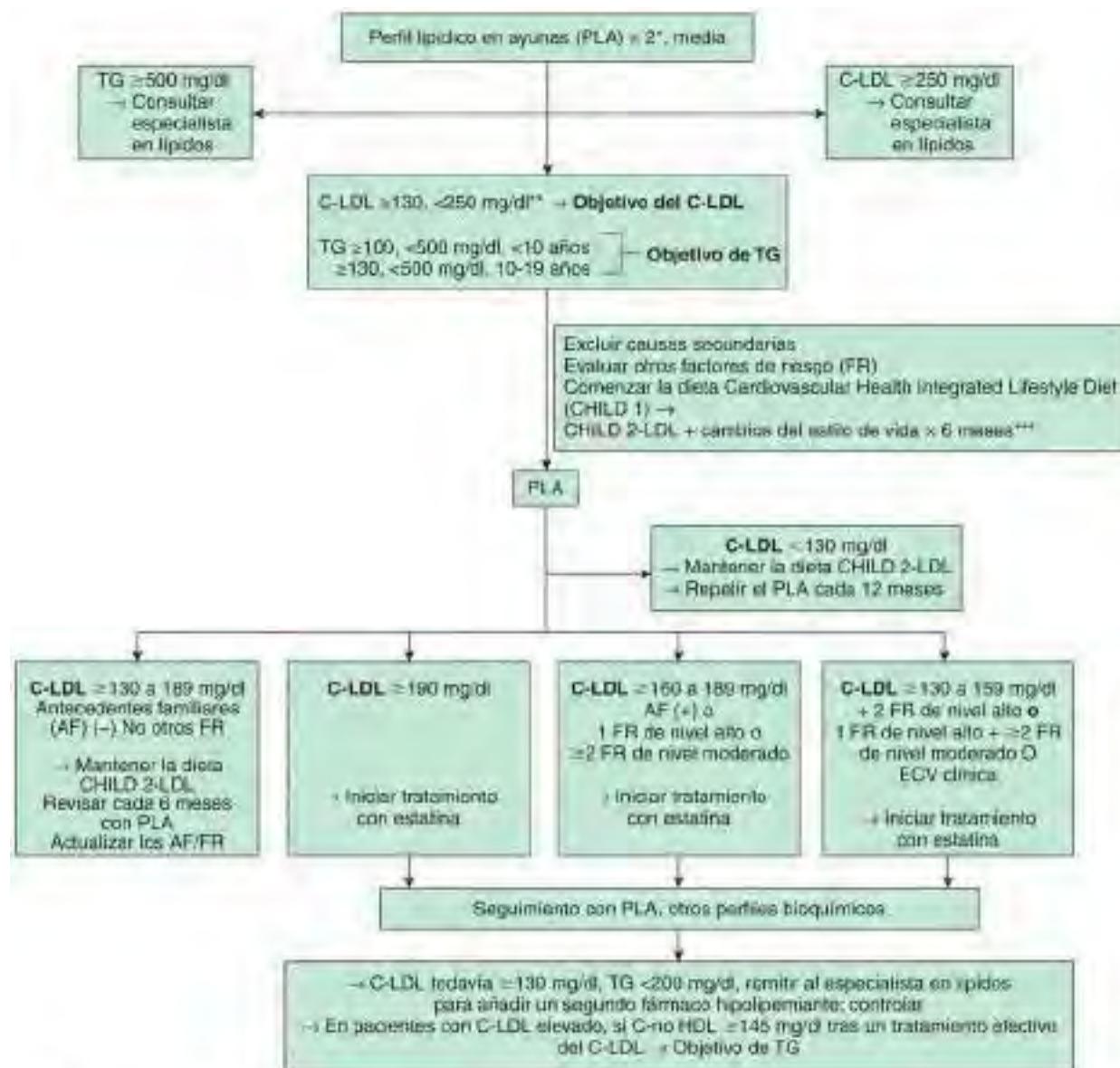


Fig. 104.14 Algoritmo para el tratamiento de la dislipidemia: objetivo del C-LDL (colesterol de lipoproteína de baja densidad). Nota: los valores están en mg/dl. Para la conversión a unidades del SI, dividir los resultados por el colesterol total (CT), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y el colesterol no HDL por 38,6; para los triglicéridos (TG), dividir por 88,6. (Del US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. NIH Publication No. 12-7486A, Oct 2012, Fig 9-1.)

Tabla 104.13

Fármacos empleados en el tratamiento de la hiperlipidemia

| FÁRMACO | MECANISMO DE ACCIÓN | INDICACIÓN | DOSIS INICIAL |
|---|--|---|----------------------------------|
| Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) | ↓ síntesis de colesterol y VLDL ↑ receptores hepáticos de LDL | Elevación de las LDL | 5-80 mg/24 h, antes de acostarse |
| Secuestradores de ácidos biliares: Colestiramina Colestipol | ↑ bilis y excreción | Elevación de las LDL | 4-32 g/día 5-40 g/día |
| Ácido nicotínico | ↓ síntesis hepática de VLDL | Elevación de las LDL Elevación de los TG | 100-2.000 mg/8 h |
| Derivados del ácido fíbrico: Gemfibrozilo | ↑ LPL ↓ VLDL | Elevación de los TG | 600 mg/12 h |
| Aceites de pescado | ↓ producción de VLDL | Elevación de los TG | 3-10 g/día |
| Inhibidores de la absorción de colesterol: Ezetimiba | ↓ absorción intestinal de colesterol | Elevación de las LDL | 10 mg/día |

LDL, lipoproteína de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; TG, triglicérido; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

drome de resistencia a la insulina cuando se empleaba la definición usada clásicamente en los adultos, que incluye signos de resistencia a la insulina, hipertensión arterial, C-HDL <40 mg/dl y triglicéridos >150 mg/dl, además de obesidad.

La dieta Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet-1 (**CHILD-1**) es el primer nivel de cambio dietético recomendado para todos los niños con dislipidemia. La dieta CHILD-1 está diseñada especialmente para niños con factores de riesgo de cardiopatía coronaria y se centra en limitar el colesterol de la dieta a no más de 300 mg/día, limitar el consumo de bebidas azucaradas, consumir leche desnatada o semidesnatada, evitar alimentos con alto contenido en grasa de tipo *trans*, limitar el consumo de alimentos con alto contenido en sodio y fomentar el consumo de alimentos ricos en fibra. Las recomendaciones específicas dependen de la edad del niño.

La dieta Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet-2 (**CHILD-2**) se recomienda cuando fracasa la dieta CHILD-1. Aunque es parecida en muchos aspectos a la dieta CHILD-1, la dieta CHILD-2 se centra en un tipo de dislipidemia específico; la dieta **CHILD-2 LDL** se recomienda para niños con elevación de la concentración de LDL y la dieta **CHILD-2 TG** está indicada para niños con elevación de los triglicéridos. Las recomendaciones básicas de consumo de calorías de la dieta CHILD-2 son las siguientes: solo el 25-30% de las calorías deben provenir de las grasas, las grasas saturadas deben suponer ≤7% de las calorías, las grasas monoinsaturadas deben suponer alrededor del 10% de las calorías y se debe consumir menos de 200 mg/día de colesterol. Cuando se recomienda la dieta CHILD-2 LDL, se hace hincapié en el consumo de esteroles vegetales y fibra hidrosoluble. Si se recomienda la dieta CHILD-2 TG, se hace hincapié en aumentar el consumo de ácidos grasos omega-3 y de hidratos de carbono complejos en lugar de simples.

Si se siguen estas recomendaciones dietéticas, se consumen las calorías suficientes para lograr un crecimiento y desarrollo óptimos sin favorecer la obesidad. El cumplimiento por parte del niño o de sus cuidadores supone un desafío. Los niños aprenden los hábitos alimentarios de sus padres. La adopción con éxito de un estilo de vida más saludable es mucho más probable si las comidas y los aperitivos servidos en casa se preparan para toda la familia en vez de para un único hijo. En ocasiones se debe recordar a los abuelos y a otros familiares distintos a los padres que no consentan caprichos a los niños que deben seguir una dieta restringida. Además, el incremento de la obesidad está haciendo que algunos distritos escolares limiten la disponibilidad de bebidas edulcoradas y ofrezcan en sus cafeterías ofertas más nutritivas.

Los cambios en los hábitos de actividad física también son una parte importante de la modificación inicial del estilo de vida. La National Association for Sport and Physical Education (NASPE) recomienda que los niños realicen al menos 60 minutos de actividad física apropiada para su edad durante la mayoría de los días de la semana. Se desaconsejan los períodos de inactividad prolongada (de 2 horas o más) durante el día, como, por ejemplo, ver televisión u otras actividades con pantallas durante más de 2 horas.

Tratamiento farmacológico.

Véanse las tablas 104.13 y 104.14.

El tratamiento farmacológico con fármacos que reducen el colesterol sigue siendo el pilar del tratamiento de los niños que no responden a un periodo de 6 meses de cambio riguroso del estilo de vida. Se debe considerar el tra-

Tabla 104.14

Efectos adversos de los fármacos hipolipidemiantes

ESTATINAS

Mialgia, miositis, elevaciones de transaminasas, disfunción hepática, aumento del riesgo de diabetes mellitus
Raros: rabdomiolisis, ictus hemorrágico

EZETIMIBA

Diarrea, artralgia, rabdomiolisis, hepatitis, pancreatitis, trombocitopenia

INHIBIDORES DE LA PCSK9

Nasofaringitis, infecciones de vías respiratorias altas, gripe, lumbalgia, reacciones en el punto de inyección, exantema, reacciones alérgicas cutáneas, efectos cognitivos, anticuerpos antifármacos

SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

Estreñimiento, pirosis, náuseas, eructos, distensión abdominal
Los efectos adversos son más frecuentes con colestipol y colestiramina y pueden disminuir con el paso del tiempo.

DERIVADOS DEL ÁCIDO FÍBRICO

Trastornos gastrointestinales (GI), coletitis, hepatitis, miositis

NIACINA

Rubefacción cutánea, trastornos GI, visión borrosa, cansancio, intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, toxicidad hepática, exacerbación de úlceras pépticas
Los efectos adversos, en especial la rubefacción, aparecen con más frecuencia con productos de liberación inmediata.
Raros: sequedad de ojos, hiperpigmentación

ACEITE DE PESCADO

Eructos, dispepsia, regusto desagradable

De *The Medical Letter: Lipid-lowering drugs*, Med Lett 58:133-140, 2016 (Table 2, p 136).

tamiento farmacológico cuando se cumpla una de las siguientes condiciones (v. también fig. 104.14):

- ◆ La concentración de colesterol LDL es >190 mg/dl.
- ◆ La concentración de colesterol LDL es >160 mg/dl y existe 1 factor de riesgo elevado y/o al menos 2 factores de riesgo moderado.
- ◆ La concentración de LDL colesterol es >130 mg/dl y existen al menos 2 factores de riesgo elevado o 1 factor de riesgo elevado y al menos 2 factores de riesgo moderado o signos de arteriopatía coronaria (APC).

Los **inhibidores de la HMG-CoA reductasa**, conocidos también como «estatinas», son muy eficaces para reducir la concentración de colesterol LDL y reducir la inflamación de la placa, y disminuyen, por tanto, la probabilidad de sufrir un episodio coronario agudo en un adulto con factores de riesgo

a las pocas semanas de iniciar la medicación. En conjunto, su mecanismo de acción es el bloqueo de la biosíntesis intrahepática de colesterol, lo que estimula la producción de más receptores de LDL en la superficie celular y facilita la captación de C-LDL del torrente sanguíneo. El Adult Treatment Panel del NCEP aconseja reducir de modo agresivo las LDL hasta valores inferiores a 70 mg/dl en los pacientes con APC conocida. Esta información es importante porque los niños que cumplen criterios para iniciar medicación reductora del colesterol casi siempre habrán heredado la enfermedad de un parente. No resulta infrecuente que durante el cuidado del niño surja la posibilidad de realizar un cribado y tratamiento en los padres y abuelos. Las estatinas son igual de eficaces en los niños, en los que pueden reducir a la mitad la concentración de C-LDL cuando sea necesario. Se considera que son el tratamiento de primera elección en los niños que cumplen criterios para recibir tratamiento farmacológico. También producen una disminución moderada de los triglicéridos y una elevación desigual del C-HDL. Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta sus efectos secundarios, principalmente la disfunción hepática y más raramente la rabdomiolisis con insuficiencia renal secundaria. Sin embargo, hasta la fecha no existen datos que indiquen que las complicaciones sean más frecuentes en los niños que en los adultos, y las molestias en los músculos esqueléticos no parecen ser un problema importante. Pueden producirse interacciones medicamentosas, por lo que se debe prestar especial atención a los fármacos que toma el niño para evitar la potenciación de los efectos secundarios mencionados anteriormente. Las enzimas hepáticas deben controlarse periódicamente en los niños y se debe medir la creatina fosfocinasa si se presenta dolor o debilidad muscular. El tratamiento debe interrumpirse si las enzimas hepáticas se elevan tres veces respecto a los valores normales. Se ha sugerido una relación entre el uso de estatinas y un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en adultos, pero estos resultados no se han observado en niños. Se ha medido las hormonas sexuales en niños tratados con estatinas y han permanecido invariables. Se debe volver a hacer hincapié en que los niños que presenten elevaciones moderadas del colesterol, como las observadas en la hipercolesterolemia poligénica, no son candidatos por lo general al tratamiento con estatinas, debido a sus efectos secundarios y a la respuesta infantil a las modificaciones en el estilo de vida. Las estatinas deben comenzarse con la dosis eficaz más baja y tardan al menos 8 semanas en alcanzar su efecto máximo. Si no se logra la concentración objetivo de LDL, que en los niños tratados suele establecerse en <130 mg, puede aumentarse la dosis del fármaco vigilando cuidadosamente la aparición de efectos secundarios.

Otras medicaciones reductoras del colesterol, como el ácido nicotínico y los fibratos, son mucho menos empleadas en los niños que los secuestreadores de ácidos biliares y las estatinas. El ácido nicotínico y los fibratos se han utilizado de modo selectivo en niños con hipertrigliceridemia marcada (>500 mg/dl) con riesgo de pancreatitis aguda, aunque la restricción de azúcares (fomentando la eliminación de bebidas edulcoradas y azucaradas) e hidratos de carbono complejos de la dieta suele resultar en una reducción importante de la concentración de triglicéridos. Las directrices actuales recomiendan tratar el C-LDL como la prioridad inicial después de que la concentración de LDL esté en los valores objetivo; posteriormente, está indicado el tratamiento para reducir los triglicéridos si la concentración de estos permanece entre 200 y 499 mg/dl y la de colesterol no HDL es ≥145. El tratamiento con ácidos grasos omega-3, disponibles con y sin receta médica, es seguro y útil para reducir la concentración de triglicéridos al disminuir su síntesis hepática. Las cifras de C-LDL en adultos por encima de 70 mg/dl se asociaron recientemente a una reducción de la placa ateromatosa de la arteria coronaria y a la reversión de la APC. Los conocimientos en este campo siguen en marcha.

La ezetimiba ha demostrado ser útil en la población pediátrica por su eficacia y sus escasos efectos secundarios. La ezetimiba reduce el colesterol LDL plasmático al bloquear la absorción de esterol en los enterocitos. El fármaco se comercializa como tratamiento adyunto a las estatinas cuando los adultos no consiguen reducir suficientemente los niveles de lípidos plasmáticos solamente con estatinas. Existen suficientes publicaciones que documentan la eficacia de esta medicación sin que aparezcan efectos secundarios preocupantes, de modo que el pediatra puede sentirse seguro a la hora de recomendar este fármaco en vez de una estatina en un paciente con hipercolesterolemia moderada o cuando el temor de los padres sobre el uso de una estatina dificulta su uso.

Bibliografía

- Austin MA, Hutter CH, Zimmern RL, et al: Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a huge association review, *Am J Epidemiol* 160:421-429, 2004.
- Bhatnagar D, Soran H, Durrington PN: Hypercholesterolemia and its management, *BMJ* 337:503-508, 2008.
- Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH: Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome, *Pediatrics* 129:557-570, 2012.
- Brunzell JD, Hypertriglyceridemia: *N Engl J Med* 357:1009-1016, 2007.
- Buonuomo PS, Malamisura M, Macchiaiolo M, et al: Eruptive xanthomas in lipoprotein lipase deficiency, *J Pediatr* 187:330, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevalence of abnormal lipid levels among youths—United States, 1999–2006, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:29-33, 2010.
- Chan YM, Merkens LS, Connor WB, et al: Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome, *Pediatr Res* 65:681-685, 2009.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al: Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study, *Lancet* 381:40-46, 2013.
- Daniels SR, Greer FR, et al: Lipid screening and cardiovascular health in childhood, *Pediatrics* 122:198-208, 2008.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report, *Pediatrics* 128:S1-S44, 2011.
- Ford ES, Li C, Zhao G, et al: Concentrations of low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol among children and adolescents in the United States, *Circulation* 119:1108-1115, 2009.
- Gillman MW, Daniels SR: Is universal pediatric lipid screening justified? *JAMA* 307:259-260, 2012.
- Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al: Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management, *Circulation* 109:551-556, 2004.
- Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al: Loss-of-function mutations in *APOC3* and risk of ischemic vascular disease, *N Engl J Med* 371:32-40, 2014.
- Kastelein JJP, Besseling J, Shah S, et al: Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (REALIZE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study, *Lancet* 385:2153-2160, 2015.
- Kavey REW, Mietus-Snyder M: Beyond cholesterol: the atherogenic consequences of combined dyslipidemia, *J Pediatr* 161:977-979, 2012.
- Khera AV, et al: Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia, *J Am Coll Cardiol* 67(22):2578-2589, 2016.
- Klancar G, et al: Universal screening for familial hypercholesterolemia in children, *J Am Coll Cardiol* 66(11):1250-1257, 2015.
- Kumanyika SK, Obarzanek E: Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive practices of healthful eating, physical activity and energy balance. A scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, *Circulation* 118:428-464, 2008.
- Kusters DM, Caceres M, Coll M, et al: Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia, *J Pediatr* 166:1377-1384, 2015.
- Lebenthal Y, Horvath A, Dziechciarz P, et al: Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence-based? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Arch Dis Child* 95:673-680, 2010.
- Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al: Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force, *JAMA* 316(6):645-655, 2016.
- Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, et al: Lipid screening in childhood and adolescence for detection of multifactorial dyslipidemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force, *JAMA* 316(6):634-644, 2016.
- Lufti R, Huang J, Wong HR: Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis, *Pediatrics* 129:e195-e198, 2012.
- Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, et al: Homozygous familial hypercholesterolemia, *Lancet* 379:1330, 2012.
- Magnussen CG, Raitakari OT, Thomson R, et al: Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood, *Circulation* 117:32-42, 2008.
- Manlihot C, Larsson P, Gurofsky R, et al: Spectrum and management of hypertriglyceridemia among children in clinical practice, *Pediatrics* 123:458-465, 2009.
- Marks D, et al: A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis* 168(1):1-14, 2003.
- McCrindle BW, Gidding SS: What should be the screening strategy for familial hypercholesterolemia? *N Engl J Med* 375(17):1685-1686, 2016.
- The Medical Letter: Lipid-lowering drugs, *Med Lett Drugs Ther* 58:133-140, 2016.
- The Medical Letter: Fenofibrate acid (Trilipix), *Med Lett Drugs Ther* 51:33-34, 2009.
- The Medical Letter: Icosapent ethyl (Vascepa) for severe hypertriglyceridemia, *Med Lett Drugs Ther* 55:33-34, 2013.
- The Medical Letter: Drugs for hypertriglyceridemia, *Med Lett Drugs Ther* 55:17-20, 2013.
- The Medical Letter: Two new drugs for homozygous familial hypercholesterolemia, *Med Lett Drugs Ther* 55:25-26, 2013.
- Merkens LS, Connor WE, Linck LM, et al: Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith-Lemli-Opitz syndrome, *Pediatr Res* 56:726-732, 2004.
- Othman RA, Myrie SB, Mymin D, et al: Ezetimibe reduces plant sterol accumulation and favorably increases platelet count in sitosterolemia, *J Pediatr* 166:125-131, 2015.

- Psaty BM, Rivara FP: Universal screening and drug treatment of dyslipidemia in children and adolescents, *JAMA* 307:257-258, 2012.
- Raal FJ: Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolemia, *Lancet* 381:7-8, 2013.
- Raitakari OT: Arterial abnormalities in children with familial hypercholesterolemia, *Lancet* 363:342-343, 2004.
- Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al: Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia, *N Engl J Med* 367:1891-1900, 2012.
- Silverstein J, Haller M: Coronary artery disease in youth: present markers, future hope? *J Pediatr* 157(4):523-524, 2010.
- Stein EA, Raal FJ: Polygenic familial hypercholesterolemia: does it matter? *Lancet* 381:1255-1258, 2013.
- Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM: Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study, *Pediatrics* 128(3): 463-470, 2011.
- The SEARCH Collaborative Group: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study, *N Engl J Med* 359:789-799, 2008.
- The TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute: Loss-of-function mutations in APOC3 triglycerides, and coronary disease, *N Engl J Med* 371:22-30, 2014.
- Urbina EM, de Ferranti SD: Lipid screening in children and adolescents, *JAMA* 316(6):589-591, 2016.
- US Preventive Services Task Force: Screening for lipid disorders in children and adolescents, *JAMA* 316(6):625-632, 2016.
- Vinci S, et al: Cholesterol testing among children and adolescents during health visits, *JAMA* 311(17):1804-1806, 2014.
- Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al: Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care, *N Engl J Med* 375(17):1628-1636, 2016.

- Wald DS, Kasturiratne A, Godoy A, et al: Child-parent screening for familial hypercholesterolemia, *J Pediatr* 159:865-867, 2011.
- Webber BJ, Seguin PG, Burnett DG, et al: Prevalence of and risk factors for autopsy-determined atherosclerosis among US service members, *JAMA* 308: 2577-2582, 2012.

104.4 Lipodosis (enfermedades por depósito lisosómico)

Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

Las enfermedades por depósito lisosómico de lípidos constituyen diversos trastornos debidos al déficit hereditario de una hidrolasa lisosómica específica que conduce a la acumulación intralisosómica del sustrato específico de cada enzima (tablas 104.15 y 104.16). Salvo la enfermedad de Wolman y la enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, los sustratos lípidicos comparten una estructura común que incluye un núcleo de ceramida (2-N-acil-esfingosina) a partir del cual se derivan los diferentes esfingolípidos mediante sustitución de hexosas, fosforilcolina o uno o más de los residuos de ácido siálico en el grupo hidroxilo terminal de la molécula de ceramida. Se conoce la vía metabólica de los esfingolípidos en el tejido nervioso (fig. 104.15) y los órganos viscerales (fig. 104.16). Cada paso catabólico, excepto el catabolismo de la lactosilceramida, tiene un defecto genéticamente determinado y una enfermedad resultante. Dado que los **esfingolípidos** son componentes esenciales de todas las membranas

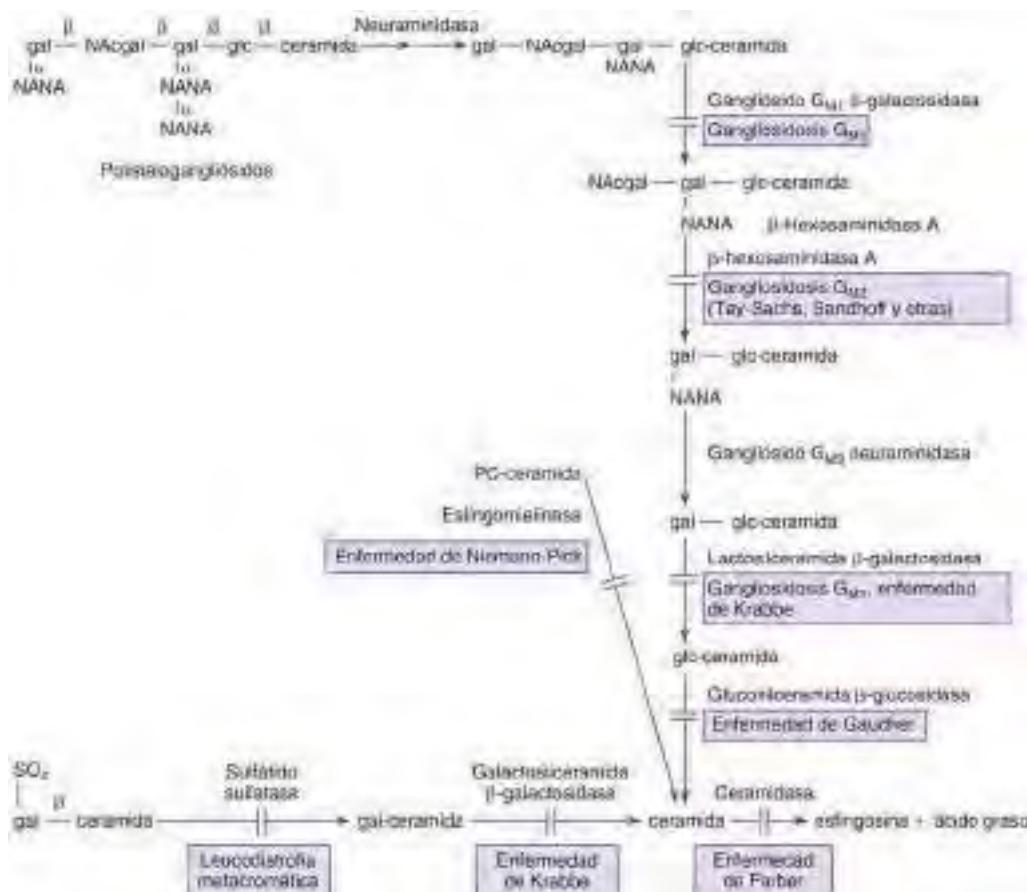


Fig. 104.15 Vías metabólicas de los esfingolípidos en el tejido nervioso. Se presenta el nombre de la enzima que cataliza cada reacción junto con el nombre del sustrato que hidroliza. Los errores congénitos se muestran en forma de barras que cruzan las reacciones, flechas, y el nombre del defecto o defectos asociados se muestra en el interior del recuadro más próximo. Los gangliósidos se denominan según la nomenclatura de Svennerholm. La configuración anomérica se da solo al inicio de la molécula más grande. Gal, galactosa; glc, glucosa; NAcgal, N-acetilgalactosamina; NANA, ácido N-acetilneuramínico; PC, fosforilcolina.

Tabla 104.15 | Hallazgos clínicos en las enfermedades por depósito lisosómico

| NOMENCLATURA | DEFECTO ENZIMÁTICO | HIDROPESÍA FETAL | RASGOS FACIALES TOSCOS, DISOSTOSIS MÚLTIPLE | HEPATOESPLONOMEGLIA |
|---|---|------------------|---|---------------------|
| MUCOLIPIDOSIS | | | | |
| Mucolipidosis II, enfermedad de células I | N-acetilglucosaminilfosfotransferasa | (+) | ++ | + |
| Mucolipidosis III, seudo-Hurler | N-acetilglucosaminilfosfotransferasa | — | + | (+) |
| Mucolipidosis IV | Desconocido | — | — | + |
| ESFINGOLIPIDOSIS | | | | |
| Enfermedad de Fabry | α -galactosidasa | — | — | — |
| Enfermedad de Farber | Ceramidasa ácida | — | — | (+) |
| Galactosialidosis | β -galactosidasa y sialidasa | (+) | ++ | ++ |
| Gangliosidosis G _{M1} | β -galactosidasa | (+) | ++ | + |
| Gangliosidosis G _{M2} (enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff) | β -hexosaminidasas A y B | — | — | (+) |
| Gaucher tipo I | Glucocerebrosidasa | — | — | ++ |
| Gaucher tipo II | Glucocerebrosidasa | (+) | — | ++ |
| Gaucher tipo III | Glucocerebrosidasa | (+) | — | + |
| Niemann-Pick tipo A | Esfingomielinasa ácida | (+) | — | ++ |
| Niemann-Pick tipo B | Esfingomielinasa ácida | — | — | ++ |
| Leucodistrofia metacromática | Arilsulfatasa A | — | — | — |
| Enfermedad de Krabbe | β -galactocerebrosidasa | — | — | — |
| TRASTORNOS DEL ALMACENAMIENTO DE LOS LÍPIDOS | | | | |
| Niemann-Pick tipo C | Transporte intracelular del colesterol | — | — | (+) |
| Enfermedad de Wolman | Lipasa ácida lisosómica | (+) | — | + |
| Lipofuscinosis ceroide, infantil (Santavuori-Haltia) | Palmitoil-proteína tioesterasa (CLN1) | — | — | — |
| Lipofuscinosis ceroide, infantil tardía (Jansky-Bielschowsky) | Peptidasa insensible a pepstatina (CLN2). Variantes en Finlandia (CLN5), Turquía (CLN7) e Italia (CLN6) | — | — | — |
| Lipofuscinosis ceroide, juvenil (Spielmeyer-Vogt) | CLN3, proteína de membrana | — | — | — |
| Lipofuscinosis ceroide, del adulto (Kufs, Parry) | CLN4, probablemente heterogénea | (+) | — | — |
| OLIGOSACARIDOSIS | | | | |
| Aspartilglucosaminuria | Aspartilglucosilaminasa | — | + | (+) |
| Fucosidosis | α -fucosidasa | — | ++ | (+) |
| α -manosidosis | α -manosidasa | — | ++ | + |
| β -manosidosis | β -manosidasa | — | + | (+) |
| Enfermedad de Schindler | α -N-acetilgalactosaminidasa | — | — | — |
| Sialidosis I | Sialidasa | (+) | — | — |
| Sialidosis II | Sialidasa | (+) | ++ | + |

++, notable; +, suele estar presente; (+), inconstante o aparece tardíamente en el curso de la enfermedad; —, ausente; GAG, glucosaminoglucanos.

Modificada de Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschoke J, et al: *Storage disorders in inherited metabolic diseases*, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins, pp 346-351.

| AFFECTACIÓN CARDIACA, INSUFICIENCIA CARDIACA | DETERIORO MENTAL | MIOCLOMÍA | ESPASTICIDAD | NEUROPATÍA PERIFÉRICA | MANCHA ROJO CEREZA | OPACIFICACIÓN CORNEAL | ANGIOQUERATOMA |
|---|---------------------|-----------|--------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------|
| ++ | ++ | - | - | - | - | (+) | - |
| - | (+) | - | - | - | - | + | - |
| - | (+) | - | - | - | - | - | - |
| + | - | - | - | - | - | + | ++ |
| ++ | + | - | - | + | (+) | - | - |
| + | ++ | (+) | + | - | + | + | + |
| (+) | ++ | - | (+) | - | (+) | + | + |
| - | ++ | + | + | - | ++ | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | ++ | + | + | - | - | - | - |
| - | + | (+) | (+) | - | - | - | - |
| - | + | (+) | - | (+) | (++) | - | - |
| - | - | - | - | (+) | (+) | - | - |
| - | ++ | - | + | ++ | (+) | - | - |
| - | ++ | - | + | ++ | (+) | - | - |
| - | + | - | - | - | (+) | - | - |
| (+) | - | - | - | - | (+) | - | - |
| - | + | + | + | - | - | - | - |
| - | + | - | (+) | - | - | - | - |
| - | + | - | - | - | - | - | - |
| (+) | + | - | - | - | - | (+) | (+) |
| + | ++ | + | + | - | - | - | (+) |
| - | ++ | - | (+) | - | - | ++ | (+) |
| - | + | - | + | + | - | - | (+) |
| - | + | + | + | - | - | - | - |
| - | - | ++ | + | + | ++ | (+) | - |
| + | ++ | (+) | - | - | ++ | - | + |

Tabla 104.16 | Trastornos de depósito lisosómico en el período neonatal: características clínicas y genéticas de la presentación neonatal

| TRASTORNO | INICIO | CARA | HALLAZGOS NEUROLÓGICOS | CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS | HALLAZGOS OCULARES | DEFECTO | MOLECULARES | LOCALIZACIÓN GENÉTICA / HALLAZGOS | PREDILECCIÓN ÉTNICA |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|--|--|--|---------------------------------------|--|---|---------------------|
| Enfermedad de Niemann-Pick A | Lactancia precoz | Abombamiento frontal | Dificultades de alimentación, apatía, sordera, ceguera, hipotonía | Piel amarillenta-marronácea, xantomas | Manchas rojo cereza (50%) | Déficit de estingomielinasa | Gen SMPD1 en 11p15.4; tres de 18 mutaciones son responsables de aproximadamente el 92% de los alelos mutantes en la población askenazi | 1:40.000 en judíos askenazies con una frecuencia de portadores de 1:60 | |
| Enfermedad de Niemann-Pick C | Nacimiento-3 meses | Normal | Retraso del desarrollo mental, parálisis de la mirada vertical, hipotonía, espasticidad tardía | - | - | Esterificación anormal del colesterol | El gen NPC1 en 18q11 es responsable de más del 95% de los casos; las mutaciones del gen <i>HE1</i> son responsables de los casos restantes | Aumentada en las poblaciones francófona de Canadá de Nueva Escocia e hispanoamericanos en los Estados del sureste de EE.UU. | |
| Enfermedad de Gaucher de tipo 2 | Intraútero-6 meses | Normal | Defectos de succión y deglución, llanto débil, estrabismo, bizquera, opsoconio, hipertonía, flacidez tardía | Ictiosis congénita, piel en colodion | - | Déficit de glucocerebrosidasa | 1q21; gran número de mutaciones conocidas; cinco mutaciones son responsables de aproximadamente el 97% de los alelos mutantes en la población askenazi, pero aproximadamente el 75% en la población no judía | Panétnico | |
| Enfermedad de Krabbe | 3-6 meses | Normal | Irritabilidad, espasmos tónicos con estimulación lumínica o de ruidos, convulsiones, hipertonía, flacidez tardía | Elevación de la concentración de proteínas en el LCR | Atrofia óptica | Déficit de galactocerebrosidasa | 14q 24.3-q32.1; más de 60 mutaciones con algunas mutaciones frecuentes en poblaciones concretas | Aumentada en países escandinavos y en una amplia familia drusa en Israel | |
| Gangliosidosis GM1 | Nacimiento | Tosca | Defecto de succión, llanto débil, letargo, respuesta de sobresalto exacerbada, ceguera, hipotonía, espasticidad tardía | Hipertrofia gingival, edema, exantemas | Manchas rojo cereza (50%) | Déficit de β-galactosidasa | 3pter-3p21; mutaciones heterogéneas; mutaciones frecuentes en poblaciones concretas | Panétnico | |
| Enfermedad de Farber de tipo I | 2 semanas a 4 meses | Normal | Deterioro psicomotor progresivo, convulsiones, disminución de reflejos, hipotonía | Edema articular con nódulos, ronquera, neumopatía, contracturas, fiebre, granulomas, distagia, vómitos, aumento de la concentración de proteínas en el LCR | Opacificación grisácea que rodea a la retina en algunos pacientes, manchas rojo cereza sutiles | Ceramidasa ácida lisosómica | 8p21.3-22; se han identificado nueve mutaciones causantes de la enfermedad | Panétnico | |

| | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|-------------------|---|---|---|---|--|
| Enfermedad de Farber de los tipos II y III | Nacimiento-9 meses (≤ 20 meses) | Normal | — | Edema articular con nódulos, ronquera | Mácula normal, opacificaciones corneales | 8p21.3-p22 | Panétnico |
| Enfermedad de Farber de tipo IV (neonatal) | Nacimiento | Normal | Hallazgos de nódulos inconstantes | Opacificaciones (1/3) | — | — | Desconocido |
| Sialidosis congénita | Intraútero-nacimiento | Cognitiva, edema | Deterioro intelectual, hipotonía | Ascitis neonatal, hernias inguinales, patología renal | Turbidez corneal | Déficit de neuramimidasa | Gen NEU1 (sialidasa) en 6p21 |
| Galactosialidosis | Intraútero-nacimiento | Tosca | Deterioro intelectual, sordera ocasional, hipotonía | Ascitis, edema, hernias inguinales, patología renal, telangiectasias | Manchas rojo cereza, turbidez corneal | Ausencia de proteína protectora que resguarda a la neuramimidasa y la β -galactosidasa de una degradación prematura | 20q13.1 |
| Enfermedad de Wolman | Primeras semanas de vida | Normal | Deterioro cognitivo | Vómitos, diarrea, estatorrea, distensión abdominal, fallo de medio, anemia, calcificaciones suprarrenales | — | Déficit de lipasa ácida lisosómica | 10q23.2-q23.3; se ha identificado una amplia gama de mutaciones |
| Enfermedad por depósito de ácido sálico infantil | Intraútero-nacimiento | Tosca, dismórfica | Deterioro intelectual, hipotonía | Ascitis, anemia, diarrea, — fallo de medio | Defectos en el transporte del ácido sálico fuera del lisosoma | Gen SLC17A5 en 6q | Panétnico |
| Enfermedad de las células I | Intraútero-nacimiento | Tosca | Deterioro intelectual, sordera | Hiperplasia gingival, limitación de la movilidad articular, hernias | Turbidez corneal | Falta de enzimas lisosómicas del reconocimiento del marcador de la manosa 6-fosfato e incapacidad para entrar en el lisosoma (déficit de fosfotransferasa, complejo de 3 subunidades [$\alpha 2 \beta 2 \gamma 2$]) | Enzima codificada por dos genes; las subunidades α y β están codificadas por el gen en 12p; la subunidad γ está codificada por el gen en 16p |
| Mucolipidoso de tipo IV | Nacimiento-3 meses | Normal | Deterioro intelectual, hipotonía | — | Turbidez corneal intensa, degeneración retiniana, ceguera | Desconocido; algunos pacientes con déficit parcial de gangliósido sialidasa | Gen MCOLN1 en 19p13.2-13.3 que codifica a la mucolipina 1; dos mutaciones fundadoras son responsables del 95% de los alelos mutantes en la población askenazi |
| Mucopolisacardiosis de tipo VII | Intraútero-niñez | Tosca variable | Deterioro intelectual leve a moderado | Hernias | Turbidez corneal variable | Déficit de β -glucuronidasa | Gen GUSB en 7q21.2-q22; mutaciones heterogéneas |

Modificada de Thomas JA, Lam C, Berry GT: Lysosomal storage, peroxisomal, and glycosylation disorders and Smith-Lemli-Optiz syndrome presenting in the neonate. En Gleason CA, Juul SE, editors: *Avery's diseases of the newborn*, ed 10. Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 23.1.

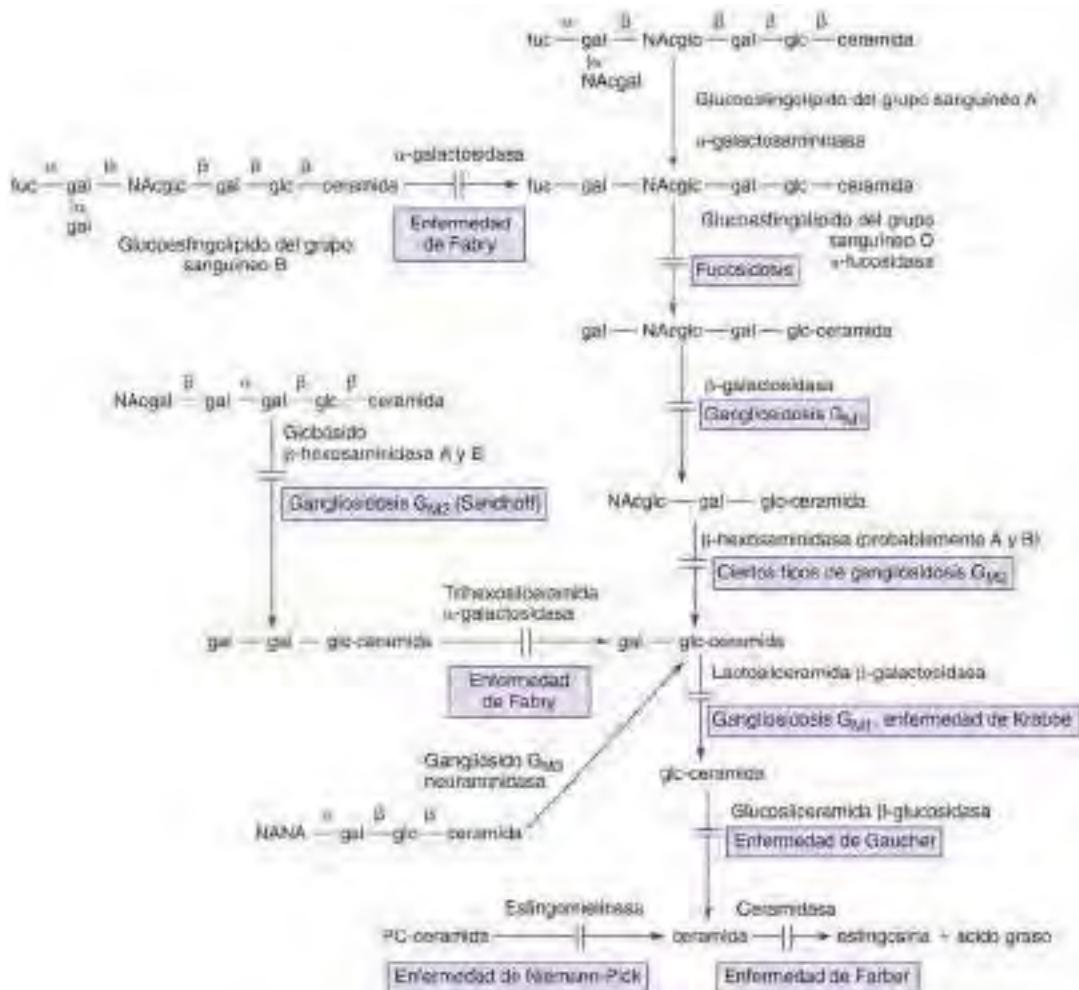


Fig. 104.16 Vías metabólicas en la degradación de los esfingolípidos presentes en las vísceras y los hematíes y leucocitos. Véase también el texto de la figura 104.15. Fuc, fucosa; NAcglc, N-acetilglucosamina.

celulares, la incapacidad para degradarlos y su posterior acumulación originan alteraciones fisiológicas y morfológicas, así como manifestaciones clínicas características de las enfermedades por depósito lisosómico de lípidos (v. tabla 104.15). La acumulación lisosómica progresiva de glucosfingolípidos en el SNC da lugar a degeneración neurológica, mientras que la acumulación en las células viscerales ocasiona organomegalias, trastornos del esqueleto, infiltración pulmonar y otras manifestaciones. La acumulación de un sustrato en un tejido específico depende de su distribución normal en el organismo.

Las pruebas diagnósticas para identificar a las personas afectadas se basan en la determinación de la actividad de las enzimas específicas, típicamente en leucocitos aislados. En la figura 104.17 se expone un abordaje para diferenciar estas enfermedades. En la mayoría de las enfermedades, es posible realizar una identificación de los portadores y un diagnóstico prenatal. El diagnóstico específico es esencial para prestar consejo genético a la familia. Se están realizando estudios piloto para el cribado neonatal de las enfermedades de Gaucher, Pompe, Fabry y Niemann-Pick mediante gotas de sangre seca y análisis enzimáticos y de mutaciones y la FDA ha aprobado el *Seeker System* para la detección de las enfermedades de Gaucher y Fabry. La caracterización de los genes que codifican las enzimas concretas necesarias para el metabolismo de los esfingolípidos permite el desarrollo de opciones terapéuticas, como el tratamiento de sustitución con enzima recombinante y la terapia génica o celular. La identificación de las mutaciones que causan una enfermedad determinada mejora el diagnóstico, la detección prenatal y la identificación de los portadores. En algunos trastornos (Gaucher, Fabry o Niemann-Pick de tipo A y B) ha sido posible establecer correlaciones genotipo-fenotipo que predicen su gravedad y permiten un consejo genético más preciso. La herencia es autosómica recesiva, excepto en la enfermedad de Fabry ligada al cromosoma X.

GANGLIOSIDOSIS GM₁

La gangliosidosis GM₁ suele aparecer en la primera infancia, aunque se han descrito subtipos de inicio juvenil y en adultos. Estas enfermedades se heredan con carácter autosómico recesivo y cada subtipo se debe a una mutación genética diferente que produce el déficit de actividad de la β-galactosidasa, una enzima lisosómica codificada por un gen situado en el cromosoma 3 (3p21.33). Aunque la enfermedad se caracteriza por una acumulación patológica de gangliósidos GM₁ en los lisosomas de las células nerviosas y viscerales, tal acumulación es más pronunciada en el cerebro. Además, el queratán sulfato, un mucopolisacárido, se acumula en el hígado y es excretado por la orina de los pacientes con gangliosidosis GM₁. El gen de la β-galactosidasa ha sido aislado y secuenciado y se han identificado las mutaciones que causan los subtipos de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la forma **infantil** de gangliosidosis GM₁ pueden ser evidentes en el recién nacido en forma de hepatosplenomegalia, edema y erupciones cutáneas (**angioqueratoma**). Se suele presentar durante los 6 primeros meses de vida con retraso del desarrollo seguido de retraso psicomotor progresivo y el inicio de crisis epilépticas tónico-clónicas. La cara típica se caracteriza por con implantación baja de los pabellones auriculares, abombamiento frontal, depresión del puente nasal y surco nasolabial anormalmente largo. Hasta el 50% de los afectados presentan una mancha macular de color rojo cereza. También se observa hepatosplenomegalia y trastornos esqueléticos como los de la mucopolisacaridosis, incluyendo la prominencia anterior de las vértebras, aumento del tamaño de la silla turca y engrosamiento del cráneo. Hacia el final del primer año de vida, la mayoría de los pacientes están sordos y ciegos y tienen una afectación neurológica grave caracterizada por rigidez de descerebración. La muerte suele sobrevenir durante el tercer o cuarto año de

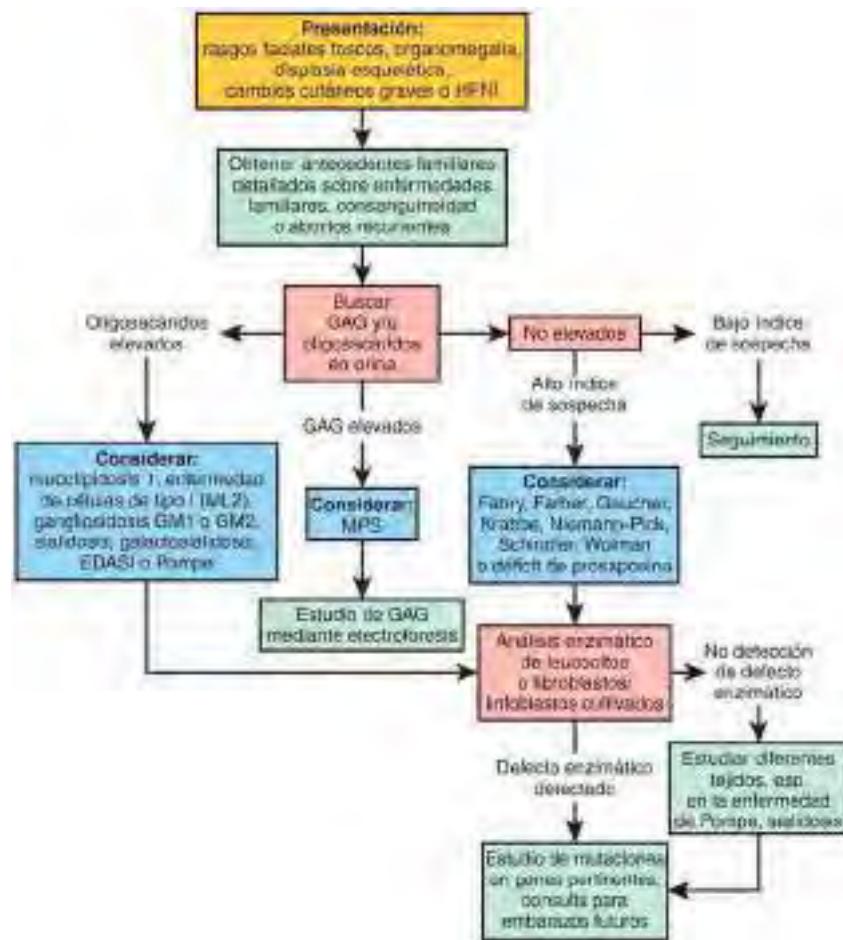


Fig. 104.17 Algoritmo recomendado para la evaluación clínica de un lactante en el que se sospecha una enfermedad por depósito lisosómico. EDASI, enfermedad de depósito de ácido siálico infantil; GAG, glucosaminoglucanos; HFNI, hidropesía fetal no inmunitaria. (De Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, et al.: *Lysosomal storage disorders in the newborn*, Pediatrics 123:1191–1207, 2009.)

vida. La forma de inicio juvenil de gangliosidosis GM₁ es clínicamente diferente, con una edad de inicio variable. Los síntomas neurológicos, como ataxia, disartria, discapacidad intelectual y espasticidad, suelen ser la forma de presentación en los pacientes afectados. El deterioro es de evolución lenta; los sujetos pueden sobrevivir hasta la cuarta década de la vida. Estos pacientes no tienen afectación visceral, trastornos faciales ni esqueléticos como los observados en el tipo 1. Se han descrito casos de inicio en la vida adulta que se presentan con alteraciones de la marcha y el habla, distonía y alteraciones esqueléticas leves. *No existe tratamiento específico* para ninguna de las dos formas de gangliosidosis GM₁.

En los niños con las características clínicas típicas anteriormente comentadas se debe sospechar esta enfermedad, y el diagnóstico se confirma mediante la demostración del déficit de actividad de la β-galactosidasa en leucocitos de sangre periférica. Otras enfermedades que comparten algunas de las características de la gangliosidosis GM₁, como la de Hurler (mucopolisacaridosis de tipo I), la de células I y la de Niemann-Pick de tipo A pueden diferenciarse mediante la demostración de sus deficiencias enzimáticas específicas. Los portadores de la enfermedad se detectan mediante la determinación de la actividad enzimática en leucocitos periféricos o identificando las mutaciones genéticas específicas; el diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de amniocitos o de vellosidades coriónicas o mediante la identificación de las mutaciones que causan la enfermedad específica. El único tratamiento disponible para los pacientes con gangliosidosis GM₁ es de soporte. Sin embargo, estudios realizados en ratones con gangliosidosis GM₁ han demostrado que la administración por vía oral de *N*-octil-4-epi-β-valienamina (NOEV), que estabiliza la proteína enzimática mutada producida por los animales afectados, atraviesa el cerebro y mejora el deterioro neurológico, lo que indica que puede resultar útil estudiar este abordaje en el ser humano.

GANGLIOSIDOSIS GM₂

La gangliosidosis GM₂ incluye la enfermedad de Tay-Sachs y la enfermedad de Sandhoff; las dos se deben al déficit de actividad de β-hexosaminidasa y la acumulación lisosómica de gangliósidos GM₂, especialmente en el SNC. Ambas enfermedades se han clasificado en las formas de inicio infantil, juvenil y en la edad adulta según la edad de inicio y las características clínicas. La β-hexosaminidasa se presenta bajo la forma de 2 isoenzimas: la β-hexosaminidasa A, que está compuesta por dos subunidades, α y β, y la β-hexosaminidasa B, que tiene dos subunidades β. El déficit de β-hexosaminidasa A es consecuencia de mutaciones en el gen de la subunidad α y causa la enfermedad de Tay-Sachs, mientras que las mutaciones en el gen de la subunidad β originan un déficit de las β-hexosaminidasas A y B y provocan la enfermedad de Sandhoff. Ambas enfermedades son autosómicas recesivas. La enfermedad de Tay-Sachs es más frecuente en la población judía asquenazí, donde la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1/25.

Se han identificado más de 50 mutaciones y la mayoría se asocia a las formas infantiles de la enfermedad. En los portadores judíos asquenazies de la enfermedad de Tay-Sachs, tres mutaciones representan >98% de los alelos mutantes, incluido un alelo asociado a la forma de inicio en la edad adulta. Las mutaciones que causan las formas subagudas o de comienzo en la edad adulta determinan la formación de proteínas enzimáticas con actividad enzimática residual, cuyas concentraciones se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Los pacientes con la variante infantil de la **enfermedad de Tay-Sachs** presentan manifestaciones clínicas en la lactancia, como pérdida de las habilidades motoras, reacción de sobresalto aumentada, palidez macular y manchas retinianas de color rojo cereza (v. tabla 104.15). Los lactantes afectados suelen desarrollarse con normalidad hasta los 4-5 meses de edad, cuando se percibe una disminución del contacto ocular y la aparición de una respuesta de sobresalto exagerada al ruido (**hiperacusia**). Puede aparecer

macrocefalia, no asociada a hidrocefalia. En el segundo año de vida aparecen crisis epilépticas que pueden ser resistentes al tratamiento anticonvulsivo. La degeneración neurológica es imparable y la muerte sobreviene hacia el cuarto o quinto año de vida. La forma de inicio juvenil y la forma de aparición más tardía cursan inicialmente con ataxia y disartria y pueden no asociarse a la mancha macular de color rojo cereza.

Las manifestaciones clínicas de la **enfermedad de Sandhoff** son semejantes a las de la enfermedad de Tay-Sachs. Los lactantes con enfermedad de Sandhoff tienen hepatoesplenomegalia, afectación cardíaca y trastornos óseos leves. La **forma juvenil** cursa con ataxia, disartria y deterioro mental, pero sin organomegalias ni mancha macular de color rojo cereza. *No existe tratamiento disponible* para ninguna de estas dos enfermedades, aunque se están probando tratamientos experimentales.

El diagnóstico de la **forma infantil** de la enfermedad de Tay-Sachs se suele sospechar en lactantes con síntomas neurológicos y mancha macular de color rojo cereza. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de la actividad de la β -hexosaminidasa A y B en leucocitos periféricos. Ambas enfermedades se pueden diferenciar mediante pruebas enzimáticas, ya que en la de Tay-Sachs solo hay un déficit de la isoenzima β -hexosaminidasa A, mientras que en la de Sandhoff existe un déficit de β -hexosaminidasas A y B. Los embarazos con riesgo de ambas enfermedades se pueden controlar mediante el diagnóstico prenatal determinando las concentraciones enzimáticas en las células fetales obtenidas por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas. También es posible identificar a los portadores de la enfermedad mediante la determinación de las β -hexosaminidasas A y B. De hecho, en la enfermedad de Tay-Sachs se recomienda realizar un cribado antes del embarazo en todas las parejas en las que al menos un miembro tiene ascendencia asquenazí para identificar a las parejas con riesgo. Estos estudios pueden efectuarse mediante la determinación del grado de actividad de la β -hexosaminidasa A en leucocitos de sangre periférica o plasma. También se deben realizar estudios moleculares para identificar de forma más selectiva a los portadores y llevar a cabo el diagnóstico prenatal en las parejas con riesgo mediante la determinación enzimática y el genotipo. La incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs se ha reducido notablemente desde la introducción del programa de cribado de portadores en la población judía asquenazí. El cribado en los recién nacidos es posible mediante la determinación de marcadores específicos de glucoesfingolípidos o de las actividades enzimáticas relevantes en manchas de sangre seca.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher es una lipodosis multisistémica caracterizada por alteraciones hematológicas, organomegalias y afectación del esqueleto; esta última se suele manifestar en forma de dolor óseo y fracturas patológicas (v. **tabla 104.15**). Es una de las enfermedades por depósito lisosómico más frecuente y la alteración genética más prevalente entre los judíos asquenazies. Existen 3 subtipos clínicos definidos por la ausencia o presencia y progresión de las manifestaciones neurológicas: **tipo 1**, forma del adulto o no neuropática; **tipo 2**, forma infantil o neuropática aguda, y **tipo 3**, forma juvenil o neuropática subaguda. Todos son autosómicos recesivos. El tipo 1, que representa el 99% de los casos, tiene una sorprendente predilección por los judíos asquenazies, con una incidencia aproximada de 1/1.000 nacidos vivos y una frecuencia de portadores de cerca de 1/18 adultos.

La enfermedad de Gaucher se debe al déficit de actividad de una hidrolasa lisosómica, la ácido β -glucosidasa, que es codificada por un gen localizado en el cromosoma 1q21-q31. El déficit enzimático conlleva una acumulación de sustratos glucolipídicos no degradados, especialmente glucosilceramida, en las células del sistema reticuloendotelial (SRE). Este depósito progresivo se traduce en infiltración de la médula ósea, hepatoesplenomegalia progresiva y complicaciones esqueléticas. Cuatro mutaciones, N370S, L444P, 84insG e IVS2 + 2, representan cerca del 95% de los alelos mutados en los pacientes de la población judía asquenazí, lo que permite el cribado de esta enfermedad. Se han observado correlaciones entre el genotipo y el fenotipo, lo que determina la base molecular de la heterogeneidad clínica observada en la enfermedad de Gaucher de tipo 1. Los pacientes homocigotos con respecto a la mutación N370S tienen un inicio más tardío de las manifestaciones clínicas, con un curso más lento que los pacientes con una copia del N370S y otro alelo común.

La edad en la que surgen por primera vez las manifestaciones clínicas de la **enfermedad de Gaucher de tipo 1** es muy variable, ya que pueden aparecer en la primera infancia o en la edad adulta tardía, aunque los síntomas se inicien en la adolescencia en la mayoría de los casos. En el momento de presentación, los pacientes pueden manifestar hematomas debido a trombocitopenia, astenia crónica secundaria a anemia, hepat-

omegalia con o sin elevación de la PFH, esplenomegalia y dolor óseo. En ocasiones, los pacientes presentan afectación pulmonar en el momento de inicio de la enfermedad. Los pacientes en los que la enfermedad se manifiesta en la primera década de la vida no suelen ser judíos y tienen retraso del crecimiento y un curso más maligno. Algunos casos se detectan fortuitamente durante la evaluación de otras enfermedades o como parte de exploraciones sistemáticas; en estos casos, la enfermedad tiene un curso más leve o incluso benigno. En los pacientes sintomáticos, la esplenomegalia es progresiva y puede transformarse en masiva. La mayoría de los sujetos presentan signos radiológicos de afectación esquelética, como deformación de la región distal del fémur en forma de matraz de Erlenmeyer. La afectación ósea es clínicamente evidente en la mayoría de los pacientes y cursa con dolor óseo, un cuadro de seudoosteomielitis o fracturas patológicas. Las lesiones líticas pueden surgir en los huesos largos, como el fémur, las costillas y la pelvis. La osteoesclerosis puede ser evidente en edades tempranas. También se pueden producir crisis óseas con dolor intenso e inflamación. La hemorragia secundaria a trombocitopenia se manifiesta con epistaxis o hematomas y a menudo se pasa por alto hasta que aparecen otros síntomas. Con excepción del niño con retraso intenso del crecimiento que presenta un retraso del desarrollo secundario a los efectos de la enfermedad crónica, el desarrollo y la inteligencia suelen ser normales.

El rasgo anatopatológico característico de la enfermedad de Gaucher es la célula de Gaucher en el SRE, especialmente en la médula ósea (**fig. 104.18**). Estas células, que tienen entre 20 y 100 μm de diámetro, presentan un aspecto característico de papel arrugado, debido a las inclusiones intracitoplasmáticas de sustrato. El citoplasma de la célula de Gaucher reacciona intensamente con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS). La presencia de esta célula en la médula ósea y las muestras tisulares suele indicar una enfermedad de Gaucher, aunque también se detecta en casos de leucemia granulocítica y mieloma.

La **enfermedad de Gaucher de tipo 2** es rara y no presenta predilección étnica. Se caracteriza por una degeneración neurológica de evolución rápida, con afectación visceral extensa y muerte precoz. Se manifiesta en la infancia con aumento del tono muscular, estrabismo y organomegalias. El retraso del crecimiento y el estridor causado por el laringoespasmo son síntomas típicos de esta enfermedad. Tras un periodo de varios años de regresión psicomotriz, la muerte obedece típicamente a la afectación respiratoria. La **enfermedad de Gaucher de tipo 3** cursa con manifestaciones clínicas intermedias entre las observadas en los tipos 1 y 2. El inicio tiene lugar en la infancia y la muerte a la edad de 10-15 años. Tiene predilección por la población norrbottiana de Suecia, donde la incidencia es de alrededor de 1/50.000. También cursa con afectación neurológica. El tipo 3 se clasifica a su vez en dos subtipos, 3a y 3b, según la extensión de la afectación neurológica y la presencia de miotonía y demencia (**tipo 3a**) o parálisis supranuclear aislada de la mirada (**tipo 3b**).

La enfermedad de Gaucher se debe tener en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de los pacientes con organomegalias sin causa aparente que presentan hematomas fácilmente, dolor óseo o una combinación de estas manifestaciones. Generalmente, la exploración de la médula ósea revela la presencia de células de Gaucher. Todos los posibles diagnósticos se deben confirmar mediante la determinación de la actividad de β -glucosidasa en leucocitos aislados o cultivos de fibroblastos, así como mediante la identificación de las mutaciones genéticas específicas de la ácido β -glucosidasa.



Fig. 104.18 Células esplénicas de un paciente con enfermedad de Gaucher. Se muestra una célula esplénica característica repleta de glucocerebrósido.

En los judíos asquenazíes, la mejor forma de identificar a los portadores es mediante pruebas moleculares para las mutaciones comunes en asquenazíes. El cribado se debe ofrecer a todos los miembros de la familia, teniendo en cuenta que la heterogeneidad es tan importante, incluso entre los hermanos, que permite el diagnóstico de sujetos afectados asintomáticos. El **diagnóstico prenatal** es posible mediante la determinación de la actividad enzimática y/o las mutaciones familiares específicas en vellosidades coriónicas o cultivos de células del líquido amniótico.

El **tratamiento** de los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 incluye el tratamiento de sustitución enzimática (TSE). La eficacia del TSE con ácido β -glucosidasa recombinante humana (*imiglucerasa* [Cerezyme, Genzyme]), *velaglucerasa alfa* [VPRIV, Shire HGT]), o *taliglucerasa alfa* (Uplyso, Protalix Biotherapeutics) representa el estándar asistencial para el tratamiento de los pacientes con el tipo 1 de la enfermedad. La mayoría de los síntomas (organomegalia, índices hematológicos, dolor óseo) son reversibles tras el TSE (60 UI/kg) administrado a semanas alternas mediante perfusión i.v., y la afectación ósea puede estabilizarse o mejorar. Aunque el TSE no altera la progresión neurológica de los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 2 y 3, se ha utilizado en pacientes seleccionados a modo de tratamiento paliativo, en especial en pacientes con enfermedad de tipo 3 con afectación visceral grave. También se dispone de tratamientos alternativos por vía oral con fármacos para la reducción de sustratos diseñados para disminuir la síntesis de glucosilceramida mediante la inhibición química de la glucosilceramida sintasa, como *miglustat*, aunque su eficacia sobre los parámetros hematológicos no es tan grande como con el TSE. Un segundo inhibidor de sustrato más eficaz, el *eliglustat*, ha demostrado una eficacia significativa frente al placebo y no es inferior a la imiglucerasa, convirtiendo a esta alternativa en un tratamiento de primera línea para los pacientes con enfermedad de tipo 1. Un pequeño número de pacientes se ha sometido a trasplante de médula ósea (TMO), que es curativo, pero la morbilidad relacionada con la intervención limita la selección de los candidatos apropiados.

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

La descripción original de la enfermedad de Niemann-Pick (ENP) se conoce en la actualidad como **ENP de tipo A**. Es una enfermedad mortal de la infancia que se caracteriza por fallo de medro, hepatoesplenomegalia y degeneración neurológica rápidamente progresiva que conduce a la muerte a los 2-3 años de vida. El **tipo B** es una forma no neuropática que se observa en niños y adultos. La enfermedad de **tipo C** es una variante neuropática debida a la alteración del transporte del colesterol. Todos los tipos se heredan con carácter autosómico recesivo y muestran diferentes síntomas clínicos (v. tabla 104.15).

Los tipos A y B son consecuencia del déficit de actividad de la **esfingomielinasa ácida** (ASM), una enzima lisosómica codificada por un gen localizado en el cromosoma 11 (11p15.1-p15.4). El defecto enzimático se traduce en la acumulación de esfingomielina, un fosfolípido cerámido, y otros lípidos en el sistema monocito-macrófago, la principal localización patológica. El depósito progresivo de esfingomielina en el SNC conduce a la degeneración neurológica observada en el tipo A y la acumulación en otros tejidos da lugar a las manifestaciones de enfermedad sistémica presentes en el tipo B, como una enfermedad pulmonar progresiva en algunos casos. Se han identificado diversas mutaciones en el gen de la esfingomielinasa ácida que causan los tipos A y B de la ENP.

Las **manifestaciones clínicas** y el curso del tipo A son uniformes y se caracterizan por un aspecto normal en el momento de nacer seguido de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías moderadas y retraso psicomotor que son evidentes hacia los 6 meses de vida. Con el tiempo, la pérdida de la función motora y el deterioro de las capacidades intelectuales son progresivamente debilitantes, aparecen espasticidad y rigidez, y la muerte se produce hacia los 3 años de vida. A diferencia del estereotipo del fenotipo A, la presentación y el curso del tipo B son más variables. La mayoría de los casos se diagnostican durante la lactancia o la infancia al detectar hepatomegalia o esplenomegalia en el transcurso de una exploración física sistemática. En el momento del diagnóstico, los pacientes con el tipo B presentan generalmente signos de afectación pulmonar en forma de una infiltración reticular difusa o nodular fina en la radiografía torácica. Los síntomas respiratorios pueden manifestarse en la edad adulta. En la mayoría de los casos, la hepatoesplenomegalia es especialmente notable en la infancia, pero con el crecimiento la protuberancia abdominal disminuye y se hace menos evidente. En los pacientes con afectación leve, la esplenomegalia quizás no se detecte hasta la edad adulta, y estos pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas mínimas.

Los pacientes con afectación grave también muestran afectación hepática que conduce a una cirrosis con peligro vital, hipertensión portal y ascitis. La pancitopenia clínicamente significativa por **hiperesplenismo** secundario

puede requerir una esplenectomía parcial o completa; si es posible, hay que evitarla, ya que suele causar una progresión de la enfermedad pulmonar con riesgo para la vida del paciente. En general, los casos de tipo B no tienen afectación neurológica y presentan un CI normal. Algunos pacientes con el tipo B tienen una mancha macular o halos de color rojo cereza y síntomas neurológicos sutiles (neuropatía periférica). En algunos pacientes con el tipo B, la disminución de la difusión pulmonar causada por la infiltración alveolar se torna evidente al final de la infancia o al inicio de la edad adulta y progresa con la edad. Las personas con afectación grave presentan un compromiso pulmonar significativo a los 15 o 20 años de vida. Estos pacientes tienen valores de tensión de oxígeno (PO_2) bajos y disnea de esfuerzo. También se han descrito casos de bronconeumonías potencialmente mortales y *cor pulmonale*.

Los pacientes con ENP de tipo C suelen iniciar con ictericia neonatal prolongada, pero el paciente suele parecer normal hasta el primer o segundo año de vida, para posteriormente presentar una degeneración neurológica de progresión lenta. La hepatoesplenomegalia es menos grave que en los tipos A y B, y pueden sobrevivir hasta la edad adulta. En el tipo C, la alteración bioquímica subyacente es un trastorno del transporte del colesterol que conduce a la acumulación de esfingomielina y colesterol en sus lisosomas y una reducción parcial de la actividad de la ASM (v. cap. 104.3).

En los pacientes con ENP de tipo B, la esplenomegalia suele ser la primera manifestación detectada. El aumento de tamaño del bazo se detecta al principio de la infancia; sin embargo, en los casos de enfermedad muy leve, la esplenomegalia puede ser muy sutil y pasar desapercibida hasta la adolescencia o la edad adulta. La presencia de las características células de ENP en los aspirados de médula ósea apoya el diagnóstico del tipo B de la ENP. No obstante, los pacientes con el tipo C también tienen extensos infiltrados de células de ENP en la médula ósea, por lo que todos los casos sospechosos se deben evaluar enzimáticamente para confirmar el diagnóstico clínico mediante la determinación de la actividad de la ASM en leucocitos de sangre periférica. Los pacientes con los tipos A y B tienen concentraciones de ASM muy bajas (1-10%), mientras que aquellos con el tipo C presentan una actividad de la ASM normal o algo reducida. La identificación enzimática de los portadores de ENP es problemática. Sin embargo, en las familias en las que se ha identificado la anomalía molecular específica, se puede realizar un análisis específico de su estado de heterocigosis mediante análisis del ADN. El **diagnóstico prenatal** de los tipos A y B se realiza de forma segura mediante la determinación de la actividad de la ASM en cultivos de amniocitos o vellosidades coriónicas; el análisis molecular de las células fetales para identificar las mutaciones específicas de ASM puede proporcionar el diagnóstico concreto o servir como prueba confirmatoria. El diagnóstico clínico del tipo C se ve respaldado por la tinción filipina positiva en cultivos de fibroblastos y la identificación de una mutación específica en el gen *NPC 1* o *NPC 2*.

No existe **tratamiento específico para la ENP**. El trasplante ortotópico de hígado en lactantes con el tipo A y el trasplante de sangre de cordón umbilical en la forma grave del tipo B se han practicado con un éxito escaso o nulo. El TMO en un pequeño número de pacientes con el tipo B fue eficaz al reducir el volumen del bazo y el hígado, el contenido de esfingomielina en el hígado, el número de células de Niemann-Pick en la médula ósea y la infiltración pulmonar detectada en la radiografía. En un paciente, en las biopsias hepáticas obtenidas 33 meses después del trasplante se observó únicamente la reducción moderada del depósito de esfingomielina. El TSE con ASM humana recombinante está actualmente en la fase de ensayos clínicos para el tratamiento de la ENP de tipo B. Un estudio en fase 1b de 26 semanas en pacientes adultos con ENP de tipo B estableció la prueba inicial del concepto en este grupo de pacientes, y están en marcha un ensayo clínico en la fase intermedia en pacientes pediátricos y un ensayo clínico en la fase de 2/3 en pacientes adultos con deficiencia de ASM. Se han realizado ensayos clínicos con *miglustat* y este fármaco ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de la enfermedad de tipo C. El tratamiento de la enfermedad de tipo A mediante TMO no ha sido fructífero, debido probablemente a la grave afectación neurológica.

ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry es un error congénito del metabolismo de los glucoesfingolípidos ligado al cromosoma X causado por la actividad muy deficitaria o ausente de la α -galactosidasa A (α -gal A). Cursa con 2 fenotipos principales. Los varones afectados por el fenotipo clásico inicián en la infancia con angioqueratomas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacificación corneal y del cristalino y acroparestesias dolorosas. Con el paso de los años desarrollan insuficiencia renal, cardiopatía e ictus (v. tabla 104.15). Este fenotipo clásico se debe a la

ausencia de actividad de la α -gal A y tiene una prevalencia de aproximadamente 1/40.000 varones. Los fenotipos de las formas de **inicio tardío** se presentan en varones con actividad residual de la α -gal y de la 4.^a a la 8.^a década de la vida con cardiopatía y/o insuficiencia renal. La prevalencia de este fenotipo es superior a la del fenotipo clásico. Las mujeres heterocigotas para el fenotipo clásico pueden encontrarse asintomáticas o tan gravemente afectadas como los varones. Dicha variabilidad se debe a la inactivación aleatoria del cromosoma X. El déficit enzimático está causado por mutaciones en el gen de la α -gal A, localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22). La alteración enzimática provoca una acumulación sistémica de glucoesfingolípidos neutrales, sobre todo globotriaosilceramida, especialmente en el plasma y los lisosomas del endotelio vascular, las células musculares lisas, los miocitos cardíacos y los podocitos renales. En los varones afectados clásicamente, la progresión del depósito vascular de glucoesfingolípidos se traduce en oclusión de los vasos de pequeño calibre e isquemia, lo que origina las principales manifestaciones de la enfermedad. El ADN complementario (ADNc) y las secuencias genómicas que codifican la α -gal A han sido caracterizados, y más de 900 mutaciones diferentes en el gen de la α -gal A son responsables de esta enfermedad por depósito lisosómico.

Los **angioqueratomas** generalmente aparecen en la infancia y pueden llevar al diagnóstico precoz (fig. 104.19). Aumentan de tamaño y número con la edad y oscilan entre escasamente visibles y de varios milímetros de diámetro. Las lesiones son punteadas, de color rojo oscuro o negro azulado y planas o ligeramente elevadas. No se blanquean con la presión y las mayores muestran una ligera hiperqueratosis. Las lesiones tienen la característica de ser más densas entre el ombligo y las rodillas, en el área «del bañador», si bien pueden estar presentes en cualquier zona, incluso en la mucosa oral. Se localizan a menudo en las caderas, los muslos, los glúteos, el ombligo, el abdomen inferior, el escroto y el glande, con una tendencia hacia la simetría. Se han descrito formas sin lesiones cutáneas. La sudoración normalmente disminuye o cesa por completo. Las opacidades corneales y las lesiones características del cristalino, que se observan en la exploración física con la lámpara de hendidura, están presentes en los varones afectados y en aproximadamente el 90% de los sujetos heterocigotos de familias con el fenotipo clásico. La tortuosidad vascular conjuntival y retiniana es frecuente y se debe a la afectación vascular sistémica.

El dolor es el síntoma más debilitante en la infancia y la adolescencia. Las **crisis de Fabry**, con una duración de horas a varios días, consisten en dolor lancinante y ardiente en las manos, los pies y la parte proximal de las extremidades y suelen estar asociadas a ejercicio, astenia o fiebre o a una combinación de estos factores. Habitualmente, estas acroparestesias se tornan menos habituales en la tercera y la cuarta década de la vida, aunque en algunos varones se vuelven más frecuentes y graves. Los episodios de dolor abdominal y en los flancos remedian una apendicitis o un cólico renal. El dolor puede sugerir otros diagnósticos (tabla 104.17).

Los principales síntomas en los varones afectados clásicamente se deben a la afectación progresiva del sistema vascular. Al principio de la enferme-

dad con el fenotipo clásico se observan cilindros, hematíes e inclusiones lipídicas con características «cruces de Malta» birefringentes en el sedimento urinario. En el fenotipo clásico entre la segunda y la cuarta década de la vida aparece proteinuria, isostenuria y deterioro gradual de la función renal con azoemia, mientras que en la forma de comienzo tardío sucede entre la cuarta a la octava década. Los hallazgos cardiovasculares comprenden arritmias, miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia cardíaca. La insuficiencia mitral es la lesión valvular más frecuente. Las manifestaciones cerebrovasculares, como los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los accidentes cerebrovasculares (ACV) obedecen a arritmias cardíacas y a la afectación multifocal de pequeños vasos. Otros síntomas son bronquitis crónica y disnea, linfedema en las piernas sin hipoproteinemia, diarrea episódica, osteoporosis, deterioro del crecimiento y retraso de la pubertad. La muerte suele suceder por insuficiencia renal, cardiopatía o ictus. Antes de que existiera la posibilidad de realizar el tratamiento con hemodiálisis o trasplante renal, la edad media de muerte de los varones afectados era de 40 años. Los pacientes con el fenotipo de inicio tardío con actividad residual de α -gal A cursan con cardiopatía y/o nefropatía. Las manifestaciones cardíacas consisten en hipertrofia de la pared ventricular izquierda y el tabique interventricular y anomalías electrocardiográficas propias de miocardiopatía. La miocardiopatía hipertrófica puede conducir a taquicardia ventricular y ser la causa de la muerte.

El **diagnóstico** de la enfermedad de Fabry en los varones con la forma clásica se realiza más fácilmente a partir de los antecedentes clínicos de acroparestesias dolorosas, hipohidrosis, presencia de lesiones cutáneas características y detección de opacidades corneales y lesiones del cristalino. Esta enfermedad se suele diagnosticar erróneamente como fiebre reumática, eritromelalgia o neurosis. Las lesiones cutáneas se deben diferenciar de los angioqueratomas benignos del escroto (**enfermedad de Fordyce**) o los angioqueratomas circunscritos. Se han notificado angioqueratomas idénticos a los que se hallan en la enfermedad de Fabry en la fucosidosis, la aspartilglucosaminuria, la gangliosidosis GM₁, la galactosialidosis, el déficit de α -N-acetilgalactosaminidasa y la sialidosis. Los pacientes con variantes de inicio tardío se han identificado entre los pacientes sometidos a hemodiálisis y los pacientes con miocardiopatía hipertrófica o aquellos que han sufrido accidentes cardiovasculares criptogénicos. Los pacientes con variantes de inicio tardío no cursan con las manifestaciones clásicas precoces previamente descritas. El diagnóstico de la variante clásica y de la variante de inicio tardío se confirma bioquímicamente mediante la demostración del notable descenso de la actividad de la α -gal A en plasma, leucocitos aislados o cultivos de fibroblastos o linfoblastos. Mediante secuenciación génica puede determinarse la mutación de α -gal A específica.

Las mujeres heterocigotas procedentes de familias con la variedad clásica pueden tener opacificaciones corneales, lesiones cutáneas aisladas y actividad intermedia de la α -gal A en plasma o células. Pocas mujeres heterocigotas tienen manifestaciones tan graves como las que presentan los varones afectados. Sin embargo, las mujeres asintomáticas con riesgo en familias con enfermedad de Fabry clásica o de inicio tardío se deben

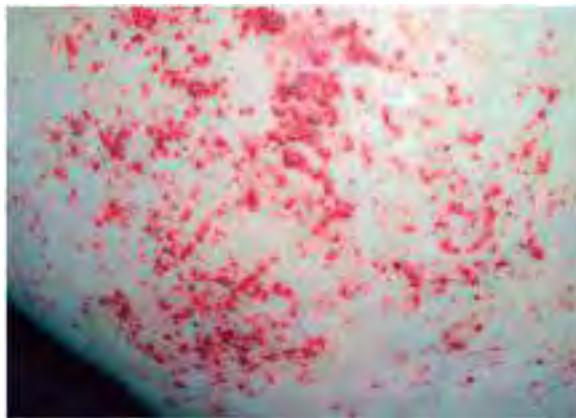


Fig. 104.19 Angioqueratomas típicos. Los angioqueratomas son muy extensos y fáciles de reconocer, pero si solo existen unas pocas lesiones o si se limitan únicamente a la región genital o umbilical, pueden pasarse por alto fácilmente. (De Zarate VA, Hopkin RJ: Fabry's disease, Lancet 372:1427, 2008.)

Tabla 104.17

Diagnósticos erróneos más habituales en pacientes con enfermedad de Fabry

| | | |
|------------------------------------|--|--|
| Algias del crecimiento | Polifiria | Eritromelalgia |
| Síndrome de dolor solapado crónico | Síndrome de Guillain-Barre | Enfermedad de Ménière |
| Síndrome de intestino irritable | Neuropatía hereditaria | Cardiopatía coronaria |
| Fingirse enfermo | Neuropatía urémica | Síndromes de dolor regional complejo |
| Lupus eritematoso sistémico | Neuropatía diabética | Esclerosis múltiple |
| Fiebre reumática | Polineuropatía | Enfermedad de Osler |
| Fibromialgia | Déficit de C1 esterasa | Apendicitis |
| Dermatomiositis | Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS) | Enfermedad ósea metabólica (raquitismo, uremia, escorbuto) |
| Fenómeno de Raynaud | Síndromes articular y de fiebre recurrente (artritis idiopática juvenil, fiebre mediterránea familiar) | |
| Síndrome de Raynaud | | |

Adaptada de Sivley MD: Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. Optometry Vision Sci 90(2)e63-e78, 2013 (Table 2, p e71).

diagnosticar mediante el análisis directo de la mutación específica de su familia. La detección prenatal de los varones afectados se consigue poniendo de manifiesto el déficit de actividad de la α -gal A y/o la mutación específica de la familia en las vellosidades coriónicas o en cultivos de amniocitos obtenidos mediante amniocentesis en el segundo trimestre de embarazo. La enfermedad de Fabry puede detectarse mediante los estudios de cribado neonatales y se han realizado estudios piloto en Europa, Asia y Norteamérica.

El **tratamiento** de la enfermedad de Fabry consiste en la administración de fenitoína y/o carbamazepina para disminuir la frecuencia y la gravedad de las acroparestesias crónicas y las crisis periódicas de dolor agudo. La hemodiálisis y el trasplante renal son procedimientos terapéuticos que salvan la vida del sujeto en caso de insuficiencia renal.

El tratamiento de sustitución enzimática (TSE) de los pacientes con enfermedad de Fabry con preparaciones de α -gal A humana recombinante producida en células de ovario de hámster chino (agalsidasa beta, Fabrazyme, Genzyme) y en células de fibrosarcoma humano (agalsidasa alfa, Replagal, Shire HGT) ya está disponible. Tanto Fabrazyme como Replagal fueron aprobados por la European Medicines Agency en la Unión Europea, pero la FDA solo ha aprobado en EE.UU. el uso de Fabrazyme. La eficacia del TSE con Fabrazyme se ha demostrado mediante la estabilización de la nefropatía, la regresión de la miocardiopatía hipertrófica, la reducción del dolor y la mejora de la calidad de vida. Como la mayoría de los pacientes varones afectados con la forma clásica de la enfermedad no producen proteína enzimática, estos pacientes pueden producir anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) en respuesta a la enzima administrada mediante infusión, lo que no reduce la eficacia del aclaramiento del sustrato a menos que el título de anticuerpos sea muy alto. El tratamiento de los varones afectados con la forma clásica de la enfermedad debe comenzar en la infancia.

FUCOSIDOSIS

La fucosidosis es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente causada por el déficit de actividad de la α -fucosidasa y la acumulación de glucoesfingolípidos, glucoproteínas y oligosacáridos que contienen fucosa en los lisosomas del hígado, el cerebro y otros órganos (v. tabla 104.15). El gen de la α -fucosidasa está en el cromosoma 1 (1p24) y se conocen mutaciones específicas. Aunque este trastorno afecta a todas las razas, la mayoría de los pacientes son italianos o de EE.UU. Existe una gran variedad en el fenotipo clínico y los pacientes más afectados manifiestan retraso del desarrollo y características somáticas similares a las de la mucopolisacaridosis en el primer año de vida. Entre estas características figuran abombamiento frontal, hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos y macroglosia. La acumulación en el SNC ocasiona una degeneración neurológica inexorable y los pacientes mueren durante la infancia. Los sujetos con formas más leves tienen angioqueratomas y una mayor supervivencia. No existe ningún tratamiento específico para la fucosidosis. El trastorno se diagnostica mediante la demostración del déficit de actividad de la α -fucosidasa en leucocitos de sangre periférica y cultivos de fibroblastos. Es posible identificar a los portadores y realizar el diagnóstico prenatal mediante la determinación de la actividad enzimática o de las mutaciones familiares específicas.

ENFERMEDAD DE SCHINDLER

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva causada por el déficit de actividad de la α -N-acetilgalactosaminidasa y una acumulación de asialoglucopéptidos y sialiloligosacáridos (v. tabla 104.15). El gen de esta enzima se ha localizado en el cromosoma 22 (22q11). La enfermedad de Schindler es clínicamente heterogénea y se han identificado dos fenotipos principales. El **tipo I** es una distrofia neuroaxonal de inicio en la lactancia. Los lactantes afectados se desarrollan normalmente durante los 9-15 primeros meses de vida, pero a continuación presentan una degeneración neurológica de evolución rápida que provoca retraso psicomotor grave, ceguera cortical y frecuentes crisis epilépticas mioclónicas. El **tipo II** se caracteriza por edad de inicio variable, discapacidad intelectual leve y angioqueratomas. *No existe tratamiento específico* para ninguna de las dos formas. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del déficit enzimático en leucocitos o cultivo de fibroblastos cutáneos o la identificación de las mutaciones genéticas específicas.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva que afecta a la sustancia blanca y se debe al déficit de arilsulfatasa A (ASA), una enzima necesaria para la hidrólisis de los glucoesfingolípidos fosfatados. Otra forma de leucodistrofia metacromática (LMC) está causada por el déficit de la proteína

activadora de los esfingolípidos (SAP1), que es necesaria para la formación del complejo sustrato-enzima. El déficit de esta actividad enzimática se traduce en un almacenamiento de glucoesfingolípidos sulfatados en la sustancia blanca, lo que produce desmielinización y degeneración neurológica. El gen ASA se localiza en el cromosoma 22 (22q13.31qter) y se sabe que aparecen mutaciones específicas en 2 grupos que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Las **manifestaciones clínicas** de la forma infantil tardía de la LMC, que es la más frecuente, suelen aparecer entre los 12 y los 18 meses de edad y consisten en irritabilidad, incapacidad para caminar e hiperextensión de las rodillas con *genu recurvatum*. La progresión clínica de la enfermedad se relaciona con la afectación patológica del sistema nervioso central y periférico, que confiere una mezcla de signos de motoneuronas superiores e inferiores, cognitivos y psiquiátricos. Los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes. El adelgazamiento muscular, la debilidad y la hipotonía se vuelven evidentes y conducen a un estado de suma debilidad. Conforme la enfermedad progresa, aparecen nistagmo, crisis epilépticas mioclónicas, atrofia óptica y tetraparesia, y se produce la muerte en la primera década de la vida (v. tabla 104.15). La forma **juvenil** de la LMC presenta un curso más lento y el inicio tiene lugar tardíamente, incluso a los 20 años. Esta forma cursa con trastornos de la marcha, deterioro mental, incontinencia urinaria y dificultades emocionales. La variante **adulta**, que surge después de la segunda década de la vida, tiene manifestaciones clínicas similares a las de la forma juvenil, aunque las dificultades emocionales y la psicosis son las características más destacadas. Tanto en la forma juvenil como en la adulta también se observa demencia, crisis epilépticas, disminución de los reflejos y atrofia óptica. El signo anatómopatológico característico de la LMC es el *depósito de cuerpos metacromáticos* en la sustancia blanca del cerebro, que se tiñen notablemente con PAS y azul alcán. Las inclusiones neuronales se pueden observar en el mesencéfalo, la protuberancia, el bulbo raquídeo, la retina y la médula espinal, y la desmielinización afecta al sistema nervioso periférico. El **diagnóstico** de LMC se debe sospechar en los pacientes que presentan manifestaciones clínicas de leucodistrofia. El descenso de la velocidad de conducción nerviosa, el aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, los depósitos metacromáticos en las muestras procedentes del nervio sural y los gránulos metacromáticos en el sedimento urinario son factores que indican una LMC. La confirmación del diagnóstico se basa en la demostración de la reducción de la actividad de ASA en leucocitos o cultivos de fibroblastos cutáneos. El déficit de SAP se diagnostica mediante la determinación de la concentración de SAP1 en cultivos de fibroblastos con anticuerpos específicos frente a esta proteína. El diagnóstico, la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal se llevan a cabo en todas las formas de la LMC mediante la detección de las mutaciones causales en los genes ASA o SAP.

En algunos pacientes pediátricos con LMC se ha utilizado el trasplante de sangre del cordón umbilical de donante no relacionado. En un estudio longitudinal de 6 pacientes con forma infantil tardía y 14 pacientes con la forma de comienzo juvenil se observó que los déficits motores presentes en el momento del trasplante no mejoraban y que los síntomas neurológicos siguieron progresando en aquellos pacientes con la forma infantil tardía. Por el contrario, en los pacientes con la forma juvenil, las respuestas auditivas evocadas del tronco encefálico, los potenciales evocados visuales, el electroencefalograma y/o la velocidad de conducción de los nervios periféricos se estabilizaron o mejoraron. Por tanto, el trasplante de sangre de cordón umbilical puede estar indicado en los niños con forma infantil tardía presintomática de LMC o con la forma juvenil mínimamente sintomática de LMC. Los ensayos clínicos de la enzima arilsulfatasa humana recombinante (rhARSA) (Metazym, Shire HGT) demostraron su seguridad en los niños con LMC infantil tardía, pero una carencia de eficacia terapéutica. Está en marcha un ensayo clínico multicéntrico en fase I/II para evaluar la seguridad y la eficacia de la rhARSA por vía intratecal.

DÉFICIT MÚLTIPLE DE SULFATASA

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit enzimático de al menos 9 sulfatasas, entre las que se encuentran las arilsulfatas A, B y C y la iduronato-2-sulfatasa. El defecto específico se localiza en una enzima del sistema generador de C- α -formilglicina (cuyo gen se localiza en el cromosoma 3p26), que introduce una modificación post-traduccional común en todas las sulfatasas afectadas y explica la aparición de estos defectos enzimáticos múltiples. Debido al déficit de estas enzimas, se observa la acumulación de sulfátidos, mucopolisacáridos, sulfatos esteroideos y gangliósidos en la corteza cerebral y los tejidos viscerales, lo que ocasiona un fenotipo clínico con las características de la **leucodis-**

trofia y la mucopolisacaridosis. También puede aparecer ictiosis grave. La detección de los portadores y el diagnóstico prenatal se pueden realizar midiendo las actividades enzimáticas o los defectos génicos específicos. No existe tratamiento específico para el déficit múltiple de sulfatasa y solo se usa el tratamiento de soporte.

ENFERMEDAD DE KRABBE

La enfermedad de Krabbe es un trastorno autosómico recesivo infantil mortal, conocido también como *leucodistrofia de células en forma de globo*. Se debe a la actividad deficiente de la **galactocerebrosidasa** y a la acumulación de **galactosilceramida** en la sustancia blanca, que en condiciones normales se encuentra casi exclusivamente en la vaina de mielina. La afectación de la mielina es central y periférica y da lugar a espasticidad y alteraciones cognitivas, junto con reflejos tendinosos profundos aparentemente normales o ausentes. El gen de la galactocerebrosidasa se encuentra en el cromosoma 14 (14q31) y se conocen las mutaciones específicas que causan la enfermedad. La forma **infantil** de la enfermedad de Krabbe es rápidamente progresiva y se presenta precozmente en la lactancia precoz con irritabilidad, crisis epilépticas e hipertonia (v. tabla 104.15). La atrofia óptica es evidente en el primer año de vida y el desarrollo mental está gravemente afectado. Al progresar la enfermedad, tanto la atrofia óptica como el retraso del desarrollo mental se hacen evidentes; los niños afectados presentan opistotónos y mueren antes del tercer año de vida. Una segunda forma **infantil tardía** de la enfermedad de Krabbe se presenta después del segundo año de vida. Los sujetos afectados tienen una evolución similar a la de la forma infantil precoz.

El **diagnóstico** de la enfermedad de Krabbe se basa en la demostración del déficit enzimático específico en leucocitos o en cultivos de fibroblastos cutáneos. Se han identificado las mutaciones genéticas causantes. Las pruebas para realizar la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal están disponibles. El desarrollo de métodos para medir la actividad de la galactocerebrosidasa en gotas de sangre seca ha llevado a la inclusión de la enfermedad de Krabbe en los programas de cribado neonatal de algunos Estados. El **tratamiento** de los lactantes con enfermedad de Krabbe con trasplante de sangre del cordón umbilical se ha descrito en recién nacidos asintomáticos identificados prenatalmente y en lactantes sintomáticos. Los lactantes transplantados sufren manifestaciones neurológicas a una velocidad más lenta, pero terminan falleciendo por complicaciones neurológicas.

ENFERMEDAD DE FARBER

Se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit de ácido ceramidasa, una enzima lisosómica, y una acumulación de ceramida en diferentes tejidos, especialmente en las articulaciones. Los síntomas pueden aparecer en el primer año de vida, y se observa una inflamación dolorosa de la articulación y formación de nódulos (fig. 104.20), que en ocasiones se diagnostica como **artritis reumatoide**. Al progresar la enfermedad, la formación de nódulos o granulomas en las cuerdas vocales puede conducir a ronquera y dificultades respiratorias; el fallo de medro es frecuente. En algunos pacientes se aprecia una disfunción moderada del SNC (v. tabla 104.15). Los pacientes pueden morir en la adolescencia por neumonías recurrentes. Actualmente no existe tratamiento específico para esta enfermedad. El **diagnóstico** de la enfermedad de Farber se debe sospechar en pacientes con nódulos sobre las articulaciones sin otros hallazgos propios de la artritis reumatoide. En estos pacientes se debe determinar la actividad de la ceramidasa en cultivos de fibroblastos cutáneos o en leucocitos periféricos. Se han identificado diferentes mutaciones causantes de enfermedades en el gen de la ácido ceramidasa. Las pruebas para la detección de portadores y el diagnóstico prenatal están disponibles.

ENFERMEDAD DE WOLMAN Y ENFERMEDAD POR DÉPÓSITO DE ÉSTERES DE COLESTEROL

Estas enfermedades de almacenamiento lisosomal autosómicas recesivas se deben al déficit de **lipasa ácida lisosómica (LAL)** y a la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en las células espumosas histiocíticas de la mayoría de los órganos viscerales. El gen *LAL* se encuentra en el cromosoma 10 (10q24-q25). La **enfermedad de Wolman** es el fenotipo clínico más grave y es un trastorno mortal durante la lactancia. Las características clínicas de la enfermedad se hacen evidentes en las primeras semanas de vida y entre ellas cabe citar fallo de medro, vómitos incoercibles, distensión abdominal, estatorrea y hepatosplenomegalia (v. tabla 104.15). Generalmente, existe hiperlipidemia. También puede aparecer disfunción hepática y fibrosis. La **calcificación de las glándulas suprarrenales** ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes. La muerte suele sobrevenir en los 6 primeros meses de vida.



Fig. 104.20 Antebrazo de una niña de 18 meses con enfermedad de Farber. Obsérvese la presencia de inflamación dolorosa de la articulación y formación de nódulos. Se sospechaba que la niña padecía una artritis reumatoide.

La **enfermedad por depósito de ésteres de colesterol** es menos grave que la enfermedad de Wolman y puede que no se diagnostique hasta la edad adulta. La hepatomegalia puede ser la única alteración detectable, pero los individuos afectados tienen un elevado riesgo de cirrosis y aterosclerosis prematura. La calcificación de las glándulas suprarrenales puede presentarse en los pacientes con cuadros graves de inicio temprano.

El **diagnóstico** y la identificación de los portadores se basan en la determinación de la actividad de la LAL en leucocitos periféricos o cultivos de fibroblastos cutáneos. Se han identificado mutaciones causantes de la enfermedad en el gen *LAL*. El diagnóstico prenatal depende de la determinación de las concentraciones disminuidas de la enzima o de la identificación de mutaciones específicas en cultivos de velosidades coriónicas o amniocitos. Se han usado fármacos para suprimir la síntesis del colesterol, junto con colestiramina y modificación de la dieta, pero el beneficio clínico es escaso o nulo. La *sebelipasa alfa* (Kauma, Alexion) es una forma recombinante de la LAL aprobada por la FDA en el año 2015. En un estudio clínico, el 67% de los lactantes con déficit de LAL sobrevivió más allá de 12 meses de vida, frente al 0% en los lactantes no tratados en una cohorte histórica, falleciendo todos ellos a los 8 meses. En un estudio de 66 pacientes pediátricos y adultos con enfermedad por depósito de ésteres del colesterol, los tratados con Kanuma lograban reducciones significativas de las concentraciones séricas de alanina transaminasa (ALT) y de la grasa hepática, así como mejorías en el C-LDL, los triglicéridos y el C-HDL, comparados con los pacientes tratados con placebo (v. cap. 104.3).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

104.5 Mucolipidos

Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

La **enfermedad de las células I (mucolipidosis II [ML-II])** y la **seudopolidistrofia de Hurler (mucolipidosis III [ML-III])** son trastornos autosómicos recesivos infrecuentes que comparten algunas de las características clínicas del síndrome de Hurler (v. cap. 107). Ambas se deben a la pérdida del objetivo normal de las enzimas lisosómicas recién sintetizadas que, en condiciones normales, poseen restos de manosa-6-fosfato que se unen a los receptores de manosa-6-fosfato que transportan las enzimas a los lisosomas. Estos restos de manosa-6-fosfato se sintetizan en una reacción de 2 pasos en el aparato de Golgi que está mediada por 2 enzimas. Tanto en la ML-II como en la ML-III hay un déficit de la enzima que cataliza el primer paso, la *N*-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa lisosómica. Estas enfermedades son trastornos alélicos debidos a mutaciones de las sub-

unidades α/β del gen precursor de la GlcNAc-fosfotransferasa (*GNPTAB*). Este déficit enzimático se traduce en un objetivo anormal de las enzimas lisosómicas que se secretan a la matriz extracelular. Debido a que las enzimas lisosómicas precisan el medio ácido del lisosoma para actuar, los pacientes con este déficit presentan una acumulación de diferentes sustratos debido al déficit intracelular de la mayor parte de las enzimas lisosómicas. El **diagnóstico** de ML-II y ML-III se establece mediante la determinación de las actividades de las enzimas lisosómicas en suero, donde están muy elevadas, o al demostrar la disminución de los niveles de actividad enzimática en cultivos de fibroblastos cutáneos. También es posible realizar una determinación directa de la actividad de la fosfotransferasa. El **diagnóstico prenatal** está disponible para ambas enfermedades mediante la determinación de la actividad de las enzimas lisosómicas en amniocitos o en células de las vellosidades coriónicas. También es posible realizar estudios para la detección de portadores de ambas enfermedades midiendo las actividades enzimáticas en cultivos de fibroblastos cutáneos o mediante análisis de mutaciones en el gen causante. El estudio de cribado neonatal mediante espectroscopia de masas en tandem puede detectar la enfermedad de las células I.

ENFERMEDAD DE LAS CÉLULAS I

La enfermedad de las células I, o ML-II, comparte muchas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Hurler (v. cap. 107), aunque no existe mucopolisacariduria y el inicio de la enfermedad es más precoz (v. tabla 104.15). Algunos pacientes tienen síntomas clínicos evidentes en el momento del nacimiento, como rasgos faciales toscos, alteraciones craneofaciales, limitación de los movimientos articulares e hipotonía. En el feto se puede hallar una hidropsia no inmunitaria. En el resto de los pacientes, la enfermedad inicia en el primer año de vida con retraso psicomotor grave, rasgos faciales toscos y manifestaciones esqueléticas como cifoescoliosis y cifosis lumbar. Los pacientes también pueden presentar una luxación congénita de la cadera, hernias inguinales e hipertrrofia gingival. El deterioro psicomotor grave y progresivo conduce a la muerte en la primera infancia. *No existe ningún tratamiento disponible para la enfermedad de las células I.*

SEUDOPOLIDISTROFIA DE HURLER

La seudopolidistrofia de Hurler, o ML-III, es una enfermedad menos grave que la enfermedad de las células I, de inicio más tardío y en la que se han notificado casos de supervivencia hasta la edad adulta. Los niños afectados manifiestan a los 4-5 años rigidez articular y talla baja. La destrucción progresiva de la articulación de la cadera y la disostosis múltiple moderada son evidentes. Los hallazgos radiológicos característicos son: alas ilíacas bajas, aplanamiento de la epífisis femoral proximal con deformidad de la cabeza femoral (valgo) e hipoplasia del tercio anterior de las vértebras lumbares. Los hallazgos oftalmológicos comprenden opacificación corneal, retinopatía y astigmatismo, pero las enfermedades visuales son poco frecuentes (v. tabla 104.15). Algunos pacientes tienen problemas de aprendizaje o discapacidad intelectual. El **tratamiento**, que debe incluir medidas ortopédicas, es sintomático.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

(glucosa fabricada *de novo* a partir de aminoácidos, y fundamentalmente de alanina) y la glucogenólisis (degradación del glucógeno). El metabolismo de la glucosa genera adenosina trifosfato (ATP) mediante la glucólisis (conversión de la glucosa o el glucógeno en piruvato) o la fosforilación oxidativa mitocondrial (conversión del piruvato en dióxido de carbono y agua) o ambas. Las fuentes dietéticas de glucosa proceden de la ingestión de polisacáridos, principalmente almidón, y disacáridos, como lactosa, maltosa y sacarosa. Sin embargo, el aporte oral de glucosa es intermitente y poco fiable. La gluconeogénesis contribuye a mantener el estado euglucémico (valores normales de glucosa en la sangre), pero este proceso requiere tiempo. La glucogenólisis hepática proporciona una rápida liberación de glucosa y es el factor más significativo para el mantenimiento de la euglucemía. El **glucógeno** también es la principal fuente de energía almacenada en el músculo, de modo que proporciona glucosa para la actividad muscular durante el ejercicio. La galactosa y la fructosa son monosacáridos que aportan energía para el metabolismo celular, aunque su papel es menos importante que el de la glucosa. La galactosa procede de la lactosa (galactosa + glucosa), que se encuentra en la leche y sus derivados. La galactosa constituye una importante fuente de energía en los lactantes, aunque primero se metaboliza a glucosa. La **galactosa** (sintetizada exógena o endógenamente a partir de la glucosa) también es un componente importante de ciertos glucolípidos, glicoproteínas y glucosaminoglicanos. Las dos fuentes dietéticas de **fructosa** son la sacarosa (fructosa + glucosa, sorbitol) y la propia fructosa, presente en las frutas, las verduras y la miel.

Los trastornos del metabolismo del glucógeno suelen causar su acumulación, de ahí el nombre de **enfermedades por depósito de glucógeno** (tabla 105.1). Los trastornos de la gluconeogénesis o de la vía glucolítica, incluido el metabolismo de la galactosa y la fructosa, no se traducen en una acumulación de glucógeno (tabla 105.1). Los trastornos del metabolismo del piruvato en el proceso de conversión del piruvato en dióxido de carbono y agua a través de la fosforilación oxidativa mitocondrial suelen asociarse a **acidosis láctica** y cierta acumulación de glucógeno en los tejidos.

105.1 Enfermedades por depósito de glucógeno

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Los trastornos del metabolismo del glucógeno, las enfermedades por depósito de glucógeno (EDG), se deben al déficit de varias enzimas o proteínas transportadoras de las vías del metabolismo del glucógeno (v. fig. 105.1). El glucógeno que se encuentra en estas enfermedades es anormal en cuanto a cantidad, calidad, o ambas. Las EDG se clasifican en tipos numéricos de acuerdo con el orden cronológico en que fueron identificadas. Esta clasificación numérica todavía se usa ampliamente, al menos hasta el número VII. Las EDG se pueden clasificar también según el órgano afectado y las manifestaciones clínicas en glucogenosis hepáticas y musculares (v. tabla 105.1).

Existen más de 12 formas de EDG. Los déficit de glucosa-6-fosfatasa (tipo I), α -glucosidasa ácida lisosómica (tipo II), enzima desramificadora (tipo III) y fosforilasa cinasa hepática (tipo IX) son los más frecuentes en la infancia, mientras que el de miosfotilasa (tipo V, enfermedad de McArdle) es el más habitual en los adolescentes y los adultos. La frecuencia acumulada de todas las formas de glucogenosis es de aproximadamente 1/20.000 nacidos vivos.

GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS

Las glucogenosis que afectan principalmente al hígado comprenden los déficits de glucosa-6-fosfatasa (tipo I), enzima desramificadora (tipo III), enzima ramificadora (tipo IV), fosforilasa hepática (tipo VI), fosforilasa cinasa (tipo IX, anteriormente tipo VIa), glucógeno sintetasa (tipo 0) y transportador 2 de la glucosa. Dado que el metabolismo hepático de los hidratos de carbono es responsable de la homeostasis plasmática de la glucosa, este grupo de enfermedades suele causar hipoglucemias en ayunas y hepatomegalia. Algunas formas (tipos III, IV y IX) pueden asociarse a cirrosis hepática. Otros órganos también se encuentran afectados y pueden manifestarse con disfunción renal en el tipo I, miopatía (esquelética y/o miocardiopatía) en los tipos III y IV, así como en algunas formas raras de déficit de fosforilasa cinasa, y afectación neurológica en los tipos III (nervios periféricos) y IV (disfunción difusa del sistema nervioso central y periférico).

Capítulo 105

Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La síntesis y la degradación de los hidratos de carbono proporcionan la energía que necesitan la mayoría de los procesos metabólicos. Tres monosacáridos, glucosa, galactosa y fructosa, y un polisacárido, glucógeno, son los hidratos de carbono más importantes. En la figura 105.1 se muestran las vías bioquímicas más importantes de estos hidratos de carbono. La **glucosa** es el principal sustrato del metabolismo energético, con una disponibilidad continua a partir del aporte de la dieta, la gluconeogénesis

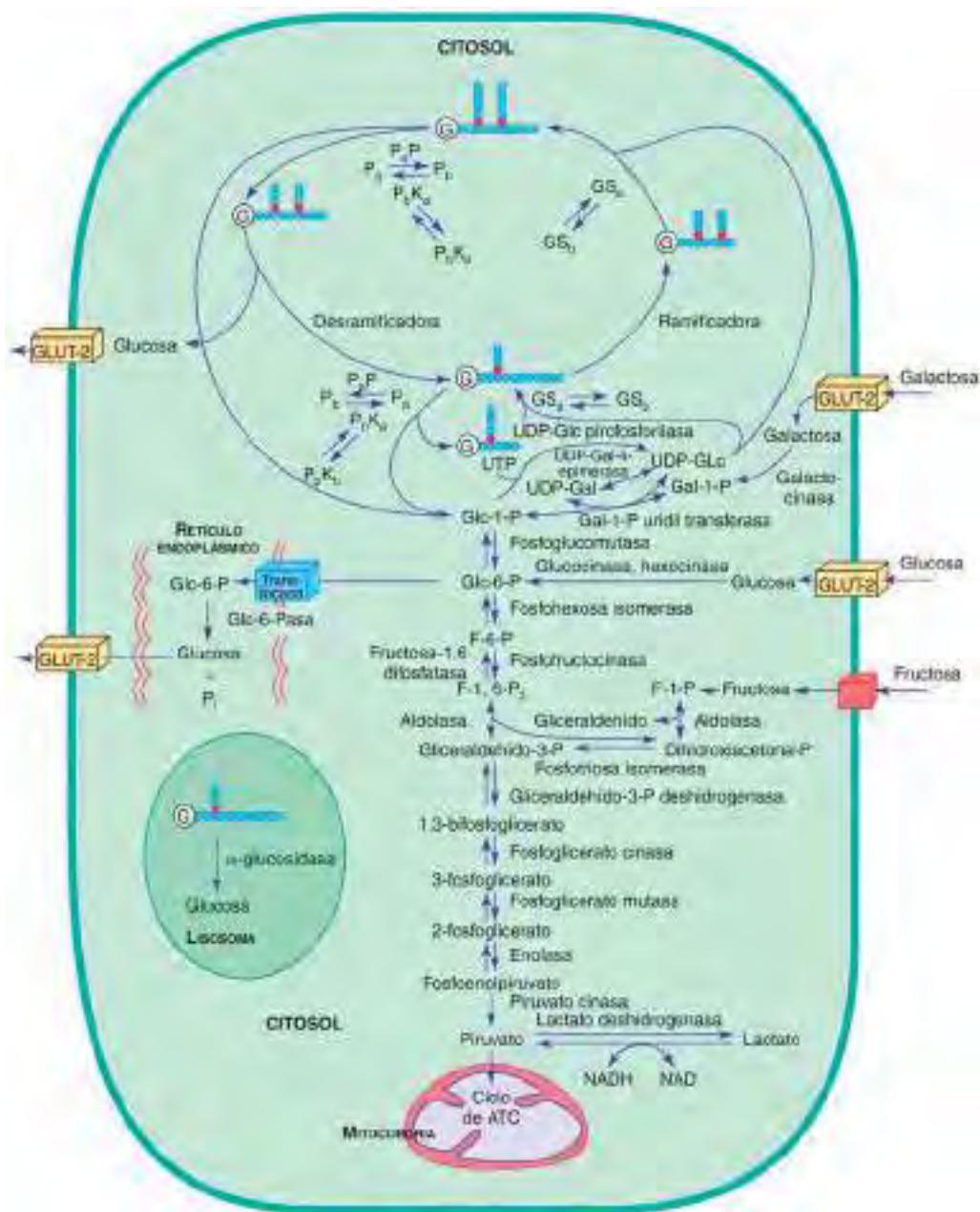


Fig. 105.1 Vías metabólicas relacionadas con las glucogenosis y los trastornos de galactosa y fructosa. G, glucógeno, el cebador de la síntesis de glucógeno; GLUT-2, transportador 2 de glucosa; GS_a, glucógeno sintetasa activa; GS_b, glucógeno sintetasa inactiva; NAD/NADH, nicotinamida-adenina dinucleótido; P_a, fosforilasa activa; P_aP, fosforilasa a fosfatasa; P_b, fosforilasa inactiva; P_bK_a, fosforilasa b cinasa activa; P_bK_b, fosforilasa b cinasa inactiva; UDP, uridina difosfato. (Modificada de Beaudet AR: Glycogen storage disease. En Harrison TR, Isselbacher KJ, editors: Harrison's Principles of Internal Medicine, ed 13, New York, 1994, McGraw-Hill. Reproducida con autorización de The Mc-Graw-Hill Companies.)

Glucogenosis de tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa o translocasa, enfermedad de von Gierke)

La EDG de tipo I está causada por la ausencia o el déficit de actividad de la glucosa-6-fosfatasa en el hígado, el riñón y la mucosa intestinal. Hay dos subtipos: **tipo Ia**, en el que la enzima deficiente es la glucosa-6-fosfatasa, y **tipo Ib**, en el que la enzima deficiente es una **translocasa** que transporta la glucosa-6-fosfatasa a través de la membrana microsómica. La deficiencia enzimática en ambos tipos (Ia y Ib) generan una conversión hepática inadecuada de la glucosa-6-fosfatasa en glucosa a través de una glucogenólisis y gluconeogénesis normales, condicionando una hipoglucemia en ayunas.

La EDG de tipo I es autosómica recesiva. El gen de la glucosa-6-fosfatasa (G6PC) se localiza en el cromosoma 17q21 y el de la translocasa (SLC37A4) está en el cromosoma 11q23. Se han identificado variantes patogénicas

frecuentes. Es posible realizar la detección de portadores y el diagnóstico prenatal mediante metodologías basadas en el ADN.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con EDG de tipo I pueden iniciar en el periodo neonatal con hipoglucemia y acidosis láctica, pero es más frecuente que los hagan a los 3-4 meses de edad con hepatomegalia, crisis hipoglucémicas, o ambas. Los niños afectados suelen tener una **cara que recuerda a la de una muñeca**, con mejillas redondeadas, extremidades delgadas, talla baja y abdomen protuberante debido a la hepatomegalia masiva. Los riñones también están aumentados de tamaño, mientras que el bazo y el corazón no están afectados.

Las características bioquímicas de la EDG de tipo I son **hipoglucemia, acidosis láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia**. La hipoglucemia y la acidosis láctica pueden surgir tras un corto periodo de ayuno. La hiperuricemia está presente en niños pequeños; sin embargo, es raro que progrese a un cuadro

Tabla 105.1

Características de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono

| TRASTORNOS | DEFECTOS BÁSICOS | CUADRO CLÍNICO | COMENTARIOS |
|--|--|--|---|
| GLUCOGENOSIS HEPÁTICA | | | |
| <i>Tipo/nombre común</i> | | | |
| Ia/Von Gierke | Glucosa-6-fosfatasa | Retraso del crecimiento, hepatomegalia, hipoglucemias; concentraciones sanguíneas elevadas de lactato, colesterol, triglicéridos y ácido úrico | Frecuente, hipoglucemias graves Edad adulta: adenomas y carcinomas hepáticos, osteoporosis, hipertensión pulmonar e insuficiencia renal 10% de tipo Ia |
| Ib | Glucosa-6-fosfato translocasa | Igual que el tipo Ia, con hallazgos adicionales de neutropenia, patología periodontal, enfermedad intestinal inflamatoria | |
| IIIa/Cori o Forbes | Déficit de enzima desramificadora hepática y muscular (amilo-1,6-glucosidasa) | Infancia: hepatomegalia, retraso del crecimiento, debilidad muscular, hipoglucemias, hiperlipidemia, concentraciones de transaminasas elevadas Forma del adulto: atrofia y debilidad muscular, neuropatía periférica, cirrosis e insuficiencia hepática, riesgo de carcinoma hepatocelular | Frecuente, hipoglucemias de gravedad intermedia Debilidad muscular que puede progresar hasta necesitar ayudas para la deambulación, como sillas de ruedas |
| IIIb | Déficit de enzima desramificadora hepática, actividad enzimática muscular normal | Síntomas hepáticos similares a los del tipo IIIa; sin síntomas musculares | 15% de tipo III |
| IV/Andersen | Enzima ramificadora | Infancia: fallo de medro, hipotonía, hepatomegalia, esplenomegalia, cirrosis progresiva (la muerte se produce generalmente antes de los 5 años), concentraciones de transaminasas elevadas; en un subgrupo no hay progresión de la hepatopatía Forma del adulto: miopatía aislada, afectación del sistema nervioso central y periférico | Existen formas neuromusculares poco frecuentes |
| VI/Hers | Fosforilasa hepática | Hepatomegalia, hipoglucemias típicamente leve, hiperlipidemia y cetosis | |
| Déficit de IX/fosforilasa cinasa (PhK) | | | A menudo infradiagnosticada, también se conocen formas graves Frecuente, ligada al cromosoma X, típicamente menos grave que las formas autosómicas; variabilidad clínica entre los diferentes subtipos y dentro de ellos; hay casos graves identificados entre los diferentes subtipos |
| IX (variante PHKA2) | PhK hepática | Hipoglucemias, hipercetosis, hepatomegalia, hepatopatía crónica, hiperlipidemia, elevación de enzimas hepáticas, retraso del crecimiento | Ligada al cromosoma X |
| IX (variante PHKB) IX (variante PHKG2) | PhK hepática y muscular PhK hepática | Hepatomegalia, retraso del crecimiento Más grave que la IXa; hepatomegalia notoria, hipoglucemias recurrentes, cirrosis hepática | Autosómica recesiva Autosómica recesiva |
| Déficit de glucógeno sintetasa | Glucógeno sintetasa | Somnolencia y cansancio al principio de la mañana, hipoglucemias en ayunas y cetosis, ausencia de hepatomegalia | Disminución del almacenamiento del glucógeno hepático |
| XI/Síndrome de Fanconi-Bickel | Transportador 2 de glucosa (GLUT-2) | Fallo de medro, raquitismo, hepatomegalia y nefromegalía, disfunción tubular renal proximal, alteración de la utilización de la glucosa y la galactosa | Expresión de GLUT-2 en el hígado, el riñón, el páncreas y el intestino |
| GLUCOGENOSIS MUSCULAR | | | |
| <i>Tipo/nombre común</i> | | | |
| IX (variante PHKA1) | PhK muscular | Intolerancia al ejercicio, calambres, mialgias, mioglobinuria; no hay hepatomegalia | Ligada al cromosoma X o autosómica recesiva |
| II/Pompe infantil | α -glucosidasa ácida (maltasa ácida) | Cardiomegalia, hipotonía, hepatomegalia; comienzo: del nacimiento a los 6 meses | Frecuente, insuficiencia cardiorrespiratoria que lleva a la muerte a la edad de 1-2 años; actividad enzimática residual mínima o ausente |
| II/Pompe de comienzo tardío (juvenil y del adulto) | α -glucosidasa ácida (maltasa ácida) | Miopatía, miocardiopatía variable, insuficiencia respiratoria; comienzo: infancia a edad adulta | Actividad enzimática residual |
| Enfermedad de Danon | Proteína de la membrana lisosómica-2 (LAMP2) | Miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia cardiaca | Poco frecuente, ligada al cromosoma X |
| Déficit de PRKAG2 | Proteína cinasa activada por adenosina monofosfato- γ (AMP) | Miocardiopatía hipertrófica La forma fetal congénita es rápidamente mortal; miopatía, mialgias, convulsiones | Autosómica dominante |
| V/McArdle | Miosforilasa | Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, mioglobinuria, fenómeno del «segundo impulso» | Frecuente, predominancia masculina |

(Continúa)

Tabla 105.1 Características de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (cont.)

| TRASTORNOS | DEFECTOS BÁSICOS | CUADRO CLÍNICO | COMENTARIOS |
|---|---|---|---|
| VII/Tarui | Fosfofructocinasa | Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, anemia hemolítica compensadora, mioglobinuria | Prevalente en japoneses y judíos asquenazies |
| Miopatía de los cuerpos de poliglucanos de inicio tardío | Glucogenina-1 | Debilidad muscular proximal de inicio en la edad adulta, afectación infrecuente del sistema nervioso | Autosomal recesiva, poco frecuente |
| Déficit de fosfoglicerato cinasa | Fosfoglicerato cinasa | Como el tipo V | Poco frecuente, ligada al cromosoma X |
| Déficit de fosfoglicerato mutasa | Subunidad M de la fosfoglicerato mutasa | Como el tipo V | Poco frecuente, la mayoría de los pacientes son afroamericanos |
| Déficit de lactato deshidrogenasa | Subunidad M de la lactato deshidrogenasa | Como el tipo V | Poco frecuente |
| TRASTORNOS DE LA GALACTOSA | | | |
| Galactosemia con déficit de transferasa | Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa | Vómitos, hepatomegalia, cataratas, aminoaciduria, retraso del crecimiento | Los pacientes de raza negra tienden a presentar síntomas más leves |
| Déficit de galactocinasa | Galactocinasa | Cataratas | Benigna |
| Déficit generalizado de uridina difosfato galactosa-4-epimerasa | Uridina difosfato galactosa-4-epimerasa | Similar al déficit de transferasa con hipotonía y sordera nerviosa | También existen formas benignas |
| TRASTORNOS DE LA FRUCTOSA | | | |
| Fructosuria esencial | Fructocinasa | Sustancia reductora en orina | Benigna |
| Intolerancia hereditaria a la fructosa | Fructosa-1-fosfato aldolasa | Aguda: vómitos, sudores, letargo Crónica: fallo de medro, insuficiencia hepática | Buen pronóstico con restricción de fructosa |
| TRASTORNOS DE LA GLUCONEOGÉNESIS | | | |
| Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa | Fructosa-1,6-difosfatasa | Hipoglucemias episódicas, apnea, acidosis | Buen pronóstico, evitar el ayuno |
| Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa | Fosfoenolpiruvato carboxicinasa | Hipoglucemias, hepatomegalia, hipotonía, retraso del crecimiento | Poco frecuente |
| TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO | | | |
| Defecto del complejo de la piruvato deshidrogenasa | Piruvato deshidrogenasa | Desde inicio neonatal grave y mortal hasta inicio tardío leve, acidosis láctica, retraso psicomotor y retraso del crecimiento | Generalmente se debe a alteración de la subunidad E _{1α} ligada al cromosoma X |
| Déficit de piruvato carboxilasa | Piruvato carboxilasa | Igual que el anterior | Poco frecuente, autosómica recesiva |
| Trastornos de la cadena respiratoria (enfermedad de la fosforilación oxidativa) | Complejos I a V, muchas mutaciones del ADN mitocondrial | Heterogénea con afectación multisistémica | Herencia mitocondrial |
| TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PENTOSAS | | | |
| Pentosuria | I-xilulosa reductasa | Sustancia reductora en orina | Benigna |
| Déficit de transaldolasa | Transaldolasa | Cirrosis e insuficiencia hepática, miocardiopatía | Autosomal recesiva |
| Déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa | Ribosa-5-fosfato isomerasa | Leucoencefalopatía progresiva y neuropatía periférica | |

de gota sintomática antes de la pubertad. A pesar de la notable hepatomegalia, las concentraciones de transaminasas hepáticas suelen ser normales o estar ligeramente aumentadas. Los pacientes con EDG de tipo I pueden sufrir diarrea. En los pacientes con EDG de tipo Ib, la pérdida de la función de barrera de la mucosa debida a la inflamación, que probablemente se deba a la alteración de la función de los neutrófilos, parece ser la causa principal de la diarrea. Los hematomas y la epistaxis son frecuentes y se asocian a un **tiempo de hemorragia prolongado** como consecuencia de la alteración de la agregación y la adhesión plaquetarias.

El plasma tiene un aspecto «lechoso» como consecuencia de la increíble elevación de las concentraciones de triglicéridos. El colesterol y los fosfolípidos también están aumentados, pero de una forma no tan llamativa. La alteración lipídica recuerda a la hiperlipidemia de tipo IV y se caracteriza por un aumento de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad y baja densidad y por un perfil apolipoproteico único que consta de un incremento de las concentraciones de apolipoproteínas B, C y E con valores normales o reducidos de apolipoproteínas A y D. El aspecto histológico del hígado se caracteriza por una distensión generalizada de los hepatocitos por el glucógeno y la grasa. Las vacuolas lipídicas son particularmente grandes y prominentes. No hay fibrosis hepática asociada.

Aunque la EDG de tipo I afecta principalmente al hígado, suelen estar involucrados múltiples sistemas orgánicos. Suele haber un **retraso de la**

pubertad. Las mujeres pueden presentar signos ecográficos compatibles con **ovarios poliquísticos**, aunque no se observan otros síntomas del síndrome del ovario poliquístico (acné e hirsutismo). Sin embargo, la fertilidad parece ser normal, como se desprende de varios casos de embarazos exitosos en mujeres con EDG de tipo I. Se ha observado que los ciclos menstruales cursan con hemorragias más abundantes, incluso con menorragias que pueden ser mortales, lo que puede estar relacionado con alteraciones de la agregación plaquetaria. Los síntomas de gota suelen comenzar alrededor de la pubertad debido a la hiperuricemia de larga duración. Existe un mayor riesgo de **pancreatitis** secundaria a trastornos lipídicos. La dislipidemia, junto con el aumento de la agregación eritrocítica, podría predisponer a padecer aterosclerosis, pero la aterosclerosis prematura no ha sido claramente documentada, salvo en casos muy excepcionales. La alteración de la agregación plaquetaria y el aumento de las defensas antioxidantes para evitar la peroxidación lipídica pueden actuar como mecanismos protectores y ayudan a reducir el riesgo de aterosclerosis. Las fracturas frecuentes y los signos radiológicos de **osteopenia** son frecuentes; el contenido mineral óseo está reducido incluso en los pacientes prepúberes.

Hacia la segunda o tercera década de la vida, algunos pacientes con EDG de tipo I desarrollan **adenomas hepáticos** que pueden sangrar y en algunos casos se transforman en neoplasias malignas. En algunos supervivientes de la enfermedad a largo plazo puede producirse **hipertensión pulmonar**.

También se ha observado anemia resistente al tratamiento con hierro y una mayor prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunitarias.

La **nefropatía** es otra complicación tardía y la mayoría de los pacientes con EDG de tipo I mayores de 20 años tienen proteinuria. Muchos presentan también hipertensión, litiasis renal, nefrocalcinosis y alteración del aclaramiento de creatinina. En los estadios iniciales de la disfunción renal se suele detectar hiperfiltración glomerular, aumento del flujo plasmático renal y microalbuminuria; estos signos pueden surgir incluso antes del inicio de la proteinuria. En los pacientes más jóvenes, la hiperfiltración y la hiperperfusión pueden ser los únicos signos de afectación renal. Al avanzar la nefropatía, la glomeruloesclerosis segmentaria y focal y la fibrosis intersticial se tornan evidentes. En algunos casos, la función renal se deteriora y progresiva a insuficiencia renal, que requiere diálisis y trasplante renal. Otras alteraciones renales son: amiloidosis, síndrome de tipo Fanconi, hipocitraturia, hipercaleciuria y defecto de la acidificación tubular renal distal.

Los pacientes con EDG de tipo Ib pueden manifestar características adicionales de infecciones bacterianas recurrentes debido a la **neutropenia** y la disfunción de los neutrófilos. En el tipo Ib puede haber afectación bucal con ulceración recurrente de la mucosa, gingivitis y patología periodontal rápidamente progresiva. El tipo Ib también se asocia a un cuadro parecido al de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) crónica con afectación del colon que podría asociarse a neutropenia, disfunción de neutrófilos, o a ambas; puede imitar a la colitis ulcerosa o a la enfermedad de Crohn.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EDG de tipo I se sospecha por la forma de presentación clínica y las alteraciones de las pruebas analíticas, como hipoglucemias, acidosis láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. La neutropenia se presenta en los pacientes con EDG de tipo Ib, típicamente antes del primer año de vida. También se ha observado en algunos pacientes con EDG de tipo Ia, especialmente en aquellos con la variante p.G188A. La administración de glucagón o epinefrina da lugar a un aumento, despreciable en el mejor de los casos, de la glucemia, mientras que la concentración de lactato se eleva considerablemente. Antes de la disponibilidad de las pruebas genéticas, para el diagnóstico definitivo se requería la práctica de una biopsia hepática. El análisis de las variantes de los genes mediante secuenciación de un solo gen o de paneles génicos ofrece un método diagnóstico no invasivo para la mayoría de los pacientes con EDG de los tipos Ia y Ib.

Tratamiento

El tratamiento se centra en mantener normal la glucemia, lo que se consigue mediante la perfusión nasogástrica (NG) continua de glucosa o la administración oral de almidón de maíz crudo. La alimentación por mediante un gotero NG por la noche se puede introducir en la lactancia para intentar mantener la normoglucemia. Las tomas NG pueden consistir en una fórmula enteral elemental o contener solamente glucosa o polímero de glucosa con el fin de proporcionar la glucosa suficiente para mantener la normoglucemia. Durante el día suelen ser suficiente las tomas frecuentes con alto contenido en hidratos de carbono.

El almidón de maíz crudo actúa como una forma de liberación lenta de glucosa y se puede introducir a dosis de 1,6 g/kg cada 4 horas en los niños menores de 2 años. La respuesta de los niños pequeños es variable. En niños mayores, el régimen de almidón de maíz se puede administrar cada 6 horas a dosis de 1,6-2,5 g/kg de peso corporal y puede administrarse por vía oral en forma líquida. En la actualidad se están desarrollando nuevos productos del almidón, como el almidón de maíz glutinoso de liberación extendida de duración más prolongada, mejor tolerancia y más apetecibles. Los suplementos de triglicéridos de cadena media (TCM) mejoran el control metabólico, mejorando el crecimiento de los niños. Debido a que la fructosa y la galactosa no se pueden convertir directamente en glucosa en la EDG de tipo I, se deben restringir estos azúcares de la dieta. La sacarosa (azúcar de mesa, azúcar en caña, otros ingredientes), la fructosa (fruta, zumos, jarabe de maíz rico en fructosa), la lactosa (productos lácteos) y el sorbitol deben reducirse o limitarse. Debido a estas restricciones dietéticas, las vitaminas y los minerales como el calcio y la vitamina D pueden ser deficitarios, por lo que se deben administrar suplementos para evitar déficits nutricionales.

El tratamiento dietético mejora la hiperuricemia, la hiperlipidemia y la función renal, retrasando el desarrollo de la insuficiencia renal. Sin embargo, este tratamiento no es eficaz para normalizar completamente las concentraciones de ácido úrico y lípidos en sangre en algunos pacientes a pesar de un buen control metabólico, especialmente después de la pubertad. El control de la hiperuricemia se mejora con el uso de allopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa. La hiperlipidemia se puede reducir con hipolipemiantes como los inhibidores de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-coenzima A

(HMG-CoA) reductasa y fibrato (v. cap. 104). La **microalbuminuria**, un indicador precoz de la disfunción renal en la enfermedad de tipo I, se trata con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Los suplementos de citrato son beneficiosos en los pacientes con hipocitraturia para prevenir o mejorar la nefrocalcinosis y el desarrollo de cálculos renales. Los diuréticos tiazídicos aumentan la reabsorción renal del calcio filtrado y disminuyen la excreción urinaria de calcio, impidiendo de este modo la hipercaleciuria y la nefrocalcinosis. La administración de hormona del crecimiento (GH) debe realizarse con sumo cuidado y limitarse únicamente a aquellos casos en los que exista un déficit demostrado de dicha hormona. Incluso en estos pacientes, los parámetros metabólicos se deben controlar estrechamente, así como la presencia de adenomas.

En el tratamiento de los pacientes con EDG de tipo Ib, los factores estimuladores de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos son eficaces para corregir la neutropenia, ya que disminuyen el número y la gravedad de las infecciones bacterianas y mejoran la EII crónica. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja, ya que estos fármacos se acompañan de efectos secundarios, como esplenomegalia, hiperesplenismo y dolor óseo. Se ha mencionado el trasplante de médula ósea para corregir la neutropenia de la EDG de tipo Ib.

El trasplante hepático ortotópico es un posible tratamiento curativo de la EDG de tipo I, especialmente en pacientes con cáncer hepático, adenomas hepáticos múltiples, alteraciones metabólicas resistentes al tratamiento médico e insuficiencia hepática. Sin embargo, este tratamiento debe considerarse como el último recurso, dadas las complicaciones inherentes a corto y largo plazo. Los adenomas de gran tamaño (> 2 cm) que aumentan rápidamente de tamaño y/o número pueden requerir resecciones hepáticas parciales. Los adenomas de menor tamaño (< 2 cm) se pueden tratar con inyecciones percutáneas de etanol o mediante embolización arterial transcatéter. La recurrencia de los adenomas hepáticos es un problema importante y puede potenciar la transformación maligna en estos pacientes y terminar por precisar un trasplante hepático.

Antes de aplicar cualquier procedimiento quirúrgico, se debe evaluar el estado de la coagulación y establecer un buen control metabólico. El tiempo de hemorragia prolongado se puede normalizar mediante el uso de una perfusión intravenosa (i.v.) intensiva de glucosa en las 24-48 horas previas a la operación. La DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) puede reducir las complicaciones hemorrágicas, pero debe usarse con precaución por el riesgo de sobrecarga hídrica y de hiponatremia cuando se administra mediante infusión i.v. Se debe evitar la administración de la solución de Ringer lactato, ya que contiene lactato y no glucosa. La concentración de glucosa se debe mantener dentro de los valores normales durante toda la intervención quirúrgica mediante el uso de suero glucosado al 10%. En general, el control metabólico se valora mediante el crecimiento y la mejoría y la corrección de las alteraciones metabólicas, como la elevación de las concentraciones de lactato, glucosa, triglicéridos, colesterol y ácido úrico.

Pronóstico

Anteriormente, la EDG de tipo I se asociaba a una mortalidad alta en edad jóvenes, e incluso en los que sobrevivían el pronóstico era reservado. Un control metabólico inadecuado durante la infancia puede conducir a complicaciones a largo plazo en los adultos. Los resultados clínicos han mejorado espectacularmente con un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz. Sin embargo, persiste la aparición de complicaciones graves, como nefropatía y formación de adenomas hepáticos con riesgo potencial de transformación maligna. La capacidad para identificar la transformación de los adenomas hepáticos en carcinomas hepatocelulares sigue siendo un desafío: las concentraciones de α -fetoproteína (AFP) y antígeno carcinoembionario (CEA) a menudo son normales en presencia de un carcinoma hepatocelular.

Glucogenosis de tipo III (déficit de enzima desramificadora, dextrinosis límite)

La EDG de tipo III está causada por una actividad deficiente de la **enzima desramificadora del glucógeno**. La enzima desramificadora, junto con la fosforilasa, es responsable de la degradación completa del glucógeno. Cuando existe un déficit de esta enzima, la escisión del glucógeno es incompleta y se produce una acumulación de un glucógeno anormal con cadenas ramificadas externas cortas que recuerdan a acumulaciones de *dextrina límite*. Los síntomas del déficit de la enzima desramificadora del glucógeno son hepatomegalia, hipoglucemias, talla baja, miopatía esquelética variable y miocardiopatía variable. La EDG de tipo IIIa suele afectar al hígado y los músculos, mientras que el **tipo IIIb**, presente en aproximadamente el 15% de los pacientes, la enfermedad parece afectar solo al hígado.

La EDG de tipo III es una enfermedad autosómica recesiva que se ha notificado en diferentes grupos étnicos. Su frecuencia es relativamente elevada en los judíos sefarditas de origen norteafricano, los habitantes de las Islas Feroe y en los inuits. El gen de la enzima desramificadora (*AGL*) está localizado en el cromosoma 1p21. Se han identificado más de 130 variantes patogénicas; 2 variantes patogénicas en el exón 3, c.18_19delGA (conocida previamente como c.17_18delAG) y p.Gln6X, se han asociado específicamente a la EDG de tipo IIIb. Es posible realizar una detección de portadores y el diagnóstico prenatal mediante metodologías basadas en el ADN.

Manifestaciones clínicas

Durante la lactancia y la infancia, la EDG de tipo III puede ser indistinguible de la EDG de tipo I por el solapamiento de características como la hepatomegalia, la hipoglucemia, la hiperlipidemia y el retraso del crecimiento (fig. 105.2). La esplenomegalia puede estar presente, pero los riñones normalmente no están afectados. En la mayoría de los pacientes con EDG de tipo III, la hepatomegalia mejora con la edad; no obstante, en adultos de edad avanzada puede aparecer fibrosis hepática, cirrosis con progresión a insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). Los adenomas hepáticos aparecen con menos frecuencia en los pacientes con EDG de tipo III es que en los pacientes con el tipo I. La relación entre los adenomas hepáticos y la transformación maligna en la EDG de tipo III sigue sin estar clara. La concentración AFP y de CEA no son factores predictivos de la presencia de adenomas hepatocelulares o de transformación maligna. Solo se ha descrito un único caso de malignización de un adenoma.

En los casos de EDG tipo IIIa, la **debilidad muscular** progrresa lentamente y se asocia a atrofia. La debilidad es menos notable durante la infancia, si bien llega a ser grave después de la tercera o cuarta década de vida. La densidad mineral ósea en los pacientes con EDG de tipo III puede ponerlos en un riesgo mayor de sufrir fracturas. La miopatía no sigue ningún patrón particular de afectación, por lo que pueden afectarse tanto los músculos proximales como los distales. La electromiografía revela una miopatía ampliamente extendida; las pruebas de conducción nerviosa con frecuencia son anormales.

La hipertrofia ventricular es un hallazgo frecuente, pero la disfunción cardíaca evidente es poco habitual. Los **estudios anatómopatológicos cardíacos** han revelado la afectación difusa de diversas estructuras del corazón, como vacuolización de miocitos, conducción auriculoventricular

e hiperplasia de músculos lisos. En algunos pacientes con EDG de tipo III se han descrito casos de arritmias mortales y la necesidad de un trasplante cardíaco. Los síntomas hepáticos en algunos pacientes son tan leves que el diagnóstico no se realiza hasta la edad adulta, cuando muestran síntomas y signos de enfermedad neuromuscular.

El diagnóstico inicial se ha confundido con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (v. cap. 631.1). Puede haber ovarios poliquísticos; algunas pacientes pueden presentar ciclos menstruales irregulares y otras características del síndrome del ovario poliquístico. La fertilidad no parece estar reducida; se han descrito embarazos exitosos.

La hipoglucemias y la hiperlipidemia son habituales. A diferencia de la glucogenosis de tipo I, la elevación de las concentraciones de transaminasas hepáticas y la cetosis en ayunas son notorias, mientras que las cifras de lactato y ácido úrico en sangre suelen ser normales. La administración de glucagón 2 horas después de la ingestión de hidratos de carbono provoca un aumento normal de la glucemia; sin embargo, tras una noche en ayunas es posible que el glucagón no modifique la cifra de glucemia. La concentración sérica de creatina cinasa puede resultar útil para identificar a los pacientes con afectación muscular, aunque las concentraciones normales no descartan déficit de la enzima muscular.

Diagnóstico

El aspecto histológico del hígado se caracteriza por una distensión generalizada de los hepatocitos por la presencia de glucógeno y de tabiques fibrosos. La fibrosis y la escasez de grasa permiten diferenciar la glucogenosis de tipo III del tipo I. La fibrosis, que varía desde fibrosis periportal mínima hasta cirrosis micronodular, parece ser no progresiva en la mayoría de los casos. En algunos pacientes con glucogenosis de tipo III es posible encontrar cirrosis franca.

Los pacientes con miopatía y síntomas hepáticos tienen un déficit generalizado de la enzima (tipo IIIa). El déficit de actividad de la enzima se pone de manifiesto no solo en el hígado y el músculo, sino también en otros tejidos, como el corazón, los hematíes y los cultivos de fibroblastos. Los pacientes con síntomas hepáticos sin signos clínicos o analíticos de miopatía presentan un déficit de la enzima desramificadora solo en el hígado y conservan la actividad de la enzima en el músculo (tipo IIIb). Antes de la disponibilidad de las pruebas genéticas, para poder establecer el diagnóstico definitivo se necesitaba el análisis de la enzima en el hígado, el músculo, o en ambos. La secuenciación génica permite establecer ahora el diagnóstico y asignar el subtipo en la mayoría de los pacientes.

Tratamiento

Al igual que en la EDG de tipo I, el pilar de la terapia de la EDG de tipo III es el tratamiento dietético, aunque es menos estricto. Los pacientes no necesitan restringir la ingesta de fructosa o galactosa, si bien deberían evitarse los azúcares simples para prevenir los incrementos bruscos de los valores de glucemia. La hipoglucemias se trata con comidas frecuentes y en pequeña cantidad ricas en hidratos de carbono complejos, como los suplementos de almidón de maíz o la alimentación por sonda nasogástrica durante la noche. Además, la dieta rica en proteínas durante el día, junto con la perfusión enteral de proteínas durante la noche, también es eficaz para prevenir la hipoglucemias. Las proteínas exógenas pueden usarse como sustrato para la gluconeogénesis, lo cual ayuda a satisfacer las necesidades metabólicas y a prevenir el catabolismo de las proteínas endógenas. Las proteínas de la dieta también reducen las necesidades totales de almidón. Hay que evitar un tratamiento excesivo con maíz, ya que podría aumentar las reservas de glucógeno, lo cual es nocivo, y puede conducir a una ganancia de peso excesiva. Los suplementos de TCM están considerándose como una fuente de energía alternativa. No existe ningún tratamiento satisfactorio para la miopatía progresiva aparte de seguir dietas ricas en proteínas y un programa de ejercicio submáximo. Se necesita una monitorización estrecha con RM para detectar la progresión de la fibrosis hepática a la cirrosis y al CHC más adelante. El trasplante hepático se ha realizado en pacientes con glucogenosis de tipo III y cirrosis progresiva y/o carcinoma hepático. Se han publicado casos de trasplante cardíaco en pacientes con glucogenosis de tipo III y cardiopatía terminal.

Glucogenosis de tipo IV (déficit de enzima ramificadora, amilopectinosis, enfermedad de poliglucosanos o enfermedad de Andersen)

La EDG de tipo IV se debe al déficit de actividad de la **enzima ramificadora**, lo que causa una acumulación de glucógeno anormal con escasa solubilidad. La enfermedad también se conoce como *amilopectinosis*, ya que el glucógeno anormal tiene pocos puntos de ramificación, más unidades de glucosa con enlaces α-1-4 y cadenas externas más largas, lo que determina

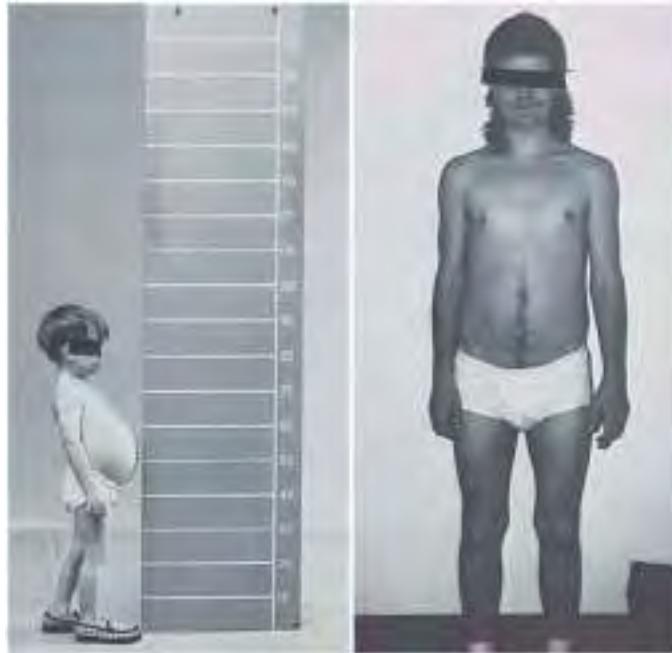


Fig. 105.2 Crecimiento y desarrollo en un paciente con glucogenosis de tipo IIIb. El paciente tiene un déficit de la enzima desramificadora en el hígado, pero la actividad enzimática en el músculo es normal. En la infancia presentaba hepatomegalia, hipoglucemias y retraso del crecimiento. Después de la pubertad ya no presentó hepatomegalia ni hipoglucemias y su altura final fue normal. No presentaba debilidad muscular ni atrofia, a diferencia de lo que sucede en los pacientes con el tipo IIIa, en los que se observa una miopatía progresiva en la edad adulta.

una estructura semejante a la amilopectina. La acumulación de poliglucosano, que es positivo con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) y parcialmente resistente a la digestión por diastasa, se observa en todos los pacientes, pero con grados diferentes.

La EDG de tipo IV se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima ramificadora del glucógeno (*GBE*) está localizado en el cromosoma 3p21. Se han identificado más de 20 variantes patogénicas responsables de la glucogenosis de tipo IV y su caracterización en pacientes concretos resulta útil para predecir el resultado clínico. La ausencia casi completa de actividad de la *GBE* con variantes anuladoras se ha asociado con muerte perinatal e hipotonía neonatal mortal. La presencia de actividad enzimática residual superior al 5% y al menos una variante de sentido erróneo se asocian a una cirrosis hepática no letal y, en algunos casos, no cursan con hepatopatía progresiva.

Manifestaciones clínicas

La variabilidad clínica de la EDG de tipo IV es muy elevada. La forma más frecuente y clásica se caracteriza por una cirrosis hepática progresiva y se manifiesta durante los primeros 18 meses de vida con hepatosplenomegalia y fallo de medro. La cirrosis puede manifestarse con hipertensión portal, ascitis y varices esofágicas, y puede progresar a insuficiencia hepática, lo que suele conducir a la muerte hacia los 5 años de vida. Pocos pacientes sobreviven sin progresión de la hepatopatía; son pacientes que presentan formas hepáticas más leves y no precisan un trasplante hepático. La afectación extrahepática en algunos pacientes con EDG de tipo IV se centra en el sistema osteomuscular, y en particular en los músculos cardíaco y esquelético, así como en afectación del sistema nervioso central (SNC).

Se ha mencionado una **variante neuromuscular** de la EDG de tipo IV y en función de la edad de presentación se reconocen 4 variantes principales. La forma **perinatal** se caracteriza por una secuencia de deformación acinética fetal (SDAF) y muerte en el periodo perinatal. La forma **congénita** se manifiesta en el momento del nacimiento con hipotonía grave, atrofia muscular y afectación neurológica, con muerte en el periodo neonatal; algunos pacientes pueden presentar miopatía o miocardiopatía. La forma **infantil** se manifiesta principalmente con miopatía y miocardiopatía. La forma **adulta**, enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (ECPGA), cursa con una miopatía aislada o con disfunción difusa del SNC y periférico acompañada por la acumulación de poliglucosano en el sistema nervioso. Los síntomas de afectación neuronal consisten en neuropatía periférica, vejiga neurógena y leucodistrofia, así como un declive cognitivo leve en algunos pacientes. Para la ECPGA se debe realizar una biopsia de nervio o analizar los leucocitos para confirmar el diagnóstico, ya que el déficit de la enzima ramificadora está limitado a estos tejidos.

Diagnóstico

El depósito de materiales similares a la amilopectina se puede demostrar en el hígado, el corazón, los músculos, la piel, el intestino, el cerebro, la médula espinal y el nervio periférico en la EDG de tipo IV. La histología hepática demuestra cirrosis micronodular e inclusiones basófilas, teñidas débilmente, en los hepatocitos. Estas inclusiones están formadas por material almacenado y agrupado toscamente, que es positivo con la tinción PAS y parcialmente resistente a la digestión por diastasa. El microscopio electrónico (ME) muestra, además de las partículas convencionales de glucógeno α y β , una acumulación de agregados fibrilares que son típicos de la amilopectina. Las diferentes propiedades de tinción de las inclusiones citoplasmáticas y los hallazgos del ME son diagnósticos. Sin embargo, se han observado polisacáridos con características anatopatológicas que recuerdan a la enfermedad de tipo IV, pero sin correlación enzimática. El diagnóstico definitivo se efectúa mediante la demostración del déficit de actividad de la enzima ramificadora en el hígado, el músculo, los cultivos de fibroblastos cutáneos o leucocitos, o mediante la identificación de las variantes patogénicas causantes de la enfermedad en el gen *GBE*. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de amniocitos, vellosidades coriónicas o mediante metodologías basadas en el ADN.

Tratamiento

No existe tratamiento específico para la EDG de tipo IV. La afectación del sistema nervioso, como los problemas de la marcha y la afectación vesical, requieren un tratamiento sintomático y de soporte. A diferencia de las otras EDG hepáticas (I, III, VI, IX), los pacientes con EDG de tipo IV no presentan hipoglucemia, que solo aparece cuando existe cirrosis hepática manifiesta. En caso de insuficiencia hepática progresiva se ha realizado trasplante hepático, pero la selección de los pacientes debe ser meticulosa, ya que se trata de una enfermedad multisistémica, y en algunos pacientes pueden aparecer lesiones

extrahepáticas después del trasplante. Se desconoce la eficacia del trasplante hepático a largo plazo. Los pacientes con afectación reticuloendotelial difusa presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, lo que puede afectar a la tasa de éxito de los trasplantes hepáticos.

Glucogenosis de tipo VI (déficit de fosforilasa hepática, enfermedad de Hers)

La EDG de tipo VI se debe al déficit de **glucógeno fosforilasa hepática**. Se han documentado relativamente pocos pacientes, probablemente porque no se comunican todos los casos. Los pacientes suelen manifestar hepatomegalia y retraso del crecimiento al comienzo de la infancia. La hipoglucemia, la hiperlipidemia y la hipercetosis son de gravedad variable. La hipoglucemia cetósica puede manifestarse por la mañana o después de un ayuno prolongado. Las concentraciones de ácido láctico y ácido úrico son normales. La EDG de tipo VI se manifiesta con una afectación de grado variable, y en algunos es más grave. Se han mencionado pacientes con hepatomegalia grave, hipoglucemia grave recurrente, hipercetosis y acidosis láctica posprandial. En otros casos se ha mencionado una hiperplasia nodular hepática focal y adenoma hepatocelular con transformación maligna hacia carcinoma en algunos casos. Aunque antiguamente se creía que el músculo cardíaco estaba sano, recientemente se ha mencionado una miocardiopatía leve en un paciente con EDG de tipo VI.

El **tratamiento** es sintomático y está dirigido a prevenir la hipoglucemia, asegurando a la vez una nutrición adecuada. La dieta rica en hidratos de carbono y proteínas y la alimentación frecuente son eficaces para prevenir la hipoglucemia. Se debe controlar la concentración de glucosa y cetonas en sangre de modo rutinario, en especial durante los períodos de mayor actividad/enfermedad. Es preciso realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para ampliar nuestros conocimientos sobre la evolución natural de este trastorno.

La glucogenosis de tipo VI es una enfermedad autosómica recesiva. El **diagnóstico** puede confirmarse a través de pruebas moleculares del gen de la fosforilasa hepática (*PYGL*), que se localiza en el cromosoma 14q21-22 y posee 20 exones. Se conocen muchas variantes patogénicas en este gen. En los menonitas se ha identificado una variante en la zona de empalme en el intrón 13. Para establecer el diagnóstico también puede emplearse la biopsia hepática, en la que se observa una elevación del contenido de glucógeno y una disminución de la actividad de la enzima fosforilasa hepática. No obstante, gracias a la disponibilidad del análisis del ADN y a los paneles de secuenciación de última generación, las biopsias hepáticas han dejado de considerarse imprescindibles.

Glucogenosis de tipo IX (déficit de fosforilasa cinasa)

La EDG de tipo X representa un grupo heterogéneo de glucogenosis. Se debe al déficit de la enzima **fosforilasa cinasa** (PhK), que está implicada en el paso limitador de la glucogenólisis. Esta enzima tiene 4 subunidades (α , β , γ , δ), cada una de ellas codificada por genes diferentes situados en distintos cromosomas y expresados de forma diversa en los distintos tejidos. Las variantes patogénicas en el gen *PHKA1* producen deficiencia de PhK muscular; las variantes patogénicas en los genes *PHKA2* y *PKHG2* causan déficit de PhK hepática; las variantes patogénicas en el gen *PHKB* producen déficit de PhK hepática y muscular. No se han identificado variantes patogénicas en el gen *PHKG1*. Los defectos en las subunidades α , β y γ son responsables de la presentación hepática.

Las **manifestaciones clínicas** del déficit de PhK hepática suelen ser reconocibles en los primeros 2 años de vida y consisten en estatura baja y distensión abdominal debido a hepatomegalia moderada a grave. La gravedad clínica del déficit de PhK hepática varía considerablemente. La hipoglucemia hipercetósica, cuando está presente, suele ser leve, pero puede ser grave en algunos casos. La cetosis puede presentarse incluso cuando la concentración de glucosa es normal. En algunos niños puede existir retraso leve en el desarrollo motor grosero e hipotonía. Cada vez está más claro que la EDG de tipo X no es un cuadro benigño. Se han documentado fenotipos graves, con una fibrosis hepática que progresa a cirrosis y CHC, especialmente en pacientes con mutaciones *PHKG2*. La cirrosis puede conducir a esplenomegalia e hipertensión portal progresivas. En un paciente con EDG de tipo X (*variante PHKB*) se ha documentado una miocardiopatía leve. Se han descrito retrasos cognitivos y del habla en pocos pacientes, pero no está claro si estos retrasos se deben al déficit de PhK si se trata de una coincidencia. A diferencia de la EDG de tipo I, en esta entidad no es frecuente observar acidosis láctica, tendencia hemorrágica y movimientos intestinales disminuidos. Aunque el crecimiento está retrasado durante la infancia, finalmente se alcanza una estatura normal y un desarrollo sexual completo. Al igual que ocurre con el déficit de enzima desramificadora, la

distensión abdominal y la hepatomegalia suelen disminuir con el paso de los años y pueden desaparecer al llegar la adolescencia. La mayoría de los adultos con déficit de PhK hepática se encuentran asintomáticos, aunque se necesitan más estudios a largo plazo para valorar por completo el impacto de esta enfermedad en los adultos.

La disponibilidad de estudios moleculares está permitiendo descubrir la variabilidad fenotípica dentro de cada subtipo. La incidencia de todos los subtipos de déficit de PhK es de aproximadamente 1:100.000 nacidos vivos.

Déficit de fosforilasa cinasa hepática ligado al cromosoma X (a partir de las variantes PHKA2)

El déficit de PhK hepática ligado al cromosoma X es una de las formas más frecuentes de glucogenosis hepática en los varones. Además de en el hígado, la actividad de la enzima puede estar disminuida en los hematíes, los leucocitos y los fibroblastos, pero es normal en el músculo. Generalmente, se manifiesta en varones entre el primer y el quinto año de vida con retraso del crecimiento, el hallazgo accidental de hepatomegalia y retraso leve en el desarrollo motor. El colesterol, los triglicéridos y las enzimas hepáticas están ligeramente aumentados. Puede aparecer cetosis tras el ayuno. Las concentraciones de lactato y ácido úrico son normales. La hipoglucemia es leve en caso de presentarse, pero puede ser grave. La respuesta de la glucemia al glucagón es normal. La hepatomegalia y las anomalías bioquímicas sanguíneas mejoran y pueden normalizarse con la edad. La mayoría de los adultos alcanzan finalmente una talla normal y suelen estar asintomáticos a pesar del déficit persistente de PhK. Cada vez está más claro que este trastorno no es benigno, como se pensaba antiguamente, y hay pacientes con cuadros graves y con secuelas hepáticas a largo plazo. En raras ocasiones puede producirse fibrosis hepática que evoluciona a cirrosis. El aspecto anatopatológico del hígado muestra unos hepatocitos distendidos por la presencia de glucógeno, esteatosis y fibrosis periportal leve. La acumulación de glucógeno (partículas β , forma de roseta) tiene un aspecto deshilachado o roto y es menos compacta que el glucógeno de la EDG de tipo I o III. También se puede observar la formación de tabiques fibrosos y cambios inflamatorios de bajo grado.

El gen estructural de la isoforma hepática común de la subunidad α de la PhK, *PHKA2*, está localizado en el cromosoma X (αL , en Xp22.2). Las mutaciones del gen *PHKA2* representan el 75% de todos los casos de déficit de PhK. El déficit de PhK hepática ligado al cromosoma X se subdivide en 2 subtipos bioquímicos: XLG1, con déficit medible de la actividad de la PhK en células sanguíneas y hepáticas, y XLG2, con actividad normal de la PhK *in vitro* en las células sanguíneas y actividad variable en el hígado. Se sospecha que el tipo XLG2 puede deberse a variantes de sentido erróneo que afectan a la regulación enzimática, mientras que el tipo XLG1 se debe a variantes sin sentido que afectan a la cantidad de proteína. Las mujeres portadoras están sanas.

Déficit autosómico de fosforilasa cinasa hepática y muscular (a partir de las variantes PHKB)

Se han publicado varios casos de déficit de PhK en el hígado y las células sanguíneas que se transmiten con carácter autosómico recesivo. Al igual que en la forma ligada al cromosoma X, los síntomas más importantes en los primeros años de la infancia son la hepatomegalia y el retraso del crecimiento son los síntomas predominantes en los primeros años de la infancia. Algunos pacientes también presentan hipotonía muscular. En unos pocos casos en los que se ha medido la actividad enzimática, se ha demostrado la presencia de una actividad reducida de la PhK en el músculo. En el gen *PHKB* (cromosoma 16q12-q13), que codifica la subunidad β , se han detectado mutaciones que causan un déficit de PhK hepática y muscular. Se han identificado algunas variantes sin sentido, una inserción de base única, una mutación del sitio de empalme y una mutación intrágénica de gran tamaño. Además, se ha identificado una variante de sentido erróneo en un paciente atípico con actividad normal de la PhK en las células sanguíneas.

Déficit autosómico de fosforilasa cinasa hepática (a partir de variantes PHKG2)

Esta variante de déficit de PhK se debe a variantes patogénicas en el gen de la isoforma testicular/hepática (TL) de la subunidad γ (*PHKG2*). A diferencia de la forma ligada al cromosoma X, los pacientes con variantes en el gen *PHKG2* suelen tener fenotipos más graves con hipoglucemia recurrente, hepatomegalia notoria, fibrosis hepática significativa y cirrosis hepática progresiva. La afectación hepática puede manifestarse con colestasis, proliferación de los conductos biliares, varices esofágicas y esplenomegalia. Otras manifestaciones mencionadas consisten en retrasos de los hitos motores, debilidad muscular y afectación tubular renal. El espectro del cuadro sigue evolucionando a medida que van diagnosticándose más casos. El gen *PHKG2*

se localiza en el cromosoma 16p12.1-p11.2, y se han identificado numerosas variantes patogénicas para este gen.

Déficit de fosforilasa cinasa limitado al corazón

Estos pacientes cursan con **miocardiopatía** en la infancia que progresa rápidamente a insuficiencia cardíaca y muerte. Estudios recientes han demostrado que no se trata de un déficit primario de PhK específica del corazón, como se sospechaba antiguamente, sino que más bien está asociada a la subunidad $\gamma 2$ de la adenosina monofosfato (AMP)-proteína cinasa activada (v. más adelante) La subunidad $\gamma 2$ está codificada por el gen *PRKAG2*.

Diagnóstico

El déficit de PhK puede diagnosticarse mediante la demostración del defecto enzimático en los tejidos afectados. La PhK se puede cuantificar en los leucocitos y los hematíes, pero, como la enzima tiene múltiples isoformas, el diagnóstico se puede pasar por alto fácilmente si no se realizan pruebas en el hígado, el músculo o el corazón. Los pacientes con déficit de PhK hepática por lo general también presentan elevación de las transaminasas, elevación leve del colesterol y los triglicéridos, concentraciones normales de ácido úrico y ácido láctico y respuestas normales al glucagón. La secuenciación génica se utiliza para confirmar el diagnóstico y los subtipos de la EDG de tipo IX.

El gen *PHKA2*, que codifica la subunidad α , es el afectado con mayor frecuencia, seguido por el gen *PHKB*, que codifica la subunidad β , con independencia de la presencia de déficit en los hematíes. Las variantes del gen *PHKG2*, presentes en el déficit de la subunidad γ , suelen asociarse con afectación hepática grave, hipoglucemia recurrente y fibrosis hepática.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento del déficit de PhK hepática es sintomático. Consiste en una dieta rica en hidratos de carbono complejos y proteínas, con comidas en pequeña cantidad y frecuentes para prevenir la hipoglucemia. Se puede administrar almidón de maíz con dosis y pautas dependientes de los síntomas (0,6-2,5 g/kg cada 6 horas). Para tratar la hipoglucemia se debe utilizar la administración de glucosa por vía oral, en caso de tolerarse. En caso contrario, la vía de administración será i.v.

El pronóstico de la forma ligada al cromosoma X y de ciertas formas autosómicas suele ser bueno; sin embargo, se han detectado complicaciones a largo plazo. Los pacientes con mutaciones en la subunidad γ suelen presentar un curso clínico más grave con hepatopatía progresiva. La afectación hepática debe monitorizarse en todos los pacientes con EDG de tipo IX mediante pruebas de imagen periódicas (ecografía o RM abdominal cada 6-12 meses) y mediante pruebas funcionales hepáticas seriadas.

Déficit de glucógeno sintetasa hepática

El déficit de glucógeno sintetasa hepática de tipo 0 (EDG 0) se debe al déficit de actividad de la **glucógeno sintetasa hepática** (GYS2), que origina una disminución pronunciada del glucógeno almacenado en el hígado. El gen *GYS2* se localiza en el cromosoma 12p12.2. Se han identificado varias variantes patogénicas de este gen en los pacientes con glucogenosis de tipo 0. La enfermedad parece ser rara en el ser humano y, en sentido estricto, no se trata de un tipo de EDG, porque el déficit enzimático produce una disminución de los depósitos de glucógeno. La enfermedad aparece en la infancia con somnolencia al principio de la mañana (antes de tomar el desayuno), palidez, vómitos y astenia y, en ocasiones, convulsiones asociadas a hipoglucemia e hipercetonemia. Las concentraciones de lactato y alanina en sangre son bajas y no existe hiperlipidemia ni hepatomegalia. La **hiperglucemia** prolongada, la glucosuria, la acidosis láctica y la hiperalaninemia, con una concentración normal de insulina tras la administración de glucosa o tras una comida, sugiere la presencia de un déficit de glucógeno sintetasa. El diagnóstico definitivo puede establecerse mediante la realización de una biopsia hepática para medir la actividad de la enzima o la identificación de variantes patogénicas en *GYS2*.

El **tratamiento** consiste en comidas frecuentes, ricas en proteínas, y suplementos de almidón de maíz crudo durante la noche para evitar la hipoglucemia y la hipercetonemia. La mayoría de los niños con EDG de tipo 0 presentan funciones cognitivas y un desarrollo normal. Es frecuente que presenten osteopenia y baja estatura. El **pronóstico** parece bueno en los pacientes que alcanzan la edad adulta y la hipoglucemia se resuelve, excepto durante los embarazos.

Glucogenosis hepática con síndrome renal de Fanconi (síndrome de Fanconi-Bickel)

El síndrome de Fanconi-Bickel es una enfermedad autosómica recesiva es poco frecuente y está causada por defectos del transportador 2 de la glucosa

(GLUT-2), que transporta la glucosa hacia el interior y el exterior de los hepatocitos, las células β pancreáticas y las membranas basolaterales de las células epiteliales del intestino y el riñón. La enfermedad se caracteriza por una disfunción tubular renal proximal, un deterioro de la utilización de la glucosa y la galactosa y una acumulación de glucógeno en el hígado y el riñón.

Los niños afectados suelen presentar en el primer año de vida fallo de medro, raquitismo y abdomen protuberante debido a la hepatomegalia y la nefromegalía. La enfermedad puede confundirse con EDG de tipo I porque estos pacientes también pueden presentar un síndrome parecido al de Fanconi. Los adultos presentan normalmente talla baja, enanismo y exceso de grasa en el abdomen y los hombros. Los pacientes son más propensos a sufrir fracturas debido a la osteopenia de aparición precoz. También puede aparecer malabsorción intestinal y diarrea.

Los hallazgos analíticos incluyen glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria generalizada, disminución de bicarbonato, hipofosfatemia, aumento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y signos radiológicos de raquitismo. Puede haber hipoglucemía leve en ayunas e hiperlipidemia. Las concentraciones de transaminasas hepáticas, lactato plasmático y ácido úrico suelen ser normales. Las pruebas de tolerancia oral a la galactosa o la glucosa muestran intolerancia, que podría explicarse por la pérdida funcional de GLUT-2 que impide la captación de estos azúcares. La biopsia tisular muestra una acumulación llamativa de glucógeno en los hepatocitos y las células del túbulos renal proximal, debido probablemente a la alteración del transporte de la glucosa en estos órganos. Se ha descrito la presencia de expansión mesangial glomerular difusa junto con hiperfiltración glomerular y microalbuminuria similar a la nefropatía de la EDG de tipo Ia y diabetes.

El cuadro es raro y el 70% de los pacientes con síndrome de Fanconi-Bickel tienen padres consanguíneos. La mayoría de los pacientes son homocigotos para las variantes patogénicas; algunos pacientes son heterocigotos compuestos. La mayor parte de las variantes detectadas hasta la fecha predicen una terminación prematura de la traducción. La pérdida resultante del extremo C-terminal de la proteína GLUT-2 resulta en un transportador de glucosa no funcionante con un sitio de unión al sustrato interiorizado.

No existe un tratamiento específico. El tratamiento dependiente de los síntomas con fosfato y bicarbonato puede resultar en mejoría del crecimiento. El crecimiento puede mejorar mediante la reposición sintomática de agua, electrolitos y vitamina D, restricción de la ingestión de galactosa y una dieta similar a la usada en la diabetes mellitus, con comidas frecuentes pero pequeñas y un aporte calórico adecuado.

GLUCOGENOSIS MUSCULARES

El papel del glucógeno en el músculo consiste en proporcionar sustratos para generar ATP para la contracción muscular. Las EDG musculares se dividen en líneas generales en 2 grupos. El primer grupo se caracteriza por miocardiopatía hipertrófica, debilidad y atrofia progresivas de los músculos esqueléticos, o ambas, y en él se encuentran el déficit de α -glucosidasa ácida (una enzima lisosómica que degrada el glucógeno [EDG de tipo II]), proteína de la membrana lisosómica-2 (LAMP2) y proteína cinasa activada por AMP- γ 2 (PRKAG2). El segundo grupo engloba trastornos de la energía muscular caracterizados por dolor muscular, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria y predisposición al cansancio. Este grupo incluye el déficit de miosoforilasa (enfermedad de McArdle, EDG de tipo V) y los de fosfofructocinasa (tipo VII), fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa, lactato deshidrogenasa y fosforilasa cinasa específica del músculo. Algunos de estos últimos pueden asociarse también a una hemólisis compensada, lo que indica un trastorno más generalizado del metabolismo de la glucosa.

Glucogenosis de tipo II (déficit de α -1,4-glucosidasa ácida lisosómica, enfermedad de Pompe)

La enfermedad de Pompe, conocida también como EDG de tipo II o déficit de maltasa ácida, está causada por un déficit de actividad de la α -1,4-glucosidasa (maltasa ácida), una enzima responsable de la degradación del glucógeno en los lisosomas. El déficit de esta enzima produce acúmulo de glucógeno en los lisosomas en múltiples tejidos y tipos celulares, afectando principalmente a las células del músculo liso, esquelético y cardíaco. En la enfermedad de Pompe, el glucógeno se acumula típicamente en los lisosomas, en contraste con su acumulación en el citoplasma en otras glucogenosis. Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad, la rotura lisosómica y las fugas conducen también a la presencia de glucógeno citoplásico.

La enfermedad de Pompe se transmite con carácter autosómico recesivo. Antiguamente se pensaba que la incidencia era aproximadamente 1/40.000 nacidos vivos en la población caucásica y de 1/18.000 nacidos vivos entre los chinos del grupo étnico Han. El cribado neonatal para la enfermedad de Pompe en EE.UU. sugiere que la prevalencia es mucho mayor de lo que se pensaba (entre 1/9.132 y 1/24.188). El gen de la α -glucosidasa ácida (GAA) se localiza en el cromosoma 17q25.2. Se han identificado más de 500 variantes patogénicas mutaciones patogénicas que pueden resultar útiles para delimitar los fenotipos. Un ejemplo es la variante en la zona de empalme (IVS1-13T \rightarrow G; c.-32-13T \rightarrow G), que se observa a menudo en los pacientes de ascendencia caucásica con la forma de inicio tardío.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Pompe se clasifica a grandes rasgos en formas de inicio infantil y de inicio tardío. La **enfermedad de Pompe infantil** (EPI) es mortal en todos los casos si no se instaura el tratamiento de sustitución enzimática (TSE) con *alglicosidasa alfa*. Los lactantes afectados presentan en los primeros días a semanas de vida hipotonía, debilidad muscular generalizada con aspecto de *bebé hipotónico*, debilidad bulbar neuropática, dificultad para alimentarse, macroglosia, hepatomegalia y miocardiopatía hipertrófica, que si no se trata conduce a la muerte a la edad de 1 año por insuficiencia cardiorrespiratoria o infecciones respiratorias.

La **enfermedad de Pompe de inicio tardío** (EPIT; enfermedad de inicio juvenil, la infancia y en el adulto) se caracteriza por la debilidad de la cintura musculatura proximal y afectación precoz de la musculatura respiratoria, y en especial del diafragma. La afectación cardíaca va desde trastornos del ritmo cardíaco hasta miocardiopatía y un pronóstico a corto plazo menos grave. Los síntomas relacionados con la disfunción progresiva de los músculos esqueléticos pueden presentarse tan pronto como en el primer año de vida o tan tarde como en la sexta década de la vida. El cuadro clínico está dominado por una debilidad lentamente progresiva de los músculos proximales, con afectación del tronco y mayor alteración de los miembros inferiores que de los superiores. Los músculos de la cintura pélvica, los paravertebrales y el diafragma son los grupos musculares más afectados en los pacientes con EPIT. También pueden observarse otros síntomas, como debilidad lingual, ptosis y dilatación de vasos sanguíneos (p. ej., arteria basilar, aorta ascendente). Al progresar la enfermedad, el paciente queda postrado en silla de ruedas y precisa ventilación artificial. En algunos casos, el síntoma inicial es la insuficiencia respiratoria manifestada por somnolencia, cefalea matinal, ortopnea y disnea de esfuerzo, que finalmente provocan una alteración de la respiración durante el sueño e insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria es una causa importante de morbilidad en la EPIT. Algunos pacientes con EPIT han desarrollado neuropatía de fibras pequeñas en forma de parestesias dolorosas. También se han mencionado alteraciones gastrointestinales, como distensión abdominal posprandial, disfagia, saciedad precoz, diarrea, estreñimiento crónico y enfermedad de intestino irritable. La afectación genitourinaria no es infrecuente y puede manifestarse en forma de incontinencia vesical e intestinal, chorro urinario débil o goteo. Si no se trata, la muerte puede producirse desde la primera infancia hasta avanzada la edad adulta, en función de la velocidad de progresión de la enfermedad y del grado de afectación de los músculos respiratorios. Gracias al TSE, está surgiendo una evolución natural nueva para los supervivientes de la forma infantil y de la EPIT.

Pruebas analíticas

Las concentraciones séricas de creatina cinasa (CK), aspartato transaminoasa (AST), alanina transaminasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH) se encuentran elevadas. La concentración en orina de los tetrasacáridos de glucosa, uno de los metabolitos de la degradación del glucógeno, es un biomarcador fiable de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. En la forma infantil, el primer síntoma detectado suele ser la presencia de cardiomegalia masiva en la radiografía de tórax. En el **electrocardiograma** puede observarse un complejo QRS de gran voltaje, síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) y un intervalo PR acortado. Los hallazgos electrocardiográficos revelan engrosamiento de ambos ventrículos y/o del tabique interventricular y/u obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo. La biopsia muscular muestra vacuolas que se tiñen positivamente para el glucógeno; hay aumento de la fosfatasa ácida, debido probablemente a un incremento compensador de las enzimas lisosómicas. El ME revela una acumulación de glucógeno en el interior del saco membranoso y el citoplasma. La electromiografía pone de manifiesto las características alteraciones miopáticas con excesiva irritabilidad eléctrica de las fibras musculares y descargas seudomiotónicas. La CK sérica no siempre está elevada en los pacientes adultos. Según cuál sea el músculo del que se toma la muestra o en el que

se realiza la prueba, el aspecto histológico muscular y la electromiografía pueden ser normales.

En algunos pacientes con la enfermedad de Pompe infantil sometidos a biopsias de nervios periféricos se ha observado acumulación de glucógeno en las neuronas y también en las células de Schwann.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Pompe puede establecerse mediante análisis enzimático en manchas de sangre seca, leucocitos, células mononucleares sanguíneas, músculo o cultivos de fibroblastos cutáneos demostrando el déficit de actividad de la α -glucosidasa. La secuenciación genómica debe realizarse en un laboratorio con experiencia usando como sustrato maltosa, glucógeno o 4-metilumbeliferil- α -D-glucopiranósido (4MUG). La forma infantil tiene una deficiencia enzimática más grave que en la de inicio tardío. La detección del porcentaje de actividad enzimática residual se captura en fibroblastos cutáneos y músculo. Los análisis realizados en muestras de sangre, especialmente en manchas de sangre seca, poseen la ventaja de tener un tiempo de recambio más rápido y cada vez se usan más como tejido de primera elección para establecer el diagnóstico. La biopsia muscular se realiza a menudo ante la sospecha de patología muscular y un diagnóstico diferencial amplio; consigue resultados mucho más rápido y puede ofrecer información adicional acerca del contenido de glucógeno y de la zona de depósito en el interior o en el exterior de los lisosomas de las células musculares. Sin embargo, una biopsia muscular normal no excluye el diagnóstico de enfermedad de Pompe. Los pacientes con la variante de aparición tardía muestran la acumulación de glucógeno en diferentes músculos y en el interior de las fibras musculares; la histología muscular y el contenido de glucógeno pueden variar en función de la zona de donde se obtenga la biopsia muscular. También deben tenerse en cuenta los elevados riesgos anestésicos en los pacientes pediátricos. El electrocardiograma puede resultar útil para el diagnóstico cuando se sospeche la forma infantil y debe realizarse cuando se sospeche la enfermedad de Pompe antes de realizar cualquier estudio que precise el uso de anestesia, incluyendo la biopsia muscular. La concentración urinaria de tetrasacárido de glucosa puede estar elevada en los pacientes afectados, y está muy elevada en la forma infantil. La disponibilidad de los paneles de secuenciación de última generación y

de secuenciación de la totalidad del exoma permiten identificar a otros pacientes con enfermedad de Pompe, especialmente cuando el diagnóstico es ambiguo. El **diagnóstico prenatal** con amniocitos o velosidades corionicas está disponible.

Tratamiento

El tratamiento de sustitución enzimática (TSE) específico con α -glucosidasa ácida humana recombinante (alglucosidasa alfa) se encuentra disponible para el tratamiento de la enfermedad de Pompe. La α -glucosidasa ácida recombinante es capaz de evitar el deterioro o mejorar las alteraciones de las funciones cardíacas y del músculo esquelético (fig. 105.3). El TSE debe iniciarse tan pronto como sea posible en las distintas formas de la enfermedad, especialmente en los bebés con la forma infantil, ya que la enfermedad progresiva con mucha rapidez. Los lactantes que son negativos para material inmunológico de reactividad cruzada (CRIM) desarrollan un título alto de anticuerpos contra la enzima infundida y responden peor al TSE. El tratamiento con inmunomoduladores como metotrexato, rituximab e inmunoglobulina intravenosa (IVIG) ha demostrado su eficacia para la prevención del desarrollo de una respuesta inmunitaria al TSE y tolerancia inmunitaria. El soporte ventilatorio nocturno debe emplearse en los casos indicados; mejora la calidad de vida y es especialmente beneficiosa durante los períodos de descompensación respiratoria.

Aparte del TSE, otras medidas complementarias han logrado efectos beneficiosos en la enfermedad de Pompe. Una dieta rica en proteínas puede ser beneficiosa en los pacientes con enfermedad de inicio tardío. El entrenamiento de fuerza muscular respiratoria ha logrado mejorías de los parámetros respiratorios cuando se combina con el TSE. Los regímenes de ejercicio submáximo mejoran la fuerza muscular, el dolor y la fatiga. Otras estrategias están en fase de estudio clínico para mejorar la eficacia y la seguridad del aporte enzimático a los tejidos afectados. Entre ellas están las moléculas chaperona para potenciar el aporte de rhGAAm y la neoGAA, que es un TSE de segunda generación con un número elevado de marcas de manosa-6-fosfato (M6P) que potencial a la diana del receptor M6P y la captación enzimática. Los estudios génicos para corregir las vías de producción enzimática endógena parecen prometedores.



Fig. 105.3 Radiografía de tórax y estudio histológico muscular de un paciente con enfermedad de Pompe de inicio infantil antes (A) y después (B) del tratamiento de sustitución enzimática. Obsérvese la disminución del tamaño cardiaco y del glucógeno muscular con el tratamiento. (Modificada de Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial, Genet Med 3:132-138, 2001.)

El diagnóstico y el tratamiento precoz son necesarios para una evolución óptima. El cribado neonatal en Taiwán empleando pruebas que utilizan sangre ha dado lugar a la identificación precoz de casos de enfermedad de Pompe y, como resultado, ha mejorado el pronóstico de la enfermedad al permitir el inicio precoz del TSE.

Glucogenosis que simulan una miocardiopatía hipertrófica (enfermedad de Danon)

La enfermedad de Danon se debe a variantes patogénicas en el gen *LAMP2* que conducen a una deficiencia de la **proteína 2 de membrana asociada a los lisosomas** (*LAMP2*). Esto condiciona la acumulación de glucógeno en el corazón y el músculo esquelético, manifestándose fundamentalmente con miocardiopatía hipertrófica y debilidad del músculo esquelético. La enfermedad de Danon puede diferenciarse de las miocardiopatías hipertróficas secundarias a causas habituales (debidas a defectos en los genes de las proteínas sarcoméricas) por sus alteraciones electrofisiológicas, en especial la preexcitación ventricular y los defectos de conducción. Los pacientes inician con síntomas cardíacos, como dolor torácico, palpitaciones, síncope y parada cardiaca, normalmente entre los 8 y los 15 años. Otras manifestaciones clínicas en la enfermedad de Danon son retinopatía periférica, cambios del cristalino y electrorretinogramas anormales. Este trastorno se hereda con un patrón dominante ligado al cromosoma X. El diagnóstico puede establecerse mediante pruebas genéticas para el gen *LAMP2*. El pronóstico del déficit de *LAMP2* es malo, por la insuficiencia cardíaca terminal progresiva al inicio de la vida adulta. El **tratamiento** va dirigido al control de los síntomas en los individuos afectados, incluyendo el tratamiento de la miocardiopatía, la corrección de las arritmias y la fisioterapia para la debilidad muscular. El trasplante cardíaco se ha probado con éxito en algunos pacientes.

Déficit de proteína cinasa γ_2 activada por monofosfato de adenosina (déficit de PRKAG2)

La proteína cinasa γ_2 activada por AMP (PRKAG2) se debe a variantes patogénicas en el gen *PRKAG2* localizado en el cromosoma 7q36. El *PRKAG2* es necesario para la síntesis de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), que regula a vías celulares implicadas en el metabolismo del ATP. Las manifestaciones frecuentes consisten en miocardiopatía hipertrófica y anomalías electrofisiológicas, como el síndrome de WPW, fibrilación auricular y bloqueo auriculoventricular progresivo. La afectación cardíaca es variable y está compuesta de taquicardia supraventricular, bradicardia sinusal, disfunción del ventrículo izquierdo e incluso muerte súbita cardiaca en algunos casos. Aparte de la afectación cardíaca, hay un amplio espectro de presentaciones fenotípicas con mialgia, miopatía y crisis comitiales. La miocardiopatía causada por las variantes del *PRKAG2* suelen permitir una supervivencia a largo plazo, aunque una forma rara de presentación en los primeros meses de la lactancia se asocia a una evolución rápidamente mortal. La miocardiopatía en el síndrome PRKAG2 suele imitar a la de otros cuadros, y en especial a la de la enfermedad de Pompe, y debería considerarse en el diagnóstico diferencial en lactantes que inician con una miocardiopatía hipertrófica grave. El **tratamiento** es principalmente sintomático, e incluye el control de la insuficiencia cardíaca y la corrección de los defectos de conducción.

Déficit de glucógeno sintetasa muscular

Esta EDG se debe al déficit de glucógeno sintetasa muscular (**glucógeno sintetasa I**, *GYS1*). El gen *GYS1* se ha localizado en el cromosoma 19q13.3. En un sentido verdadero, no es un tipo de EDG, ya que el déficit enzimático conduce a una disminución de los depósitos de glucógeno. La enfermedad es extremadamente rara y solamente se han publicado tres niños de padres consanguíneos de origen sirio. Las biopsias musculares mostraban ausencia de glucógeno, predominantemente de las fibras oxidativas, y proliferación mitocondrial. La tolerancia a la glucosa era normal. El estudio molecular revela una mutación de parada homozigota (R462→ter) en el gen de la glucógeno sintetasa muscular. El fenotipo era variable en los 3 hermanos e iba desde una parada cardiaca súbita, fatigabilidad muscular, miocardiopatía hipertrófica, una frecuencia cardíaca anormal e hipotensión con el ejercicio, hasta una función cardíaca deteriorada levemente en reposo.

Miopatía de cuerpos de poliglucosano de inicio tardío (derivadas de variantes del *GYG1*)

La miopatía de cuerpos de poliglucosano de inicio tardío es una miopatía esquelética autosómica recesiva de progresión lenta causada por variantes patogénicas en el gen *GYG1* que bloquea la biosíntesis de la **glucogenina-1**. Hay una ausencia completa o una disminución de la glucogenina-1, que es

un precursor necesario para la formación de glucógeno. La acumulación de poliglucosanos en los músculos esqueléticos provoca una debilidad muscular proximal de inicio en la edad adulta que afecta sobre todo a las cinturas escapular y pélvica. No se observa afectación cardíaca. Comparada con la EDG de tipo IV-ECPGA, la afectación del sistema nervioso es infrecuente, aunque en ambos trastornos se observan depósitos de poliglucosanos. El *GYG1* se localiza en el cromosoma 3q24. Las biopsias musculares muestran material del PAS positivo en el 30-40% de las fibras musculares. El ME revela la típica estructura de los poliglucosanos, que consta de una forma ovoide compuesta de material parcialmente filamentoso.

Glucogenosis de tipo V (déficit de fosforilasa muscular, enfermedad de McArdle)

La EDG de tipo V se debe al defecto en la actividad de la **miosfosforilasa**. La ausencia de esta enzima limita la formación de ATP muscular mediante glucogenólisis, lo que se traduce en una acumulación de glucógeno muscular, y es el prototípico de la alteración de la energía muscular. El déficit de miosfosforilasa afecta a la división de las moléculas de glucosil de la cadena recta de glucógeno.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas suelen presentarse en los últimos años de la infancia o en la segunda década de la vida. La heterogeneidad clínica es poco frecuente, pero se han documentado casos que sugieren lo contrario. Los estudios han demostrado que la enfermedad de McArdle puede manifestarse en pacientes de incluso 74 años, así como en lactantes, con una forma mortal de inicio precoz caracterizada por hipotonía, debilidad muscular generalizada y complicaciones respiratorias. Los síntomas suelen caracterizarse por intolerancia al ejercicio con calambres y dolor muscular. Los síntomas se precipitan por dos tipos de actividad: un ejercicio breve de gran intensidad, como hacer un *sprint* o portar cargas pesadas, y una actividad menos intensa pero sostenida, como subir escaleras o cuestas. La mayoría de los pacientes pueden realizar ejercicio moderado, como caminar por una superficie plana, durante un tiempo prolongado. Muchos experimentan un fenómeno característico de «segundo impulso», con alivio del dolor muscular y de la fatiga después de un periodo de reposo breve. Debido a la miopatía subyacente, estos pacientes pueden presentar riesgo de miopatía inducida por estatinas y rabdomiolisis. Aunque los pacientes suelen sufrir calambres y dolor muscular episódicos debido al ejercicio, el 35% de los pacientes con enfermedad de McArdle presentan dolor permanente, que afecta de modo importante al sueño y otras actividades. Los estudios también indican una relación entre la EDG de tipo V y un deterioro cognitivo variable.

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan una orina de color burdeos tras el ejercicio como consecuencia de la **mioglobinuria** inducida por el ejercicio secundaria a la **rabdomiolisis**. La mioglobinuria intensa después del ejercicio vigoroso puede precipitar una insuficiencia renal aguda.

Los hallazgos analíticos muestran una elevación de la concentración de CK sérica en reposo que aumenta más tras el ejercicio. El ejercicio también incrementa las concentraciones de amoniaco, inosina, hipoxantina y ácido úrico en sangre, lo cual puede atribuirse al reciclaje acelerado de los nucleótidos purínicos musculares debido a la insuficiente formación de ATP. La EDG de tipo V es una enfermedad autosómica recesiva. El gen de la fosforilasa muscular (*PYGM*) se ha localizado en el cromosoma 11q13.

Diagnóstico

El diagnóstico estándar de la EDG de tipo V se realiza midiendo el contenido de glucógeno en una biopsia muscular y mediante la secuenciación del *PYGM*. La prueba de esfuerzo isquémico ofrece un método de diagnóstico rápido en los pacientes con miopatía metabólica. La ausencia de aumento de las concentraciones de lactato en sangre y la elevación exagerada de las cifras de amoniaco en sangre indican una glucogenosis muscular y una alteración de la conversión del glucógeno o la glucosa muscular en lactato. La respuesta anormal al ejercicio isquémico *no está limitada* a la EDG de tipo V. Otras anomalías de la glucogenólisis o glucólisis muscular producen resultados similares (déficit de fosfofructocinasa, fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa y lactato deshidrogenasa). La prueba de esfuerzo isquémico se usaba antes como una prueba de cribado diagnóstico rápido en los pacientes sospechosos, pero se asociaba a complicaciones graves y a resultados falsos positivos. Una prueba de esfuerzo no isquémica en el antebrazo de gran sensibilidad y facilidad de realización y rentable parece ser indicativa de glucogenosis muscular. Sin embargo, al igual que sucede con la prueba de esfuerzo isquémico, no puede distinguir entre respuestas al esfuerzo anormales por una enfermedad de tipo V frente a otros defectos en la glucogenólisis

o de la enzima desramificadora (observada cuando la prueba se realiza después de un periodo de ayuno).

El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas moleculares del PYGM. Una común variante antisentido (p.R49X) en el exón 1 se encuentra en el 90% de los pacientes de raza blanca, y la delección de un único codón en el exón 17 se observa en el 61% de los pacientes japoneses. La variante p.R49X representa el 55% de los alelos en los pacientes españoles, mientras que la variante p.W797R representa el 14% y la p.G204S representa el 9% de los alelos patogénicos en la población española. Parece existir una asociación entre la gravedad clínica de la EDG de tipo V y la presencia del alelo D del polimorfismo de inserción/delección de la ECA. Esto puede ayudar a explicar el espectro de variabilidad fenotípica que se observa en esta enfermedad.

Tratamiento

Evitar el ejercicio enérgico previene la aparición de los síntomas; no obstante, se recomienda realizar ejercicio regular y moderado para mejorar la capacidad de ejercicio. La administración de glucosa o sacarosa antes del ejercicio o la inyección de glucagón pueden mejorar notablemente la tolerancia en estos pacientes. La dieta rica en proteínas puede incrementar la resistencia muscular y la administración de suplementos de creatina a dosis bajas mejora la función muscular en algunos casos. La respuesta clínica a la creatinina es dependiente de la dosis: el dolor muscular puede aumentar si se administran dosis elevadas de suplementos de creatina. Los suplementos de vitamina B₆ reducen la intolerancia al ejercicio y los calambres musculares. La longevidad no suele estar afectada.

Glicogenosis de tipo VII (déficit de fosfofructocinasa muscular, enfermedad de Tarui)

La EDG de tipo VII se debe a variantes patogénicas en el gen *PFKM* localizado en el cromosoma 12q13.1, causando un déficit de la enzima **fosfofructocinasa muscular**, que es una enzima reguladora clave de la glucólisis e imprescindible para la conversión dependiente de ATP de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-difosfato. La fosfofructocinasa está formada por 3 subunidades según el tipo de tejido y están codificadas por genes distintos: (*PFKM* [M: músculo], *PFKL* [L: hígado, en inglés *liver*] y *PFKP* [P: plquetas]). El músculo esquelético contiene solo la subunidad M, mientras que los hematíes expresan un híbrido de las formas L y M. En la EDG de tipo VII hay un déficit de la isoenzima M, lo que causa un déficit completo de la actividad enzimática en el músculo y una deficiencia parcial en los hematíes.

La EDG de tipo VII es una enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia elevada entre la población con ancestros japoneses y en los judíos asquenazíes. Un defecto de ensamblaje y la delección de un nucleótido en el *PFKM* es responsable del 95% de las variantes patogénicas de los judíos asquenazíes. El diagnóstico basado en pruebas moleculares para las variantes comunes es posible en esta población.

Manifestaciones clínicas

Aunque el cuadro clínico es parecido al de la EDG de tipo V, los rasgos siguientes de la EDG de tipo VII son distintivos:

1. La intolerancia al ejercicio, que generalmente comienza en la infancia, es más grave en la enfermedad de tipo V y puede asociarse a náuseas, vómitos y dolor muscular intenso; el ejercicio vigoroso causa calambres musculares intensos y mioglobinuria.
2. Hay una hemólisis compensadora, puesta de manifiesto por un aumento de la concentración sérica de bilirrubina y un recuento elevado de reticulocitos.
3. La hiperuricemia es frecuente y aumenta con el ejercicio muscular hasta alcanzar un grado más grave que el que se observa en la EDG de los tipos V o III.
4. La presencia de un polisacárido anormal en las fibras musculares; es positivo para la PAS, pero resistente a la digestión por diastasa.
5. La intolerancia al ejercicio es particularmente peor tras comidas ricas en hidratos de carbono, ya que la glucosa ingerida inhibe la lipólisis y, por tanto, priva al músculo de los sustratos de ácidos grasos y cetona. Esto no sucede en los pacientes con EDG de tipo V, quienes pueden metabolizar la glucosa presente en la sangre procedente de la glucogenólisis hepática endógena y de la glucosa exógena; en realidad, la perfusión de glucosa mejora la tolerancia al ejercicio en los sujetos con el tipo V.
6. La ausencia del fenómeno espontáneo del «segundo impulso» debido a la incapacidad para metabolizar la glucosa sanguínea.

Existen otras variantes raras del tipo VII. Una de ellas aparece en la infancia con hipotonía y debilidad de las extremidades y evolución a una miopatía rápidamente progresiva que provoca la muerte hacia los 4 años de vida. Existe una segunda variante que ocurre durante la lactancia y que

provoca miopatía congénita y artrogriposis con un desenlace mortal. Una tercera variante se manifiesta durante la lactancia con hipotonía, retraso leve del desarrollo y convulsiones. Una presentación adicional es un cuadro de *anemia hemolítica no esferocítica hereditaria*. Aunque estos pacientes no presentan síntomas musculares, sigue sin conocerse si estos síntomas aparecerán en etapas posteriores de la vida. Una variante afecta a los adultos y se caracteriza por debilidad muscular lentamente progresiva más que por calambres musculares y mioglobinuria. La acumulación de glucógeno también puede causar engrosamiento de la válvula mitral.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico se debe demostrar el déficit bioquímico o histoquímico enzimático en el músculo. La ausencia de la isoenzima M de la fosfofructocinasa también se puede demostrar en músculo, células sanguíneas y fibroblastos. La secuenciación génica puede identificar a las variantes patogénicas para el gen de la fosfofructocinasa.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico. Se debe evitar el ejercicio extenuante para prevenir los episodios agudos de calambres musculares y mioglobinuria. El consumo de hidratos de carbono simples antes de un ejercicio extenuante puede ser beneficioso, ya que mejora la tolerancia al esfuerzo. En un niño con una forma infantil grave de EDG de tipo VII se observó que la administración de una dieta cetogénica resultó en una mejoría clínica importante. Se debe evitar la administración de estatinas y se deben adoptar medidas preventivas para evitar la hipertermia durante las anestesias. Los alimentos ricos en hidratos de carbono y las infusiones de glucosa empeoran los síntomas debido a la incapacidad del organismo para utilizar la glucosa. La glucosa administrada tiende a disminuir la concentración de ácidos grasos en la sangre, una fuente fundamental de energía para el músculo.

Déficit de fosforilasa específica del músculo (por variantes del *PHKA1*)

Se conocen unos pocos casos de déficit de PhK restringida al músculo. Los pacientes, tanto masculinos como femeninos, manifiestan calambres musculares y mioglobinuria con el ejercicio o debilidad muscular progresiva y atrofia. La actividad de la PhK está disminuida en el músculo, pero es normal en el hígado y los hematíes. No hay hepatomegalia ni cardiomegalia. Se hereda ligada al cromosoma X o con carácter autosómico recesivo. El gen para la subunidad α de la forma específica del músculo (αM) se localiza en el cromosoma Xq12. Se han identificado variantes patogénicas del gen en pacientes varones con este trastorno. El gen para la subunidad γ muscular (γM , *PHKG1*) se localiza en el cromosoma 7p12. Hasta ahora no se han identificado variantes patogénicas en este gen.

Otras glicogenosis musculares con alteración de la energía muscular

Seis déficits enzimáticos adicionales, fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa, lactato deshidrogenasa, fructosa-1,6-bifosfato aldolasa A, piruvato cinasa muscular y β -enolasa en la vía de la glucólisis terminal, causan síntomas y signos de alteración de la energía muscular similares a los de las EDG de los tipos V y VII. La incapacidad del lactato sanguíneo para aumentar en respuesta al ejercicio es una prueba diagnóstica útil y se puede usar para hacer el diagnóstico diferencial entre las glicogenosis musculares y los trastornos del metabolismo de los lípidos, como el déficit de carnitina palmitoiltransferasa II y el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, que también provoca calambres musculares y mioglobinuria. Las concentraciones de glucógeno muscular pueden ser normales en las enfermedades que afectan a la glucólisis terminal, por lo que es necesario el análisis de la actividad enzimática muscular para establecer el diagnóstico definitivo. No hay tratamiento específico (v. la sección de tratamiento previa).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

105.2 Trastornos del metabolismo de la galactosa

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La leche y los productos lácteos contienen lactosa, que es la principal fuente de galactosa. El metabolismo de la galactosa produce energía para el metabolismo celular mediante su conversión en glucosa-1-fosfato (v. tabla 105.1).

La galactosa también desempeña un papel importante en la formación de galactósidos, entre los que se incluyen glucoproteínas, glucolípidos y glucosaminoglucanos. La **galactosemia** denota una concentración elevada de galactosa en la sangre y se halla en 3 trastornos congénitos del metabolismo de la galactosa diferentes producidos por el déficit de 1 de las siguientes enzimas: galactosa-1-fosfato uridil transferasa, galactocinasa y uridina difosfato galactosa-4-epimerasa. El término *galactosemia*, aunque adecuado para cualquiera de estas enfermedades, designa generalmente el déficit de transferasa.

GALACTOSEMIA POR DÉFICIT DE GALACTOSA-1-FOSFATO URIDIL TRANSFERASA

Se conocen dos tipos de déficit: los lactantes con déficit enzimático total o casi total (galactosemia clásica) y los que padecen un déficit parcial de transferasa. La **galactosemia clásica** es una enfermedad grave cuyos primeros síntomas aparecen típicamente en la segunda mitad de la primera semana de vida. Su incidencia estimada es de 1/60.000 nacidos vivos. El recién nacido recibe elevadas cantidades de lactosa (hasta el 40% en la leche materna y en ciertas leches preparadas), que está formada por glucosa y galactosa a partes iguales. Sin la enzima de transferasa, el lactante es incapaz de metabolizar la galactosa-1-fosfato, cuya acumulación causa lesiones en los riñones, el hígado y el cerebro. Estas lesiones pueden empezar prenatalmente en el feto afectado por la galactosa transplacentaria procedente de la dieta de las madres heterocigotas o por la formación endógena de galactosa en el feto.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico del déficit de uridil transferasa se debe tener en cuenta en los recién nacidos o lactantes con cualquiera de los síntomas siguientes en los pocos días o semanas después de nacer: ictericia, hepatomegalia, vómitos, hipoglucemia, convulsiones, letargo, irritabilidad, dificultades para alimentarse, escasa ganancia de peso o dificultad para recuperar el peso al nacimiento y aminoaciduria. Los niños no tratados pueden manifestar cataratas nucleares, hemorragia vitrea, insuficiencia hepática, cirrosis, ascitis, esplenomegalia o discapacidad intelectual. Los pacientes con galactosemia tienen un mayor riesgo de sepsis neonatal por *Escherichia coli*; el inicio de la sepsis suele preceder al diagnóstico de galactosemia. Puede presentarse un cuadro de seudotumor cerebral que produce el abombamiento de las fontanelas. La retirada completa de la lactosa de la dieta logra mejorar los síntomas agudos. Si no se trata, la muerte por insuficiencia hepática y renal y sepsis puede producirse en cuestión de días. Cuando el diagnóstico no se realiza en el momento del nacimiento, las lesiones del hígado (cirrosis) y el cerebro (discapacidad intelectual) se vuelven cada vez más graves e irreversibles.

El **déficit parcial de transferasa** suele ser asintomático. Es más frecuente que la galactosemia clásica y se diagnostica mediante el cribado neonatal debido a la elevación moderada de la concentración sérica de galactosa y/o a la menor actividad de la transferasa. La galactosemia se debe tener en cuenta en todos los recién nacidos o lactantes que presentan retraso del crecimiento o alguno de los síntomas anteriormente mencionados. La microscopía óptica y electrónica del tejido hepático revela infiltración grasa, formación de seudoacinos y, finalmente, cirrosis macronodular. Estos cambios son propios de una enfermedad metabólica, pero no indican el déficit enzimático exacto.

Diagnóstico

El diagnóstico *inicial* de galactosemia se realiza mediante la demostración de una **sustancia reductora** en varias muestras de orina recogidas mientras el paciente está recibiendo una dieta con leche humana, leche de vaca u otra fórmula con lactosa. La sustancia reductora encontrada en la orina con Clinitest (p. ej., glucosa, galactosa) se puede identificar por cromatografía o una prueba enzimática específica para la galactosa. La galactosa puede detectarse en la orina si la última toma de leche se remonta a menos de unas pocas horas y el niño no vomita en exceso. Los resultados de la prueba Clinistix suelen ser negativos porque los materiales de la prueba dependen de la acción de la glucosa oxidasa, que es específica de la glucosa, pero no reacciona con la galactosa. Puede detectarse aminoácidos en la orina, ya que se excretan junto a la glucosa debido a un síndrome tubular renal proximal. Dado que la galactosa es lesiva para los pacientes con galactosemia, no se deben usar pruebas diagnósticas de provocación dependientes de la administración oral o intravenosa de galactosa. El *análisis enzimático directo empleando eritrocitos establece el diagnóstico*. El médico debe confirmar que el paciente no recibió una transfusión sanguínea antes de obtener la muestra de sangre, ya que podría pasarse por

alto el diagnóstico. Un método novedoso utiliza luz ultravioleta (UV) no radioactiva y cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) para detectar con exactitud la concentración de galactosa-1-fosfato uridil transferasa en los eritrocitos.

Genética

El déficit de transferasa es una enfermedad autosómica recesiva. La frecuencia aproximada de la enfermedad en función de las pruebas de cribado neonatal en EE.UU. es de 1/47.000 nacidos vivos. Existen varias variantes enzimáticas de galactosemia. La *variante Duarte*, una sustitución de un único aminoácido (p.N314D), presenta una disminución de la actividad enzimática en los hematies (50% de la normal), pero no suele tener importancia clínica. Esta variante es la más frecuente, con una frecuencia de portadores del 12% en la población general. Los heterocigotos para la variante Duarte de galactosemia suelen presentar un 25% de la actividad normal de la enzima, pocos síntomas, elevación de los metabolitos y no precisan tratamiento. Otras variantes similares con poca actividad enzimática tampoco suelen precisar tratamiento. Algunos pacientes de raza negra tienen síntomas más leves a pesar de la ausencia de actividad mensurable de la transferasa en los hematies; estos sujetos mantienen el 10% de la actividad de la enzima en el hígado y la mucosa intestinal, mientras que la mayoría de los pacientes de raza blanca no tienen actividad detectable en ninguno de estos tejidos. Más de 230 variantes patogénicas identificables se asocian con déficit de transferasa. En la población de raza negra la variante p.S135L representa el 62% de los alelos y esta mutación es responsable de una enfermedad de curso más leve. En la población de raza blanca, las variantes sin sentido p.Q188R y p.K285N representan el 70% de los alelos y se asocian a enfermedad grave. La detección de portadores y el diagnóstico prenatal se pueden efectuar por análisis enzimático directo en amniocitos y vellosidades coriónicas; también pueden realizarse pruebas basadas en el ADN.

Tratamiento y pronóstico

Gracias a la disponibilidad de cribado neonatal para la galactosemia, es posible identificar y tratar a los pacientes antes de lo que se hacía antiguamente. Ante la sospecha inicial de galactosemia deben eliminarse de la dieta todos los alimentos que contengan galactosa. Existen disponibles varios sustitutos de la leche sin lactosa (hidrolizados de caseína, preparaciones basadas en semillas de soja). La eliminación de la galactosa en la dieta, junto con suplementos adecuados de calcio, corrige el retraso del crecimiento y la disfunción renal y hepática. Las cataratas remiten y la mayoría de los pacientes no tienen defectos de la visión. El diagnóstico y el tratamiento precoces han mejorado el pronóstico de la galactosemia, sin embargo, el seguimiento a largo plazo ha puesto de manifiesto que los pacientes presentan insuficiencia ovárica con amenorrea primaria o secundaria, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del desarrollo y discapacidades del aprendizaje, cuya gravedad aumenta con la edad. Del 80 a más del 90% de las pacientes con galactosemia clásica presentan *hipogonadismo hipergonadotrópico*. Aunque la mayor parte de las mujeres con galactosemia clásica son infériles cuando alcanzan la edad de concebir, un pequeño número han sido madres. La mayoría de los pacientes manifiestan trastornos del habla, pero un grupo reducido presenta crecimiento escaso y alteración de la función motora y del equilibrio (con o sin ataxia evidente). El control relativo de las concentraciones de galactosa-1-fosfato no siempre se correlaciona con el resultado a largo plazo, lo que indica que otros factores, como la presencia de galactitol elevado, la disminución de uridina difosfato galactosa (un donante para los galactolípidos y las proteínas) y la formación endógena de galactosa, pueden ser también responsables.

DÉFICIT DE GALACTOCINASA

La enzima deficitaria es la **galactocinasa**, que normalmente cataliza la fosforilación de la galactosa. En esta enfermedad, los principales metabolitos acumulados son la galactosa y el galactitol. Se han descrito dos genes que codifican la galactocinasa: el *GK1* en el cromosoma 17q24 y el *GK2* en el cromosoma 15. Las **cataratas** suelen ser la única manifestación del déficit de galactocinasa; el seudotumor cerebral es una complicación infrecuente. Por lo demás, el lactante afectado es asintomático. Los portadores heterocigotos pueden tener riesgo de desarrollar cataratas preseniles. Los resultados analíticos pueden tener concentraciones sanguíneas aumentadas de galactosa siempre que los lactantes hayan sido alimentados con preparaciones que contengan lactosa. El diagnóstico se realiza demostrando la ausencia de actividad de la galactocinasa en los hematies o los fibroblastos. La actividad de la transferasa es normal. El tratamiento consiste en la restricción de galactosa en la dieta.

DÉFICIT DE URIDINA DIFOSFATO GALACTOSA-4-EPIMERASA

Existen dos formas distintas de déficit de epimerasa. La primera es la variante **benigna**, que se diagnostica accidentalmente a través de programas de cribado neonatal. Las personas afectadas están asintomáticas porque el déficit enzimático está limitado a los leucocitos y los hematíes. Esta forma no precisa tratamiento. La segunda variante es **grave**, ya que la deficiencia de epimerasa es más generalizada. Las manifestaciones clínicas imitan a las del déficit de transferasa, con síntomas añadidos de hipotonía y sordera nerviosa. Los síntomas clínicos mejoran con la restricción de la galactosa en la dieta. Aunque esta forma de galactosemia grave es poco frecuente, se debe tener en cuenta en los pacientes sintomáticos con concentraciones de galactosa-1-fosfato detectables y que tienen una actividad normal de la transferasa. Los metabolitos acumulados anormalmente son similares a los de la deficiencia de la transferasa; sin embargo, también hay un aumento anormal de la uridina difosfato (UDP) galactosa celular. El diagnóstico se confirma mediante el análisis de la epimerasa en los eritrocitos.

Los pacientes con la variante grave de déficit de epimerasa no pueden sintetizar UDP galactosa a partir de la UDP glucosa y son dependientes de la galactosa. Dado que la galactosa es un componente esencial de muchas de las proteínas estructurales del sistema nervioso, los pacientes siguen una dieta con restricción de galactosa, en vez de supresión absoluta.

Los lactantes con la variante leve de déficit de epimerasa no precisan tratamiento. Se aconseja realizar análisis de orina para detectar sustancias reductoras y excluir una aminoaciduria a las pocas semanas del diagnóstico mientras el lactante sigue todavía alimentándose con preparaciones que contienen lactosa.

El gen de la UDP galactosa-4-epimerasa (*GALE*) está localizado en el cromosoma 1 en 1p36. La detección de los portadores es posible mediante la determinación de la actividad de la epimerasa en los hematíes. El **diagnóstico prenatal** de la forma grave del déficit de epimerasa se puede realizar mediante un análisis enzimático en cultivos de células del líquido amniótico.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

105.3 Defectos del metabolismo de la fructosa

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Se conocen dos errores congénitos en la vía especializada del metabolismo de la fructosa: la fructosuria benigna o esencial y la intolerancia hereditaria a la fructosa. El déficit de fructosa-1,6-bifosfatasa, aunque en sentido estricto no se considera un defecto de la vía especializada de la fructosa, se describe en el capítulo 105.4.

DÉFICIT DE FRUCTOCINASA (FRUCTOSURIA BENIGNA O ESENCIAL)

El déficit de fructocinasa no se asocia a ninguna manifestación clínica. La **fructosuria** es un hallazgo accidental que se suele hacer porque la orina de los pacientes asintomáticos contiene una sustancia reductora. No precisa tratamiento y el pronóstico es excelente. Se transmite con carácter autosómico recesivo y tiene una incidencia de 1/120.000 nacidos vivos. El gen que codifica la fructocinasa (*KHK*) se localiza en el cromosoma 2p23.3.

La fructocinasa cataliza el primer paso del metabolismo de la fructosa de la dieta: conversión de fructosa en fructosa-1-fosfato (v. fig. 105.1). Sin esta enzima, la fructosa ingerida no se metaboliza; su concentración aumenta en la sangre y se excreta por la orina, ya que prácticamente no existe umbral renal para la fructosa. Los resultados del Clinitest revelan la sustancia reductora en la orina, que mediante cromatografía puede identificarse como fructosa.

DÉFICIT DE FRUCTOSA-1,6-BIFOSFATO ALDOLASA (ALDOLASA B, INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA)

El déficit de fructosa-1,6-bifosfato aldolasa (**aldolasa-B**) es una enfermedad grave de los lactantes que por el déficit de actividad de la aldolasa B en el hígado, el riñón y el intestino. Esta enzima cataliza la hidrólisis de la fructosa-1,6-bifosfato en triosa fosfato y gliceraldehído fosfato. Esta misma enzima hidroliza también la fructosa-1-fosfato. En ausencia de actividad enzimática, se produce una acumulación rápida de fructosa-1-fosfato, que

se manifiesta con síntomas graves cuando el sujeto ingiere alimentos que contienen fructosa.

Epidemiología y genética

Se desconoce la incidencia real de la **intolerancia hereditaria a la fructosa** (IHF), pero se calcula que puede ser tan elevada como 1/26.000 nacidos vivos. La IHF se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen *ALDOB* se encuentra en el cromosoma 9q22.3. Se conocen al menos 40 variantes patogénicas que originan una IHF. La variante patogénica identificada con más frecuencia en los noreuropeos es una variante antisentido única, la transversión G→C en el exón 5, lo que conlleva la sustitución de la alanina de la posición 149 por prolina. Esta variante, junto con otras dos variantes sin sentido (p.A174D y p.N334K), representa el 80-85% de los casos de IHF en Europa y EE.UU. El diagnóstico de IHF se puede hacer por análisis directo del ADN para las variantes comunes y espectroscopía por resonancia magnética con fósforo.

Manifestaciones clínicas

Los individuos afectados se mantienen asintomáticos hasta que se introduce fructosa o sacarosa (azúcar de mesa) en la dieta (generalmente fruta, zumo de fruta o cereal azucarado). Los signos y síntomas se manifiestan normalmente en la lactancia cuando se introducen alimentos o fórmulas que contienen estos azúcares. Ciertos pacientes son muy sensibles a la fructosa, mientras que otros pueden tolerar cantidades moderadas (de hasta 250 mg/kg/día). La ingesta media de fructosa en las sociedades occidentales es de 1-2 g/kg/día. Las manifestaciones clínicas precoces recuerdan a la galactosemia y entre ellas se incluyen ictericia, hepatomegalia, vómitos, letargo, irritabilidad y convulsiones. Los pacientes con IHF también pueden presentar una incidencia superior de *enfermedad celiaca* (>10%) con respecto a la población general (1-3%). Al crecer, los pacientes suelen desarrollar una aversión a los alimentos que contienen fructosa porque desarrollan náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Los hallazgos analíticos consisten en acidosis láctica, hipofosfatemia, hiperuricemia e hipermagnesemia. También puede observarse un tiempo de coagulación prolongado, hipoalbuminemia, elevación de las concentraciones de bilirrubina y transaminasa y disfunción tubular proximal. La ingestión aguda de fructosa produce hipoglucemias sintomáticas; el cuadro clínico es más grave cuanto mayor sea la ingesta. El consumo crónico provoca fallo de medro y hepatopatía. Si la ingestión de fructosa continúa, los episodios hipoglucémicos recurrentes, conduciendo a insuficiencia hepática y renal progresiva, y a la larga a la muerte.

Diagnóstico

La presencia de una sustancia reductora en la orina durante un episodio agudo hace sospechar la posibilidad de IHF. La prueba de tolerancia a la fructosa *ha dejado de realizarse* como estrategia diagnóstica por el riesgo elevado de que el paciente enferme de forma aguda después de la prueba. El diagnóstico definitivo se establece demostrando las dos variantes patogénicas en el *ALDOB* en las pruebas genéticas moleculares. Una variante patogénica frecuente (sustitución de Pro por Ala en la posición 149) representa el 53% de los alelos de la IHF en todo el mundo. Una alternativa consiste en demostrar una actividad deficiente de la fructosa 1-fosfato aldolasa (aldolasa B) en la biopsia hepática.

Tratamiento

Los episodios agudos se tratan sintomáticamente corrigiendo la hipoglucemia con glucosa i.v., proporcionando un tratamiento de soporte de la insuficiencia hepática y corrigiendo la acidosis metabólica. La eliminación completa de la fructosa suele resolver rápidamente los síntomas y consigue normalizar los trastornos metabólicos relacionados. El pilar del tratamiento a largo plazo es la restricción completa de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Esto puede ser difícil de llevar a cabo, ya que estos azúcares se usan ampliamente como aditivos, incluso en la mayoría de las preparaciones farmacéuticas. Con tratamiento, las disfunciones hepática y renal mejoran y es frecuente alcanzar el grado de crecimiento correspondiente. El desarrollo intelectual suele ser normal. Conforme el paciente madura, los síntomas se vuelven más leves, incluso tras la ingestión de fructosa; el pronóstico a largo plazo es bueno. Como los pacientes evitan de forma voluntaria la ingestión de sacarosa, presentan pocas caries dentales. Hay que intentar evitar los líquidos i.v. que contengan fructosa durante los ingresos hospitalarios.

La bibliografía está disponible en [Expert Consult](#).

105.4 Trastornos del metabolismo intermedio de los hidratos de carbono asociados a acidosis láctica

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La acidosis láctica (tipo B3) aparece en caso de defectos del metabolismo de los hidratos de carbono que interfieren en la conversión de piruvato en glucosa a través de la vía de la gluconeogénesis o en dióxido de carbono y agua a través de las enzimas mitocondriales del ciclo de Krebs. La figura 105.4 muestra las principales vías metabólicas. La EDG de tipo I, el déficit de fructosa-1,6-difosfatasa y el déficit de fosfoenolpiruvato carboxilasa son

trastornos de la gluconeogénesis asociados a acidosis láctica. El déficit del complejo piruvato deshidrogenasa, los defectos de la cadena respiratoria y el déficit de piruvato carboxilasa son trastornos de la vía metabólica del piruvato que causan acidosis láctica. La acidosis láctica (tipo B3) también puede producirse en los defectos de la oxidación de los ácidos grasos, las acidurias orgánicas (v. caps. 103.6, 103.10 y 104.1) o las enfermedades de la utilización de la biotina (tipo B3) (tabla 105.2). Estos trastornos se diferencian fácilmente por unos perfiles anormales de acilcarnitina y aminoácidos en la sangre y la presencia inusual de ácidos orgánicos en la orina. En los lactantes y niños con acidosis sin causa aparente se deben determinar los perfiles sanguíneos de lactato y acilcarnitina y la existencia en la orina de estos ácidos orgánicos inusuales, especialmente si existe un aumento del hiato aniónico.

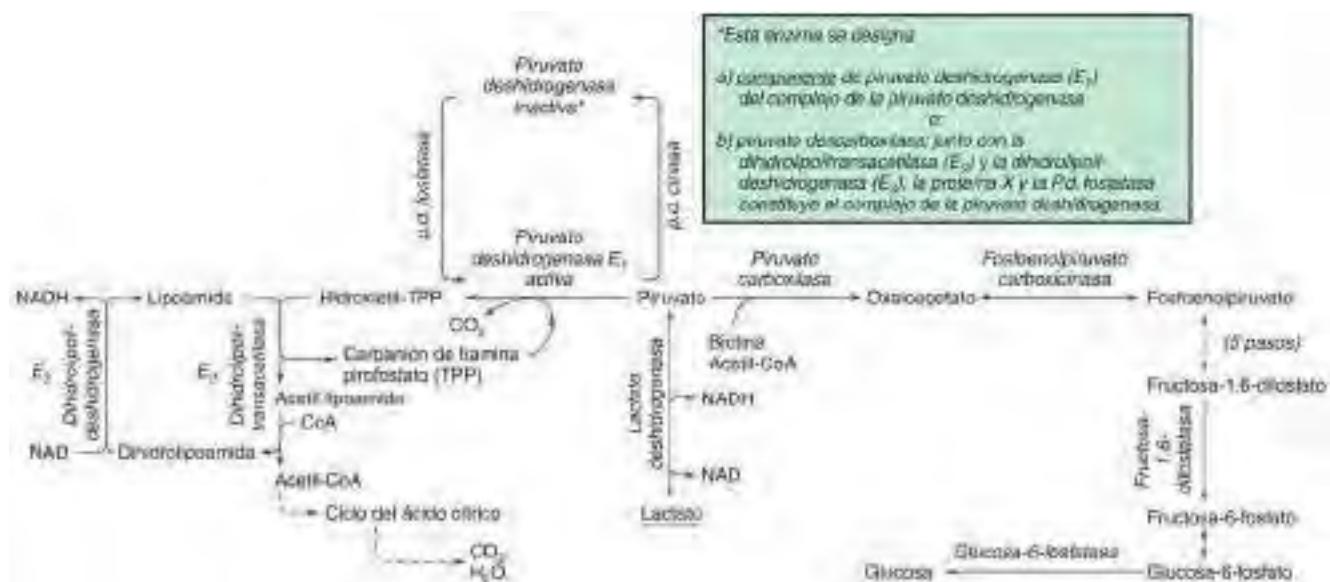


Fig. 105.4 Reacciones enzimáticas del metabolismo de los hidratos de carbono, cuyos trastornos pueden originar acidosis láctica, elevación del piruvato e hipoglucemias. El complejo de la piruvato deshidrogenasa comprende, además de E₁, E₂ y E₃, una proteína extra que contiene lipato (no mostrada), denominada proteína X, y piruvato deshidrogenasa fosfatasa.

Tabla 105.2 Causeas de acidosis láctica de tipo B

| TIPO B1: ENFERMEDADES SUBYACENTES | TIPO B2: FÁRMACOS Y TOXINAS | TIPO B3: ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO |
|---|---|--|
| Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Diabetes mellitus Neoplasias malignas Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica Virus de la inmunodeficiencia humana | Ácido nalidíxico Ácido valproico Agonistas betaadrenérgicos: adrenalina, ritodrina y terbutalina Alcoholes: etanol, metanol, dietilenglicol, isopropanol y propilenglicol Análogos de nucleósidos antirretrovirales: zidovudina, didanosina y lamivudina Azúcares y alcoholes azucarados: fructosa, sorbitol y xilitol Biguanidas: fenformina y metformina Carencias vitamínicas: tiamina y biotina Cocaína, metanfetamina Compuestos cianogénicos: cianuro, nitrilos alifáticos y nitroprusiato Dietil éter Estricnina Fluorouracilo Halotano Hierro Isoniazida | Linezolid Niacina Nutrición parenteral total Paracetamol Propofol Salicilatos Sulfasalazina |
| | | Déficit de glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de von Gierke) Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa Déficit de piruvato carboxilasa Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDHC) Defectos del ciclo de Krebs Aciduria metilmalónica y otras acidemias orgánicas Síndrome de Kearns-Sayre Síndrome de Pearson Síndrome de Barth Síndromes de agotamiento de ADN mitocondrial Defectos de la cadena respiratoria del ADN nuclear Defectos respiratorios del ADN mitocondrial Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus (MELAS) Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) |

Adaptada de Vernon C, LeTourneau JL: Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis, Crit Care Clin 26:255–283, 2010 (Box 1, p 264).

La acidosis láctica no relacionada con una alteración enzimática aparece en casos de hipoxemia (acidosis láctica de **tipo A**). En este caso, así como en los defectos de la cadena respiratoria, la concentración sérica de piruvato puede permanecer normal ($<1,0 \text{ mg/dl}$ con aumento del cociente lactato:piruvato), mientras que suele estar aumentada cuando la acidosis láctica se debe a un déficit enzimático en la gluconeogénesis o el complejo piruvato deshidrogenasa (tanto el lactato como el piruvato están elevados y el cociente es normal). El lactato y el piruvato se deben medir en la misma y en múltiples muestras de sangre cuando el paciente es sintomático, ya que la acidosis láctica puede ser intermitente. En la figura 105.5 se muestra un algoritmo del diagnóstico diferencial de la acidosis láctica. La acidosis láctica también se observa con diferentes enfermedades subyacentes (**tipo B1**) y con fármacos o toxinas (**tipo B2**) (tabla 105.2).

TRASTORNOS DE LA GLUCONEOGÉNESIS

Déficit de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo I)

La EDG de tipo I es la única asociada a una acidosis láctica significativa. La acidosis metabólica crónica predispone a estos pacientes a padecer osteopenia; tras un ayuno prolongado, la acidosis asociada a hipoglucemias es un trastorno potencialmente mortal (v. cap. 105.1).

Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa

El déficit de fructosa-1,6-difosfatasa afecta a la formación de glucosa a partir de todos los precursores gluconeogénicos, incluida la fructosa de la dieta. La hipoglucemias se produce cuando las reservas de glucógeno son limitadas o se agotan. Las **manifestaciones clínicas** se caracterizan por episodios de

acidosis potencialmente mortal, hipoglucemias, hiperventilación, convulsiones y coma. En alrededor de la mitad de los casos, el déficit se presenta en la primera semana de vida. En los lactantes y los niños pequeños, los episodios están desencadenados por infecciones febris y gastroenteritis si disminuye la ingestión oral de alimentos. La frecuencia de los ataques disminuye con la edad. Los hallazgos analíticos incluyen una glucemia baja, unas concentraciones elevadas de lactato y ácido úrico y acidosis metabólica. A diferencia de la IHF, no suele existir aversión a los dulces; las funciones tubular renal y hepática son normales.

El **diagnóstico** se establece mediante la demostración del déficit en una biopsia hepática o intestinal. En algunos casos, el déficit de la enzima se puede demostrar también en los leucocitos. El gen que codifica a la fructosa-1,6-difosfatasa (*FBP1*) está localizado en el cromosoma 9q22. Es posible realizar una detección de portadores y un diagnóstico prenatal, ya que se han caracterizado las variantes patogénicas. El **tratamiento** de los episodios agudos consiste en corregir la hipoglucemias y la acidosis mediante una perfusión i.v. de glucosa; la respuesta es generalmente rápida. Evitar el ayuno, el tratamiento agresivo de las infecciones y la restricción de fructosa y sacarosa en la dieta pueden prevenir la aparición de más episodios. Los hidratos de carbono de liberación lenta, como el almidón de maíz, son útiles para la prevención a largo plazo de la hipoglucemias. Los pacientes que sobreviven a la infancia se desarrollan normalmente.

Déficit de fosfoenolpiruvato carboxicinasa

La fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) es una enzima clave en la gluconeogénesis. Cataliza la conversión de oxaloacetato en fosfoenolpiruvato (v. fig. 105.4). El déficit de PEPCK es un déficit enzimático tanto mitocondrial como citosólico, codificado por dos genes diferentes.

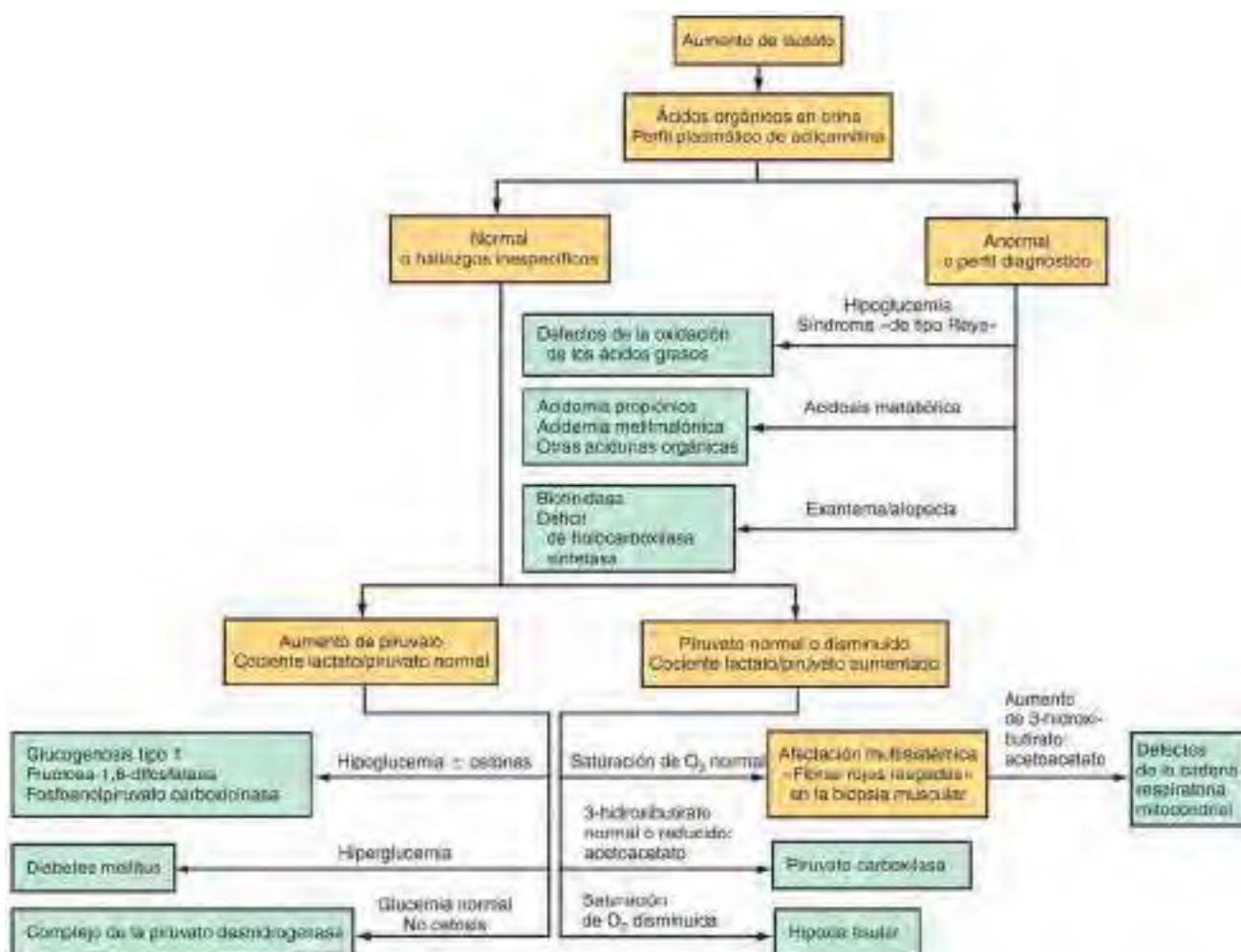


Fig. 105.5 Algoritmo del diagnóstico diferencial de la acidosis láctica.

Se han notificado solo unos pocos casos de déficit de PEPCK. Las características clínicas son heterogéneas y las principales manifestaciones consisten en hipoglucemia, acidemia láctica, hepatomegalia, hipotonía, retraso del desarrollo y retraso del crecimiento. La afectación puede ser multisistémica, con déficit neuromuscular, daño hepatocelular, disfunción renal y miocardiopatía. El **diagnóstico** se basa en la reducción de la actividad de PEPCK en el hígado, los fibroblastos y los linfocitos. Los fibroblastos y los linfocitos no son adecuados para el diagnóstico de la forma con déficit de PEPCK citosólica porque estos tejidos solo poseen PEPCK mitocondrial. Para evitar la hipoglucemia, los pacientes deben ser **tratados** con hidratos de carbono de liberación lenta, como el almidón de maíz, y debe evitarse el ayuno.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO

El piruvato se origina a partir de la glucosa y de otros monosacáridos, del lactato y de la alanina. Es metabolizado a través de 4 sistemas enzimáticos: lactato deshidrogenasa, alanina transaminasa, piruvato carboxilasa y complejo de la piruvato deshidrogenasa. El déficit de la subunidad M de la LDH causa una intolerancia al ejercicio y mioglobinuria (v. cap. 105.1).

Déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa

En el interior de la mitocondria, el piruvato es convertido en acetil-CoA por el complejo de la piruvato deshidrogenasa (**PDHC**), que cataliza la oxidación de piruvato a acetil-CoA, que entra después en el ciclo del ácido tricarboxílico para generar ATP. El complejo consta de 5 componentes: E₁, descarboxilasa α -cetoácida; E₂, dihidrolipoil transcllasa; E₃, dihidrolipoil deshidrogenasa; **proteína X**, una proteína extra que contiene lipoato; y piruvato deshidrogenasa fosfatasa. El déficit más frecuente es el de la E₁ (v. fig. 105.4).

El déficit del PDHC es el más frecuente de los trastornos que producen acidemia láctica y disfunción del SNC. Esta última aparece porque el cerebro obtiene su energía principalmente a partir de la oxidación de la glucosa. La acetil-CoA cerebral se sintetiza casi exclusivamente a partir de piruvato.

Los defectos de la E₁ se deben a variantes patogénicas en el gen que codifica la subunidad α de la E₁, la cual está ligada al cromosoma X de forma dominante. Aunque esté ligada al cromosoma X, su déficit es un problema tanto en varones como en mujeres, incluso aunque en las mujeres portadoras solo hay un alelo α E₁ lleva la variante.

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de PDHC tiene un amplio espectro de manifestaciones, desde una forma neonatal más grave hasta otra de inicio tardío más leve. El **inicio neonatal** se asocia a acidosis láctica mortal, lesiones quísticas de la sustancia blanca, agenesia del cuerpo calloso y un déficit enzimático más grave. El **inicio infantil** puede ser mortal o asociarse a retraso psicomotor y acidosis láctica crónica, lesiones quísticas en el tronco encefálico y alteraciones patológicas de los ganglios basales que recuerdan a la **enfermedad de Leigh** (v. más adelante y cap. 616.2). Los síntomas neurológicos en trastornos del PDHC pueden clasificarse en 2 grupos: el primero se caracteriza por un desarrollo cerebral anormal en los varones y las mujeres y el segundo cursa con lesiones cerebrales y epilepsia únicamente en los varones. Los niños más mayores, generalmente varones, presentan menos acidosis, poseen una mayor actividad enzimática y manifiestan ataxia con dietas ricas en hidratos de carbono. La inteligencia puede ser normal. Los pacientes de todas las edades pueden presentar rasgos faciales dismórficos similares a los del síndrome alcohólico fetal.

Los trastornos de E₂ y de **proteína X-lipoato** son poco frecuentes y producen un retraso psicomotor grave. La alteración de E₃ **lipoamida deshidrogenasa** origina un déficit no solo de la actividad del PDHC, sino también de los complejos de α -cetoglutarato y deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada. Este déficit es más frecuente en la población de judíos asquenazies. Estudios recientes postulan que las especies de oxígeno reactivas generadas por las variantes patogénicas responsables del déficit de lipoamida deshidrogenasa pueden explicar ciertas características de la enfermedad y sugieren la utilidad del tratamiento antioxidante. También se ha notificado un déficit de **piruvato deshidrogenasa fosfatasa**. Estos otros trastornos del PDHC tienen manifestaciones clínicas comprendidas en el espectro asociado al déficit de PDHC causado por la ausencia de E₁.

Tratamiento

En general, el pronóstico es malo, excepto en los pocos pacientes en los que las variantes se asocian a una alteración de la afinidad por la tiamina

pirofosfato, que puede responder a los suplementos de tiamina. Dado que los hidratos de carbono pueden agravar la acidosis láctica, se recomienda administrar una dieta cetogénica. Se ha encontrado que la dieta disminuye la concentración de lactato en sangre, pero no se conoce el beneficio a largo plazo sobre el pronóstico del paciente. Una posible estrategia terapéutica consiste en mantener cualquier PDHC residual en su forma activa mediante la administración por vía oral de **dicloroacetato**, un inhibidor de la E₁ cinasa. En algunos pacientes se ha visto un efecto beneficioso por el control de la acidosis láctica posprandial. Los niños pequeños con acidosis congénita suelen tolerar bien el dicloroacetato oral, pero la administración continuada se asocia con neuropatía periférica, un trastorno que puede ser atribuible al fármaco o a la enfermedad.

Déficit de piruvato carboxilasa

La **piruvato carboxilasa** es una enzima mitocondrial que contiene biotina y resulta esencial para la gluconeogénesis. Cataliza la transformación de piruvato en oxaloacetato. La enzima también es fundamental para el funcionamiento del ciclo de Krebs como proveedora de oxaloacetato y participa en la lipogénesis y en la formación de aminoácidos no esenciales. Las **manifestaciones clínicas** de este déficit varían desde la acidosis láctica neonatal grave acompañada de hiperamonemia, citrulinemia e hiperlisinemia (**tipo B**) hasta la acidosis láctica moderada o leve de inicio tardío con retraso del desarrollo (**tipo A**). En ambos tipos, los pacientes que sobreviven suelen tener un retraso psicomotor grave con crisis epilépticas, espasticidad y microcefalia. Algunos presentan cambios patológicos en el tronco del encéfalo y los ganglios basales que recuerdan a la **enfermedad de Leigh**. La gravedad clínica parece estar relacionada con el grado de actividad residual de la enzima. También se ha descrito una forma «benigna» de déficit de piruvato carboxilasa caracterizada por episodios recurrentes de acidosis láctica y déficit neurológico leve (**tipo C**). Los hallazgos analíticos se caracterizan por unas concentraciones sanguíneas elevadas de lactato, piruvato, alanina y cetonuria. En el tipo B, las cifras de amoniaco, citrulina y lisina en sangre también están elevadas, lo que puede indicar una alteración primaria del ciclo de la urea. El mecanismo está causado probablemente por una depleción de oxaloacetato, que origina una reducción de las concentraciones de aspartato, un sustrato de la argininosuccinato sintetasa en el ciclo de la urea (v. cap. 103.12). El gen de la piruvato carboxilasa (**PC**) se localiza en el cromosoma 11q13.4-q13.5 y se han identificado aproximadamente 15 variantes patogénicas.

El **tratamiento** consiste en evitar el ayuno y realizar una comida con hidratos de carbono antes de acostarse. Durante los episodios agudos de acidosis láctica, los pacientes deben recibir glucosa en infusión i.v. continua. Los suplementos de aspartato y citrato restauran las anomalías metabólicas, pero no se sabe si este tratamiento previene el déficit neurológico. Se han realizado trasplantes hepáticos, pero su beneficio es desconocido. El **diagnóstico** del déficit de piruvato carboxilasa se realiza mediante la determinación de la actividad de la enzima en el hígado o en cultivos de fibroblastos cutáneos y debe diferenciarse del déficit de holocarboxilasa sintetasa o de biotinidasa.

Déficit de piruvato carboxilasa secundario a déficit de holocarboxilasa sintetasa o biotinidasa

El déficit de holocarboxilasa sintetasa (**HCS**) o biotinidasa, que son enzimas del metabolismo de la biotina, causa una deficiencia múltiple de carboxilasas (piruvato carboxilasa y otras carboxilasas y reacciones metabólicas que necesitan biotina) y **manifestaciones clínicas** asociadas al correspondiente déficit, así como exantema, acidosis láctica y alopecia (v. cap. 103.6). El curso del déficit de HCS o biotinidasa puede ser prolongado, con exacerbaciones intermitentes de acidosis láctica crónica, retraso del crecimiento, crisis epilépticas e hipotonía que conducen a espasticidad, letargo, coma y muerte. La disfunción del nervio auditivo y del nervio óptico puede dar lugar a sordera y ceguera, respectivamente. También se han notificado formas de inicio tardío más leves. Los hallazgos analíticos incluyen acidosis metabólica y ácidos orgánicos anormales en orina. En el déficit de HCS, las concentraciones plasmática y urinaria de biotina son normales. El **diagnóstico** se puede hacer en fibroblastos cutáneos y linfocitos mediante el análisis de la actividad de la HCS y, en el caso de la biotinidasa, en el suero mediante el análisis con una tira reactiva.

El **tratamiento** consiste en administrar biotina, 5-20 mg/día, que generalmente es eficaz si el tratamiento se inicia antes del desarrollo de la lesión cerebral. Los pacientes identificados mediante cribado neonatal y tratados con biotina permanecen asintomáticos.

Los déficits de las dos enzimas son trastornos autosómicos recesivos. La incidencia de los defectos de la HCS es de 1/87.000 nacidos vivos. Los genes

de la HCS y la biotinidasa (*BTD*) están localizados en los cromosomas 21q22 y 3p25, respectivamente. Se han identificado variantes patogénicas específicas de etnias en el gen de la HCS. Dos variantes patogénicas frecuentes (del7/ins3 y p.R538C) en el *BTD* explican el 52% de los alelos patogénicos en los pacientes sintomáticos con déficit de biotinidasa.

Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial (enfermedad de la fosforilación oxidativa)

La cadena respiratoria mitocondrial cataliza la oxidación de las moléculas energéticas y transfiere los electrones al oxígeno molecular con una transducción concomitante de energía en trifosfato de adenosina (**fosforilación oxidativa**) (v. cap. 106). La cadena respiratoria forma ATP a partir de adenosina difosfato y fosfato inorgánico empleando la energía de los electrones transferidos por la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) o la flavina adenina dinucleótido (que incluye cinco complejos específicos (I: NADH-coenzima Q reductasa; II: succinato-coenzima Q reductasa; III: coenzima QH₂ citocromo C reductasa; IV: citocromo C oxidasa; V: ATP sintetasa). Cada complejo está formado por 4-35 proteínas y, a excepción del complejo II (que es codificado únicamente por genes nucleares), están codificados por ADN nuclear o mitocondrial (heredado solo de la madre a través de herencia mitocondrial). Los defectos de cualquiera de los complejos o el sistema de ensamblaje producen una acidosis láctica crónica, debida probablemente a un cambio en el estado de oxidorreducción con aumento de las concentraciones de NADH (v. tabla 105.3).

A diferencia de lo que sucede en el déficit de PDHC o de piruvato carboxilasa, el músculo esquelético y el corazón suelen estar afectados en los trastornos de la cadena respiratoria. La presencia de **fibras rojas rasgadas** en la biopsia muscular es muy sugestiva, en caso de estar presente, e indica proliferación mitocondrial (v. fig. 105.5). Debido a la naturaleza ubicua de la fosforilación oxidativa, la alteración de la cadena respiratoria mitocondrial representa un amplio conjunto de manifestaciones clínicas y se debe tener en cuenta en los pacientes de cualquier edad con afectación multisistémica. Algunos déficits recuerdan a la **enfermedad de Leigh** (v. más adelante), mientras que otros causan miopatías infantiles, como **MELAS** (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus), **MERRF** (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y **síndrome de Kearns-Sayre** (oftalmoplejía externa, acidosis, degeneración retiniana, bloqueo cardíaco, miopatía e hiperproteinorraquia) (tabla 105.3) (v. caps. 616.2 y 629.4). La incidencia de enfermedades psiquiátricas en los adultos con un trastorno primario de la fosforilación oxidativa es superior a la observada en la población general. La elevación del factor de crecimiento y de diferenciación (GDF)-15 ayuda a realizar el cribado de los trastornos mitocondriales.

El **diagnóstico** requiere la demostración de alteraciones en la actividad del complejo enzimático de la fosforilación oxidativa en los tejidos o del ADN mitocondrial o de las funciones de un gen nuclear que codifica funciones mitocondriales, o ambas (fig. 105.6). La histología muscular, incluido el ME, puede detectar fibras rojas rasgadas y otras alteraciones típicas de las miopatías mitocondriales. El análisis de los complejos de la

Tabla 105.3 Heterogeneidad clínica y genética de los trastornos relacionados con las mutaciones del ADN mitocondrial*

| SÍNTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS | DELECIÓN GIGANTE EN EL ADN MITOCONDRIAL | | | MUTACIÓN EN EL ARN DE TRANSFERENCIA | | MUTACIÓN EN EL ARN RIBOSÓMICO | | MUTACIÓN EN EL ARN MENSAJERO | | |
|---------------------------------------|---|-----|----|-------------------------------------|-------|-------------------------------|------|------------------------------|------|--|
| | SKS | OEP | SP | MERRF | MELAS | SIA | NARP | MILS | LHON | |
| SISTEMA NERVIOSO CENTRAL | | | | | | | | | | |
| Crisis epilépticas | — | — | — | +++ | + | — | — | + | — | |
| Ataxia | + | — | — | + | + | — | + | ± | — | |
| Mioclonía | — | — | — | + | ± | — | — | — | — | |
| Retraso psicomotor | — | — | — | — | — | — | — | + | — | |
| Regresión psicomotora | + | — | — | ± | + | — | — | — | — | |
| Hemiparesia y hemianopsia | — | — | — | — | +++ | — | — | — | — | |
| Ceguera cortical | — | — | — | — | + | — | — | — | — | |
| Cefalea tipo migraña | — | — | — | — | + | — | — | — | — | |
| Distorción | — | — | — | — | + | — | — | + | ± | |
| SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO | | | | | | | | | | |
| Neuropatía periférica | ± | — | — | ± | ± | — | + | — | — | |
| MÚSCULO | | | | | | | | | | |
| Debilidad e intolerancia al ejercicio | + | +++ | — | + | + | — | + | + | — | |
| Oftalmoplejía | + | + | ± | — | — | — | — | — | — | |
| Ptosis | + | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| OJO | | | | | | | | | | |
| Retinopatía pigmentaria | + | — | — | — | — | — | + | ± | — | |
| Atrofia óptica | — | — | — | — | — | — | ± | ± | + | |
| Sangre | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Anemia sideroblástica | ± | — | + | — | — | — | — | — | — | |
| SANGRE | | | | | | | | | | |
| Anemia sideroblástica | ± | — | + | — | — | — | — | — | — | |
| SISTEMA ENDOCRINO | | | | | | | | | | |
| Diabetes mellitus | ± | — | — | — | ± | — | — | — | — | |
| Estatura baja | + | — | — | + | + | — | — | — | — | |
| Hipoparatiroidismo | ± | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| CORAZÓN | | | | | | | | | | |
| Trastornos de conducción | + | — | — | — | ± | — | — | — | ± | |
| Miocardiopatía | ± | — | — | — | ± | + | — | ± | — | |
| SISTEMA GASTROINTESTINAL | | | | | | | | | | |
| Disfunción pancreática exocrina | ± | — | + | — | — | — | — | — | — | |
| Seudoobstrucción intestinal | — | — | — | — | + | — | — | — | — | |

Tabla 105.3 Heterogeneidad clínica y genética de los trastornos relacionados con las mutaciones del ADN mitocondrial* (cont.)

| SÍNTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS | DELECCIONES GIGANTES EN EL ADN MITOCONDRIAL | | | MUTACIÓN EN EL ARN DE TRANSFERENCIA | | MUTACIÓN EN EL ARN RIBOSÓMICO | | MUTACIÓN EN EL ARN MENSAJERO | | |
|--|---|-----|----|-------------------------------------|-------|-------------------------------|------|------------------------------|------|--|
| | SKS | OEP | SP | MERRF | MELAS | SIA | NARP | MILS | LHON | |
| OÍDO, NARIZ Y GARGANTA | | | | | | | | | | |
| Sordera neurosensorial | ± | — | — | + | + | + | ± | — | — | |
| RIÑÓN | | | | | | | | | | |
| Síndrome de Fanconi | — | ± | — | — | ± | — | — | — | — | |
| PRUEBAS DE LABORATORIO | | | | | | | | | | |
| Acidosis láctica | + | ± | + | + | + | — | — | ± | — | |
| Fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular | + | + | ± | + | + | — | — | — | — | |
| HERENCIA | | | | | | | | | | |
| Materna | — | — | — | + | + | — | + | + | + | |
| Esporádica | + | + | + | — | — | — | — | — | — | |

*Las constelaciones características de síntomas y signos se encuentran en negrita.

+ presencia de un síntoma, signo o hallazgo; —, ausencia de un síntoma, signo o hallazgo; ±, posible presencia de un síntoma, signo o hallazgo; ADNmt, ADN mitocondrial; LHON, neuropatía óptica hereditaria de Leber; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MILS, síndrome de Leigh de herencia materna; NARP, neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria; OEP, oftalmoplejía externa progresiva; SIA, sordera inducida por aminoglucósidos; SKS, síndrome de Kearns-Sayre; SP, síndrome de Pearson.

De DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases, *N Engl J Med* 348:2656-2668, 2003. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society.
Todos los derechos reservados.

Tabla 105.4 Criterios de enfermedad mitocondrial (versión simplificada para usar a pie de cama)*

| I. SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS, 1 PUNTO/SÍNTOMA (máx. 4 puntos) | | | | |
|--|--|--|---|--|
| A. Presentación muscular (máx. 2 puntos) | B. Presentación del SNC (máx. 2 puntos) | C. Enfermedad multisistémica (máx. 3 puntos) | II. Estudios metabólicos/de imagen (máx. 4 puntos) | III. Morfología (máx. 4 puntos) |
| Oftalmoplejia [†] Facies miopática Intolerancia al ejercicio Debilidad muscular Rabdomiólisis | Retraso del desarrollo Pérdida de habilidades Episodio de tipo ictal Migraña Convulsiones | Hematología Aparato GI Endocrino/crecimiento Corazón Riñón | Lactato elevado [†] Cociente L/P elevado Alanina elevada [†] Lactato en LCR elevado [†] Proteínas en LCR elevadas | Fibras rasgadas rojo/azul [‡] Fibras COX-negativas [‡] Tinción COX disminuida [‡] Tinción SDH disminuida Vasos sanguíneos con SDH positiva [†] |
| EMG anormal | Mioclonia Ceguera cortical Signos piramidales Signos extrapiramidales Afectación del tronco encefálico | Visión Audición Neuropatía Recurrente/familiar | Alanina en LCR elevada [†] Excreción urinaria de AT [†] Aciduria etilmalónica Cuadro de tipo ictal/RM Síndrome de Leigh /RM [†] Elevación de lactato /ERM | Mitocondria anormal/ME [†] |

*Puntuación 1: trastorno mitocondrial improbable; puntuación de 2 a 4: trastorno mitocondrial posible; puntuación de 5 a 7: trastorno mitocondrial probable; puntuación de 8 a 12: trastorno mitocondrial definido.

[†]Este síntoma específico puntuúa 2 puntos.

[‡]Este síntoma en un porcentaje mayor puntuúa 4 puntos.

COX, citocromo C oxidasa; EMG, electromiografía; ERM, espectroscopía de resonancia magnética; GI, gastrointestinal; L/P, lactato/piruvato; ME, microscopio electrónico; SDH, succinato deshidrogenasa; TA, ácido tricarbono.

De Morava E, van den Heuvel L, Hol F, et al: Mitochondrial disease criteria – diagnostic applications in children. *Neurology* 67:1823-1826, 2006, p 1824.

fosforilación oxidativa I-IV en mitocondrias intactas aisladas de células musculares esqueléticas en fresco es el método más sensible para el diagnóstico de los trastornos mitocondriales; sin embargo, el estudio de la cadena de transporte de electrones en músculo sometido a congelación rápida es un método alternativo cuando no se dispone de estudio de músculo en fresco. Las nuevas técnicas de secuenciación del ADN mitocondrial y los paneles de genes nucleares proporcionan una alternativa diagnóstica no invasiva, aunque menos sensible. Los criterios específicos pueden ayudar a realizar el diagnóstico (tabla 105.4). En la tabla 105.5 se enumeran postas para el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales.

La mayoría de los trastornos mitocondriales se deben a genes nucleares implicados en la función mitocondrial, y se han incluido más de 300 genes en los paneles de genes nucleares para el diagnóstico de los trastornos mitocondriales. Sin embargo, pueden identificarse variantes patogénicas en el 50% o menos de los pacientes diagnosticados clínicamente con un trastorno

mitocondrial. Una consideración importante es que numerosos procesos genéticos y multifactoriales se han asociado a defectos en uno o más de los cuatro complejos analizados en las pruebas de fosforilación oxidativa mitocondrial. Estos últimos cuadros se caracterizan por la denominada disfunción mitocondrial secundaria, ya que estos procesos no se consideran en sí mismos trastornos mitocondriales.

El **tratamiento** sigue siendo en su mayor parte sintomático y no modifica de forma significativa el resultado de la enfermedad. Algunos pacientes responden a la administración de cofactores, como la coenzima Q₁₀ + L-carnitina a dosis farmacológicas. La administración de suplementos de monohidrato de creatinina y de ácido α-lipoico puede añadir mayores beneficios. El EPI-743 es una sustancia de tipo parobenzoquinona que posee una actividad protectora frente a la lesión oxidativa; es un producto prometedor para el tratamiento de los trastornos mitocondriales, incluido el síndrome de Leigh.

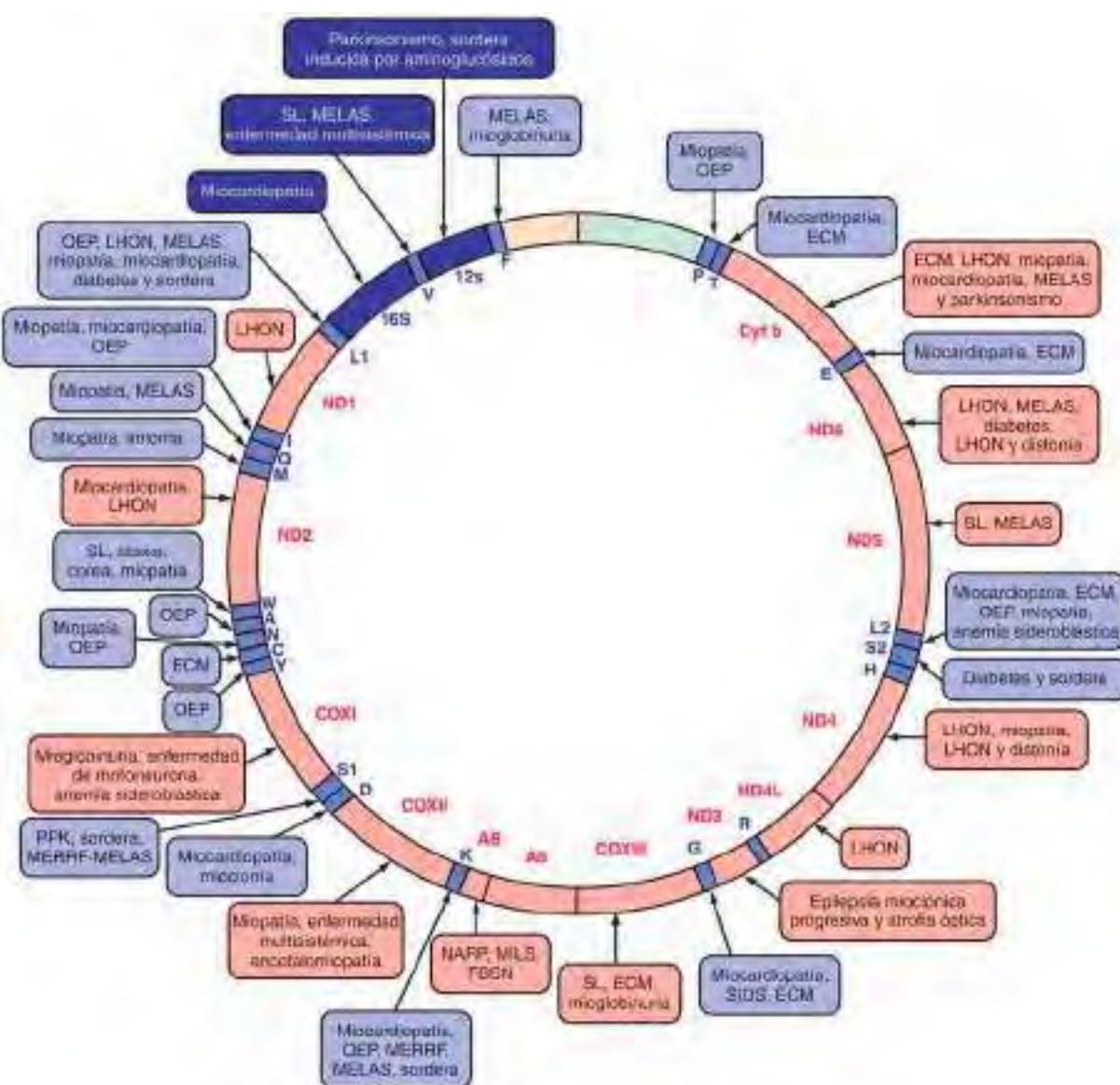


Fig. 105.6 Mutaciones del genoma mitocondrial humano causantes de enfermedad. Los trastornos que se asocian con frecuencia o de modo importante con mutaciones de un gen particular se muestran con fondo azul oscuro. Los trastornos debidos a mutaciones que afectan a la síntesis de las proteínas mitocondriales se muestran en azul. Las enfermedades producidas por mutaciones en los genes que codifican proteínas se muestran en rojo. ECM, encefalomielopatía; FBSN, necrosis estriada bilateral familiar; LHON, neuropatía óptica hereditaria de Leber; MELAS, encefalomielopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MILS, síndrome de Leigh de herencia materna; NARP, neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria; OEP, oftalmoplejía externa progresiva; PPK, queratoderma palmoplantar; SIDS, síndrome de muerte súbita del lactante; SL, síndrome de Leigh. (De DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med 348:2656-2668, 2003. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

Enfermedad de Leigh (encefalomiopatía necrosante subaguda)

La enfermedad de Leigh es una enfermedad neurológica heterogénea caracterizada por desmielinización, gliosis, necrosis, escasez neuronal relativa y proliferación capilar en áreas específicas del cerebro (v. cap. 616.2). Los pacientes con enfermedad de Leigh manifiestan con frecuencia problemas de alimentación y deglución, fallo de medro y retraso del desarrollo. La presentación clínica es muy variable y puede consistir en crisis comiciales, alteración de la conciencia, derrame pericárdico y miocardiopatía dilatada. El diagnóstico suele confirmarse por las lesiones anatopatológicas o los signos radiológicos simétricos que afectan a los ganglios basales, el tronco encefálico y los núcleos subtalámicos. Los pacientes con enfermedad de Leigh tienen una alteración de varios complejos enzimáticos. La disfunción de la citocromo-c oxidasa (complejo IV) es la más frecuente, seguida de las de NADH-coenzima Q reductasa

(complejo I), PDHC y piruvato carboxilasa (v. cap. 106). Se han identificado variantes patogénicas del gen nuclear *SURF1*, que codifica un factor involucrado en la biogénesis de la citocromo-c oxidasa, y las variantes del ADN mitocondrial en la región 6 que codifica la adenosinatrifosfatasa, en pacientes con enfermedad de Leigh asociadas a déficit del complejo IV. La variante de ADN mitocondrial más frecuente en la enfermedad de Leigh es la variante T8993G en el *MT-ATP6*. El pronóstico del síndrome de Leigh es malo. En un estudio de 14 casos, 7 de los pacientes fallecieron antes de cumplir un año y medio de vida.

Los pacientes con déficit de transportador de tiamina y con epilepsia sensible a piridoxina también pueden presentar acidosis láctica, hipoglucemia y encefalopatía. Ambas enfermedades mejoran tras la administración de tiamina y piridoxina, respectivamente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 105.5

Pistas para el diagnóstico de enfermedad mitocondrial

NEUROLÓGICAS

- Lesiones cerebrales de tipo ictal con un patrón no vascular
- Enfermedad de los ganglios basales
- Encefalopatía: recurrente o con dosis bajas/moderadas de valproato
- Neurodegeneración
- Epilepsia parcial continua
- Mioclonia
- Ataxia
- Hallazgos en la RM compatibles con enfermedad de Leigh
- Picos característicos en la ERM
- Pico de lactato en 1,3 ppm TE (tiempo hasta el eco) en 35 y 135
- Pico de succinato en 2,4 ppm

CARDIOVASCULARES

- Miocardiopatía hipertrófica con trastornos del ritmo
- Bloque cardíaco inexplicado en un niño
- Miocardiopatía con acidosis láctica (>5 mM)
- Miocardiopatía dilatada con debilidad muscular
- Arritmia de Wolff-Parkinson-White

OFTALMOLÓGICAS

- Degeneración retiniana con signos de ceguera nocturna, déficit de visión de los colores, disminución de la agudeza o retinopatía pigmentaria
- Oftalmoplejia/paresia
- Movimientos oculares fluctuantes y desconjugados
- Ptosis
- Neuropatía/atrofia óptica de inicio súbito o insidioso

GASTROENTEROLÓGICAS

- Insuficiencia hepática inexplicada o inducida por valproato
- Dismotilidad grave
- Episodios de seudoobstrucción

OTRAS

- Un recién nacido, un lactante o un niño pequeño con hipotonía inexplicada, fallo de medro y acidosis metabólica (en particular acidosis láctica)
- Intolerancia al ejercicio desproporcionada con la debilidad
- Hipersensibilidad a la anestesia general
- Episodios de rabdomiolisis aguda
- Elevación del GDF-15

EMR, espectroscopia de resonancia magnética; GDF, factor de crecimiento y diferenciación; RM, resonancia magnética.

De Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al: Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians, *Pediatrics* 120:1326-1333, 2007 (Table 1, p 1327).

DÉFICIT DE TRANSALDOLASA

Pocos pacientes han presentado síntomas, entre los que se encuentran cirrosis hepática, hepatoesplenomegalia, hepatopatía neonatal grave y miocardiopatía. Las alteraciones bioquímicas revelaron concentraciones elevadas de arabitol, ribitol y eritritol en orina. Más recientemente se ha identificado mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear en orina que el ácido eritrónico es otro metabolito clave. El análisis enzimático en los linfoblastos y los fibroblastos reveló la disminución de la actividad de la transaldolasa, que fue confirmada por variantes patogénicas en el gen de la transaldolasa. Para confirmar el diagnóstico también se utiliza la determinación de la actividad de la transaldolasa en fibroblastos, linfoblastos o tejido hepático, así como la valoración de la concentración urinaria de polioles.

DÉFICIT DE RIBOSA-5-FOSFATO ISOMERASA

Solo se ha notificado un caso de esta enfermedad. El varón afectado sufrió retraso psicomotor temprano y desarrolló epilepsia a la edad de 4 años. A partir de entonces cursó con una lenta regresión neurológica, ataxia cerebelosa importante, cierta espasticidad, atrofia óptica y neuropatía sensitivomotora leve. Las RM cerebrales realizadas a los 11 y a los 14 años mostraron la existencia de alteraciones extensas en la sustancia blanca cerebral. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) de protón reveló concentraciones elevadas de ribitol y D-arabitol. Estos pentitoles también se encontraron aumentados en la orina y el plasma, de forma similar a lo observado en el paciente con déficit de transaldolasa. En los análisis enzimáticos en fibroblastos cultivados se observó actividad deficiente de la **ribosa-5-fosfato isomerasa**, lo que se confirmó mediante estudio molecular. Estos resultados, combinados con un estudio en ratones con déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa, demuestran que el emparejamiento genético específico de un alelo nulo con un alelo que codifica una forma de la enzima parcialmente activa y que permite la expresión de déficits dependiente del tipo celular es un factor contribuyente a la rareza de la enfermedad. El déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa es un ejemplo de una enfermedad de un único gen que se observa raramente debido a su compleja etiología molecular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

105.6 Trastornos de la estructura y la degradación de las glucoproteínas

Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

En las enfermedades de la estructura y la degradación de las glucoproteínas se incluyen varias enfermedades por depósito lisosómico que se deben a defectos en la degradación de las glucoproteínas y las enfermedades congénitas de la glucosilación (v. cap. 105.7). Las **glucoproteínas** son macromoléculas compuestas de cadenas de oligosacáridos unidos a un núcleo peptídico. Son sintetizadas a través de dos vías: la vía de la glucosiltransferasa, que sintetiza oligosacáridos unidos por enlaces O-glucosídicos a serina o treonina; y la vía del dolícol, relacionada con los lípidos, que sintetiza oligosacáridos unidos por enlaces N-glucosídicos a asparagina.

Las **enfermedades por depósito lisosómico de glucoproteínas** obedecen a un déficit de las enzimas que normalmente participan en la degradación de los oligosacáridos e incluyen sialidosis, galactosialidosis, aspartilglucosaminuria y α -manosidosis. En algunos casos, la alteración subyacente que conduce a la acumulación de glucoproteína también se traduce en una degradación anormal de otras clases de macromoléculas que contienen uniones similares a las de los oligosacáridos, como ciertos glucolípidos y proteoglucanos. En estos casos, el déficit enzimático subyacente provoca una acumulación de glucoproteínas y **glucolípidos**. La clasificación de estos tipos de trastornos como *lipidosis* o *glucoproteinosis* depende de la naturaleza de la sustancia almacenada de forma predominante. Los trastornos de las glucoproteínas se caracterizan en general por transmitirse con un carácter autosómico recesivo y tener un curso progresivo que recuerda al observado en las mucopolisacáridosis.

SIALIDOSIS Y GALACTOSIALIDOSIS

La **sialidosis** es una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit primario de neuraminidasa debido a mutaciones en el gen (*NEU1*) que codifica esta proteína, que se localiza en el cromosoma 6p21.33. Por otro

105.5 Defectos del metabolismo de las pentosas

Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Alrededor del 90% del metabolismo de la glucosa en el cuerpo se realiza por la vía glucolítica; el 10% restante, a través de la vía de la hexosa monofosfato. La vía de la hexosa monofosfato lleva a la formación de pentosas, a la vez que proporciona NADH. Uno de los metabolitos es la ribosa-5-fosfato, que se utiliza en la biosíntesis de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos. A través de reacciones mediadas por la transacetolasa y la transaldolasa, las pentosas fosfato pueden convertirse de nuevo en fructosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato.

PENTOSURIA ESENCIAL

La pentosuria esencial es un trastorno benigno observado principalmente en judíos asquenazies que se transmite de modo autosómico recesivo. La orina contiene **L-xilulosa**, que es excretada en cantidades elevadas por un bloqueo en la conversión de L-xilulosa a xilitol debido al **déficit de xilitol deshidrogenasa**. La enfermedad suele descubrirse accidentalmente en un análisis de orina para sustancias reductoras. No precisa tratamiento.

lado, la **galactosialidosis** se debe al déficit de 2 enzimas lisosómicas, la neuraminidasa y la β -galactosidasa. La pérdida de estas actividades enzimáticas se debe a mutaciones en un solo gen, el *CTSA*, localizado en el cromosoma 20q13.12 que codifica la proteína protectora/catepsina A, que estabiliza estas actividades enzimáticas. La neuraminidasa rompe normalmente las uniones siálicas terminales de diferentes oligosacáridos y glucoproteínas. Su déficit origina una acumulación de oligosacáridos y la excreción urinaria de oligosacáridos con ácido siálico terminal y sialilglucopéptidos. Se observa un almacenamiento patológico de este sustrato en muchos tejidos de los pacientes afectados, como el hígado, la médula ósea y el cerebro.

El fenotipo clínico asociado al déficit de neuraminidasa es variable e incluye la sialidosis de **tipo I**, que generalmente se presenta en la segunda década de la vida con mioclonía y la presencia de manchas de color rojo cereza en la mácula. Estos pacientes suelen manifestar trastornos de la marcha, mioclonía o trastornos visuales. Por otro lado, la sialidosis de **tipo II** se presenta a edades diferentes (congénita, infantil y juvenil) en función de la gravedad de la mutación génica. Las formas **congénita** e **infantil y juvenil** se deben al déficit aislado de neuraminidasa, mientras que la forma juvenil está causada por el déficit de neuraminidasa y de β -galactosidasa. Durante la lactancia, la enfermedad de tipo II congénita se caracteriza por hidropesía fetal, ascitis neonatal, hepatosplenomegalia, punteado de las epífisis, manguito perióstico y mortinatalidad o muerte neonatal. La forma de tipo II infantil se presenta en el primer año de vida con disostosis múltiple, retrasos moderados del desarrollo global, visceromegalias, opacificación corneal, mancha de color rojo cereza en las máculas y crisis epilépticas. La forma de tipo II juvenil, que en ocasiones se denomina *galactosialidosis*, tiene una edad de inicio variable, comprendida entre la lactancia y la edad adulta. En la lactancia, el fenotipo es similar al de la gangliosidosis GM₁, con edema, ascitis, displasia esquelética y mancha de color rojo cereza. Los pacientes con la variante de inicio más tardío tienen disostosis múltiple, visceromegalias, discapacidad intelectual, dismorfia, opacificación corneal, deterioro neurológico progresivo y manchas de color rojo cereza.

No existe tratamiento específico para ninguna de las formas de la enfermedad, aunque los estudios en modelos animales han demostrado una mejoría fenotípica tras el trasplante de médula ósea. El **diagnóstico** de la sialidosis y la galactosialidosis se realiza mediante la demostración del déficit enzimático específico o por las mutaciones en el gen responsable. El **diagnóstico prenatal** también es posible mediante el uso de cultivos de células amnióticas o de vellosidades coriónicas, demostrando el defecto enzimático, las mutaciones génicas concretas, o ambas.

ASPARTILGLUCOSAMINURIA

Se trata de una enfermedad por depósito lisosómico autosómica recesiva y rara, excepto en Finlandia, donde la frecuencia de portadores es de 1/36 adultos y la frecuencia alta se debe a un gen *fundador*. Está causada por el déficit de actividad de **aspartilglucosaminidasa** y la posterior acumulación de aspartilglucosamina, especialmente en el hígado, el bazo y el tiroides. El gen de esta enzima (AGA) se ha localizado en el cromosoma 4q32-33 y se ha aislado y secuenciado el gen y el ADN. En la población finlandesa, una única mutación del AGA que codifica al *p.C163S* se encuentra presente en la mayoría de los alelos mutantes, mientras que fuera de Finlandia se han descrito un gran número de mutaciones.

En los afectados con aspartilglucosaminuria, la enfermedad suele aparecer en el primer año de vida con infecciones recurrentes, diarrea y hernias umbilicales. Posteriormente, se suelen observar rasgos faciales toscos y talla corta. Otros síntomas son laxitud articular, macroglosia, voz ronca, opacificaciones del cristalino similares a cristal, hipotonía y espasticidad. Generalmente, el desarrollo psicomotor es normal hasta los 5 años de vida, cuando se observa una disminución. Los trastornos del comportamiento son típicos y los valores del CI en los adultos afectados suelen ser <40 (discapacidad intelectual grave). Es común la supervivencia hasta la edad adulta, y la mayoría de las muertes prematuras se deben a neumonía y otras causas pulmonares. El **diagnóstico** definitivo requiere la demostración de una deficiencia notable de la aspartilglucosaminidasa en leucocitos de sangre periférica, y/o de la mutación o mutaciones del AGA específicas. Algunos pacientes han recibido un trasplante de médula alogénico, pero este tratamiento no ha demostrado ser eficaz y no existe ningún tratamiento específico disponible. Se ha descrito el **diagnóstico prenatal** mediante la determinación de la deficiencia de aspartilglucosaminidasa y/o de las mutaciones específicas del AGA en cultivos de amniocitos y de vellosidades coriónicas.

α -MANOSIDOSIS

Esta enfermedad autosómica recesiva está causada por un déficit de actividad de la α -manosidasa y una acumulación de las moléculas ricas en

manosa. El gen *MAN2B1* que codifica esta enzima se ha localizado en el cromosoma 19p13.2-q12 y también se ha establecido el ADN complementario y la secuencia génica. Hasta la fecha se han identificado más de 140 mutaciones génicas. Los individuos afectados tienen un cuadro clínico heterogéneo. Existe una forma infantil grave, conocida como enfermedad de **tipo I**, y otra variante juvenil más leve o enfermedad de **tipo II**. Todos los pacientes presentan retraso psicomotor, rasgos faciales toscos y disostosis múltiple. La variante **infantil** se caracteriza, sin embargo, por un deterioro cognitivo más rápido, y la muerte suele producirse entre los 3 y los 10 años. Los pacientes con la forma infantil también tienen una mayor afectación del aparato locomotor y hepatosplenomegalia. La variante **juvenil** se caracteriza por que los síntomas aparecen en la primera infancia o la adolescencia con rasgos somáticos más leves y los pacientes sobreviven hasta la edad adulta. En los pacientes con enfermedad de tipo II se ha observado hipoacusia, sinusitis destructiva, pancitopenia y paraplejia espástica. El **diagnóstico** se realiza mediante la demostración del déficit notable de actividad de α -manosidasa en leucocitos y cultivos de fibroblastos. Están realizándose ensayos clínicos de TSE con α -manosidasa humana recombinante. El **diagnóstico prenatal** puede establecerse demostrando el defecto enzimático y/o las mutaciones génicas específicas en cultivos de amniocitos o vellosidades coriónicas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

105.7 Trastornos congénitos de la glucosilación

Eva Morava y Peter Witters

La **glucosilación** es el proceso metabólico complejo de múltiples pasos que consiste en añadir (oligo)sacáridos a las proteínas y los lípidos. La clasificación de los **trastornos de la hipoglucosilación** se basa en las estructuras bioquímicas: 1) defectos en la *N*-glucosilación, 2) defectos en la *O*-glucosilación, 3) defectos en la glucosilación de los glucoesfingolípidos y del glucosilfosfatidilinositol de anclaje, y 4) defectos en las vías de glucosilación múltiple y en otras vías (fig. 105.7). No se conocen trastornos que se deban a una C-glucosilación anormal. Los trastornos congénitos de la glucosilación se etiquetan en función de su defecto genético (*CDG*).

La **glucosilación proteica** es una vía esencial. La mayoría de las proteínas funcionales están glucosiladas, incluyendo proteínas séricas (p. ej., transferrina, ceruloplasmina, TBG), hormonas (p. ej., TSH, FSH, FH, ACTH, IGFBP3) y factores de la coagulación y de la anticoagulación (p. ej., factores IX y XI, antitrombina). Las proteínas de membrana también están sumamente glucosiladas. Algunas glucoproteínas intracelulares importantes son enzimas, como las glucosiltransferasas o enzimas lisosómicas.

Los **N-glucanos** están unidos al grupo amida de la asparaginasa. Se sintetizan en un proceso complicado en el citoplasma, el retículo endoplasmático (RE) y el complejo de Golgi, que comienza con la activación de azúcares y la síntesis de nucleótidos azucarados, seguido del acoplamiento de los oligosacáridos y finalmente del procesamiento de los glucanos (fig. 105.8). La mayoría de los trastornos pediátricos son trastornos de la *N*-glucosilación. Los **O-glucanos** están unidos al grupo hidroxilo de la serina o la treonina. Estas diferentes glucoproteínas se forman principalmente en el complejo de Golgi; sus defectos pueden afectar a la xilosilación, la fucosilación, la manosilación o a otras modificaciones. Uno de los defectos importantes son los de la *O*-manosilación, dada su relevancia para las distroglucanopatías.

La **glucosilación de los lípidos** es un proceso esencial para la síntesis de ceramida y de gangliósidos. Los **glucosilfosfatidilinositos (GPI)** son glucolípidos muy especiales que unen diferentes proteínas a la membrana plasmática en forma de anclajes complejos de lípidos y azúcares (GPI de anclaje, v. fig. 105.7).

Los **trastornos congénitos de la glucosilación (CDG)** son sobre todo enfermedades multisistémicas causadas por más de 140 defectos genéticos distintos en la síntesis de las glucoproteínas y de los glucanos glucolípidicos. Este grupo de interés creciente es uno de los grupos de trastornos metabólicos más novedoso y amplio. La mayoría de los pacientes descritos con un CDG tienen defectos de la *N*-glucosilación, seguidos del grupo de crecimiento más rápido de los CDG con afectación de las vías múltiples de la glucosilación y de la síntesis de dolicholfosfato. Otros grupos más pequeños son los trastornos de la *O*-glucosilación y los del glucosilfosfatidilinositol. El CDG «más antiguo» es el PMM2-CDG, en el cual el defecto genético conduce a la pérdida de **fosfomanomutasa 2** (PMM2), la enzima que cataliza

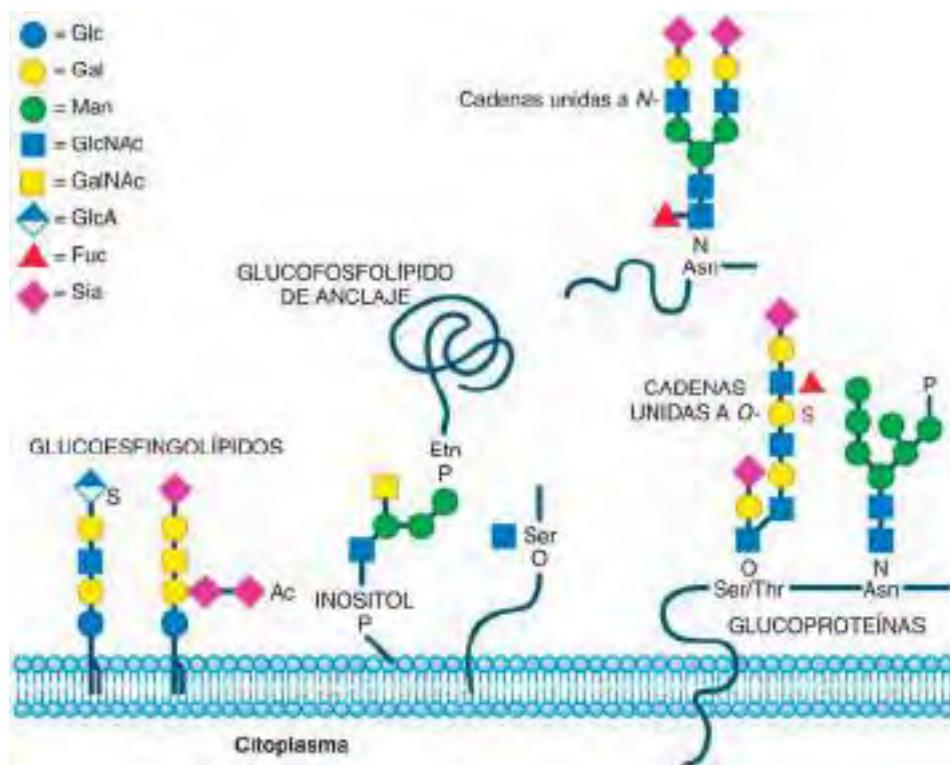


Fig. 105.7 Esquema de los diferentes tipos de glucosilación. De izquierda a derecha, glucoesfingolípidos, glucofosfolípido de anclaje (GPI de anclaje), O-glucosilación de la proteína de membrana, N-glucosilación de la membrana y N-glucano secretor.

la conversión de la manosa-6-fosfato en manosa-1-fosfato. La mayoría de los CDG muestran una herencia autosómica recesiva. Solamente dos CDG de N-glucosilación son autosómicos dominantes, GANAB-CDG y PRKCSH-CDG. Los CDG de O-glucosilación con herencia dominante son EXT1/EXT2-CDG, POFUT1-CDG y POGLUT1-CDG. Los CDG unidos al cromosoma X son ALG13-CDG, SSR4-CDG, PIGA-CDG, SLC35A2-CDG, ATP6AP2-CDG y ATP6AP1-CDG.

Algunos CDG son mortales; el 20% de los pacientes con PMM2-CDG fallece en los dos primeros años de vida. Sin embargo, algunos pacientes se estabilizan hasta llegar a los primeros años de la edad adulta. En un paciente con CDG puede apreciarse prácticamente cualquier fenotipo clínico. Puede afectar a cualquier órgano o sistema y en la mayoría de los casos afecta al sistema nervioso central (SNC). Las características clínicas más frecuentes consisten en retrasos del desarrollo y del habla, convulsiones, ataxia, espasticidad, neuropatía periférica, hipotonía, estrabismo, distribución anormal de la grasa, pérdida visual, miocardiopatía, dificultades de alimentación, disfunción hepática, anomalías endocrinas, diátesis hemorrágica y trombosis (fig. 105.9 y tabla 105.6). Las presentaciones en un solo órgano son raras en los CDG (p. ej., TUSC3-CDG y ST3GAL3-CDG cerebro; DHDDS-CDG: retina; ALG14-CDG: unión neuromuscular; POFUT1-CDG y POGLUT1-CDG: piel; SEC23B-CDG: estirpe de hematíes; EXT1/EXT2-CDG: cartílago; TMEM199-CDG: hígado). Muchos CDG son síndromes reconocibles. Los CDG deben considerarse en cualquier paciente con discapacidad del desarrollo o un cuadro clínico inexplicado, especialmente cuando hay una enfermedad multisistémica con afectación neurológica.

También hay **trastornos congénitos de la desglucosilación**, como trastornos lisosómicos conocidos y un cuadro neurológico grave causado por la función defectuosa de la N-glucanasa (defecto del *NGLY1*).

Los estudios de laboratorio en la mayoría de los CDG de N-glucosilación se basan en un método de cribado primario llamado **enfoque isoelectrónico de la transferrina (TIEF)**, por sus siglas en inglés). Las isoformas de la transferrina, que están hiposialiladas (pérdida de residuos de ácido siálico terminales), muestran desplazamientos catódicos diferentes en función de las cadenas de glucanos perdidas o de los glucanos truncados. Un **patrón de tipo 1** sugiere un defecto metabólico precoz en la síntesis y el acoplamiento de los glucanos en relación con el citoplasma y el RE. Un **patrón de tipo 2** sugiere defectos del procesamiento de los glucanos asociados al Golgi (fig. 105.10).

El enfoque isoelectrónico de la apolipoproteína C-III (IEF apoC-III), una proteína de tipo O-glucosilada de mucina sérica, puede detectar algunos trastornos de O-glucosilación (defectos de N-glucosilación y O-glucosilación). La espectrometría de masas en el suero para los defectos de tipo 1 es sumamente sensible para las anomalías de glucosilación leves. La glucómica mediante desorción/ionización láser asistida por matriz/tiempo de vuelo (MALDI-TOF) puede ser diagnóstica en CDG específicos (relacionado sobre todo con el Golgi con un patrón de tipo 2). El análisis del glucano unido al dolícol o del oligosacárido unido a lípidos (LLO) es un método sensible, pero complicado, para detectar defectos en el acoplamiento del N-glucano asociado al RE (CDG de tipo 1) en los fibroblastos de los pacientes. Otros defectos de anclaje de los GPI pueden sospecharse basándose en la *elevación recurrente de los valores de fosfatasa alcalina* en la sangre.

Las **distroglucanopatías** pueden confirmarse mediante una inmunohistoquímica anormal en la biopsia muscular. El análisis de clasificación celular activado por fluorescencia (FACS) de los marcadores anclados a la membrana CD16 en los leucocitos es sumamente sensible para una anomalía del anclaje de los GPI, especialmente cuando la fosfatasa alcalina en sangre está notablemente elevada. El análisis enzimático en sangre solo está disponible para los pocos CDG más frecuentes (PMM2-CDG, MPI-CDG, PGM1-CDG); es más fiable en los fibroblastos.

Cuando hay un patrón de TIEF anormal o ante la sospecha clínica de cualquier tipo de CDG, la mayoría de los centros metabólicos utilizan un análisis de panel genético de CDG directo o la secuenciación de última generación (NGS, secuenciación de la totalidad del exoma) (v. fig. 105.10).

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA N-GLUCOSILACIÓN PROTEICA

Déficit de fosfomanomutasa-2 (PMM2-CDG)

Manifestaciones clínicas

El PMM2-CDG es el CDG más frecuente y más fácilmente reconocible. La mayoría de los pacientes presentan estrabismo alternante, rasgos faciales característicos (nariz corta, surco nasolabial largo, orejas grandes) (fig. 105.9E), pezones invertidos y/o almohadillas grasas anómalas (fig. 105.9a-C), dificultades para alimentarse, hipotonía axial y disminución de reflejos, ya desde el primer mes de vida. El nistagmo (causado por hipo-

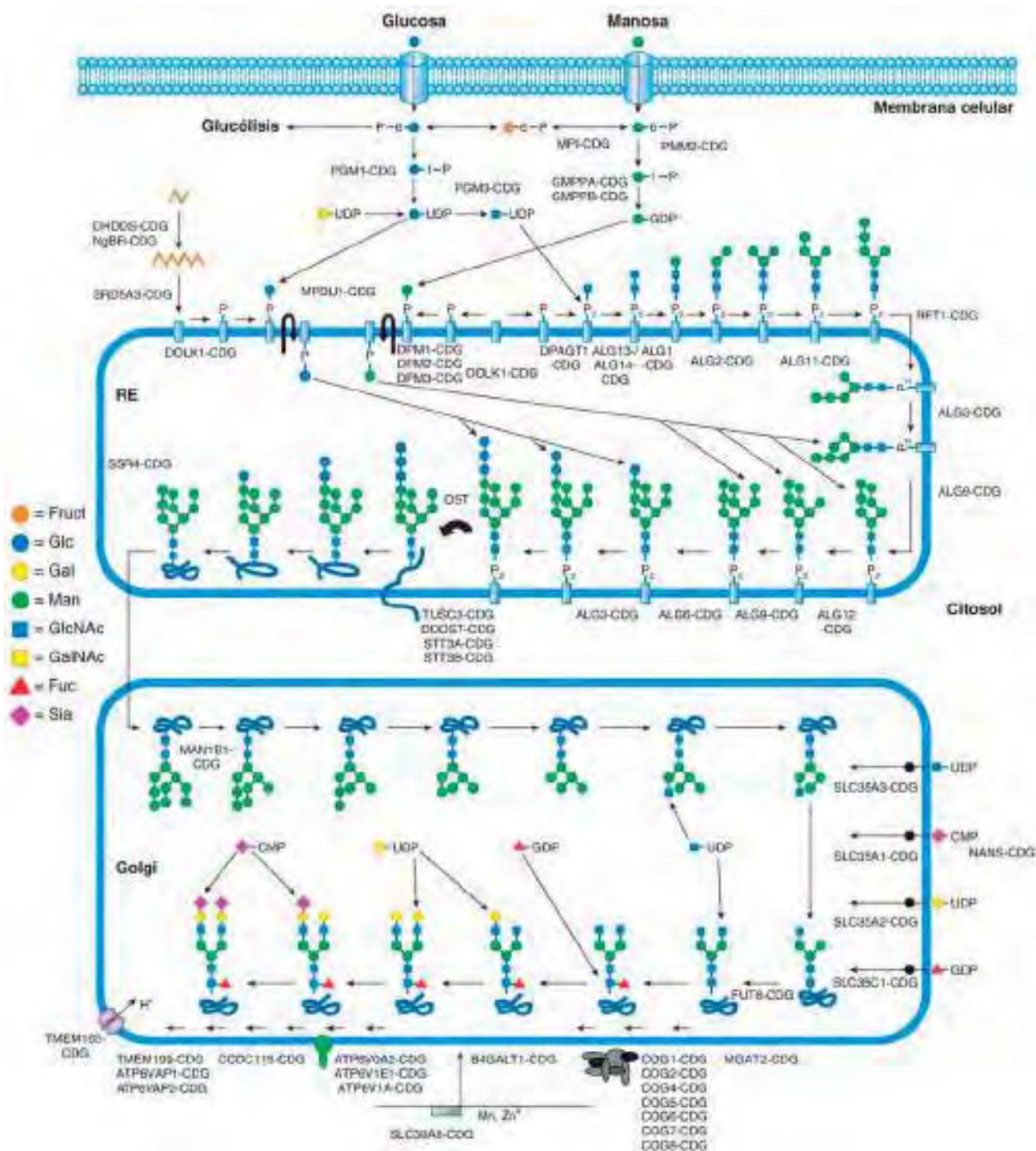


Fig. 105.8 Visión general de los diferentes compartimentos celulares implicados en la N-glicosilación proteica. La activación de los nucleótidos azucarados en el citoplasma va seguida de la síntesis de los glucanos unidos al dolílico paso por paso, asociada al retículo endoplásmico. La transferencia del glucano desde el brazo lipídico al proteíco se sigue del transporte hasta el aparato de Golgi para modificaciones adicionales.

plasia pontinocerebelosa e hipoplasia del vermis; **fig. 105.9F**) también es frecuente. La mayoría de los pacientes manifiesta discapacidad psicomotriz, pero en unos pocos pacientes se ha mencionado un desarrollo intelectual normal. La mayoría desarrolla una enfermedad multisistémica y menos del 25% muestran un fenotipo neurológico aislado sin la afectación de otros órganos, una regulación endocrina normal y sin coagulopatías. La afectación neurológica es bastante diversa, con ataxia, convulsiones, espas-

ticidad y neuropatía periférica (**fig. 105.9D**). También puede aparecer distonía, episodios pseudoictiales y miopatía proximal. El PMM2-CDG no es una enfermedad progresiva, pero cuando están presentes ciertas características, lo hace a diferentes edades durante la enfermedad. Desde el momento del nacimiento puede haber una colección de líquido pericárdico, miocarditis o cronicidad de vómitos/diarréa; después de los 7 años puede aparecer retinitis pigmentosa y cataratas; y después de la pubertad se manifiesta con



Fig. 105.9 Pacientes con déficit de fosfomanomutasa-2 (PMM2-CDG) y rasgos clínicos reconocibles. **A**, Pezones invertidos. **B** y **C**, Distribución anormal de la grasa. **D**, atrofia muscular causada por neuropatía periférica tras la pubertad. **E**, Rasgos faciales característicos con estrabismo, nariz corta, surco nasolabial largo y orejas grandes. **F**, RM del cerebro con imagen sagital potenciada en T1 que muestra hipoplasia del vermis cerebeloso (flecha) y atrofia cerebral.

escoliosis, neuropatía y episodios trombóticos recurrentes. Las anomalías funcionales hepáticas son leves, y solo unos pocos pacientes desarrollan colestasis o fibrosis hepática. La mayoría de los pacientes tienen hipogonadismo hipergonadotrópico; no se han mencionado embarazos que hayan llegado a término. La discapacidad intelectual puede ser leve o grave; el desarrollo del habla suele estar retrasado e incluso puede estar ausente. Es frecuente observar una conducta autista, aunque los pacientes suelen tener una personalidad alegre.

Fisiopatología

La fosfomanomutasa 2 cataliza la conversión de la manosa-6-fosfato a manosa-1-fosfato, esencial para la formación de unidades de manosa activadas usadas en la síntesis de la cadena de glucano creciente en el RE. La hipoglucosilación conduce a una función anormal que afecta a muchas glucoproteínas esenciales, como factores de la coagulación y de la anticoagulación, la regulación endocrina, proteínas de transporte, función hepática y proteínas inmunitarias, de membrana y de receptores.

Diagnóstico

El método de cribado más importante para el PMM2-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica, que en la mayoría de los casos se realiza mediante TIEF. La transferrina intacta tiene 4 residuos de ácido siálico cargados negativamente (tetrasialotransferrina). Las glucoformas de transferrina, que pierden los residuos de ácido siálico terminales, muestran desviaciones catódicas diferentes, una tetrasialotransferrina menos abundante, un aumento de la disialotransferrina y algo de a-sialotransferrina

(v. [fig. 105.10](#)). Este es el denominado patrón de tipo 1, sugestivo de un defecto en el acoplamiento de los glucanos en el citosol-RE. Las isoformas de la transferrina también pueden detectarse mediante espectrometría de masas. Otras enfermedades pueden causar un patrón de isoforma de transferrina *falso positivo*, como la galactosemia, la intolerancia hereditaria a la fructosa y un consumo de alcohol excesivo. El análisis de la enzima PMM está disponible en leucocitos y fibroblastos.

La presencia de elevaciones de las transaminasas séricas, hipoalbuminemia, disminución de los factores IX y XI y de la actividad antitrombina, o una cifra baja de ceruloplasmina o de globulina de unión a la tiroxina (TBG) es sumamente sugestiva de CDG, incluyendo al tipo más frecuente, el PMM2-CDG.

El PMM2-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Las pruebas genéticas suelen realizarse mediante secuenciación directa. La variante patogénica más frecuente (*c.422G > A; R141H*) está presente en el 75% de los pacientes de origen caucásico. Se desconoce la incidencia exacta del PMM2-CDG, pero se calcula que puede llegar a 1/40.000-80.000 en Europa. El diagnóstico prenatal solamente es fiable mediante pruebas genéticas.

Tratamiento

El tratamiento del PMM2-CDG se basa en medidas de soporte. Incluso con el mejor tratamiento, la tasa de mortalidad se acerca al 20% en los dos primeros años de vida, sobre todo por patología cardiaca, renal y por infecciones graves. La terapia actual recomendada consiste en una nutrición adecuada, dieta a través de sonda nasogástrica en caso de necesidad, soporte cardíaco, suplementos hormonales, terapia física y ocupacional, logopedia, tratamiento

| GEN DEFECTUOSO | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MÁS FRECUENTES | CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS | ANOMALÍAS DE LABORATORIO | OTRAS ANOMALÍAS BIOQUÍMICAS |
|--------------------|--|--|---|---|
| PMM2 | Estrabismo, nistagmo, surco nasolabial liso, orejas grandes, vómitos, diarrea, FDM, hipotonía axial, hipoplasia del vermis cerebeloso, ataxia, discapacidad psicomotriz, convulsiones, espasticidad, neuropatía, retinitis pigmentaria | Pezones invertidos y/o almohadillas grasas anormales, episodios de tipo ictal | Elevación de transaminasas séricas, hipoalbuminemia, disminución de los factores IX, XI y de la actividad de AT, ceruloplasmina sérica baja y de los valores de TBG | TIEF sérico de tipo 1, disminución de la actividad de los PMM en los leucocitos y los fibroblastos |
| PMI | Colestasis, hepatomegalia, dificultades de alimentación, vómitos recurrentes, diarrea crónica, ascitis, trombosis recurrente, hemorragia gastrointestinal | Hiperinsulinismo, enteropatía pierde proteínas Inteligencia normal y ausencia de características neurológicas | Elevación de transaminasas, hipoalbuminemia, hipoglucemia, disminución de los factores IX, XI y de la actividad de la AT-III | TIEF de tipo 1, disminución de la actividad de la PMI en los leucocitos y los fibroblastos |
| ALG6 | Hipotonía, debilidad muscular, convulsiones, ataxia, discapacidad intelectual, anomalías conductistas | (Malformaciones distales de las extremidades) | Elevación de las transaminasas séricas; hipoalbuminemia; disminución de los factores IX, XI y de la actividad de la AT; concentración sérica baja de IgG | TIEF sérico de tipo 1, resultados anormales de los LLO en los fibroblastos |
| DPAGT1 | Microcefalia, malformaciones cerebrales, hipotonía, discapacidad psicomotriz grave, convulsiones, espasticidad, debilidad proximal, FDM, contracturas articulares | Fenotipo de miastenia congénita En el fenotipo multisistémico: cataratas | Disminución de la actividad de la AT y de las proteínas C y S; aumento de la creatina cinasa; hipoalbuminemia; creatina cinasa normal en la miastenia | TIEF sérico de tipo 1 |
| SRD5A3 | Retraso del desarrollo, hipotonía, ataxia, hipoplasia del vermis cerebeloso, discapacidad intelectual, retraso del habla, pérdida visual | Cataratas congénitas, coloboma retiniano y del iris, glaucoma, displasia del nervio óptico, ictiosis | Concentraciones bajas de los factores de la anticoagulación (actividad de la AT y de las proteínas C y S), aumento de las transaminasas séricas transaminasas | TIEF sérico de tipo 1, pero se han publicado TIEF falsos negativos |
| ATP6V0A2 | Cutis laxa generalizada, hipotonía, estrabismo, rasgos faciales característicos, laxitud articular, convulsiones, retraso del desarrollo motor y del lenguaje, mejoría espontánea de la cutis laxa al envejecer | Disgenesia cerebral en empedrado | Anomalías leves de la coagulación, aumento de las concentraciones séricas de transaminasas | TIEF sérico de tipo 2, pero se han publicado TIEF ApoC-III IEF anormal, perfil de MALDI-TOF característico (Obsérvese la histología anormal de la piel) |
| ATP6V1A y ATP6V1E1 | | Anomalías cardiovasculares | Anomalías leves de la coagulación y aumento de la concentración de transaminasas séricas, hipercolesterolemia | |
| PGM1 | Secuencia de Pierre Robin, colestasis, talla baja, miocardiopatía dilatada | Paladar hendido, hiperinsulinismo, inteligencia normal | Hipoglucemia, aumento de la concentración sérica de transaminasas, disminución de la AT | TIEF mixto de tipo 1/ tipo 2, disminución de la actividad del PGM1 en los fibroblastos |
| MAN1B1 | Retraso del desarrollo, retraso del habla, discapacidad intelectual, debilidad muscular | Obesidad, rasgos autistas, pezones invertidos, cara característica | Aumento de la concentración sérica de transaminasas, AT baja | TIEF sérico de tipo 2, apoC-III IEF anormal, perfil MALDI-TOF diagnóstico |
| TMEM199 | Colestasis, hepatomegalia, esteatosis hepática, fibrosis hepática, insuficiencia hepática, hemorragias espontáneas, retraso del desarrollo motor | Inteligencia normal | Disminución de la ceruloplasmina sérica, aumento de la concentración sérica de transaminasas, hipercolesterolemia, AP alta | TIEF sérico de tipo 2, apoC-III IEF anormal, perfil MALDI-TOF característico |
| CCDC115 | | Hepatomegalia | | |
| ATP6AP1 y ATP6AP2 | | Inmunodeficiencia | | |
| SLC39A8 | Convulsiones, hipsarritmia, hipotonía, retraso del desarrollo y del habla, FDM | Enanismo, craneosinostosis, rizomelia, enfermedad de Leigh | Disminución del manganeso sérico, concentración sérica alta de las transaminasas, coagulación anormal | TIEF sérico de tipo 2, apoC-III anormal, perfil MALDI TOF característico |

AP, fosfatasa alcalina; apoC-III, apolipoproteína C-III; AT, antitrombina; FDM, fallo de medro; LLO, oligosacáridos unidos a lípidos; MALDI-TOF, desorción/ionización por láser asistido por matrices y tiempo de vuelo; TBG, globulina de unión a tiroxina; TIEF, enfoque isoelectrónico de la transferrina.

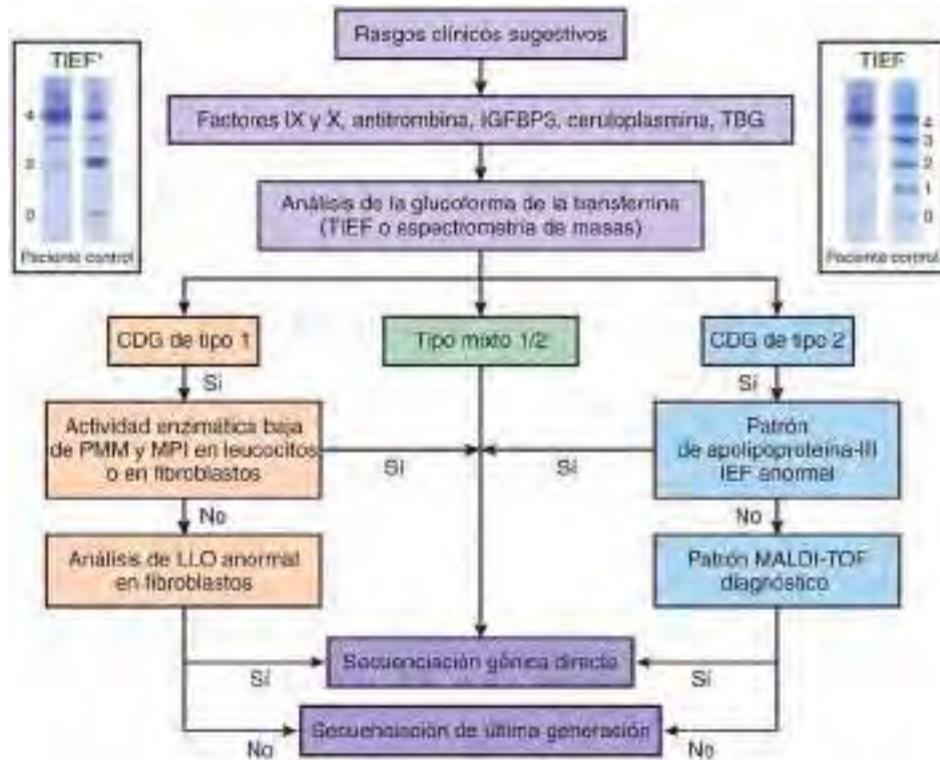


Fig. 105.10 Algoritmo diagnóstico de los trastornos de la glucosilación que afectan a la N-glucosilación. *En lugar del TIEF, pueden emplearse también métodos de espectrometría de masas. CDG, trastornos congénitos de la glucosilación; IEF, enfoque isoeléctrico; IGFBP3, proteína 3 de unión al factor de crecimiento seudoinsulínico; LLO, oligosacáridos unidos a lípidos; MALDI-TOF, desorción/ionización con láser asistido por matrices y tiempo de vuelo; MPI, manosafructosidasa; PMM, fosfomutasa; TBG, globulina de unión a la tiroxina; TIEF, enfoque isoeléctrico de la transferrina.

de las crisis comiales y cirugía para el estrabismo. Los avances terapéuticos incluyen el tratamiento dirigido de manosa-fosfato y la terapia de chaperona, si bien solamente están en fase de ensayos preclínicos.

Déficit de manosafructosidasa (MPI-CDG)

Manifestaciones clínicas

El déficit de MPI es un CDG reconocible y tratable. La mayoría de los pacientes muestran síntomas precoces de hepatopatía (colestasis, elevación de transaminasas) y dificultades de alimentación, con vómitos recurrentes y diarrea crónica, más frecuente sobre todo con enteropatía pierde proteínas. Los episodios de riesgo vital pueden aparecer ya en el primer mes de vida con trombosis recurrentes y hemorragias digestivas graves por anomalías graves de la coagulación. La hipoglucemía suele deberse a hiperinsulinismo. La hipoalbuminemia puede ser grave; los pacientes pueden desarrollar una distensión abdominal visible por una combinación de ascitis y hepatomegalia. Los afectados por MPI-CDG no tienen afectados otros órganos y el SNC está sano. No presentan rasgos dismórficos. La hepatopatía progresiva con frecuencia a fibrosis o cirrosis.

Fisiopatología

La manosafructosidasa (MPI) cataliza la conversión de la fructosa-6-fosfato a manosa-6-fosfato, el primer paso previo al PMM2, por lo que bloquea la formación de unidades de manosa activadas (GDP manosa) para la síntesis de los oligosacáridos. La hipoglucosilación conduce a la misma función glucoproteica anormal que en el PMM2-CDG, en especial de los factores de la coagulación y la anticoagulación, de la función hepática y de los receptores hormonales.

Diagnóstico

El método de cribado principal ante la sospecha de un paciente con MPI-CDG es el análisis de la isoforma de la transferrina sérica mediante TIEF (v. fig. 105.10) o mediante análisis de EM. El déficit de MPI conduce a un patrón de tipo 1, similar al que se observa en el déficit de PMM2. Existe un análisis enzimático para la MPI en leucocitos y fibroblastos. La presencia de concentraciones séricas elevadas de transaminasas, hipoalbuminemia, disminución de los factores IX y XI y de la actividad de la antitrombina, hiperinsulinismo e hipoglucemía no cetósica es sumamente sugeritiva de MPI-CDG.

El MPI-CDG es autosómico recesivo. Las pruebas genéticas suelen realizarse mediante secuenciación directa. Se desconoce la incidencia exacta del MPI-CDG, pero se cifra en 1/800.000 individuos en Europa. El diagnóstico prenatal solamente es fiable mediante pruebas genéticas. Aunque es un CDG raro, es imperativo su diagnóstico, ya que se trata de un cuadro tratable.

Tratamiento

El MPI-CDG es el primer tipo de CDG tratable mediante terapia dietética. El tratamiento con manosa es eficaz desde el punto de vista clínico, mediante suplementos por vía oral o i.v. de 1 g/kg/día divididos en 3-4 dosis. Uno de los efectos secundarios conocidos es la hemólisis. El tratamiento utiliza una vía alternativa: la manosa puede fosforilarse por hexocinasa a manosa 6-fosfato, evitando el defecto de MPI. Los síntomas clínicos mejoran rápidamente, aunque la función hepática podría deteriorarse aún más. La fibrosis hepática o la cirrosis pueden obligar a realizar un trasplante hepático, el cual resuelve la enfermedad metabólica. El paciente de mayor edad conocido con un MPI-CDG ha sobrevivido hasta casi los 40 años.

Déficit de glucosiltransferasa-1 (ALG6-CDG)

Manifestaciones clínicas

El ALG6-CDG es el segundo CDG más frecuente. La mayoría de los pacientes manifiestan hipotonía, debilidad muscular, convulsiones y ataxia. Hasta la fecha, ningún paciente con ALG6-CDG tiene una inteligencia normal. Algunos signos neurológicos frecuentes son los retrasos del habla y el nistagmo. También se ha observado braquidactilia, anomalías esqueléticas y defectos de las extremidades transversas. El estrabismo y el dismorfismo facial característico es inusual (hipertelorismo, cara oval, nariz corta). Los pezones invertidos y las almohadillas grasas anormales son excepcionales en el ALG6-CDG.

Los pacientes con la forma más grave de ALG6-CDG muestran un fenotipo multisistémico en el primer mes de vida, incluyendo infecciones graves, enteropatía pierde proteína, hipoalbuminemia, anemia y fallo de medro. En varios pacientes se ha observado un comportamiento autista y cambios en el estado de ánimo. El paciente de mayor edad hasta la fecha casi tiene 45 años.

Fisiopatología

El problema metabólico se debe a la unión defectuosa de las tres primeras glucosas al oligosacárido de unión a lípidos en el RE. Este enlace de la glucosa es esencial para el acoplamiento del complejo enzimático de los oligosacáridos.

transferasa a la nueva cadena de oligosacárido en crecimiento y para la capacidad de transferirla a la proteína. Esto conduce a hipoglicosilación proteica y a un funcionamiento anormal de las glucoproteínas parecido al PMM2-CDG y el MPI-CDG. Las anomalías analíticas también son parecidas, con defectos de factores de la coagulación y la anticoagulación, de la función hepática, las hormonas tiroideas y las inmunoglobulinas (IgG).

Diagnóstico

El método de cribado principal ante un paciente con sospecha de ALG6-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica mediante TIEF o análisis de EM. El déficit de ALG6 conduce a un patrón de tipo 1 (v. fig. 105.10), al igual que en el déficit de PMM2 y MPI. No existen análisis enzimáticos, aunque los oligosacáridos unidos a lípidos pueden evaluarse en los fibroblastos del paciente.

El ALG6-CDG se hereda con un carácter autosómico recesivo. Las mutaciones más frecuentes son p.A333V y p.I299Del. El diagnóstico prenatal solamente es fiable mediante pruebas genéticas. Se desconoce la incidencia exacta del ALG6-CDG.

Tratamiento

La terapia actual del ALG6-CDG se basa en medidas de soporte. La mortalidad es aproximadamente del 10% en los primeros años de vida, sobre todo por enteropatía pierde proteínas e infecciones graves.

Déficit de UDP-GlcNAc:Dol-P-GlcNAc-P transferasa (DPAGT1-CDG)

Manifestaciones clínicas

El déficit de DPAGT1 es un CDG reconocible y potencialmente tratable. Aproximadamente un tercio de los pacientes muestran el fenotipo de **miastenia congénita**, indistinguible del de otras miastenias congénitas genéticas. Los valores de creatina cinasa (CK) son normales. Estos pacientes tienen un pronóstico relativamente bueno, especialmente con un tratamiento precoz para la miastenia. El resto de los pacientes muestran un fenotipo multisistémico con microcefalia, malformaciones cerebrales, hipotonía, discapacidad psicomotriz grave, convulsiones, espasticidad, fallo de medro, contracturas articulares y cataratas.

Fisiopatología

El déficit de DPAGT1 conduce a una parada sumamente precoz de la síntesis de glucanos fuera de la membrana del RE al ralentizarse la adición del segundo azúcar GlcNAc al brazo dolicol fosforilado. La anormalidad del receptor de la glucosilación en la *unión neuromuscular* conduce a miastenia. La hipoglicosilación en el tipo multisistémico da lugar a una anormalidad funcional de las glucoproteínas parecida a la que ocurre en el PMM2-CDG, afectando especialmente a los factores de la anticoagulación, y es interesante que dé lugar a una elevación de la CK sérica (a diferencia del fenotipo de la miastenia congénita) y a hipoalbuminemia.

Diagnóstico

El método de cribado principal es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o mediante análisis de EM. La mayoría de los pacientes muestran un patrón de tipo 1 (v. fig. 105.10), pero los pacientes con fenotipo de miastenia congénita pueden mostrar un cribado normal. No se dispone de un análisis enzimático clínico.

El DPAGT1-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Las pruebas genéticas se realizan sobre todo mediante secuenciación directa. Se desconoce la incidencia exacta. El diagnóstico prenatal solamente es fiable mediante pruebas genéticas. Dados los resultados falsos negativos en la TIEF en varios pacientes con fenotipo miasténico, se sugiere realizar un panel de miastenia congénita en los casos sospechosos, y en especial para determinar la terapia potencial.

Tratamiento

El fenotipo de la miastenia congénita se trata a menudo con dosis altas de piridostigmina, potenciada en ocasiones con salbutamol. En el fenotipo multisistémico del DPAGT1-CDG, el tratamiento es de soporte.

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA O-GLUCOSILACIÓN PROTEICA

Espectro de enfermedad de displasia oculocerebral-distrofia muscular (POMT1-CDG, POMT2-CDG, POMGNT1-CDG)

Desde la distrofia muscular aislada al **síndrome de Walker Warburg**, este grupo de trastornos de la O-glucosilación se manifiesta con debilidad mus-

cular intensa, malformaciones oculares congénitas y defectos de la migración neuronal. La presencia de paquigiria, disgenesia en adoquín, hidrocefalia, polimicrogiria, heterotopias y agenesia del cuerpo calloso es variable. Las malformaciones oculares consisten en anoftalmia, microftalmia, cataratas congénitas o colobomas. La **distrofia muscular congénita** se asocia a elevaciones significativas de la concentración de CK. Hay una discapacidad psicomotriz intensa.

El defecto metabólico subyacente es la síntesis anormal del núcleo de O-manosilglucano, que es esencial para la glucosilación adecuada del α-distroglicano. El α-distroglicano está intensamente O-glucosilado con residuos de manosa y se expresa tanto en el músculo como en el cerebro. La deficiencia de la manosilación del α-distroglicano conduce a degeneración muscular y a defectos de la migración. La biopsia muscular muestra una tinción anormal del α-distroglicano en pruebas inmunohistoquímicas.

El enfoque isoelectrónico de la transferrina es normal en los pacientes con defectos aislados de la O-manosilación. No se dispone de un análisis enzimático en la clínica. El **diagnóstico** se basa en la histología (biopsia muscular) y en el análisis genético.

Las α-distroglicanopatías autosómico recesivas más frecuentes son POMT1-CDG, POMT2-CDG, POMGNT1-CDG. En la vía se producen otros defectos génicos adicionales; se han descrito POMK, FKTN, FKRP, LARGE, B4GAT1, TMEM5 e ISPD asociados a enfermedades humanas. Se desconoce la incidencia exacta de las α-distroglicanopatías.

El **tratamiento** en las α-distroglicanopatías es de soporte.

DEFECTOS EN LA GLUCOSILACIÓN LIPÍDICA Y EN LA BIOSÍNTESIS DEL GLUCOSILFOSATIDILINOSITO DE ANCLAJE

Síndromes de hiperfosfatasia-discapacidad intelectual: déficit de PIGA (PIGA-CDG)

Este síndrome clínicamente reconocible es un síndrome comicial con discapacidad intelectual, hipotonía, rasgos faciales dismórficos, anomalías cutáneas, malformaciones cerebrales congénitas y anomalías de conducta, incluyendo el autismo. También se han mencionado otras malformaciones orgánicas, como defectos cardíacos y renales. (Obsérvese que las mutaciones somáticas con defecto PIGA también pueden dar lugar a hemoglobinuria nocturna paroxística.)

La N-acetilglucosamina (GlcNAc) no puede transferirse eficazmente al fosfatidilinositol para la síntesis de glucosilfosfatidilinositol. El anclaje anormal de la fosfatasa alcalina da lugar a hiperfosfatemia en la sangre y a la pérdida de antígenos de superficie específicos en las células sanguíneas.

El análisis de la isoforma de la transferrina es normal en los defectos del anclaje del GPI. El análisis FACS en los marcadores anclados a la membrana CD16 y CD24 en los leucocitos es sumamente sugestivo de una anomalía del anclaje del GPI, especialmente en asociación a elevación de las concentraciones de fosfatasa alcalina sérica. El análisis de mutación confirma el defecto.

El PIGA-CDG se hereda ligado al cromosoma X. Se desconoce la incidencia exacta. Se ha descrito un fenotipo parecido en los defectos PIGO, PIGV, PIGY, PIG, PGAP2 y PGAP3.

El **tratamiento** en el PIGA-CDG es de soporte.

DEFECTOS EN LAS VÍAS DE GLUCOSILACIÓN MÚLTIPLE Y EN OTRAS VÍAS, INCLUYENDO LOS DEFECTOS EN LA BIOSÍNTESIS DEL DOLICOLFOSFATO

Déficit de esteroide 5α-reductasa (SRD5A3-CDG)

Manifestaciones clínicas

El déficit de SRD5A3 es un CDG reconocible clínicamente, descrito originalmente como un síndrome de malformación congénita múltiple. Se han diagnosticado aproximadamente 20 pacientes a edades diferentes, incluyendo a uno con 45 años. Los pacientes presentan hipotonía, ataxia y malformaciones oculares, incluyendo cataratas congénitas, colobomas retinianos y del iris, glaucoma, displasia del nervio óptico y pérdida visual. La hipoplasia del vermis cerebeloso puede ser variable. Hasta ahora se ha descrito discapacidad intelectual en todos los pacientes afectados. Cerca de un tercio de los pacientes presentan *ictiosis congénita* grave. Otras características frecuentes son hipertricosis y rasgos faciales dismórficos, como una cara cuadrada, una frente alta, orejas grandes y facciones toscas. Algunos niños con SRD5A3-CDG padecen un trastorno grave del espectro del autismo. Las anomalías esqueléticas (escoliosis) y cardíacas son menos frecuentes.

Fisiopatología

El déficit de SRD5A3 da lugar a una anomalía de la síntesis de dolicol que afecta a la síntesis precoz de los glucanos fuera de la membrana del RE y que afecta a la O-mansilación y a la síntesis del GPI de anclaje. La hipoglucosilación afecta a los factores de la anticoagulación y conduce a un aumento de las transaminasas séricas.

Diagnóstico

El método de cribado principal en un paciente con sospecha de SRD5A3-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis de EM. La mayoría de los pacientes muestran un patrón de tipo 1 (v. fig. 105.10), aunque se han descrito varios casos falsos negativos. No se dispone de un análisis enzimático en la clínica.

El SRD5A3-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Las pruebas genéticas se realizan sobre todo mediante secuenciación directa. Se desconoce la incidencia exacta.

Tratamiento

El tratamiento del SRD5A3-CDG es de soporte.

Cutis laxa autosómica recesiva del tipo 2 (ARCL-2A o ATP6V0A2-CDG, ATP6V1A-CDG y ATP6V1E1-CDG)

Manifestaciones clínicas

El ATP6V02-CDG es un síndrome de malformación múltiple descrito originalmente como *síndrome de cutis laxa* y descubierto recientemente como un trastorno combinado de la N-glucosilación y la O-glucosilación. Los pacientes muestran una *cutis laxa* generalizada con piel holgada carente de elasticidad en el momento del nacimiento, hipotonía, estrabismo, rasgos faciales característicos y laxitud articular. Los rasgos faciales consisten en hipertelorismo, nariz corta, surco nasolabial largo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo con párpados y mejillas hundidas. La afectación cardiovascular es infrecuente, y la afectación del SNC es variable. Las convulsiones y la discapacidad motriz y del desarrollo del lenguaje es frecuente, pero también se ha descrito una inteligencia normal. A veces se observa hipoacusia neurosensitiva. Algunos pacientes muestran hipoplasia del vermis y se han descrito varios niños con disgenesia de tipo impedrado y paquigiria parcial en la RM cerebral. Las anomalías esqueléticas y la talla baja son frecuentes, así como fontanelas cerradas precozmente y/o braquidactilia y escoliosis. Es frecuente la displasia del esmalte. Los rasgos cutáneos mejoran espontáneamente con la edad. El ATP6V1A-CDG y el ATP6V1E1-CDG muestran un fenotipo sumamente solapados, con síntomas cardiovasculares asociados e hipercolesterolemia.

Fisiopatología

El ATP6V0A2 es una subunidad de membrana de la bomba de protones del complejo de trifosfato de adenosina vesicular (V-ATPasa). La anomalía funcional del complejo V-ATPasa modifica el gradiente de pH en la vía secretora y afecta a la maduración y al transporte de varias glucosiltransferasas y fibras elásticas (p. ej., elastina). El ATP6V1A y el ATP6V1E1 son otras subunidades del complejo que afectan a la función del ATP6V0A2 y provocan una deficiencia secundaria de la ATPasa. Está afectada la N-glucosilación y la O-glucosilación. Hay anomalías leves de la coagulación y algunos pacientes presentan valores elevados de transaminasas séricas.

Diagnóstico

El método de cribado principal en un paciente con sospecha de ATP6V0A2-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis con EM. La mayoría de los pacientes muestran un patrón de tipo 2 (v. fig. 105.10), pero se han descrito casos falsos negativos antes de las 6 semanas de vida. La apolipoproteína III-C (apoC-III) es una glucoproteína secretora de tipo mucina que solamente está O-glucosilada. La apoC-III IEF muestra un patrón de hipoglucosilación en los pacientes, incluso cuando el TIEF es falsamente negativo. La biopsia cutánea muestra cambios histológicos clásicos de *cutis laxa* con fibras elásticas disminuidas, cortas, anormales y encrespadas.

El ATP6V0A2-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Las pruebas genéticas se realizan fundamentalmente mediante secuenciación directa. Se desconoce la incidencia exacta, recientemente se han descrito también defectos ATP6V1A y ATP6V1E1.

Tratamiento

En la *cutis laxa* de tipo 2 autosómica recesiva, el tratamiento es de soporte. Hay una mejoría continua y espontánea de los síntomas cutáneos a lo largo de todo el transcurso de la enfermedad, especialmente en el ATP6V0A2-CDG.

Déficit de $\alpha_{1,2}$ manosidasa-1 del Golgi (MAN1B1-CDG)

Manifestaciones clínicas

El defecto del MAN1B1 se describió originalmente como un síndrome de discapacidad intelectual asociado a rasgos dismórficos. También se identificaron otros pacientes con discapacidad psicomotriz, hipotonía muscular y pezones invertidos junto a obesidad del tronco. El grado de discapacidad intelectual es sumamente variable. Otras características frecuentes son conductas autistas, trastornos de la alimentación y un comportamiento agresivo. Se han identificado más de 30 pacientes.

Fisiopatología

La MAN1B1 codifica una manosidasa del Golgi, esencial para el «recorte» final de las unidades de manosa durante el procesamiento del glucano en el Golgi. La hipermanosilación da lugar a glucanos truncados anormales y a CDG-II. La anomalía de la glucosilación en el suero es relativamente leve. Es infrecuente la elevación de las transaminasas séricas y las anomalías de la coagulación.

Diagnóstico

La mayoría de los pacientes muestra un patrón de tipo 2 en el TIEF, aunque se han descrito casos falsos negativos. El análisis MALDI-TOF demuestra glucanos híbridos característicos en el suero. En los casos sospechosos se recomienda un análisis directo de la secuencia, incluso aunque el TIEF sea normal.

El MAN1B1-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Se desconoce la incidencia exacta; se sabe de la existencia de varios pacientes adultos.

Tratamiento

Solamente se dispone de un tratamiento de soporte.

Déficit de fosfoglucomutasa-1 (PGM1-CDG)

Manifestaciones clínicas

El PGM1-CDG es un trastorno que se manifiesta con malformaciones en la línea media (paladar hendido, secuencia de Pierre Robin, úvula bífida), disfunción hepática, hipoglucemía y talla baja en casi todos los pacientes. La *hipoglucemía* suele deberse a hiperinsulinismo en los primeros años de vida. Puede resolverse con la edad; también se ha observado hipoglucemía cetósica. En unos pocos pacientes se ha descrito colestasis, fibrosis hepática e incluso cirrosis. Cerca de un tercio de los pacientes muestran además debilidad de la musculatura proximal y miocardiopatía dilatada; esta última produjo la muerte de al menos 7 casos publicados. También se han descrito otras malformaciones, como anomalías cardíacas y esqueléticas. La cicatrización de las heridas suele ser anormal, y existe un riesgo muy alto de sangrado durante la cirugía. La inteligencia es normal.

Fisiopatología

La fosfoglucomutasa 1 (PGM1) es una enzima esencial para la glucogenólisis y la glucólisis. También proporciona sustratos para los nucleótidos azucarados necesarios para la glucosilación normal. La PGM1 regula la conversión bidireccional de la glucosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato. Durante el ayuno da lugar a un fenotipo de tipo glucogenosis (llamado también EDG XIV, MIM 614921). El PGM1-CDG afecta a la glucosilación del RE y del aparato de Golgi y causa un patrón de hipoglucosilación de tipo 1/tipo 2. Las proteínas séricas anormales abarcan a factores de la coagulación y la anticoagulación, a la proteína 3 de unión al factor de crecimiento seudoinsulinico (IGFBP3), la TBG y la hormona estimulante del tiroides (TSH), además de a transaminasas séricas, hipoglucemía y elevación de la CK.

Diagnóstico

El método de cribado principal en un paciente con sospecha de PGM1-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis mediante EM. Los pacientes muestran un patrón de tipo 1/tipo 2.

El PGM1-CDG se hereda con carácter autosómico recesivo. Es de los CDG más frecuentes; se han descrito más de 40 pacientes. Es posible realizar pruebas enzimáticas en la sangre, pero es más fiable en los fibroblastos. Existe la posibilidad de realizar una secuenciación directa.

Tratamiento

El PGM1-CDG parece ser el segundo CDG tratable, aparte del MPI-CDG. Se ha propuesto que la D-galactosa restablece el equilibrio en la biodisponibilidad de diferentes nucleótidos azucarados. La glucosilación mejora

de forma espectacular al añadir 1 g/kg/día de D-galactosa a la dieta durante unas pocas semanas, aunque el patrón del TIEF no se normaliza por completo. Este tratamiento mejora los valores de transaminasas hepáticas y de antitrombina, y en algunos pacientes el estado hormonal. Aún no está claro el efecto de la D-galactosa sobre los episodios hipoglucémicos y la miopatía. Están en marcha estudios dietéticos a largo plazo y a gran escala.

Trastornos de la homeostasis del Golgi: TMEM199-, CCDC115-, ATP6AP2-CDG y ATP6AP1-CDG

Manifestaciones clínicas

Estos cuatro trastornos son indistinguibles desde el punto de vista clínico y bioquímico. Se han descrito con anomalías funcionales hepáticas, colestasis, fibrosis y cirrosis con insuficiencia hepática, obligando a realizar un trasplante hepático en unos pocos pacientes. El fenotipo se parece al de la **enfermedad de Wilson**, especialmente por la disminución de las concentraciones de ceruloplasmina sérica y de cobre, pero no presentan anillo de Kayser-Fleischer. En el CCDC115-CDG también hay con frecuencia rasgos neurológicos. El pronóstico intelectual es variable. Otras anomalías son hipercolesterolemia y elevación de la fosfatasa alcalina. En el ATP6AP1-CDG también hay afectación inmunológica.

Fisiopatología

El TMEM199-, CCDC115-, ATP6AP1-CDG y el ATP6AP2-CDG son importantes para la homeostasis del Golgi. Se desconoce el mecanismo anatómopatológico exacto, pero se plantea la hipótesis de que la disfunción secundaria del Golgi afecta al proceso de glucosilación normal y lo retrasa.

Diagnóstico

El método de cribado principal en un paciente con sospecha de PGM1-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis mediante EM. Los pacientes muestran un patrón de tipo 2 (v. fig. 105.10). La apoC-III IEF es anormal. Los resultados de la glucómica mediante análisis con MALDI-TOF son característicos, pero no pueden discriminar entre los tres defectos. El diagnóstico final requiere un análisis de la mutación.

El TMEM199-CDG y el CCDC115-CDG se heredan con carácter autosómico recesivo, mientras que el ATP6AP1-CDG y el ATP6AP2-CDG están ligados al cromosoma X.

Tratamiento

El tratamiento es de soporte; dos pacientes se sometieron con éxito a un trasplante de hígado.

Déficit del transportador del manganeso: SLC39A8-CDG

Manifestaciones clínicas

Este trastorno intrigante fue descrito originalmente como una enfermedad neurológica con hipotonía, convulsiones (hipsarritmia) y discapacidad del desarrollo. Algunos de los pacientes descritos más tarde tenían una *displasia esquelética* grave con condrodisplasia rizomélica, craneosinostosis y enanismo. También puede haber disfunción mitocondrial (enfermedad de Leigh, acidosis láctica cerebral, distonía).

Fisiopatología

El SLC39A8 es un transportador de membrana, responsable del transporte transmembrana del manganeso (Mn). El déficit de SLC39A8 afecta a todas las enzimas dependientes del Mn y, por lo tanto, a diferentes partes del metabolismo. Como varias glucosiltransferasas (p. ej., β-1,4-galactosiltransferasa) dependen del Mn, se produce una glucosilación secundaria en el Golgi con un defecto de glucosilación de tipo 2. Las concentraciones séricas de Mn bajas son sugestivas, pero no están presentes siempre en los pacientes.

Diagnóstico

El método de cribado principal en un paciente con sospecha de SLC39A8-CDG es el análisis de la glucoforma de la transferrina sérica o el análisis mediante EM. El paciente muestra un patrón de tipo 2 (v. fig. 105.10). El análisis MALDI-TOF es sugestivo, pero no discriminativo. Para el diagnóstico final se requiere un análisis de la mutación.

El SLC39A8-CDG es una enfermedad que se hereda con carácter autosómico recesivo. Se desconoce su incidencia.

Tratamiento

Aparte del tratamiento de soporte, unos pocos pacientes mostraban mejoría bioquímica y clínica (una mejoría del control de las convulsiones) con la administración por vía oral de D-galactosa (1-3 g/kg/día).

TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA DESGLUCOSILACIÓN

Déficit de N-glucanasa 1 (defecto de NGLY1)

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con déficit de NGLY1 muestran un trastorno de la glucosilación, pero no por un defecto de la síntesis, más bien se debe a una degradación deficiente de las glucoproteínas. El fenotipo consiste en una afectación grave del SNC, microcefalia, discapacidad intelectual, convulsiones, neuropatía, trastornos del movimiento y hipotonía. La presencia de *alacrimia*, hipolacrímia o chalación es sumamente sugestiva del diagnóstico, aunque no todos los pacientes presentan problemas de lagrimeo. Otros rasgos son fallo de medro, restricción del crecimiento intrauterino y afectación hepática. Algunos pacientes presentan una cara oval reconocible con una nariz corta, un perfil plano e hipertelorismo. Pueden tener una cara en máscara, imitando el fenotipo de los trastornos mitocondriales, especialmente cuando también están elevados los valores séricos de ácido láctico.

Fisiopatología

La N-glucanasa es responsable de la desglucosilación de las N-glucoproteínas no desplegadas. La enzima es esencial para el corte de los glucanos antes de que las proteínas sean degradadas en el RE. El incremento de la abundancia de N-glucanos no desdoblados aumenta el estrés del RE, razón que se ha argumentado como posible causa de la elevación del lactato en varios pacientes. También suelen estar elevadas las valors de transaminasas séricas y de α-fetoproteína.

Diagnóstico

El análisis de la isoforma de la transferrina sérica muestra un patrón normal. Para el diagnóstico final se necesita un análisis de la mutación.

El NGLY1-CDG es una enfermedad que se hereda con carácter autosómico recesivo. La mutación más frecuente es c.1201A > T/p.R401X. Se desconoce la incidencia exacta del proceso, pero se han identificado más de 20 pacientes en unos pocos años desde el descubrimiento de la enfermedad.

Tratamiento

Solamente se dispone de medidas de soporte para los pacientes con déficit de NGLY1.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO

La mayoría de los CDG solo pueden tratarse con medidas de soporte. El descubrimiento inicial de la administración de manosa por vía oral en el MPI-CDG (1 g/kg/día) ha demostrado su eficacia para los problemas de la coagulación y para la enteropatía pierde proteínas, pero no puede prevenir la fibrosis hepática en todos los pacientes. El trasplante hepático en el MPI-CDG ha sido fructífero en unos pocos pacientes. La administración por vía oral de D-galactosa en el PGM1-CDG (1g/kg/día) mejora las transaminasas séricas y la coagulación, y tiene un efecto positivo sobre la función endocrina, pero no restablece por completo la glucosilación. La frecuencia de las convulsiones mejora en los pacientes con SLC39A8-CDG que reciben D-galactosa por vía oral (1 g/kg/día) y Mn por la misma vía. El síndrome de miastenia congénita en el DPAGT1-CDG, GFPT1-CDG y el GMPPB-CDG se ha tratado satisfactoriamente con dosis altas de inhibidores de la colinesterasa. Varios CDG se han controlado positivamente con trasplante, como el DOLK-CDG (DK1-CDG; trasplante cardiaco), el PGM3-CDG (trasplante de células madre hematopoyéticas) y el CCDC155-CDG (trasplante hepático).

Existen otras opciones terapéuticas para trastornos no descritos en este capítulo. Los pacientes con CAD-CDG muestran una mejoría clínica significativa al recibir uridina por vía oral, especialmente en el control de las convulsiones. Dos niños con función inmunitaria defectuosa y SLC35C1-CDG mejoraron al administrarles fúcosa por vía oral. Los pacientes con GNE-CDG mostraron una mejoría significativa de la fuerza muscular al recibir tratamiento con N-acetylmanosamina. Están en marcha varios ensayos dietéticos para diferentes CDG.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 106

Diagnóstico de la enfermedad mitocondrial

Marni J. Falk

Véase también capítulo 105.4.

GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

Las enfermedades mitocondriales son estados de fracaso energético multisistémicos con una amplia heterogeneidad clínica y genética. Sus pilares comunes se comprenden mejor reconociendo que las mitocondrias funcionan como «células de combustible» o «baterías» biológicas, generando energía química en forma de trifosfato de adenosina (ATP) mediante el metabolismo aerobio de equivalentes reductores derivados de nutrientes a través de la función integrada de los 5 complejos mitocondriales de la **cadena respiratoria (CR)** (fig. 106.1). La mitocondria desempeña además otros papeles esenciales que se alteran de forma variable en los estados patológicos, como

la regulación de la homeostasis del calcio, aspectos diversos del metabolismo de nutrientes intermedios, metabolismo de nucleótidos y estrés oxidativo. La enfermedad mitocondrial primaria se debe a una función deficiente de la CR que puede ser secundaria a mutaciones en genes que codifican a subunidades de dicha cadena, factores o cofactores de acoplamiento, componentes del metabolismo y del mantenimiento del ADN mitocondrial (ADNm) o procesos metabólicos básicos del huésped o de otro tipo dentro de la mitocondria. Dentro del proteoma mitocondrial de los diferentes tejidos existen aproximadamente 1.500 proteínas, con variantes en más de 350 genes exclusivos a través de los genomas nuclear y mitocondrial que están implicados en la etiología de la enfermedad mitocondrial en el ser humano.

La enfermedad mitocondrial **primaria** (de base genética), reconocida en conjunto como el grupo de enfermedades metabólicas congénitas más frecuentes, presenta una prevalencia mínima combinada de 1/4.300 individuos en todos los grupos etarios. Además, la disfunción mitocondrial **secundaria** está ampliamente implicada en la patogenia de una serie de enfermedades complejas, desde el síndrome metabólico hasta la lesión por isquemia y reperfusión después de un ictus, llegando a las enfermedades neurodegenerativas. La incapacidad para satisfacer las demandas de alta energía de los órganos en las enfermedades mitocondriales puede manifestarse clínicamente en forma de discapacidades graves del neurodesarrollo, cardíacas, miopáticas, renales, hepáticas, endocrinas, inmunitarias, gastrointestinales, auditivas y de la visión, así como una inestabilidad metabólica global con acidosis láctica (fig. 106.2) (v. tablas 105.2 y 105.3). El fenotipo puede variar en la mayoría de los trastornos mitocondriales en función de la edad del paciente o del gen o la variante génica concreta. Algunos de los

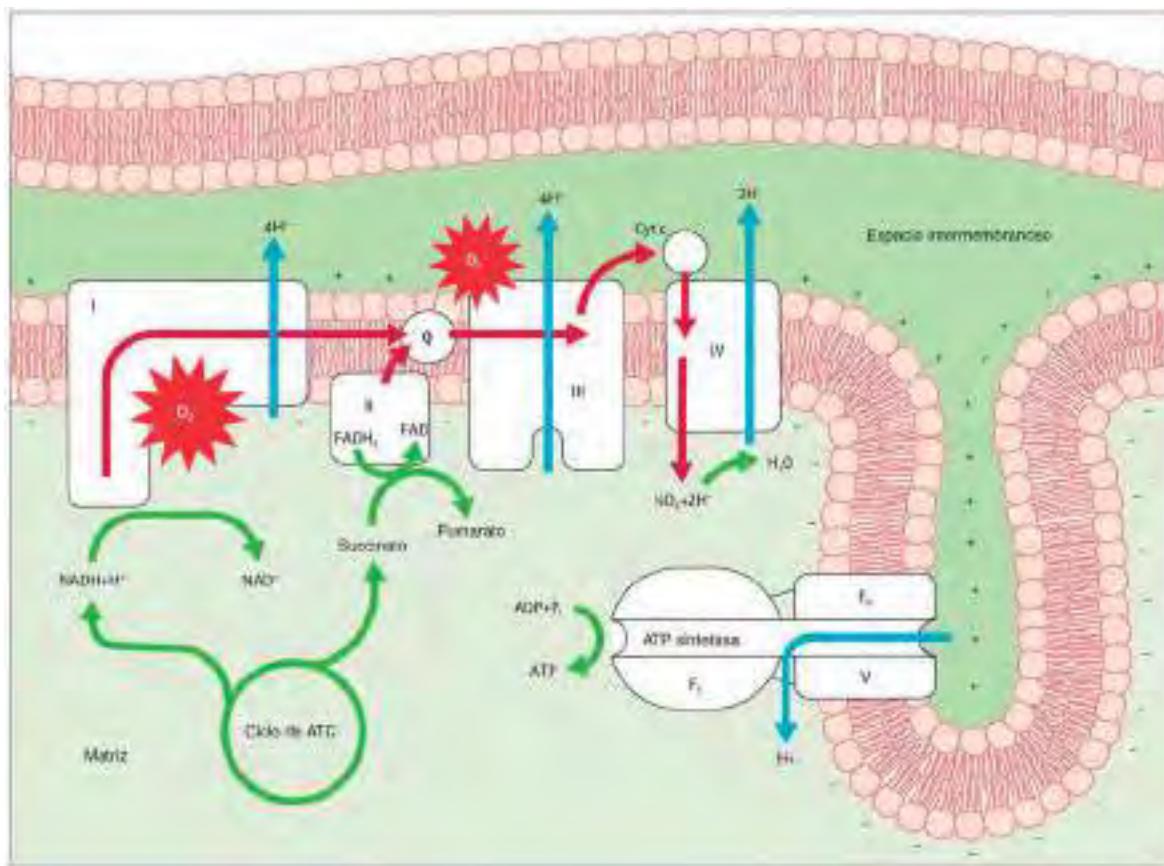


Fig. 106.1 Cadena de transporte de los electrones. La cadena de transporte de los electrones consta de 4 complejos proteicos (I-IV) acoplados a un quinto complejo (V), no relacionado, la sintetasa de ATP. En conjunto, estos cinco complejos se conocen como cadena respiratoria y son la localización donde se produce la fosforilación oxidativa (OXPHOS) para generar energía. La cadena de transporte acepta electrones desde el NADH (complejo I) o el FADH₂ (complejo II) que se han producido por glucólisis, la formación del acetil-coenzima A y el ciclo de los ATC (flechas verdes). Los electrones fluyen de un complejo a otro (flechas rojas) gracias al potencial redox de cada complejo y a la pérdida de una pequeña cantidad de energía al moverse a través de la cadena. Tres de los cuatro complejos actúan como bombas impulsadas por el flujo de electrones, desplazando a los iones H^+ desde la matriz al espacio intermembranoso (flechas azules). Este bombeo aumenta el gradiente de concentración y genera una fuerza electroquímica que utiliza la ATP sintetasa para producir ATP. En condiciones normales, esta maquinaria proporciona casi todo el ATP (90%) de la célula. Sin embargo, una pequeña proporción de electrones escapa de la cadena de transporte de electrones, incluso en condiciones normales, y puede reaccionar con oxígeno y con los complejos I y III para formar superóxido (O_2^-). ADP, difosfato de adenosina; ATC, ciclo de los ácidos tricarboxílicos; ATP, trifosfato de adenosina; Cyt c, citocromo c; FADH₂, 1,5-dihidro-flavina adenina dinucleótido; NADH, nicotinamida dinucleótido; Pi, fosfato inorgánico; Q, coenzima Q. (Adaptada de Hagberg H, Mallard C, Rousset Cl, Thornton C: Mitochondria: hub of injury responses in the developing brain, Lancet Neurol 13(2):217-232, 2014.)

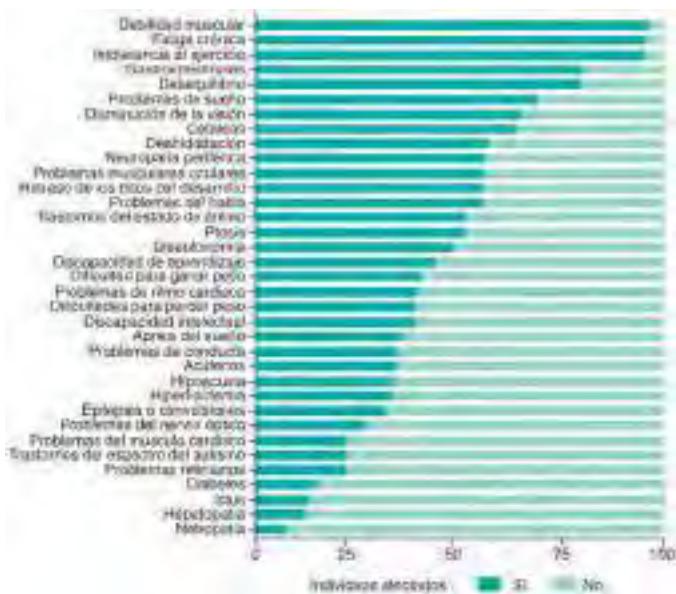


Fig. 106.2 Síntomas experimentados por una cohorte de individuos con enfermedad mitocondrial. La frecuencia de los síntomas experimentados, referida por el informe RDCRN de la cohorte, revelaba debilidad muscular, fatiga crónica, intolerancia al ejercicio, desequilibrio y problemas gastrointestinales entre los cinco más frecuentes. (Modificada de Zolkopli-Cunningham Z, Xiao R, Stoddart A, et al: Mitochondrial disease patient motivations and barriers to participate in clinical trials. PLoS ONE 13(5):e0197513 [fig. 2].)

síndromes clínicos de enfermedad mitocondrial particularmente frecuentes que se manifiestan en los niños son el síndrome de Leigh (para el que hay más de 90 genes causales), el síndrome de agotamiento del ADNmt (MDS, para el que hay docenas de genes causales), los síndromes de delección del ADNmt (Pearson, Kearns Sayre), la acidosis láctica primaria y el déficit de piruvato deshidrogenasa. Aproximadamente el 90% de los niños presentan características clínicas comunes que consisten en fatiga, intolerancia al ejercicio, debilidad, problemas gastrointestinales, ataxia y retraso del desarrollo. Así pues, las enfermedades mitocondriales se manifiestan en todas las especialidades médicas y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Los pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial pueden experimentar con frecuencia una *odisea diagnóstica*, tanto desde el punto de vista clínico como genético. Su amplia heterogeneidad fenotípica, sin un biomarcador común (el GDF-15 puede servir para la detección selectiva al estar elevado en algunas miopatías mitocondriales, afectando en particular a delecciones o agotamiento del ADNmt, junto con acidosis láctica), plantea un reto para alcanzar con facilidad y exactitud un **diagnóstico clínico** de los trastornos mitocondriales en numerosos ámbitos médicos. Del mismo modo, su extensa heterogeneidad genética, que implica a etiologías conocidas en más de 300 genes nucleares y en los 37 genes del ADN mitocondrial (ADNmt), probablemente con docenas a cientos de genes patológicos nucleares a la espera de ser descubiertos, puede condicionar que el **diagnóstico genético** preciso de un individuo concreto sea sumamente difícil. La incertidumbre diagnóstica puede complicarse aún más por la escasa correlación entre genotipo y fenotipo y por la variabilidad de las presentaciones clínicas de los trastornos génicos individuales, la elevada heterogeneidad del locus (es decir, múltiples genes diferentes causantes de enfermedad) para fenotipos clínicos similares, la penetrancia incompleta para algunos trastornos génicos, la variabilidad de los factores estresantes vitales o de las exposiciones ambientales que pueden agravar la enfermedad del niño, y los aspectos biológicos singulares de la herencia materna para el subgrupo de enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones del ADNmt.

¿CUÁNDO DEBE SOSPECHARSE UNA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL?

Dada la incapacidad para generar energía celular, las enfermedades mitocondriales pueden afectar a cualquier sistema orgánico a cualquier edad (v. fig. 106.2). La enfermedad mitocondrial debe sospecharse ante la presencia de síntomas clásicos o si aparecen síntomas inexplicados en tres o más órganos no relacionados. Los individuos pueden debutar con una amplia

gama de síntomas, como fatiga, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, ictus metabólicos, convulsiones, miocardiopatía, arritmias, discapacidades del desarrollo o cognitivas, autismo, diabetes mellitus, otras endocrinopatías (suprarrenales, tiroideas), disautonomía y trastornos autoinmunitarios, así como deterioros auditivos, visuales, del crecimiento, hepáticos, gastrointestinales (GI) o funcionales renales. Aunque los pacientes pueden tener uno o algunos de estos síntomas y una evolución fluctuante de la enfermedad en términos de gravedad de la sintomatología, la mayoría de los que padecen una enfermedad mitocondrial primaria suelen desarrollar síntomas *progresivos*. Un estudio de pacientes con enfermedades mitocondriales demuestra un promedio de 16 síntomas significativos clínicamente diferentes por paciente, con un intervalo de 7-35. Para poder establecer el diagnóstico es sumamente útil reconocer que la mayoría de los síntomas de la enfermedad mitocondrial implican problemas *funcionales*, más que estructurales.

Al considerar a la enfermedad mitocondrial en el diagnóstico diferencial, resulta de gran ayuda realizar varios estudios de **cribado analíticos** de características bioquímicas comunes de la enfermedad mitocondrial y de otros trastornos solapados, tanto de base como si se manifiestan durante una enfermedad aguda o durante un período de descompensación. Los estudios de cribado metabólico sanguíneo constan de un panel bioquímico completo, un hemograma completo con fórmula diferencial, un análisis cuantitativo de aminoácidos en plasma, un análisis de carnitina (perfil de acilcarnitina total, libre), amoniaco, creatina cinasa y pruebas para manifestaciones secundarias frecuentes de enfermedad mitocondrial (p. ej., cribado tiroides, perfil de lipoproteínas, hemoglobina A_{1c}). Los estudios de cribado metabólico en orina abarcan los análisis de orina, el análisis cuantitativo de ácidos orgánicos en orina y el análisis cuantitativo de aminoácidos en orina. También debe tenerse en cuenta el cribado de trastornos congénitos de la glucosilación o de carencias vitamínicas, las cuales pueden tener características clínicas solapadas con la enfermedad mitocondrial en algunos casos. La acidemia láctica no es ni sensible ni específica para una enfermedad mitocondrial primaria, pero los hallazgos analíticos sugestivos de enfermedad mitocondrial primaria incluyen elevaciones de las concentraciones sanguíneas de lactato, piruvato, del cociente lactato:piruvato, alanina, cociente de alanina:lisina (>3) y de alanina a la suma de fenilalanina y tirosina (>4), y del hiato aniónico. Otras alteraciones bioquímicas sugestivas de enfermedad mitocondrial pueden ser el deterioro secundario de la oxidación de los ácidos grasos con elevación de ácidos dicarboxílicos en el perfil de la acilcarnitina, el aumento de aminoácidos de cadena ramificada y de prolina en el análisis de aminoácidos en plasma, el aumento de los intermediarios del ciclo del ácido tricarboxílico y de la excreción de lactato en el análisis de ácidos orgánicos en orina, y la aminoaciduria generalizada en el análisis de aminoácidos en orina. El factor 15 de crecimiento y diferenciación (GDF-15) puede ser una prueba de cribado útil en los casos de miopatías por un agotamiento mitocondrial.

De forma parecida, cuando se plantea una enfermedad mitocondrial en el diagnóstico diferencial, es importante realizar otras **evaluaciones clínicas** para establecer con minuciosidad el fenotipo del paciente para los rasgos prevalentes o sumamente mórbidos y potencialmente modificables de la enfermedad mitocondrial. Dado que numerosos individuos con enfermedad mitocondrial desarrollan problemas con su *visión* (disminución de la agudeza visual que no puede corregirse con gafas, fotofobia o nictalopia con disminución de la visión periférica asociada a patología retiniana o atrofia óptica, oftalmoplejía, ptosis), *audición* (hipoacusia neurosensitiva para frecuencias altas) y su *corazón* (arritmias, bloqueos de conducción, miocardiopatía), está indicada una evaluación meticolosa de la afectación de estos sistemas de alta energía. La valoración **neuroológica** es esencial, ya que numerosos pacientes con enfermedad mitocondrial experimentan una amplia disfunción del sistema nervioso central (ictus metabólico cortical o en la sustancia gris profunda, incluyendo a los ganglios basales, el mesencéfalo y/o el tronco encefálico, cambios en la sustancia blanca, convulsiones, ataxia, trastornos del movimiento, migrañas, cambios cognitivos), *periférico* (neuropatía axonal sensitivomotriz) o *autónomo*; las pruebas de imagen cerebral (RM), la espectroscopía de resonancia magnética (ERM) y en ocasiones el electromiograma o los estudios de la velocidad de conducción nerviosa (EMG/VCN) pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Una valoración formal de la **fisiología del ejercicio** puede resultar de utilidad para cuantificar y asesorar a los pacientes sobre su capacidad para realizar un ejercicio y su seguridad, ya que algunas características concretas (p. ej., disminución de la capacidad máxima del $\dot{V}O_2$) sugieren una disfunción mitocondrial cuantificable. El estudio del **sueño** puede ser de utilidad en individuos con disfunción del sueño, ya que sus trastornos pueden imitar a síntomas de una enfermedad mitocondrial y los problemas del sueño son frecuentes y potencialmente tratables en la enfermedad mitocondrial. Los síntomas **gastrointestinales** son frecuentes y a menudo infradetectados en los pacientes con enfermedad mitocondrial, y normalmente consisten en un fallo de la motilidad de cualquier porción del aparato GI con reflujo, disfunción de

la deglución, retraso del vaciamiento gástrico, problemas de alimentación y/o de crecimiento, seudoobstrucción, malabsorción y estreñimiento. Las anomalías **endocrinas** también son frecuentes, pero poco apreciadas en muchos pacientes, e incluyen disfunción hipofisaria, suprarrenal, tiroidea y pancreática. El análisis meticuloso del fenotipo de los pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial puede aportar cierta tranquilidad de que no están presentes aspectos clínicos frecuentes, y potencialmente tratables, de la enfermedad mitocondrial, aunque puedan aparecer con el tiempo o, por el contrario, si se detectan, aumentar la sospecha diagnóstica y dirigir la evaluación diagnóstica posterior.

HERENCIA DE LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

La enfermedad mitocondrial primaria puede deberse a variantes en los genes nucleares o en los genes del ADNmt que pueden heredarse desde uno de los progenitores o aparecer *de novo* en un individuo afectado. Así pues, todos los patrones de herencia mendeliana (autosómica recesiva, autosómica dominante, ligadas al cromosoma X) o materna (ADNmt) pueden observarse en las enfermedades mitocondriales (tabla 106.1). Es importante obtener un árbol genealógico de tres generaciones para subrayar el patrón de herencia específico potencial en una familia concreta. Los individuos con trastornos heredados del ADNmt pueden referir la existencia de familiares de su linaje materno (pueden estar afectados tanto personas del sexo femenino como del masculino, pero solamente los individuos afectados estarán conectados a través de la línea germinal femenina), con un amplio abanico de problemas funcionales en diferentes órganos, como migrañas, fatiga, intolerancia al ejercicio, ictus, diabetes mellitus, disfunción tiroidea, espectro del intestino irritable, trastornos del estado de ánimo o problemas de visión y audición. Los trastornos ligados al cromosoma X se presentan normalmente con síntomas solo en los varones, o son más graves, a través de mujeres sanas o mínimamente afectadas. Los trastornos **autosómicos recesivos** son frecuentes en la enfermedad mitocondrial pediátrica, y en particular en familias con consanguinidad, en las que una variante infrecuente en la población general se enriquece y se transmite por los linajes materno y paterno hasta convertirse en homocigotos en el probando afectado y afecta también a numerosos individuos en una generación concreta sin tener individuos afectados en las generaciones previas. Las variantes **autosómicas dominantes** pueden aparecer *de novo* o se transmiten desde uno de los padres al niño, aunque muchos trastornos pueden tener una penetrancia reducida, lo que puede condicionar que el trastorno genético se salte una generación. La identificación del patrón de herencia probable a través del análisis del árbol genealógico puede aportar información precisa de las evaluaciones diagnósticas genéticas a gran escala, como la secuenciación multigénica y los paneles de análisis de delección/duplicación y de secuenciación del exoma o del genoma. El establecimiento de un diagnóstico genético correcto para la

enfermedad mitocondrial en un individuo afectado es esencial para poder establecer un riesgo de recurrencia fiable y las opciones de estudio en una familia concreta, independientemente de que se haga en un embarazo futuro mediante muestras de vellosidades coriónicas (MVC, realizado normalmente a las 10-12 semanas de gestación) o mediante amniocentesis (realizada normalmente a las 16-20 semanas de gestación) o en el contexto de una fecundación *in vitro* (FIV) con un diagnóstico genético preimplantación (DGP) para una variante específica causante de la enfermedad.

Merecen una mención especial los aspectos singulares de la *herencia materna* que tipifican los trastornos del ADNmt. Se han identificado más de 300 variantes del ADNmt causantes de enfermedad, con una extensa variación en las manifestaciones y las características de la sintomatología. La mayoría de las variantes causantes de enfermedad solamente están presentes en un porcentaje de genomas del ADNmt de un individuo y el nivel de la mutación precisa (porcentaje) puede variar entre los diferentes tejidos del paciente y puede modificarse con el paso del tiempo, de modo que la gravedad se corresponde con los niveles de la mutación umbral que pueden ser difíciles de definir y que normalmente varían de un órgano a otro. El **haplogrupo**, una serie fija de variantes de secuencia en el genoma del ADNmt de cada individuo, también puede influir en la penetrancia o en la gravedad de la enfermedad del ADNmt. Cuando se identifica una variante de ADNmt novedosa o inusual en un paciente concreto, puede ser de gran ayuda emplear métodos de secuenciación de alta sensibilidad para comprobar los niveles de dicha mutación (cuya precisión de detección puede alcanzar niveles de mutación del 1%), en sus diferentes tejidos (sangre, orina, boca, células cutáneas, músculo), así como en tejidos de la madre o de parientes maternos con el fin de determinar con exactitud si puede ser la causa de la enfermedad en dicha familia. Las pruebas funcionales experimentales también pueden ser necesarias para caracterizar a fondo los efectos de una variante de ADNmt reconocida recientemente. Cuando no se sabe si una variante del ADNmt se ha heredado por vía materna o si ha aparecido *de novo*, el riesgo de recurrencia para la descendencia futura de su progenitor asintomático se estima en 1 de cada 25 (4%), aunque el riesgo de recurrencia empírico aumenta hasta 1 de cada 2 (50%) cuando la madre presenta síntomas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

El diagnóstico de la enfermedad mitocondrial se basa fundamentalmente en pruebas genéticas (análisis genómico), mientras que los cribados bioquímicos en sangre y orina y las pruebas tisulares invasivas suelen considerarse secundarias, o a veces no se necesitan en absoluto (fig. 106.3).

Cuando la evaluación clínica mediante anamnesis, como una revisión detallada de los sistemas; exploraciones físicas, neurológicas y dismórficas meticulosas; estudios de cribado bioquímicos basados en el árbol

Tabla 106.1 Categorías moleculares principales de los genes mitocondriales

| COMPONENTE | GENOMA CAUSAL | EFFECTOS DE LA MUTACIÓN GÉNICA | EJEMPLOS DE ENFERMEDAD |
|---|-----------------|---|---|
| Subunidades enzimáticas de la cadena de transporte de electrones | Nuclear o ADNmt | Disminución del funcionamiento del complejo de la cadena de transporte de electrones | Déficit del complejo I Déficit del complejo II |
| Factores de acoplamiento de la cadena de transporte de electrones | Nuclear | Disminución del acoplamiento del complejo enzimático de la cadena de transporte de electrones | Déficit del complejo III Déficit del complejo IV Déficit del complejo V |
| Cofactores de la cadena de transporte de electrones | Nuclear | Disminución del funcionamiento de la cadena de transporte de electrones | Déficit de coenzima Q10 Defectos de grupos de sulfuro de hierro Déficit de lipoiltransferasa |
| Translación del ADNmt | Nuclear o ADNmt | Disminución de la translación de genes de ADN mitocondriales codificadores de proteína que conduce a una disminución del funcionamiento de enzimas de la cadena de transporte de electrones | Déficit de complejos de la fosforilación oxidativa combinada |
| Mantenimiento del ADNmt | Nuclear | Aumento en el número de errores en el ADN mitocondrial que conduce a una mayor presencia de mutaciones y delecciones puntuales, con la consiguiente disminución en la translación de subunidades de la cadena de transporte de electrones | Síndromes de agotamiento de ADN mitocondrial Trastornos de delección múltiple del ADN mitocondrial |
| Fisión y fusión de la membrana mitocondrial | Nuclear | Aumento de mutaciones y delecciones puntuales del ADNmt; mitocondrias agrupadas y fragmentadas | Procesos asociados a OPA1 Procesos asociados a MFN2 |

De McCormick EM, Murensku CC, Falk MJ: Mitochondrial genomics: a complex field now coming of age. *Curr Genet Med Rep* 6:52-61, 2018 (Table 1, p. 57).



Fig. 106.3 Algoritmo diagnóstico para la sospecha de una enfermedad mitocondrial. (De Mureşku CC, McCormick EM, Flak MJ: Mitochondrial disease: advances in clinical diagnosis, management, therapeutic development, and preventative strategies. Curr Genet Med Rep 6:62-72, 2018.)

genealógico, la sangre o la orina; y evaluaciones clínicas de los fenotipos adicionales sugieren una enfermedad mitocondrial, pueden plantearse una serie de pruebas diagnósticas clínicas adicionales. Ante la ausencia de una etiología molecular conocida en un familiar afectado, las pruebas diagnósticas genéticas de primera línea pueden consistir en un panel centrado en cientos o miles de genes nucleares y en el genoma del ADNmt empleando metodologías de **secuenciación de última generación** (SUG) que detectan variantes de un único nucleótido y delecciones y duplicaciones génicas a mayor escala. Cuando dichas pruebas no sean reveladoras, puede plantearse una **secuenciación de la totalidad del exoma** (STE). El estándar asistencial radica inicialmente en la STE, que es más completa para los genes conocidos, no solo los que provocan enfermedad, sino que también puedan causar todas las enfermedades genéticas humanas. Los fundamentos de esta evolución en el enfoque de las pruebas diagnósticas incluyen a los factores siguientes:

1. Costes y tiempos de cambio completo crecientemente similares para los estudios de SUG masivamente paralelos basados en los paneles y en la STE.
2. La práctica habitual de los laboratorios diagnósticos genéticos de generar datos de STE para todas las pruebas solicitadas, pero evaluando y notificando solamente variantes en subgrupos de genes concretos cuando se solicitan pruebas basadas en paneles, dejando sin interpretar al resto de genes.
3. La secuencia del genoma del ADNmt no suele conllevar un coste adicional cuando se solicita una STE en sangre, pero puede tener que repetirse en el tejido sintomático (p. ej., músculo, hígado) para detectar variantes de ADNmt heteroplásmico que puedan no estar presentes en la sangre.
4. La utilidad de realizar la secuenciación simultánea de muestras del probando y de ambos progenitores (**pruebas en trio**), perseguidas normalmente con la STE, pero no con las pruebas basadas en paneles, permitiendo de este modo un análisis de segregación concurrente de variantes patogénicas sospechosas, así como la identificación rápida de variantes dominantes *de novo* en el probando.
5. La mejoría en el rendimiento de las pruebas del exoma comparadas con las de los paneles notificado cada vez con más frecuencia por los laboratorios diagnósticos clínicos, dada la naturaleza sumamente heterogénea de la enfermedad mitocondrial, el ritmo de cambio rápido en el reconocimiento de diagnósticos génicos *nuevos* antes de los paneles génicos establecidos obsoletos, y el elevado solapamiento fenotípico con enfermedades no mitocondriales.
6. La posibilidad de utilizar los datos en bruto de la STE (ya sea con fines experimentales o para un nuevo análisis en una fecha posterior por parte del laboratorio de diagnóstico clínico) para subrayar y/o identificar

trastornos genéticos «novedosos» que no hubieran sido identificados previamente o que estuvieran asociados a enfermedad en seres humanos.

La página de internet www.mseqdr.org es una fuente comunitaria de enfermedad mitocondrial accesible al público con el fin de centralizar el tratamiento de todas las enfermedades mitocondriales y ampliar los conocimientos de los genes y las variantes a través de ambos genomas. La secuenciación del exoma, incluyendo al ADNmt, puede llegar a identificar la etiología genética definitiva de una enfermedad mitocondrial, al menos en el 60% de los pacientes con sospecha alta, reduciendo la odisea diagnóstica a la que se someten muchos pacientes, desde décadas o años a meses.

Las pruebas diagnósticas basadas en tejidos han disminuido su frecuencia como estudio de primera línea en los pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial, aunque mantienen su utilidad clínica en algunos casos, como: 1) en el contexto de un deterioro rápido de la situación clínica cuando no se dispone de pruebas genéticas en el momento oportuno; 2) cuando una variante de relevancia incierta identificada en las pruebas genómicas tenga consecuencias bioquímicas poco claras, y 3) cuando la secuenciación genómica no informativa en la sangre en un individuo con miopatía o síntomas musculares susciten la posibilidad de otros procesos patológicos que puedan evidenciarse mediante estudios histológicos, microscopía electrónica, inmunohistoquímica o pruebas tisulares enzimáticas. Además, algunas enfermedades mitocondriales solo se evidencian mediante pruebas diagnósticas basadas en tejidos. Entre ellas destacan los trastornos de delección del ADNmt (que afectan típicamente a varios miles de nucleótidos) no presentes en la sangre y que causan **oftalmoplejía externa progresiva** (OPEP) o un trastorno del espectro del **síndrome de Kearns-Sayre** (SKS), así como trastornos de delección del ADNmt específicos de tejidos concretos (músculo o hígado) (p. ej., disminución del contenido tisular de ADNmt) que confirman una fisiopatología mitocondrial en un paciente en concreto y subrayan la probabilidad de un gen nuclear de base causante de dicha enfermedad, ya que el mantenimiento del ADNmt exige la presencia de proteínas codificadas por genes nucleares. El análisis muscular para valorar la capacidad de fosforilación oxidativa de la CR integrada exige el análisis de una biopsia de músculo fresco, que solamente está disponible en un número muy limitado de laboratorios en todo el mundo, mientras que los análisis de la actividad **enzimática de la cadena de transporte de electrones** constituyen la referencia estándar para evaluar una disfunción mitocondrial en una muestra de tejido previamente congelada, enviada a menudo a otros lugares para su análisis diagnóstico. Las biopsias cutáneas son útiles para establecer líneas celulares de fibroblastos en los que pueden realizarse clínicamente estos mismos estudios de la función mitocondrial. En caso de detectarse, las anomalías pueden ser reveladoras de un tipo concreto de trastorno mitocondrial, aunque no todas las enfermedades mitocondriales pueden expresarse o detectarse mediante análisis cutáneos. Así pues, cuando las pruebas en fibroblastos no sean reveladoras, es posible que se necesiten estudios tisulares invasivos. Las líneas celulares de los fibroblastos, y en ocasiones las líneas celulares linfoblastoides en sangre, también proporcionan una fuente mínimamente invasiva para poder realizar otros análisis enzimáticos clínicos, así como la validación génica de enfermedades novedosas y modelos terapéuticos experimentales.

PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS PARA LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

No existen terapias eficaces para las enfermedades mitocondriales primarias y secundarias, ya que se sabe bastante poco acerca de las anomalías bioquímicas y fisiológicas que contribuyen a la diversidad de sus manifestaciones clínicas. La complejidad clínica y la imprecisión de la definición o de los conocimientos de los fenotipos bioquímicos de los diferentes subtipos de enfermedades mitocondriales han dificultado a los médicos la aplicación o la monitorización de terapias dirigidas para la enfermedad de la CR. Existen **cócteles mitocondriales** de vitaminas y suplementos que constan de vitaminas (B₁, B₂, C), antioxidantes (CoQ₁₀, ácido lipoico, vitamina E) y modificadores metabólicos (creatina, L-carnitina, L-arginina, ácido folínico). Aunque se desconoce la eficacia, la toxicidad y la dosis óptima de estos fármacos y todavía no se han evaluado objetivamente en pacientes con enfermedades de la CR, siguen prescribiéndose empíricamente con la esperanza de que potencien la función enzimática residual de la CR o que extingan a los metabolitos tóxicos que supuestamente se acumulan en la disfunción de la CR, aparte de la mejoría del bienestar mencionada por los propios pacientes. Sin embargo, la prestación de estas terapias ha adoptado a menudo una estrategia universal de adaptación a cualquier objetivo, ignorando la variación inherente en los subtipos de enfermedad mitocondrial primaria, las manifestaciones de los tejidos concretos y los factores patogénicos principales, como las alteraciones metabólicas y de señalización predominantes que ocurren en las diferentes subclases de enfermedad.

Aunque la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense no ha aprobado aún una terapia para cualquier enfermedad mitocondrial, los adelantos moleculares han permitido diseñar terapias seleccionadas para avanzar desde una etapa fundamentalmente teórica, empírica y en gran medida ineficaz, a un horizonte prometedor de intervenciones racionales, personalizadas y eficaces. En un número creciente de enfermedades mitocondriales diagnosticadas hay intervenciones que suponen la instauración o la evitación de medicaciones concretas (corticosteroides, ácido valproico, fenitoína, barbitúricos, propofol en infusión prolongada más allá de 30-60 minutos, ciertos anestésicos, estatinas, betabloqueantes, amiodarona, inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos), así como la administración de cofactores o dietas y regímenes de cribado para la mejoría clínica progresiva de manifestaciones modificables. Las terapias generales para el **síndrome de Leigh**, como la L-arginina y la citrulina, pueden evitar o revertir las secuelas de un ictus metabólico. Las terapias nutricionales en estos trastornos están adaptadas a genes concretos de la enfermedad, como la tiamina y la biotina para la enfermedad del *SLC19A3*, el ubiquinol para la enfermedad del *PDS2* (déficit de CoQ_{10}) y la tiamina y la dieta cetogénica para el déficit de *PDHA1* (piruvato deshidrogenasa). El establecimiento del diagnóstico molecular preciso puede salvar la vida al evitar el ayuno y medicamentos tóxicos para las mitocondrias, o anestésicos generales en subgrupos de enfermedades mitocondriales concretas, mejorando el riesgo de recurrencia mediante asesoramiento y prevención, permitiendo un cribado dirigido de las complicaciones médicas comunicadas y, en algunos casos, proporcionando los cofactores o las vitaminas necesarias que, de otra manera, no se habrían tenido en cuenta. Asimismo, las metodologías reproductivas que están surgiendo en algunos países para la prevención de la enfermedad mitocondrial, como las **tecnologías de sustitución mitocondrial** (TSM), solo deben tenerse en cuenta en el contexto de variantes patogénicas heredadas del ADNmt. Finalmente, la capacidad para identificar molecularmente a los pacientes con enfermedad mitocondrial primaria ha permitido diseñar un número creciente de ensayos terapéuticos clínicos que actualmente están en fase de planificación o en marcha para una amplia gama de síntomas que aparecen en las enfermedades mitocondriales primarias (v. www.clinicaltrials.gov).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 107

Mucopolisacaridosis

Jürgen W. Spranger

Las mucopolisacaridosis son enfermedades hereditarias progresivas causadas por mutaciones de los genes que codifican las enzimas lisosómicas, necesarias para degradar los glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos ácidos). Los **glucosaminoglucanos (GAG)** son hidratos de carbono complejos de cadena larga, compuestos por ácidos urónicos, aminoazúcares y azúcares neutros. Los GAG más importantes son el condroitín-4-sulfato, el condroitín-6-sulfato, el heparán sulfato, el dermatán sulfato, el queratán sulfato y el hialuronano. Estas sustancias son sintetizadas y, con la excepción del hialuronano, se unen a proteínas para formar **proteoglucanos**, elementos fundamentales de la base del tejido conectivo y de las membranas celulares y nucleares. La degradación de los proteoglucanos comienza con la eliminación proteolítica del núcleo de proteínas seguida de la degradación por pasos de la molécula de GAG. Los defectos en esta degradación debidos a la ausencia o a la disminución importante de la actividad de las enzimas lisosómicas mutadas resultan en la acumulación intralisosómica de fragmentos de GAG (fig. 107.1). En la célula se acumulan lisosomas distendidos, que interfieren en la función celular y producen el patrón característico de alteraciones clínicas, radiológicas y bioquímicas (tabla 107.1 y fig. 107.2). Dentro de estos patrones pueden reconocerse enfermedades que se desarrollan a partir de la acumulación intracelular de diferentes productos de degradación (tabla 107.2). En general, los defectos en la degradación del heparán sulfato se asocian más estrechamente con **defectos mentales**, y las alteraciones de la degradación del dermatán sulfato, los condroitín sulfatos y el queratán sulfato con **anomalías mesenquimales**. La expresión variable de una entidad concreta se debe a las mutaciones alélicas y a la diferente actividad residual de las enzimas mutadas. Por ejemplo, las mutaciones alélicas del gen que codifica

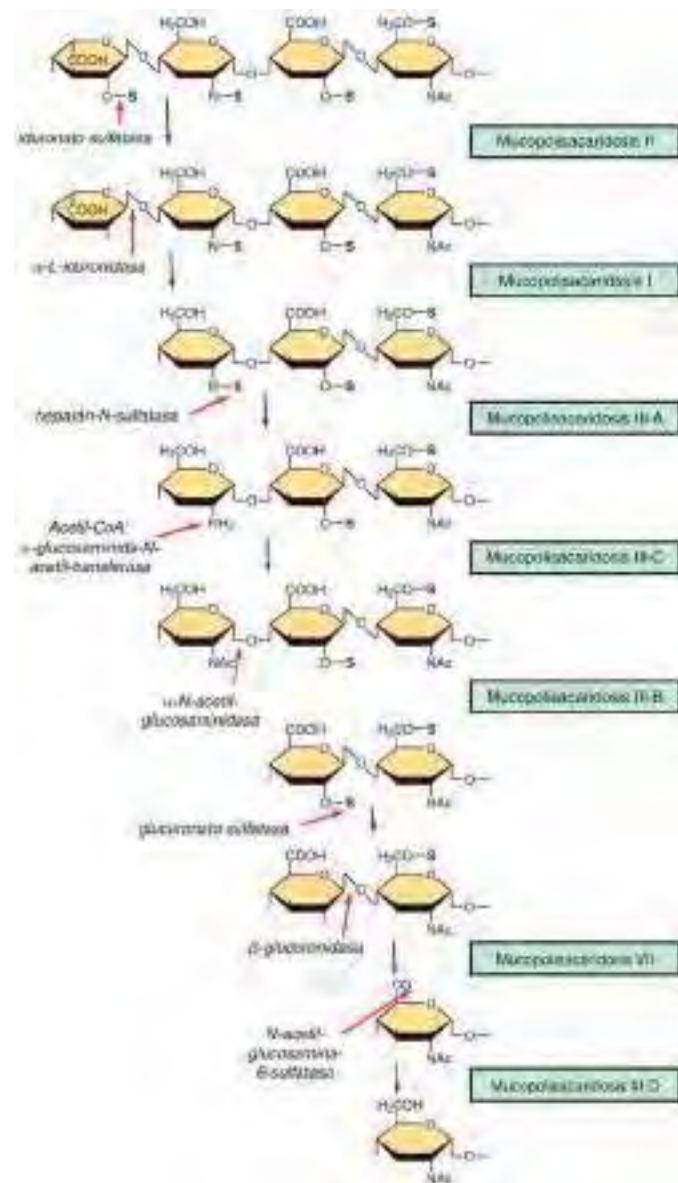


Fig. 107.1 Degradación del heparán sulfato y mucopolisacaridosis resultantes del déficit de enzimas individuales. Algunas de las enzimas también participan en la degradación de otros glucosaminoglucanos (no se muestra).

la L-iduronidasa pueden dar lugar a una **enfermedad de Hurler** grave (síndrome de Hurler) con mortalidad precoz o a una **enfermedad de Scheie** leve (síndrome de Scheie) que únicamente se manifiesta con limitaciones en la motilidad articular, alteraciones esqueléticas leves y opacidades corneales.

Las mucopolisacaridosis son enfermedades autosómicas recesivas, con la excepción de la **enfermedad de Hunter**, que es recesiva ligada al cromosoma X. Su prevalencia al nacer varía entre 1,2/100.000 nacimientos (EE.UU.) y 16,9/100.000 nacimientos (Arabia Saudí). El subtipo más frecuente en EE.UU. es la MPS-III, seguida de la MPS-I y la MPS-II.

ENTIDADES CLÍNICAS

Mucopolisacaridosis I

La mucopolisacaridosis I (MPS-I) se debe a mutaciones del gen *IUA* localizado en el cromosoma 4p16.3, que codifica la α -L-iduronidasa. El análisis de mutaciones ha revelado 2 alelos principales, W402X y Q70X, que representan más de la mitad de los alelos de la MPS-I en la población de raza blanca. Las mutaciones que introducen codones de parada con la consiguiente ausencia de enzima funcional (alelos nulos), y en la homocigosis o la heterocigosis compuesta, dan lugar al síndrome de Hurler. Otras mutaciones se presentan en un solo paciente o en unos pocos.

El déficit de α -L-iduronidasa produce una gran cantidad de cuadros clínicos, desde el síndrome de Hurler grave hasta el síndrome de Scheie leve, que

representan los extremos de un espectro clínico amplio. Las mutaciones sin sentido homocigotas producen MPS-I graves, mientras que en las mutaciones con cambio de sentido es más probable que se conserve cierta actividad enzimática residual, lo que da lugar a formas más leves del síndrome.

Síndrome de Hurler

La forma de Hurler de la MPS-I (**MPS I-H**) es una enfermedad progresiva grave con afectación de múltiples órganos y tejidos que causa muerte prematura, generalmente hacia los 10 años de vida. El lactante con síndrome de Hurler es normal al nacer, pero a menudo presenta hernias inguinales y los defectos en las pruebas auditivas neonatales pueden ser los primeros signos. El diagnóstico suele establecerse entre los 6 y los 24 meses con signos de hepatosplenomegalia, rasgos faciales toscos, opacificación corneal, macroglosia, aumento del perímetro craneal, rigidez articular, talla baja y displasia esquelética. La miocardiopatía aguda se observa en algunos lactantes menores de 1 año. La mayoría de los pacientes tienen infecciones recurrentes

Tabla 107.1 Patrón de reconocimiento de las mucopolisacaridosis

| MANIFESTACIONES | TIPO DE MUCOPOLISACARIDOSIS | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------------|-----|----|-----|-----|----|-----|
| | I-H | I-S | II | III | IV | VI | VII |
| Discapacidad intelectual | + | - | ± | + | - | - | ± |
| Rasgos faciales toscos | + | (+) | + | + | - | + | ± |
| Opacidades corneales | + | + | - | - | (+) | + | ± |
| Visceromegalia | + | (+) | + | (+) | - | + | + |
| Estatura baja | + | (+) | + | - | + | + | + |
| Contracturas articulares | + | + | + | - | - | + | + |
| Disostosis múltiple | + | (+) | + | (+) | + | + | + |
| Inclusiones leucocitarias | + | (+) | + | + | - | + | + |
| Mucopolisacariduria | + | + | + | + | + | + | + |

I-H, síndrome de Hurler; I-S, síndrome de Scheie; II, síndrome de Hunter; III, síndrome de Sanfilippo; IV, síndrome de Morquio; VI, síndrome de Maroteaux-Lamy; VII, síndrome de Sly.

+, presencia de manifestaciones; -, ausencia de manifestaciones; ±, presencia posible de manifestaciones; (+), manifestación leve.

de las vías respiratorias superiores y los oídos, respiración ruidosa y secreción nasal abundante y persistente. La valvulopatía cardíaca, especialmente con incompetencia de las válvulas mitral y aórtica, aparece regularmente, al igual que el estrechamiento de las arterias coronarias. La enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, especialmente durante el sueño, puede precisar traqueostomía. La enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, la infección respiratoria y las complicaciones cardíacas son las causas más habituales de muerte (**tabla 107.3**).

La mayoría de los niños con síndrome de Hurler desarrollan habilidades lingüísticas muy limitadas debido a la discapacidad intelectual, la hipoacusia combinada, neurosensorial y conductiva, y la macroglosia. También presentan dilatación ventricular progresiva con hipertensión intracraneal causada por hidrocefalia comunicante. La opacificación corneal, el glaucoma y la degeneración retiniana son frecuentes. En las radiografías se observa la displasia esquelética característica, conocida como **disostosis múltiple** (**figs. 107.3 y 107.4**). Los cambios radiológicos más precoces consisten en el engrosamiento de las costillas y los cuerpos vertebrales ovoides. Entre las alteraciones esqueléticas (aparte de las que se exponen en las figuras) se encuentra la trabeculación irregular de las diáfisis de los huesos largos con metáfisis y epífisis irregulares. Al progresar la enfermedad, aparece macrocefalia, con engrosamiento de la bóveda craneal, cierre prematuro de las suturas lambdoidea y sagital, órbitas poco profundas, ensanchamiento con forma de J de la silla turca y espaciamiento anómalo de los dientes con quistes dentígeros.

Síndrome de Hurler-Scheie

El fenotipo clínico de la forma de Hurler-Scheie de la MPS-I (**MPS I-H/S**) es *intermedio* entre los síndromes de Hurler y Scheie y se caracteriza por afectación somática progresiva, que comprende disostosis múltiples con escasa o nula disfunción intelectual. El inicio de los síntomas se suele producir entre los 3 y los 8 años. Es frecuente la supervivencia hasta la edad adulta. La afectación cardíaca y la obstrucción de las vías respiratorias superiores contribuyen a la morbilidad clínica. Algunos pacientes tienen espondilolistesis, que puede causar una compresión de la médula espinal.

Síndrome de Scheie

La forma de Scheie de la MPS-I (**MPS I-S**) es un trastorno comparativamente más leve caracterizado por rigidez articular, valvulopatía aórtica, opacificación corneal y disostosis múltiple leve. El inicio de los síntomas significativos suele tener lugar después de los 5 años y el diagnóstico se realiza entre los 10 y los 20 años. Los pacientes con síndrome de Scheie tienen una inteligencia y una estatura normales, pero padecen una afectación articular y ocular significativa. A menudo aparece un síndrome del túnel carpiano. Entre los síntomas oftalmológicos se incluyen opacificación corneal, glaucoma y degeneración retiniana. En algunos casos surge una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias que causa apnea del sueño y requiere traqueostomía.



Fig. 107.2 Pacientes con varios tipos de mucopolisacardiosis. MPS-I: síndrome de Hurler, paciente de 3 años; MPS-II: síndrome de Hunter, paciente de 12 años; MPS-III: síndrome de Sanfilippo, paciente de 4 años; MPS-IV: síndrome de Morquio, paciente de 10 años; MPS-VI: síndrome de Maroteaux-Lamy, paciente de 15 años.

Tabla 107.2 Mucopolisacaridosis: aspectos bioquímicos, moleculares y clínicos

| TIPO DE MPS | EPÓNIMO | HERENCIA | GEN CROMOSOMA | PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | DÉFICIT ENZIMÁTICO | ANÁLISIS | CÓDIGO MIM |
|-------------|--------------------------|----------|-----------------------|--|--|--------------|------------------|
| I-H | Pfaundler-Hurler | AR | <i>IDUA</i> 4p16.3 | Fenotipo Hurler grave, retraso mental, opacidad corneal, muerte generalmente antes de los 14 años | α-L-iduronidasa | L,FCa,Vc | 252800 607014 |
| I-S | Scheie | AR | <i>IDUA</i> 4p16.4 | Rigidez articular, opacidad corneal, valvulopatía aórtica, inteligencia normal; supervivencia hasta la edad adulta | α-L-iduronidasa | L,FCa,Vc | 607016 |
| I-HS | Hurler-Scheie | AR | <i>IDUA</i> 4p16.4 | Fenotipo intermedio entre I-H y I-S | α-L-iduronidasa | L,FCa,Vc | 607015 |
| II | Hunter | RLX | <i>IDS</i> Xq27.3-28 | Curso grave similar a I-H pero con córneas transparentes. Curso leve: características menos pronunciadas, manifestación tardía, supervivencia hasta la edad adulta con retraso mental leve o ausente | Iduronato sulfato sulfatasa | S,F,LA,Ca,Vc | 309900 |
| IIIA | Sanfilippo A | AR | <i>SGSH</i> 17q25.3 | Problemas de conducta, trastornos del sueño, agresividad, demencia progresiva, dismorfismo leve, pelo tosco, córneas transparentes Supervivencia posible hasta la edad adulta | Heparán-S-sulfamidas | L,FCa,Vc | 252900 605270 |
| IIIB | Sanfilippo B | AR | <i>NAGLU</i> 17q21 | | N-acetyl-α-D-glucosaminidasa | S,FCa,Vc | 252920 |
| IIIC | Sanfilippo C | AR | <i>HGSNAT</i> 8p11.21 | | Acetil-CoA: glucosaminida N-acetiltransferasa | F,Ca | 252930 |
| IID | Sanfilippo D | AR | <i>GNS</i> 12q14 | | N-acetylglucosamina-6-sulfato sulfatasa | F,Ca | 252940 607664 |
| IVA | Morquio A | AR | <i>GALNS</i> 16q24.3 | Enanismo con tronco corto, opacidades corneales tenues, displasia ósea característica; altura final <125 cm | N-acetyl-galactosamina-6-sulfato sulfatasa | L,FCa | 253000 |
| IVB | Morquio B | AR | <i>GLB1</i> 3p21.33 | Igual que IVA, pero más leve; altura en adultos >120 cm | β-galactosidasa | L,FCa,Vc | 253010 230500 |
| VI | Maroteaux-Lamy | AR | <i>ARSB</i> 5q11-q13 | Fenotipo de Hurler con opacidad corneal importante, pero inteligencia normal; expresión leve, moderada o grave en diferentes familias | N-acetyl-galactosamina-α-4-sulfato sulfatasa (arilsulfatasa B) | L,FCa | 253200 |
| VII | Sly | AR | <i>GUSB</i> 7q21.11 | Variable, desde hidropesía fetal hasta dismorfismo leve; inclusiones granulocitarias densas | β-glucuronidasa | S,FCa,Vc | 253220 |
| IX | Déficit de hialuronidasa | AR | <i>HYAL1</i> 3p21.3 | Masas periarticulares, sin fenotipo de Hurler | Hialuronidasa 1 | S | 601492 |
| MPSMS | MPS más síndrome | AR | <i>VPS33A</i> | Fenotipo de Hurler leve, déficit cognitivo, organomegalia, displasia, pancitopenia, insuficiencia renal, atrofia óptica, muerte precoz | Sin déficit de enzimas lisosómicas | | 617303 |

AR, autosómica recesiva; Ca, células amnióticas cultivadas; F, fibroblastos cultivados; L, leucocitos; LA, líquido amniótico; MIM, Mendelian Inheritance in Man Catalogue; RLX, recesiva ligada al X; S, suero; Vc, vellosidades coriónicas.

La valvulopatía aórtica es frecuente y en algunos pacientes es preciso sustituir esta válvula.

Mucopolisacaridosis II

El síndrome de Hunter (MPS-II) es un trastorno que se transmite ligado al cromosoma X y se debe al déficit de iduronato-2-sulfatasa. El gen *IDS* está localizado en el cromosoma Xq28. Se han identificado mutaciones puntuales del gen *IDS* en alrededor del 80% de los pacientes con MPS-II. En el resto de los pacientes se han encontrado delecciones o reordenaciones importantes del gen *IDS*, que suelen asociarse con un fenotipo clínico más grave. Como las

enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, el síndrome de Hunter se manifiesta casi exclusivamente en varones. Sin embargo, se ha observado en algunas mujeres, lo que se explica por la inactivación sesgada del cromosoma X que porta el gen normal.

La importante heterogeneidad molecular explica el extenso espectro clínico del síndrome de Hunter. Los pacientes con MPS-II grave cursan con síntomas similares a los del síndrome de Hurler, excepto por la ausencia de opacificación corneal y la progresión algo más lenta del deterioro somático y del sistema nervioso central (SNC). Los rasgos faciales toscos, la talla baja, la disostosis múltiple, la rigidez articular y la discapacidad intelectual

Tabla 107.3

Análisis de la frecuencia de los síntomas en pacientes con MPS-I de 2 o menos años de vida

| SÍNTOMAS/COMPLICACIONES | PORCENTAJE DE PACIENTES CON SÍNTOMAS |
|--|--------------------------------------|
| Rasgos faciales toscos | 98 |
| Valvulopatía | 95 |
| Opacidades corneales | 90 |
| Hepatomegalia | 84 |
| Obstrucción de las vías respiratorias altas → AOS | 82 |
| Cifosis en giba | 75 |
| Contracturas articulares | 72 |
| Hernia | 70 |
| Disostosis múltiple | 70 |
| Deterioro cognitivo | 60 |
| Macroglosia | 60 |
| Esplenomegalia | 60 |
| Obstrucción de la trompa de Eustaquio → otitis media | 55 |
| Displasia de cadera | 42 |
| Genu valgo | 38 |
| Hiperreactividad de las vías respiratorias | 37 |
| Escoliosis | 35 |
| Síndrome del túnel del carpo | 25 |
| Pie cavo | 18 |
| Glaucoma | 10 |
| Insuficiencia cardiaca | 3 |
| Cor pulmonale | 2 |

AOS, apnea obstructiva del sueño.

De Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, et al: Mucopolysaccharidosis type I newborn screening: best practices for diagnosis and management, *J Pediatr* 182:363-370, 2017 (Table 1, p 364).

se manifiestan entre los 2 y los 4 años de vida. En algunos pacientes se observan pápulas cutáneas agrupadas. Los pacientes asiáticos y africanos pueden presentar manchas mongólicas extensas desde el nacimiento, lo que puede ser un marcador precoz de la enfermedad. El depósito en las células gastrointestinales (GI) puede originar diarrea crónica. La hidrocefalia comunicante y la paraplejía espástica pueden deberse al engrosamiento meníngeo. En los pacientes con afectación grave, la afectación neurológica extensa y de progresión lenta suele preceder a la muerte, que generalmente sobreviene entre los 10 y los 15 años de vida.

Los pacientes con la forma leve poseen una esperanza de vida normal o casi normal, mínima afectación del SNC y una progresión más lenta del deterioro somático, con conservación de la función cognitiva en la edad adulta. Se han descrito supervivencias hasta los 65 y los 87 años de vida, y algunos pacientes han tenido descendencia. Las características somáticas son semejantes a las del síndrome de Hurler, pero más leves, con una velocidad de progresión mucho más reducida. La altura de los adultos puede superar los 150 cm. La afectación de las vías respiratorias, la valvulopatía cardíaca, la alteración de la audición, el síndrome del túnel carpiano y la rigidez articular son habituales y pueden causar una pérdida funcional significativa, tanto en la variante leve como en la grave.

Mucopolisacardiosis III

El síndrome de Sanfilippo (MPS-III) comprende 4 tipos reconocidos (IIIA-IIID) clínicamente similares, pero con heterogeneidad genética. Cada tipo se debe al déficit de una enzima diferente implicada en la degradación del heparán sulfato (v. fig. 107.1). En la tabla 107.2 se enumeran los genes que codifican a estas enzimas.

El síndrome de Sanfilippo se caracteriza por una degeneración grave y de progresión lenta del SNC, con enfermedad somática leve. El inicio de los síntomas clínicos suele producirse entre los 2 y los 6 años en un niño que previamente parecía normal. Los síntomas iniciales consisten en retraso del desarrollo cognitivo, hiperactividad con comportamiento agresivo, pelo áspero, hirsutismo, trastornos del sueño y hepatosplenomegalia leve. El retraso en el diagnóstico de la MPS-III es frecuente por los síntomas físicos leves, la hiperactividad y la enfermedad neurológica de progresión lenta. En la mayoría de los casos, el deterioro neurológico grave aparece entre los 6 y los 10 años, acompañado de un deterioro rápido de las habilidades sociales y de adaptación. Los problemas graves del comportamiento, como alteraciones del sueño, hiperactividad descontrolada, rabietas, comportamiento destructivo y agresión física son frecuentes. La discapacidad intelectual profunda y los problemas del comportamiento suelen apreciarse en pacientes con una fuerza física normal, lo que dificulta especialmente su tratamiento.

Mucopolisacardiosis IV

El síndrome de Morquio (MPS-IV) está causada por el déficit de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (MPS-IVA) o de la β-galactosidasa (MPS-IVB). Ambas producen un defecto de la degradación del queratán sulfato. El gen que codifica la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa es el *GALNS* y está localizado en el cromosoma 16q24.3 y el gen que codifica la β-galactosidasa, *GLB1*, se localiza en el cromosoma 3p21.33. Además de la endohidrólisis del queratán sulfato, la β-galactosidasa cataliza la hidrólisis del gangliósido G_{M1}, y la mayoría de las mutaciones del gen *GLB1* producen **gangliosidosis** generalizada, un conjunto de trastornos neurodegenerativos asociados con disostosis múltiple. La mutación W273L del gen *GLB1*, ya sea en estado homocigoto o heterocigoto compuesto, suele producir con frecuencia el síndrome de Morquio B.

Los dos tipos del síndrome de Morquio se caracterizan por enanismo con tronco corto, depósitos finos en la córnea, displasia esquelética diferente de la observada en otras mucopolisacardiosis y conservación de la inteligencia. La MPS-IVA suele ser más grave que la MPS-IVB. La altura de los adultos es menor de 125 cm en la primera enfermedad y mayor de 150 cm en la segunda. Sin embargo, la variabilidad en la expresión de ambos subtipos es elevada. La aparición de genu valgo, cifosis, retrazo del crecimiento con tronco y cuello cortos y marcha de pato con tendencia a caerse constituyen los síntomas precoces de la MPS-IV. Otras manifestaciones extraesqueléticas son opacificación corneal leve, dientes pequeños con un esmalte anormalmente fino, formación frecuente de caries y, ocasionalmente, hepatomegalia y lesiones valvulares cardíacas. La inestabilidad de la apófisis odontoides y la laxitud ligamentosa están invariabilmente presentes y pueden causar inestabilidad y subluxación atlantoaxoidea potencialmente mortal. El engrosamiento del tejido extradural anterior contribuye a la compresión medular. Es imperativa una valoración neurológica regular y de pruebas de imagen. El tratamiento quirúrgico de la columna vertebral cervical superior, generalmente mediante una fusión vertebral posterior antes del desarrollo de la mielopatía cervical, puede salvar la vida del paciente.

Mucopolisacardiosis VI

El síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS-VI) se debe a mutaciones del gen *ARSB*, localizado en el cromosoma 5q11-13, que codifica la N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (arilsulfatasa B). Se caracteriza por una afectación somática de leve a grave, como se observa en la MPS-I, pero con una inteligencia conservada. La afectación somática de la forma grave de MPS-VI se caracteriza por opacificación corneal, rasgos faciales toscos, rigidez articular, cardiopatía valvular, hidrocefalia comunicante y disostosis múltiples. En la variante grave, el crecimiento puede ser normal durante los primeros años de vida, pero finalmente se detiene después de los 6-8 años. Las formas leves e intermedias del síndrome de Maroteaux-Lamy se confunden fácilmente con el síndrome de Scheie. La compresión medular por el engrosamiento de la duramadre en el canal cervical superior con la consiguiente mielopatía es frecuente en los pacientes con MPS-VI.

Mucopolisacardiosis VII

El síndrome de Sly (MPS-VII) se debe a mutaciones del gen *GUSB*, localizado en el cromosoma 7q21.11. Las mutaciones producen déficit de β-glucuronidasa, acumulación intracelular de fragmentos de GAG y un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas. La forma más grave se presenta como una **hidropesía fetal no inmunitaria** mortal y puede detectarse intraútero mediante ecografía. Algunos recién nacidos con afectación grave pueden sobrevivir algunos meses y presentar, o desarrollar, signos de enfermedad de depósito lisosomal, como engrosamiento cutáneo, visceromegalia y disostosis múltiple. Las formas menos graves de MPS-VII se presentan en los primeros años de vida con características de la MPS-I, pero una progresión más lenta. Las opacidades corneales son variables. Los pacientes en los que el trastorno se manifiesta después del cuarto año de vida presentan alteraciones esqueléticas o disostosis múltiple, pero su inteligencia es normal

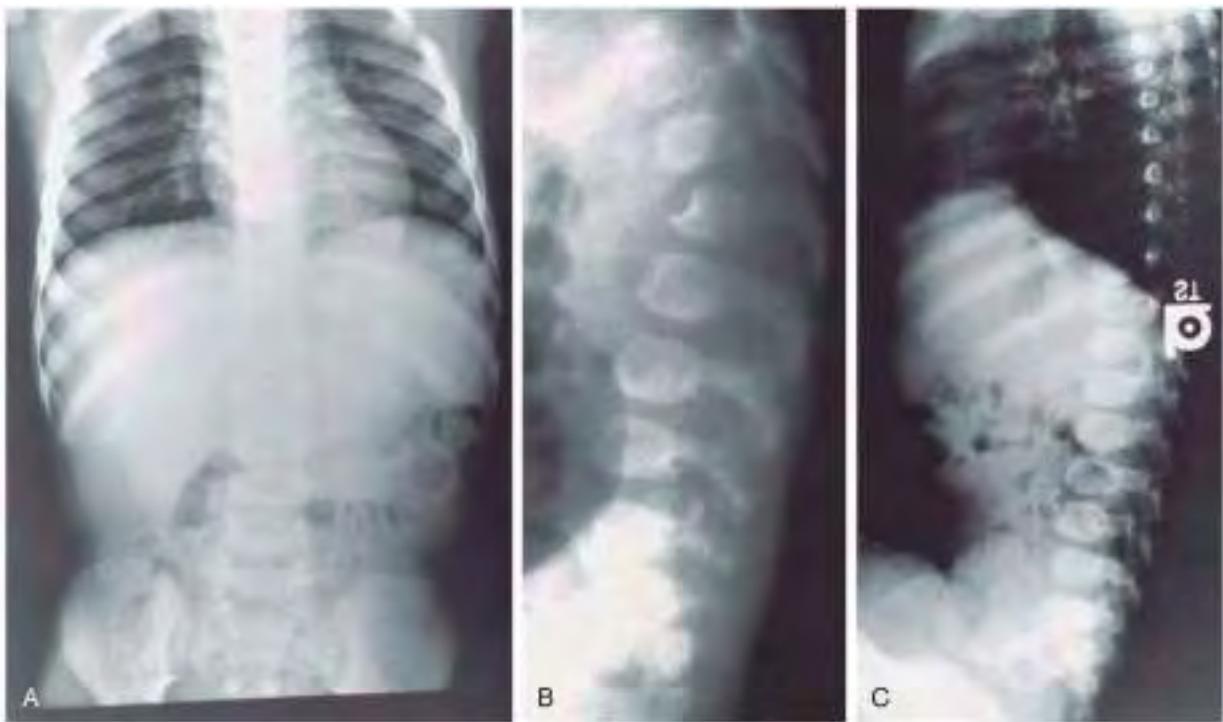


Fig. 107.3 Disostosis múltiple. **A**, Síndrome de Sanfilippo, paciente de 4 años: las costillas están ensanchadas. **B**, Síndrome de Sanfilippo, paciente de 4 años: cuerpos vertebrales de configuración ovoide, inmadura. **C**, Síndrome de Hurler, paciente de 18 meses: hipoplasia anterosuperior de la primera vértebra lumbar (L1) que confiere un aspecto en anzuelo.



Fig. 107.4 Disostosis múltiple. **A**, Mucopolisacaridosis I-H, paciente de 10 años. Las porciones inferiores de los huesos ilíacos son hipoplásicas, lo que da lugar a rotación ilíaca y aplanamiento de la fosa acetabular. Los cuellos femorales se encuentran en posición de valgo. **B**, MPS I-H, paciente de 4 años. Los metacarpianos y las falanges son anormalmente cortos, anchos y deformados, con afilamiento proximal de los metacarpianos y falanges en forma de bala. La trabeculación ósea es tosca y las corticales se encuentran adelgazadas. **C**, MPS I-S, paciente de 13 años. Los huesos del carpo son pequeños y dan lugar a una configuración de los dedos en V. Los huesos tubulares cortos se encuentran bien formados. La flexión de las falanges media y distal II-V se debe a contracturas articulares.

y sus córneas suelen ser transparentes. Pueden diagnosticarse casualmente si en un frotis sanguíneo se observan inclusiones granulocíticas toscas.

Mucopolisacaridosis IX

La MPS-IX se debe a una mutación del gen *HYAL1*, localizado en el cromosoma 3p21.2-21.2, que codifica una de las 3 hialuronidasas. Los hallazgos clínicos en la única paciente conocida, una niña de 14 años, consistieron en nódulos periartriculares de tejido blando bilaterales, almacenamiento lisosómico de GAG en los histiocitos, signos de dismorfia craneofacial leve, talla baja, movimiento articular normal e inteligencia normal. Las únicas alteraciones radiográficas fueron la presencia de pequeñas erosiones en ambos acetábulos.

Síndrome de mucopolisacaridosis plus

En 13 niños del noreste de Siberia y en 2 niños turcos se observaron rasgos faciales toscos, organomegalia, disostosis múltiple, déficit cognitivo, aumento de mucopolisacarduria y una acumulación intracelular masiva de heparán sulfato. Otros hallazgos fueron atrofia óptica, calcificaciones intracerebrales, pancitopenia e insuficiencia renal. La mayoría falleció en los dos primeros años de vida por insuficiencia cardiorrespiratoria.

Las actividades de las enzimas lisosómicas fueron normales en los niños con MPS más síndrome. Este trastorno multisistémico autosómico recesivo se debe a mutaciones homocigotas del *VPS33A* que codifica a una proteína implicada en los procesos de fusión lisosomal.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sospecha clínica de una MPS justifica un estudio radiológico. Las radiografías de tórax, columna vertebral, pelvis y manos pueden detectar signos de disostosis múltiple. La siguiente prueba diagnóstica es el estudio de la excreción urinaria de GAG. Las tiras reactivas semicuantitativas para la detección de un aumento de la excreción urinaria de GAG son rápidas y baratas, y son útiles para una evaluación inicial, pero están sujetas a resultados tanto falsos positivos como falsos negativos. El análisis cuantitativo de un solo GAG y/o de oligosacáridos mediante pruebas de detección con espectrometría de masas revela perfiles específicos de cada tipo en orina, suero, plasma y gotas de sangre seca.

En cualquier paciente con sospecha de una MPS debida a síntomas clínicos, resultados radiológicos y pruebas de detección de GAG en la orina, se debe confirmar el diagnóstico definitivo mediante un **análisis enzimático**. El suero, los leucocitos y los cultivos de fibroblastos se usan como fuente de tejidos para medir las enzimas lisosómicas (v. tabla 107.2).

El análisis molecular suele realizarse mediante los paneles genéticos apropiados. En muchas ocasiones, el tipo y la localización de la mutación están relacionadas con la evolución futura de la enfermedad y de este modo, tienen valor predictivo. La mutación específica también es necesaria si se considera un **diagnóstico prenatal** en células fetales para embarazos posteriores. La identificación de los portadores en el síndrome de Hunter, una enfermedad ligada al cromosoma X, requiere el análisis del gen *IDS* una vez que se conozca la mutación específica o la disposición cromosómica en la familia que se está estudiando. El análisis molecular prenatal se debe ofrecer a toda mujer portadora en la que se haya demostrado la presencia del gen *IDS* y que esté embarazada de un feto de sexo masculino. El riesgo de que se encuentre afectado es del 50%. Si el feto fuese de sexo femenino, su riesgo sería muy pequeño, pero no cero, como resultado de la inactivación sesgada del cromosoma X materno.

Existe un **cribado neonatal** para mucopolisacardiosis en gotas de sangre seca que es esencial para su detección precoz y su intervención terapéutica.

Las **mucolipidosis** y las **oligosacáridosis** se manifiestan con las mismas características clínicas y radiográficas que las mucopolisacardiosis. En estas enfermedades, la excreción urinaria de GAG no se encuentra elevada. Los rasgos faciales tipo Hurler, las contracturas articulares, la disostosis múltiple y el aumento de la excreción urinaria de GAG diferencian las mucopolisacardiosis de los trastornos congénitos de la glucosilación y de otras enfermedades neurodegenerativas o que cursen con enanismo.

TRATAMIENTO

El **trasplante de células madre hematopoyéticas** ha logrado una mejoría clínica significativa de la enfermedad somática en los pacientes con MPS I, II y VI (tabla 107.4). Entre sus efectos clínicos se encuentran el aumento de la supervivencia con resolución o mejoría del retraso del crecimiento, la hepatosplenomegalia, la rigidez articular, el aspecto de la cara, los cambios cutáneos, la apnea obstructiva del sueño, la cardiopatía, la hidrocefalia comunicante y la hipoacusia. La actividad enzimática en el suero y la excreción urinaria de GAG se normalizan. Esto es cierto para la MPS I-H, II y III. Los pacientes con MPS-I trasplantados antes de los 9 meses de vida pueden mostrar un desarrollo cognitivo normal. El trasplante antes de los 24 meses y con un índice de desarrollo mental basal superior a 70 presentan un mejor pronóstico a largo plazo. El trasplante no mejora significativamente los resultados neuropsicológicos de los pacientes con MPS y deterioro cognitivo en el momento del trasplante. El trasplante temprano en los niños con MPS-II puede acompañarse del mismo efecto. El trasplante en la MPS-VI estabiliza o mejora las manifestaciones cardíacas, la postura y la movilidad articular. El trasplante de células madre no corrige las alteraciones oculares y esqueléticas.

La **terapia de sustitución enzimática** (TSE) con α -L-iduronidasa recombinante es un método aprobado para el tratamiento de los pacientes con MPS-I (tabla 107.4). Reduce la organomegalia, mejora el ritmo de crecimiento y la motilidad articular, y disminuye el número de episodios de apnea del sueño y la excreción urinaria de GAG. La enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no evita el deterioro de la función neurocognitiva. Por tanto, la TSE es adecuada para pacientes con afectación leve del SNC o para estabilizar las manifestaciones extraneurales en pacientes jóvenes antes del trasplante de células madre. La iduronato-2-sulfatasa recombinante es el tratamiento de elección para la MPS-II para mejorar las manifestaciones no nerviosas. La TSE con *GALNS* humano recombinante mejora la resistencia física, la función respiratoria y la actividad de la vida diaria de los pacientes con MPS-IV. Los mismos efectos se consiguen con la *N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa* recombinante en pacientes con MPS-VI.

La **terapia sintomática** se centra en las complicaciones respiratorias y cardiovasculares, la hipoacusia, el síndrome del túnel carpiano, la compresión medular, la hidrocefalia y otros problemas (tabla 107.5). La afectación multisistémica y la naturaleza progresiva de los síndromes de MPS suele obligar a una asistencia compleja en centros médicos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 107.4 Tratamientos dirigidos a las causas inmediatas de las mucopolisacardiosis

| TIPO DE MPS | TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS | TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA | COMENTARIOS |
|-------------|---|-----------------------------------|---|
| I | Sí | Laronidasa | |
| II | Sí | Idursulfasa | La trayectoria del desarrollo depende del momento del trasplante. Efecto escaso sobre las manifestaciones del tejido conectivo. Sustitución enzimática inmediatamente después del diagnóstico |
| III | No | No | Aplicación intratecal experimental de heparina-N-sulfatasa recombinante en la MPS-IIIS; reducción de sustratos por flavonoides |
| IV | Sí | Elosulfasa | Mejoría de las actividades diarias. Sin efecto sobre el crecimiento o la displasia esquelética |
| VI | Sí | Galsulfasa | Mejoría de las actividades diarias. Mejoría del crecimiento. Sin efecto sobre la displasia esquelética |
| VII | Sí | rhGUS | Estudio en fase 3 de Ultragenyx, 2016. Experiencia limitada por lo inusual del cuadro |

Tabla 107.5 Tratamiento sintomático de las mucopolisacardiosis

| PROBLEMA | PREDOMINANTEMENTE EN | TRATAMIENTO |
|--------------------------------------|----------------------|--|
| NEUROLÓGICO | | |
| Hidrocefalia | MPS I, II, VI, VII | Exploración del fondo de ojo, TC |
| Cefaleas crónicas | Todas | Derivación ventriculoperitoneal |
| Alteraciones de conducta | MPS-III | Tratamiento farmacológico conductual, en ocasiones TC, derivación ventriculoperitoneal |
| Alteraciones del ciclo sueño/vigilia | MPS-III | Melatonina |
| Crisis epilépticas | MPS I, II, III | Electroencefalograma, anticonvulsivantes |
| Inestabilidad atladiooxoidea | MPS-IV | EEG, antiepilepticos |
| Compresión de la médula espinal | Todas | Laminectomía, escisión dural |

Tabla 107.5 Tratamiento sintomático de las mucopolisacaridosis (cont.)

| PROBLEMA | PREDOMINANTEMENTE EN | TRATAMIENTO |
|--|----------------------|---|
| OFTALMOLÓGICO | | |
| Opacidad corneal | MPS I, VI, VII | Trasplante corneal |
| Glaucoma | MPS I, VI, VII | Medicación, cirugía |
| Degeneración retiniana | MPS I, II | Luz nocturna |
| OÍDO, VÍAS RESPIRATORIAS | | |
| Otitis media recurrente | MPS I, II, VI, VII | Tubos de ventilación |
| Alteraciones de la audición | Todas menos MPS-IV | Audiometría, ayudas auditivas |
| Obstrucción | Todas menos MPS-III | Adenoidectomía, amigdalectomía, tratamiento broncodilatador, CPAP, escisión con láser de las lesiones traqueales, traqueostomía |
| CARDIACO | | |
| Valvulopatía cardíaca | MPS I, II, VI, VII | Profilaxis de endocarditis, recambio valvular |
| Insuficiencia coronaria | MPS I, II, VI, VII | Tratamiento médico |
| Arritmias | MPS I, II, VI, VII | Fármacos antiarrítmicos, marcapasos |
| ORAL, GASTROINTESTINAL | | |
| Hipertrofia gingival, alteraciones dentarias | MPS I, II, VI, VII | Cuidado dental |
| Diarrea crónica | MPS-II | Modificación de la dieta, loperamida |
| MUSCULOESQUELÉTICO | | |
| Rigididad articular | Todas menos MPS-IV | Fisioterapia |
| Debilidad | Todas | Fisioterapia, silla de ruedas |
| Falta de alineación grosera de huesos largos | Todas | Osteotomías correctoras |
| Síndrome del túnel carpiano | MPS I, II, VI, VII | Electromiografía, descompresión quirúrgica |
| ANESTESIA | Todas menos MPS-III | Evitar la luxación atlantoaxial, emplear videointubación laringoscópica angulada y tubos endotracheales pequeños |

EEG, electroencefalograma; CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Capítulo 108

Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

James C. Harris

Los trastornos hereditarios del metabolismo de purinas y pirimidinas engloban un amplio espectro de enfermedades con diferentes manifestaciones, entre las que figuran hiperuricemia, insuficiencia renal aguda, litiasis renal, gota, déficit neurológico inexplicable (crisis epilépticas, debilidad muscular, movimientos coreoatetoides y distónicos), discapacidad intelectual y del desarrollo, disostosis acrofacial, autolesiones compulsivas y agresión, comportamiento de tipo autista, anemia inexplicable, retraso del crecimiento, predisposición a infecciones recurrentes (inmunodeficiencia) y sordera. Cuando se diagnostique alguna de estas enfermedades, todos los miembros de la familia deben someterse a pruebas de cribado.

Las purinas y las pirimidinas forman la base de los *nucleótidos* y los *ácidos nucleicos* (ADN y ARN), por lo que participan en todos los procesos biológicos. Los nucleótidos metabólicamente activos están formados por bases purínicas que contienen nitrógeno heterocíclico (guanina y adenina) y pirimidínicas (citosina, uridina y timina): todas las células requieren un aporte equilibrado de purinas para su crecimiento y supervivencia. Las purinas constituyen la principal fuente de energía celular a través de la adenosina trifosfato (ATP) y las coenzimas básicas (nicotina adenina dinucleótido y su forma reducida) para la regulación metabólica y desempeñan un papel destacado en la transducción de señales (guanosina trifosfato [GTP], adenosina monofosfato cíclico, guanosina monofosfato cíclico). En la figura 108.1 se muestran los pasos iniciales de la biosíntesis del anillo de las purinas. Estas se forman principalmente a partir de fuentes endógenas y, en condiciones

normales, las purinas de la dieta suelen desempeñar una función pequeña. El producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos es el ácido úrico (2,6,8-trioxipurina).

El *ácido úrico* no es un marcador específico de enfermedad, por lo que se debe determinar la causa de su elevación. La concentración sérica de ácido úrico en cualquier momento depende de la reserva de nucleótidos purínicos, que procede de la síntesis *de novo* de purinas, el catabolismo de los ácidos nucleicos tisulares y el aumento del recambio de las purinas preformadas. El ácido úrico es poco soluble y se debe excretar continuamente para evitar su acumulación tóxica en el organismo. El ácido úrico sérico de base se establece mediante el equilibrio de la actividad entre los transportadores secretores y de absorción de urato tanto en el riñón como en el intestino. La secreción y la absorción de urato están mediadas por grupos de transportadores diferentes y opuestos. La mayoría de los genes implicados en la variación de los valores sanguíneos de ácido úrico codifican a transportadores de urato o a proteínas reguladoras asociadas.

Así pues, la fracción de ácido úrico excretada por el riñón es el resultado de una interrelación compleja entre la secreción y la reabsorción por parte de transportadores específicos e inespecíficos del ácido úrico en el túbulos proximal, y esto determina la concentración de ácido úrico en el plasma. Como la excreción tubular renal es mayor en los niños que en los adultos, la concentración sérica de ácido úrico es menos fiable como indicador de su síntesis en los niños que en los adultos y, por lo tanto, puede ser necesario medir la concentración en orina para determinar una producción excesiva en ellos. El aclaramiento de una pequeña porción de ácido úrico se realiza por el aparato gastrointestinal (GI) (secreción biliar e intestinal). Debido a su escasa solubilidad en condiciones normales, el ácido úrico se halla cerca de los límites máximos tolerables y las pequeñas alteraciones en su producción o solubilidad o los cambios en la secreción pueden dar lugar a hiperuricemia y a la precipitación de cristales de urato monosódico en las extremidades (p. ej., dedos de las manos o de los pies), lo que define la **gota clínica**. En la insuficiencia renal, la excreción de urato está aumentada en las nefronas residuales y aparato GI. Una mayor síntesis de ácido úrico se observa en procesos malignos, el síndrome de Reye, el síndrome de Down, la psoriasis, la anemia drepanocítica, la cardiopatía cianótica congénita, la reposición de enzima pancreática, las glucogenosis (tipos I, III, IV y V), la intolerancia hereditaria a la fructosa y el déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa.

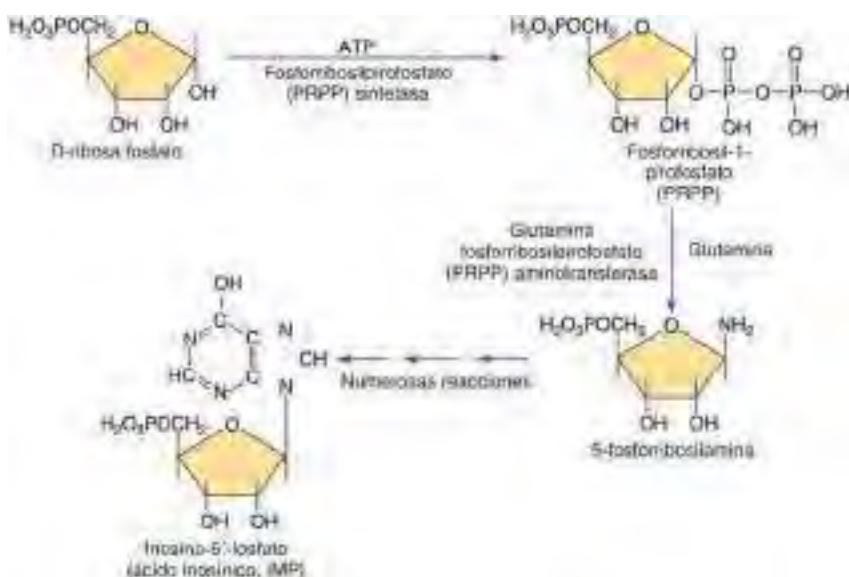


Fig. 108.1 Pasos iniciales en la biosíntesis del anillo de purina.

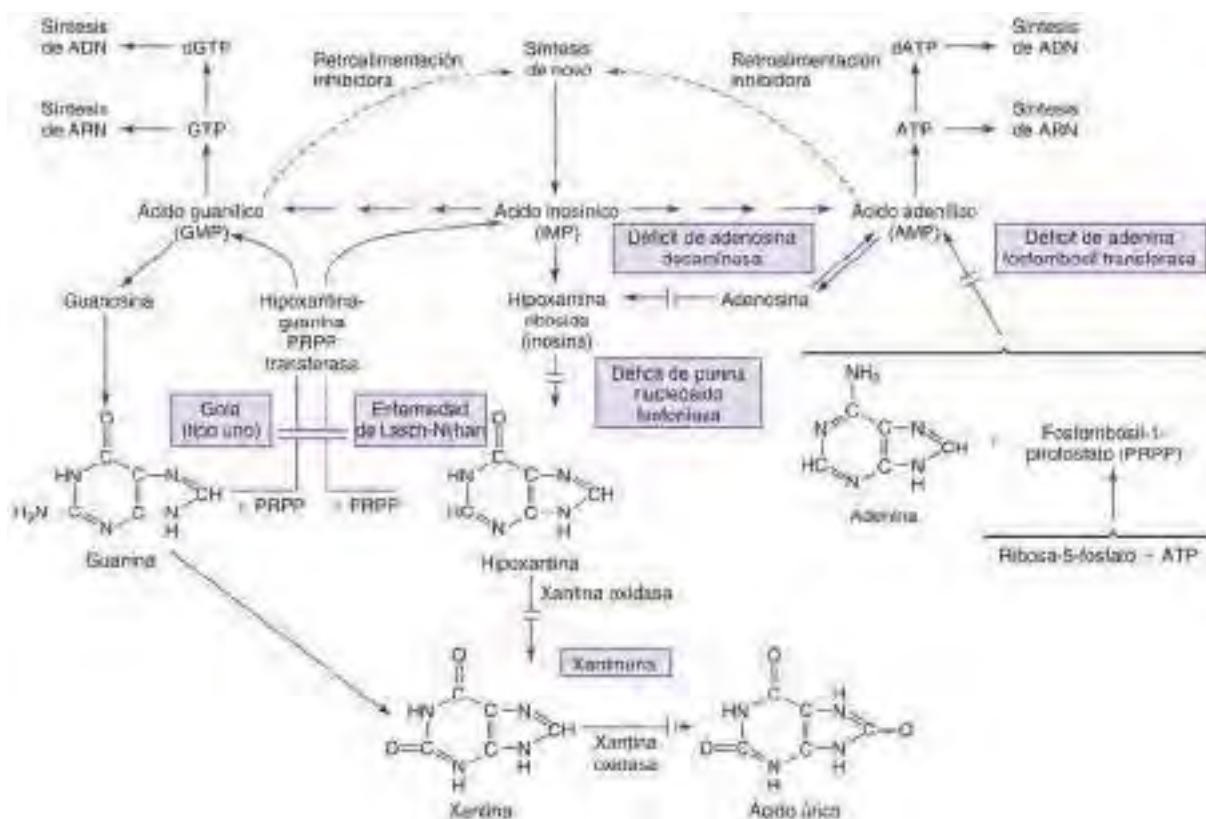


Fig. 108.2 Vías del metabolismo y la recuperación de purinas.

El metabolismo de las purinas y las pirimidinas se puede dividir en las vías biosintética, de recuperación y catabólica. La primera, o vía *de novo*, comprende una biosíntesis en múltiples pasos de estructuras de anillo fosforilado a partir de precursores como el CO₂, la glicina y la glutamina. Los nucleótidos purínicos y pirimidínicos son producidos a partir de ribosa-5-fosfato y carbamilo fosfato, respectivamente. La segunda, una vía de recuperación en un único paso, recupera bases purínicas y nucleótidos pirimidínicos procedentes de la ingestión o el catabolismo (figs. 108.2 y 108.3). En la síntesis *de novo*, los nucleótidos guanosina, adenosina, citidina, uridina y timidina se forman por la adición de ribosa-1-fosfato a las bases purínicas guanina

y adenina y las pirimidínicas citosina, uracilo y timina, respectivamente. La fosforilación de estos nucleótidos da lugar a nucleótidos monofosfato, difosfato y trifosfato, así como a desoxinucleótidos, que se utilizan para la formación de ADN. En condiciones normales, la vía metabólica de recuperación predomina sobre la de biosíntesis, ya que la recuperación de nucleótidos ahorra energía a las células. Solo una pequeña fracción de los nucleótidos reciclados por el organismo cada día es degradada y excretada. La síntesis de nucleótidos es más activa en los tejidos con una velocidad elevada de recambio celular, como el epitelio intestinal, la piel y la médula ósea. La tercera vía es el catabolismo. En el ser humano, el ácido úrico es el producto

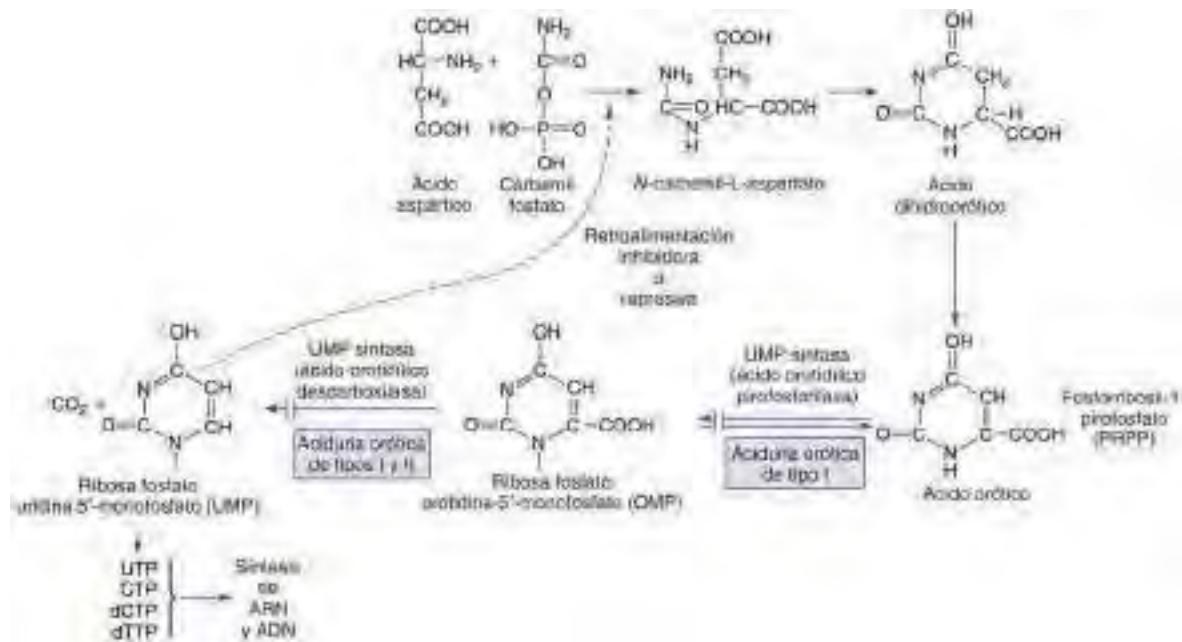


Fig. 108.3 Vías de biosíntesis de las pirimidinas.

final del catabolismo de las purinas, mientras que el de las pirimidinas origina productos intermedios del ciclo del ácido cítrico.

Los errores congénitos de la **síntesis de nucleótidos purínicos** comprenden un espectro de enfermedades de la fosforribosilpirofosfato sintetasa, entre las que se incluyen el déficit y la hiperactividad, el déficit de adenilosuccinato liasa y el déficit de 5-amino-4-imidazolcarboxamida (AICA) ribósido (AICA-ribosiduria). Las enfermedades por alteraciones del **catabolismo de purinas** comprenden el déficit de adenosina monofosfato (AMP) desaminasa muscular, el déficit de adenosina desaminasa, el déficit de purina nucleósido fosforilasa y el déficit de xantina oxidoreductasa. Los trastornos secundarios a anomalías en la vía de **recuperación de purinas** incluyen el déficit de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) y el déficit de adenina fosforribosiltransferasa (APRT).

La aciduria orótica hereditaria (déficit de uridina monofosfato sintetasa) es un error congénito de la **síntesis de pirimidina** que conduce a una excreción excesiva de ácido orótico en la orina. El déficit de dihidrorotato deshidrogenasa (síndrome de Miller), otro trastorno de la síntesis *de novo* de las pirimidinas, conduce paradójicamente a aciduria orótica. Otros trastornos de las pirimidinas dan lugar a anomalías del **catabolismo de pirimidina**, como el déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), el déficit de dihidropirimidinasa (DPH), el déficit de β-ureidopropionasa, el déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa y el déficit de timidina fosforilasa mitocondrial. El déficit de timidina cinasa 2 es un trastorno de la **vía de recuperación de pirimidina**.

GOTA

La gota se manifiesta con hiperuricemia, nefrolitiasis de ácido úrico y artritis inflamatoria aguda. La **artritis gótica** se debe al depósito de cristales de urato monosódico que causan inflamación en las articulaciones y los tejidos periartrulares. La presentación más frecuente es la afectación monoarticular, de forma característica en la articulación metatarsofalángica del dedo gordo del pie. Los depósitos de cristales de urato monosódico se denominan *topos* y pueden observarse en los puntos de inserción de los tendones en los codos, las rodillas y los pies o en el hélix del pabellón auricular. La **gota primaria** suele aparecer en varones de mediana edad y obedece principalmente a una disminución de la excreción renal de ácido úrico, a un consumo excesivo de purinas, alcohol o fructosa, o a una combinación de estos factores. La gota acompaña a cualquier enfermedad que cursa con una reducción del aclaramiento del ácido úrico: durante el tratamiento de procesos cancerosos o en casos de deshidratación, acidosis láctica, cetoacidosis, inanición, tratamiento diurético e insuficiencia renal. El exceso de purinas, el alcohol y la ingestión de fructosa aumentan la concentración de ácido úrico. En la mayoría de los casos se desconoce su etiología bioquímica y parece que se

basa en polimorfismos genéticos, sobre todo de los transportadores de ácido úrico. La hiperproducción de purinas es una causa rara de gota primaria y se asocia con varios trastornos genéticos que se exponen más adelante. La **gota secundaria** es el resultado de otra enfermedad en la que existe una rápida destrucción tisular o recambio celular que conduce a un aumento de la formación o una disminución de la excreción de ácido úrico, o bien se asocia al uso de algunas clases de fármacos; por ejemplo, los diuréticos causan una disminución del volumen plasmático y pueden precipitar un cuadro de gota.

La gota debida a la **hiperproducción endógena de purinas** se relaciona con enfermedades hereditarias de 3 enzimas diferentes que causan hiperuricemia. Abarcan al espectro del déficit de HPRT (que comprende desde el déficit grave o síndrome de Lesch-Nyhan hasta el déficit parcial de HPRT), dos formas de hiperactividad de PP-ribosa-P sintetasa y la glucogenosis de tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa). En los dos primeros trastornos, la base de la hiperuricemia es la hiperproducción de nucleótidos purínicos y ácido úrico, mientras que en el tercero es la síntesis excesiva de ácido úrico y la disminución de la excreción renal de urato. Las glucogenosis de los tipos III, V y VII se asocian a hiperuricemia inducida por el ejercicio debido a una utilización rápida del ATP y a la imposibilidad de regenerarlo de forma eficaz durante el ejercicio (v. cap. 105.1).

La **gota juvenil** se debe a la disminución de la excreción de purinas. La antigua terminología nefropatía hiperuricémica juvenil ha sido sustituida por el término más moderno (autosómico dominante) **enfermedad renal tubulointersticial (ERTI)**. El término **ERTI-ERAU** (*enfermedad renal asociada a la uromodulina*) se emplea para la nefropatía quística medular de tipo 2 y se localiza en el cromosoma 16p11.2. Se debe a mutaciones de la uromodulina. Otros genes clasificados como formas de nefropatía hiperuricémica juvenil familiar son los de la renina y el factor nuclear hepático-1β. A diferencia de los tres trastornos hereditarios del metabolismo de las purinas ligados al cromosoma X y de la glucogenosis de herencia autosómica recesiva, estas enfermedades se heredan con un patrón autosómico dominante. La nefropatía hiperuricémica juvenil familiar se asocia a una disminución de la fraccionada de ácido úrico. Aunque suele manifestarse normalmente entre la pubertad y la tercera década de la vida, se han notificado casos en la primera infancia. Se caracteriza por su inicio precoz, hiperuricemia, gota, nefropatía familiar y bajo aclaramiento de urato con respecto a la tasa de filtración glomerular. Afecta tanto a varones como a mujeres y se asocia a menudo a una disminución rápida de la función renal, que conduce a la muerte a menos que se diagnostique y se trate precozmente. Una vez identificada la nefropatía hiperuricémica juvenil familiar, es de suma importancia su detección antes de que aparezcan los síntomas para identificar a los familiares asintomáticos con hiperuricemia y empezar el tratamiento para prevenir la nefropatía cuando esté indicado.

Genética

La nefropatía hiperuricémica juvenil familiar-2 (HNFJ2; 613092) está causada por mutaciones en el gen de la renina (*REN*; 179820) localizado en el cromosoma 1q32. La HNFJ3 (614227) se localiza en el cromosoma 2p22.1-p21. La ERTI implica mutaciones del gen de la mucina (*MUC1*). La mutación de la uromodulina se sitúa en el cromosoma 16.

Tratamiento

El tratamiento de la hiperuricemia se realiza con allopurinol o febuxostat (inhibidores de la xantina oxidasa) para disminuir la formación de ácido úrico y probenecid para aumentar el aclaramiento de ácido úrico en los pacientes con función renal normal y aumento de la ingestión de líquidos para disminuir la concentración de ácido úrico. Se recomienda también una dieta con bajo contenido en purinas y una reducción del peso y el consumo de alcohol y fructosa (ya que la fructosa reduce el aclaramiento de uratos y acelera la degradación de ATP en ácido úrico).

ANOMALÍAS DE LA RECUPERACIÓN DE PURINAS

Déficit de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT)

La enfermedad de Lesch-Nyhan (ELN) es una enfermedad poco frecuente del metabolismo de las purinas ligada al cromosoma X que está causada por el déficit de HPRT. Normalmente, esta enzima está presente en todas las células del organismo, pero su concentración más elevada se halla en el cerebro, especialmente en los ganglios basales. La ELN se caracteriza por hiperuricemia, discapacidad intelectual, trastorno distónico del movimiento que puede acompañarse de coreoatetosis y espasticidad, habla disártica y automordeduras compulsivas, que comienzan generalmente con la erupción de los dientes.

El espectro de la gravedad de las presentaciones clínicas es variable. La mayoría de las personas con ELN clásica tienen concentraciones bajas o indetectables de la enzima HPRT. El déficit parcial de esta enzima (**síndrome de Kelley-Seegmiller**) con más de un 1,5-2% de enzima se asocia a hiperproducción de purinas y disfunción neurológica variable (déficit neurológico de HPRT). El déficit de HPRT con actividad >8% muestra una hiperproducción de purina (y ácido úrico) pero con un funcionamiento cerebral aparentemente normal (hiperuricemia relacionada con HPRT), aunque pueden aparecer déficits cognoscitivos. Se han notificado casos de déficits cognoscitivos cualitativamente similares en casos de ELN y otras variantes de la enfermedad. Estas variantes tienen valores intermedios entre los observados en los pacientes con ELN y los controles en casi todas las determinaciones neuropsicológicas realizadas.

Genética

El gen *HPRT* se ha localizado en el brazo largo del cromosoma X (q26-q27). Se conoce la secuencia de aminoácidos completa de HPRT y está codificada por el gen *HPRT1* (aproximadamente 44 kb, 9 exones). La enfermedad afecta a varones; la aparición en mujeres es muy poco frecuente y se atribuye a una desactivación no aleatoria del cromosoma X normal. La ausencia de actividad de la HPRT conduce a un fracaso de la recuperación de la hipoxantina, la cual se degrada a ácido úrico. La incapacidad para consumir fosforribosilfopofato en la reacción de recuperación da lugar a un aumento de este metabolito, la cual impulsa la síntesis de purina *de novo*, condicionando una hiperproducción de ácido úrico. La producción excesiva de ácido úrico se manifiesta en forma de gota, que precisa tratamiento farmacológico (allopurinol). El déficit enzimático produce una acumulación de hipoxantina en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero no de ácido úrico; el ácido úrico no se forma en el cerebro y no cruza la barrera hematoencefálica. La hiperuricemia o el exceso de hipoxantina no causan alteraciones del comportamiento, ya que los pacientes con déficit parcial de HPRT, las variantes con hiperuricemia, no se autolesionan y los lactantes con hiperuricemia aislada desde el nacimiento no presentan un comportamiento autolesivo.

Se calcula que la prevalencia de la enfermedad de Lesch-Nyhan clásica es de 1/100.000 a 1/380.000 habitantes en función del número de casos conocidos en EE.UU. No se conoce la incidencia de las otras variantes. Los pacientes con la forma clásica del síndrome no suelen sobrevivir más allá de la tercera década de vida por el compromiso renal o respiratorio. La duración media de la vida puede ser normal en caso de déficit parcial de HPRT sin afectación renal grave.

Anatomía patológica

En los estudios detallados mediante técnicas anatomicopatológicas y microscopia electrónica de las regiones cerebrales afectadas no se han documentado

anomalías cerebrales específicas. La RM pone de manifiesto una reducción de volumen de los ganglios basales. En 3 casos en los que se realizó la autopsia se detectaron anomalías en el metabolismo de los neurotransmisores. En los 3 casos, las concentraciones de HPRT eran muy bajas (<1% en tejido del núcleo estriado y 1-2% respecto a controles en el tálamo y la corteza cerebral). Existía una pérdida funcional del 65-90% de los terminales dopamínicos nigroestriados y mesolímbicos, aunque las células de la sustancia negra no mostraban una reducción de dopamina. Las principales regiones del cerebro afectadas son: núcleo caudado, putamen y núcleo *accumbens*. Se ha propuesto que los cambios neuroquímicos pueden acompañarse de alteraciones funcionales, debido posiblemente a una disminución de la arborización o ramificación de las dendritas más que a una pérdida de células. Una anomalía de los neurotransmisores se demuestra por las variaciones en ellos y sus metabolitos en el LCR y se confirma mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de la función dopamínica. Se han documentado reducciones *in vivo* del transportador presináptico de dopamina en el núcleo caudado y el putamen de 6 pacientes.

Se desconoce el mecanismo por el cual la HPRT produce síntomas neurológicos y conductuales. Sin embargo, el metabolismo tanto de la hipoxantina como de la guanina está afectado y la adenosina y la GTP ejercen efectos importantes en los tejidos nerviosos. La relación funcional entre los nucleótidos purínicos y el sistema dopamínico se establece por medio de la recuperación de guanina por la HPRT para formar GTP; esto es fundamental para la actividad de la GTP ciclohidrolasa, el primer paso en la síntesis de pterinas y dopamina. En un estudio controlado que buscaba correlaciones entre la HPRT y la GPRT y la conducta, la GPRT mostraba una correlación mucho mayor que la HPRT en 13 de 14 parámetros del fenotipo clínico; entre ellas estaban la gravedad de la distonía, el deterioro cognitivo y anomalías de conducta. Estos hallazgos sugieren que la pérdida del reciclado de la guanina podría estar íntimamente relacionado con el fenotipo ELN/VLN que la pérdida del reciclado de la hipoxantina. Además, los pacientes con déficit hereditario de GTP ciclohidrolasa presentan características clínicas comunes con la ELN.

La reducción de dopamina en el cerebro se ha puesto de manifiesto en cepas de ratones mutantes con déficit de HPRT. La unión de la dopamina a su receptor causa activación (receptor D₁) o inhibición (receptor D₂) de la adenilciclasa. Ambos efectos sobre los receptores están mediados por las proteínas G (proteínas que fijan GTP) dependientes de la guanina difosfato en el intercambio guanina difosfato/GTP para la activación celular. Los sistemas de la dopamina y la adenosina también están relacionados a través del papel de la adenosina como factor neuroprotector en la prevención de la neurotoxicidad. La adenosina deriva del AMP, que depende de la recuperación de hipoxantina en el cerebro por la HPRT. Los agonistas de la adenosina simulan las acciones bioquímicas y conductuales de los antagonistas de la dopamina, mientras que los antagonistas del receptor de adenosina actúan como agonistas funcionales de la dopamina. Por tanto, se puede considerar que la ELN se origina en último término por la depleción de nucleótidos específicamente en el cerebro, que depende de la vía de recuperación de HPRT, y da lugar a depleción de dopamina y adenosina.

Manifestaciones clínicas

En el momento del nacimiento, los lactantes con ELN no tienen una disfunción neurológica evidente. Al cabo de varios meses, el retraso del desarrollo y los signos neurológicos se hacen manifiestos. Antes de los 4 meses de edad se aprecia hipotonía, vómitos recurrentes y dificultad con las secreciones. Hacia los 8-12 meses aparecen signos extrapiramidales, principalmente movimientos distónicos. En algunos pacientes, la espasticidad puede resultar evidente en este momento; en otros se manifiesta más adelante.

Generalmente, la función cognoscitiva suele presentar valores comprendidos en el intervalo leve a moderado de discapacidad intelectual, aunque algunos casos se encuentran en el límite bajo normal. La inteligencia global puede estar infraestimada debido a que los valores de las pruebas están influidos por la dificultad para realizarlas por las alteraciones del movimiento y el habla disártica.

La edad de inicio de la autolesión oscila entre el primer año de vida y, en ocasiones, la adolescencia. Esta autolesión ocurre, aunque todas las funciones sensoriales, incluido el dolor, están intactas. Generalmente, el **comportamiento autolesivo** (CAL) comienza con el hecho de morderse a uno mismo, aunque con el tiempo surgen otros patrones de CAL. De forma característica, los dedos, la boca y la mucosa bucal están mutilados. Las mordeduras son intensas, causan lesiones tisulares y pueden provocar la amputación de los dedos y la pérdida importante de tejido alrededor de los labios. En ocasiones se debe realizar una extracción de los dientes primarios. El patrón de mordeduras puede ser asimétrico, con una lesión

más importante en la región izquierda o derecha del organismo. El tipo de comportamiento es diferente del observado en otras discapacidades intelectuales con autolesión. Pegarse y golpearse la cabeza son las manifestaciones iniciales más frecuentes en otros síndromes. La intensidad del CAL suele requerir la sujeción del paciente. Cuando se retiran las sujetaciones, las personas con ELN pueden parecer aterrorizadas y suelen meterse el dedo en la boca. El paciente puede solicitar que se le apliquen las sujetaciones para evitar los movimientos del codo; cuando se colocan o reemplazan las sujetaciones, el paciente parece relajado y jovial. El habla disártrica causa problemas de comunicación interpersonal; sin embargo, los niños con mayor funcionalidad se pueden expresar por sí solos y participan en el tratamiento verbal.

La autolesión se presenta como un comportamiento compulsivo que el niño intenta controlar, pero que a menudo no puede resistir. Los niños más mayores pueden solicitar la ayuda de otras personas y avisarlas cuando se encuentran suficientemente bien para que les retiren las sujetaciones. En algunos casos, este comportamiento sigue de autolesiones deliberadas. Las personas con ELN también pueden mostrar un comportamiento agresivo compulsivo y lesionar a otras personas mediante pellizcos, agarres o golpes o mediante formas verbales de agresión. Después de esto, el paciente se disculpa explicando que este comportamiento está fuera de su control. Otras alteraciones del comportamiento consisten en golpearse la cabeza o las extremidades, meterse los dedos en los ojos y vómitos psicogénos.

Diagnóstico

La presencia de **distornia** junto con autolesión de la boca y los dedos indica una ELN. En los casos de déficit parcial de HPRT, el diagnóstico se fundamenta en una hiperuricemia aislada o en hiperuricemia y alteración distónica del movimiento. Las concentraciones séricas de ácido úrico que sobrepasan los valores de 4-5 mg/dl y un cociente de ácido úrico:creatinina en orina de 3:4 o mayor son muy sugestivos de déficit de HPRT, especialmente cuando se asocian a síntomas neurológicos. El diagnóstico definitivo requiere la realización de un análisis de la enzima HPRT en lisados de hematíes. Los pacientes con la variante clásica de la ELN tienen aproximadamente un 0% de actividad enzimática, mientras que los casos con las formas parciales muestran una actividad de entre el 1,5 y el 60%. El análisis de HPRT en fibroblastos cutáneos intactos ofrece una buena correlación entre la actividad enzimática y la gravedad de la enfermedad. Las técnicas moleculares se usan para secuenciar el gen e identificar a los portadores.

El diagnóstico diferencial engloba otras causas de hipotonía y distonía infantil. En un primer momento, los niños con ELN suelen ser diagnosticados erróneamente de una parálisis cerebral atetoides. Cuando se sospecha una parálisis cerebral en un niño con una evolución prenatal, perinatal y posnatal normal, se debe tener en cuenta la posibilidad de la ELN. El déficit parcial de HPRT se asocia a insuficiencia renal aguda en la infancia, por lo que el conocimiento de la posibilidad de este déficit parcial es de vital importancia. La prueba más sencilla para excluir la ELN o el déficit parcial es la determinación del cociente ácido úrico:creatinina en orina.

La comprensión de la alteración molecular ha conducido a un tratamiento farmacológico eficaz para la acumulación del ácido úrico y los tofos artríticos, la litiasis renal y la neuropatía. Sin embargo, la reducción del ácido úrico no influye por sí sola en los aspectos neurológicos y del comportamiento de la ELN. A pesar de recibir tratamiento para el aumento del ácido úrico desde el nacimiento, el comportamiento y los síntomas neurológicos no se modifican. La insuficiencia renal y la autolesión son las complicaciones más importantes de la ELN.

Tratamiento

El tratamiento médico de la ELN se centra en la prevención de la insuficiencia renal mediante farmacoterapia de la hiperuricemia con aumento de la ingesta de líquidos, alcalinización y alopurinol (o más a menudo, febuxostat). Se debe mantener una dieta baja en purinas y fructosa.

El tratamiento con **allopurinol** debe ser controlado porque la excreción urinaria de oxipurinas, como en todos los trastornos con hiperproducción, es sensible al alopurinol, lo que produce un aumento de la concentración urinaria de xantina, que es extremadamente insoluble. La automutilación puede reducirse a través de terapias del comportamiento y el uso de sujeción y/o la extracción de los dientes. El uso de fármacos para reducir la ansiedad y la espasticidad presenta resultados variables. El tratamiento farmacológico es sintomático y se centra en el control de la ansiedad, la estabilización del estado de ánimo y la reducción del comportamiento autolesivo. Aunque no existe un tratamiento farmacológico estandarizado, el diazepam puede ser útil para los síntomas de ansiedad, la risperidona para la conducta agresiva y la carbamazepina o la gabapentina para la estabilización del estado

de ánimo. Cada una de estas medicaciones disminuye el CAL al ayudar a reducir la ansiedad y estabilizar el estado de ánimo. Se ha descrito que la S-adenosilmetionina (**SAMe**), que se cree que actúa contrarrestando la depleción de nucleótidos en el cerebro, reduce específicamente los episodios de autolesiones en algunos casos. Los estudios en animales han sugerido que los antagonistas del receptor de la D₁-dopamina, como el ecopipam, pueden suprimir la CAL. A pesar de la limitación de los datos, parece que el fármaco reduce la CAL en la mayoría de los pacientes, lo cual sugiere la necesidad de más estudios para establecer un régimen de dosificación adecuado y evaluar la toxicidad.

Varios pacientes han recibido un **traspante de médula ósea** (TMO) basándose en la hipótesis de que la lesión del sistema nervioso central (SNC) obedece a una toxina circulante. En la actualidad no existen pruebas de que el TMO sea un tratamiento beneficioso; sigue siendo un tratamiento experimental y potencialmente peligroso. Dos pacientes recibieron exanguinotransfusiones parciales cada dos meses durante 3-4 años. La actividad de la HPRT eritrocitaria fue un 10-70% de la normal durante este periodo, pero no se observó una reducción de los síntomas neurológicos o conductuales. Se ha descrito el nacimiento de un varón normal tras un diagnóstico genético preimplantación satisfactorio y una fecundación *in vitro* para evitar la ELN.

En los programas terapéuticos se debe tratar tanto la motivación para la autolesión como sus bases biológicas. Sin embargo, las técnicas conductistas por sí solas, usando métodos de condicionamiento operante, no han demostrado ser adecuadas como tratamiento general. Aunque las **técnicas conductistas** han tenido algunos éxitos en la reducción de la autolesión, la dificultad de su generalización fuera de los límites experimentales limita esta estrategia y los pacientes pueden volver a su CAL previo en condiciones de estrés. Los métodos conductistas también se pueden centrar en la reducción del CAL mediante el tratamiento de la ansiedad fóbica asociada al hecho de estar sin sujetaciones. Las técnicas más comunes son la desensibilización sistemática, la extinción y el reforzamiento diferencial de otros comportamientos (competitivos). Se ha recomendado tratar el estrés para ayudar a los pacientes a desarrollar mecanismos de afrontamiento más eficaces. Los pacientes con ELN no responden a electroshock ni a técnicas conductistas aversivas similares. Cuando se usan estos métodos aversivos se puede observar un aumento del comportamiento autolesivo.

La **sujeción** (día y noche) y las técnicas dentales son métodos empleados con frecuencia para prevenir la autolesión. El tiempo durante el que se aplica la sujeción se relaciona con la edad de inicio del comportamiento autolesivo. Los niños con ELN pueden participar en la toma de decisiones con respecto al uso y el tipo de sujetaciones. El tiempo de aplicación de las sujetaciones puede disminuirse con programas sistemáticos de tratamiento del comportamiento. A muchos pacientes se les extraen los dientes para evitar la autolesión. Otros usan protectores bucales diseñados por un dentista. La mayoría de los padres señalan que la reducción del estrés y el conocimiento de las necesidades del paciente son los factores más eficaces para disminuir el CAL. Las técnicas conductistas positivas de refuerzo del comportamiento apropiado son consideradas eficaces por casi la mitad de las familias.

La **estimulación cerebral profunda** del globo pálido interno anteroventral es una técnica que ha tratado con éxito la conducta autolesiva y ha conseguido mejorar la distonía en varios casos.

Déficit de adenina fosforribosiltransferasa (dihidroxiaadeninuria)

La APRT, una enzima que participa en la recuperación de purinas, cataliza la síntesis de AMP a partir de adenina y 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PP-ribosa-P). La ausencia de esta enzima se traduce en la acumulación celular de adenina y en su oxidación como sustrato alternativo por medio de la xantina deshidrogenasa para formar **2,8-dihidroxiaadenina**, que es extremadamente insoluble. El déficit de APRT está presente desde el nacimiento y se hace patente a partir de los 5 meses o de forma tardía hasta en la séptima década de la vida.

Genética

La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y presenta una notable heterogeneidad clínica. El gen APRT está localizado en el cromosoma 16q (16q24.3) y abarca 2,8 kb de ADN genómico.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas comprenden la formación de cálculos renales con cristaluria, infecciones urinarias, hematuria, cólicos renales, disuria e insuficiencia renal aguda. La presencia de manchas marrones en los pañales de los lactantes o de cristales de color marrón amarillento en la orina sugiere el diagnóstico. La 2,8-dihidroxiaadenina es eliminada de manera eficaz por los

riñones, por lo que no se acumula en el plasma, pero precipita con rapidez en la luz renal.

Pruebas analíticas

Las concentraciones urinarias de adenina, 8-hidroxadenina y 2,8-hidroxadenina están elevadas, mientras que el ácido úrico plasmático es normal. El déficit puede ser completo (**tipo I**) o parcial (**tipo II**); este último se ha descrito en Japón. El diagnóstico se basa en la concentración de enzima residual en lisados eritrocíticos. Los cálculos renales, compuestos de 2,8-dihidroxadenina, son radiotransparentes, blandos y se aplastan fácilmente. Estos cálculos no son distinguibles de los de ácido úrico mediante las pruebas rutinarias, por lo que es precisa la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), la luz ultravioleta (UV), la luz infrarroja, la espectrometría de masas, la cristalográfica de rayos X o la electroforesis capilar para su diagnóstico, en especial para distinguirlos de los cálculos del déficit de HPRT.

Tratamiento

El tratamiento consiste en ingestión elevada de líquidos, restricción de las purinas en la dieta y allopurinol, que inhibe la conversión de adenina en sus metabolitos y previene la formación de más cálculos. Se debe evitar la alcalinización de la orina porque, a diferencia de lo que sucede con el ácido úrico, la solubilidad de la 2,8-hidroxadenina no aumenta hasta que el pH es de 9. La **litotricia con ondas de choque** puede ser eficaz. El pronóstico depende de la función renal en el momento del diagnóstico. El tratamiento precoz es crítico para la prevención de los cálculos, ya que la insuficiencia renal grave acompaña a su reconocimiento tardío.

TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS DE LOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

Hiperactividad y déficit de la fosforribosilpirofósфato sintetasa

El fosforribosilpirofósфato (PRPP) es un sustrato que interviene esencialmente en la síntesis de todos los nucleótidos y es importante en la regulación de la síntesis *de novo* de los nucleótidos purínicos y pirimidínicos. La enzima sintetasa (PRPS) produce PRPP a partir de ribosa-5-fosfato y ATP (figs. 108.1 y 108.2). El PRPP es el primer producto intermedio de la síntesis *de novo* de los nucleótidos purínicos que conduce a la formación de inosina monofosfato y posteriormente de ATP y GTP.

Los trastornos genéticos de esta enzima afectan únicamente a la isoforma PRPS-1; no se han descrito mutaciones de la isoforma PRPS-2. Todos los trastornos de la PRPS-1 están ligados al cromosoma X y se dividen en defectos por «hiperactividad», que se presentan con 2 fenotipos (inicio infantil o juvenil temprano y una forma más leve con inicio juvenil tardío o al inicio de la vida adulta), y defectos por «déficit», un espectro de enfermedades que se diferencian clínicamente en función de su gravedad: síndrome de Arts, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X-5 y la sordera ligada al cromosoma X-2.

La hiperactividad de la enzima causa un aumento de la formación de PRPP en las células que se dividen. Dado que la PRPP aminotransferasa, la primera enzima de la síntesis *de novo* de purinas, no se satura fisiológicamente por el PRPP, aumenta la síntesis de los nucleótidos purínicos y, consecuentemente, la formación de ácido úrico. La hiperactividad de la PRPP sintetasa es uno de los pocos trastornos hereditarios en los que está aumentada la actividad enzimática. El defecto por hiperactividad de PRPS-1 de inicio en la lactancia o infantil temprano tiene consecuencias neurológicas graves acompañadas de hiperproducción de ácido úrico, mientras que los pacientes con la forma juvenil tardía o de aparición al inicio de la vida adulta no presentan clínica neurológica pero sí hiperproducción de ácido úrico.

El déficit de PRPS-1 produce una disminución de la síntesis de nucleótidos purínicos en los tejidos dependientes de la PRPS-1, como el cerebro, otros tejidos neurales y los pulmones.

Genética

Se han clonado y secuenciado tres ADN complementarios de PRPS diferentes. Dos formas, la PRPS-1 y la PRPS-2, están ligadas al cromosoma X, Xq22-q24 y Xp22.2-p22.3 (escapa a la inactivación del cromosoma X), respectivamente, y están expresadas ampliamente. El tercer locus se localiza en el cromosoma 7 humano y parece que solo se transcribe en los testículos. Por tanto, los defectos de la PRPS-1 se heredan ligados al cromosoma X y se presentan como cuadros de gravedad diferente. El trastorno por hiperactividad de **aparición tardía** se debe a una mayor transcripción del ARN mensajero normal, no habiéndose descubierto la causa de dicho aumento. El trastorno por hiperactividad de aparición temprana se debe a mutaciones que afectan a la regulación alostérica de la proteína que controla la inhibición por

retroalimentación por fosfato inorgánico y dinucleótidos. Al mismo tiempo, estas mutaciones desestabilizan la proteína, por lo que en las células que no se dividen o que lo hacen lentamente, como las neuronas y los hematíes, la enzima se vuelve inactiva. Por el contrario, los fenotipos con déficit de PRPS-1 se deben a mutaciones que afectan directamente a la función enzimática, generalmente en el sitio de fijación del sustrato. Aunque el defecto está ligado al cromosoma X, debe descartarse en un niño o en un adulto joven de cualquier sexo con hiperuricemia y/o hiperuricosuria y con actividad de HPRT normal en eritrocitos lisados.

Manifestaciones clínicas

Entre las manifestaciones clínicas en los varones homocigotos afectados con la forma de hiperactividad de inicio temprano se incluyen signos de hiperproducción de ácido úrico que son evidentes en la lactancia o la primera infancia, así como retraso del desarrollo psicomotor y sordera neurosensorial. Se ha descrito hipotonía, retraso de los principales acontecimientos del desarrollo motor, ataxia y comportamiento de tipo autista. Las mujeres portadoras heterocigotas también presentan gota y alteración de la audición. El tipo de inicio tardío se encuentra en varones que solo presentan hiperuricemia e hiperuricosuria, pero sin signos neurológicos. La forma más leve del déficit de PRPS-1 se manifiesta como hipoacusia poslingual progresiva en la **sordera ligada al cromosoma X-2** (DFN2). Las mutaciones más graves dan lugar al fenotipo de la enfermedad de **Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X-5**, que cursa con neuropatía periférica, problemas auditivos y atrofia óptica. Las mutaciones más graves de la PRPS-1 se observan en el **síndrome de Arts**, que también presenta neuropatía periférica y alteraciones del sistema inmunitario. Las mujeres no se encuentran afectadas, pero los varones homocigotos por lo general no han sobrevivido más allá de la primera década (fallecen típicamente por enfermedades pulmonares). El tratamiento con SAMe ha prolongado la supervivencia, aunque las patologías neurológicas, incluida la sordera, parecen no responder.

Aún se desconoce el mecanismo de los síntomas neurológicos, pero se cree que existe depleción de nucleótidos en los tejidos neurales, incluido el cerebro. Las alteraciones de la audición y la visión son típicas del déficit de PRPS-1, ya que la ausencia de esta enzima presumiblemente compromete estas funciones neurales tan dependientes de energía. El elevado nivel de transcripción de la PRPS-1 en los pulmones y la médula ósea también sugiere que su ausencia puede causar las infecciones pulmonares recurrentes que caracterizan el síndrome de Arts.

Pruebas analíticas

En la «hiperactividad» de la PRPS-1 (tanto en la presentación juvenil como en la de la edad adulta), la concentración sanguínea de ácido úrico puede estar muy elevada y la excreción de ácido úrico se encuentra aumentada. En el «déficit» de PRPS, la concentración de ácido úrico es normal y no se encuentra disminuida, probablemente porque la PRPS-2 proporciona la mayor actividad de síntesis de ácido úrico en el hígado y en otros órganos principales. El diagnóstico requiere medir la actividad de la PRPS-1 en hematíes y cultivos de fibroblastos. La forma con hiperactividad del adulto se debe diferenciar del déficit parcial de HPRT que afecta a la vía metabólica de recuperación, que también cursa con déficit neurológico leve o ausente acompañado de hiperuricemia.

Tratamiento

El tratamiento del déficit de PRPS, específicamente del síndrome de Arts, se ha realizado principalmente de modo experimental con SAMe, como suplemento dietético para corregir la depleción de purinas. Las purinas de la dieta generalmente no son absorbidas por el organismo, sino que son degradadas en ácido úrico en el intestino. Los suplementos con SAMe (comenzando con 20 mg/kg/día v.o.) han resultado eficaces para reducir de manera importante los episodios de hospitalización aguda de 2 hermanos con síndrome de Arts a lo largo de un período de 10 años. El tratamiento de la hiperactividad de la PRPS consiste en el control de la hiperuricemia con allopurinol, que inhibe la xantina oxidasa, la última enzima de la vía catabólica de las purinas. La síntesis de ácido úrico está reducida y se reemplaza por hipoxantina, que es más soluble, y xantina. La dosis inicial de allopurinol en niños es de 10-20 mg/kg/24 horas y se debe ajustar para mantener las concentraciones normales de ácido úrico en plasma. El riesgo de formación de cálculos de xantina es similar al descrito en la ELN. Es necesario administrar una dieta con bajo contenido en purinas (sin vísceras, judías secas ni sardinas), un aporte elevado de líquido y alcalinizar la orina para establecer un pH urinario de 6-6,5. Estas medidas controlan la hiperuricemia y la nefropatía por urato, pero no modifican los síntomas neurológicos. No existe tratamiento conocido para las complicaciones neurológicas.

Déficit de adenilsuccinasa liasa (succinilpurinuria)

El déficit de adenilsuccinasa liasa es un déficit hereditario de la síntesis *de novo* de purinas en humanos. La adenilsuccinasa liasa es una enzima que cataliza 2 vías en la síntesis *de novo* y el reciclaje de los nucleótidos purínicos. Estas vías son la transformación de succinilaminoimidazol carboxamida ribótido (SAICAr) en aminoimidazol carboxamida ribótido (AICAR), en la síntesis *de novo* de los nucleótidos purínicos, y la transformación de adenilsuccinato (S-AMP) en AMP, el segundo paso de la conversión de inosina monofosfato (IMP) en AMP en el ciclo de los nucleótidos purínicos. El déficit de adenilsuccinasa liasa causa una acumulación en orina, LCR y, en menor medida, en plasma de SAICAr y succiniladenosina (S-Ado), los derivados desfosforilados de la SAICAr y la S-AMP, respectivamente.

Genética

La succinilpurinuria se transmite con carácter autosómico recesivo; el gen se ha localizado en el cromosoma 22q13.1-q13.2 y se han identificado aproximadamente 50 mutaciones génicas. En las pruebas analíticas se observa una elevación importante de succinilpurinas en la orina y el LCR, que normalmente son indetectables.

Manifestaciones clínicas

La variante neonatal mortal se presenta con una encefalopatía mortal. Las manifestaciones clínicas comprenden diferentes grados de retraso mental, acompañados generalmente por crisis epilépticas o comportamientos de tipo autista (escaso contacto ocular y conductas repetitivas). A menudo, las primeras manifestaciones de esta enfermedad son las crisis epilépticas neonatales y la encefalopatía epiléptica infantil grave. Otros pacientes muestran una discapacidad intelectual moderada o grave, asociada en ocasiones a retraso del crecimiento e hipotonía muscular. Una niña presentaba una discapacidad intelectual leve. La variante del déficit de adenilsuccinasa liasa con retraso mental profundo se denomina **tipo I** y la variante con discapacidad intelectual leve es la de **tipo II**. Otros pacientes tienen un patrón de síntomas clínicos intermedio con retraso moderado del desarrollo psicomotor, crisis epilépticas, estereotipos y agitación.

Anatomía patológica

La TC y la RM del cerebro revelan hipotrofia o hipoplasia del cerebelo, especialmente del vermis. Se ha propuesto que los síntomas, más que al déficit de nucleótidos de purina, pueden deberse a los efectos neurotóxicos de la acumulación de succinilpurinas. La proporción de S-Ado/SAICAr se ha relacionado con la gravedad del fenotipo, lo que indica que la SAICAr es la sustancia más tóxica y que la S-Ado podría ser neuroprotectora.

El diagnóstico de laboratorio se basa en la presencia en la orina y el LCR de SAICAr y S-Ado, que suelen ser indetectables en condiciones normales.

Tratamiento

Ningún tratamiento ha resultado eficaz para el déficit de adenilsuccinasa liasa. El tratamiento con suplementos de SAMe fue probado durante 6 meses en un lactante diagnosticado en el periodo posnatal temprano, pero no se observó una mejoría de los síntomas, lo que apoya aún más la teoría de que la enfermedad se debe más a la toxicidad de los nucleótidos que a su depleción. Es posible realizar el diagnóstico prenatal. En lactantes y niños con retraso psicomotor o crisis epilépticas inexplicables se recomienda un cribado sistemático.

Déficit de aminoimidazol carboxamida ribótido (AICAR) transformilasa/inosina monofosfato (IMP) ciclohidrolasa

La AICA ribosida es el producto desfosforilado de la AICAR, también denominado ZMP. En el déficit hereditario de la enzima bifuncional AICAR transformilasa/IMP ciclohidrolasa (ATIC), que cataliza la conversión de AICAR en formil-AICAR, se acumula ZMP, junto con sus difosfatos y trifosfatos, en los hematíes y en los fibroblastos.

Genética

Se trata de un error hereditario de la biosíntesis de purinas debido a la mutación del gen ATIC que controla la actividad de la AICAR transformilasa. En un único caso notificado existía un déficit importante de AICAR transformilasa, mientras que el nivel de IMP ciclohidrolasa era un 40% del normal.

Características clínicas

La enfermedad se ha descrito en una lactante con discapacidad intelectual grave, epilepsia, rasgos dismórficos (frente prominente y sutura metópica,

braquicefalia, boca grande con labio superior fino, orejas de implantación baja, clitoris prominente debido a la fusión de los labios menores) y ceguera congénita.

Pruebas analíticas

El cribado en la orina con la prueba de Bratton-Marshall para detectar AICA resultó en la identificación de este trastorno. Hay una deficiencia de transformilasa en los fibroblastos, lo que confirma el diagnóstico de déficit de ATIC.

Tratamiento

No se ha descrito ningún tratamiento eficaz.

TRASTORNOS POR ANOMALÍAS DEL CATABOLISMO DE LAS PURINAS

Déficit de mioadenilato desaminasa (déficit de adenosina monofosfato desaminasa muscular)

La mioadenilato desaminasa es una isoenzima de la AMP desaminasa específica del músculo que está activa en el músculo esquelético. Durante el ejercicio, la desaminación del AMP origina un aumento de las concentraciones de IMP y amoniaco en proporción con el trabajo realizado por el músculo. Se conocen dos formas de déficit de mioadenilato desaminasa: una hereditaria (**primaria**) que puede ser asintomática o cursar con calambres o mialgias con el ejercicio, y una forma **secundaria** asociada a otras enfermedades neuromusculares o reumatológicas.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas consisten normalmente en debilidad muscular aislada, cansancio, mialgias tras ejercicio moderado o vigoroso y calambres. Las mialgias se relacionan con un aumento de la concentración sérica de creatina cinasa y alteraciones electromiográficas detectables. No se observa atrofia muscular ni cambios histológicos en la biopsia. La edad de inicio puede ser muy temprana, a los 8 meses de vida, pero en alrededor del 25% de los casos la aparición de la enfermedad se produce entre los 2 y los 12 años. En familiares asintomáticos se ha identificado el defecto de esta enzima. Se han detectado formas secundarias del déficit de AMP desaminasa en la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, el síndrome de Kugelberg-Welander, las polineuropatías y la esclerosis lateral amiotrófica (v. cap. 630.2). La alteración metabólica afecta al ciclo de los nucleótidos purínicos. Las enzimas que participan en este ciclo son la AMP desaminasa, la S-AMP sintetasa y la S-AMP liasa (v. fig. 108.2). Se ha propuesto que la disfunción muscular en el déficit de AMP desaminasa se debe a la alteración de la producción de energía durante la contracción muscular. No se sabe con exactitud cómo los sujetos pueden ser portadores del déficit y estar asintomáticos. Además de la disfunción muscular, como causa de gota primaria se ha propuesto una mutación de la AMP desaminasa hepática, que conduciría a una hiperproducción de ácido úrico.

Genética

La variante hereditaria de esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen responsable de la codificación de la AMP desaminasa muscular, *AMPD1*, está localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p13-21). Los estudios poblacionales revelan que este alelo mutante se encuentra con elevada frecuencia en la población caucásica, pero el ensamblaje alternativo del gen puede resultar en la pérdida de la mutación y la normalidad de la función enzimática. Se puede realizar un cribado de la enfermedad mediante una prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo. La elevación del amoniaco en el plasma venoso tras el ejercicio que se observa en los individuos sanos no se aprecia en los que padecen un déficit de AMP desaminasa.

Pruebas analíticas

El diagnóstico final se hace mediante análisis histoquímicos o bioquímicos de una biopsia muscular. La forma primaria se distingue por el hallazgo de una concentración de enzima menor al 2%, con una cantidad escasa o nula de enzima inmunoprecipitable. A los afectados se les recomienda hacer ejercicio con precaución para prevenir la rabdomiólisis y la mioglobulinuria.

Tratamiento

Aunque no se ha documentado ningún tratamiento completamente eficaz para el déficit de mioadenilato desaminasa, se ha propuesto que el aumento de la velocidad de reposición de la reserva de ATP podría ser beneficioso.

Se ha descrito que el tratamiento con **ribosa** (2-60 g/24 h v.o., en dosis divididas) o **xilitol**, que se transforma en ribosa, mejora la resistencia y la fuerza muscular en algunos pacientes, pero resulta ineficaz en otros. En el futuro, el abordaje genético podrá ser posible para tratar los casos hereditarios, mientras que el control de la enfermedad subyacente es esencial en los secundarios.

Déficit de adenosina desaminasa

Véase el capítulo 152.1.

Déficit de purina nucleósido fosforilasa

Véase el capítulo 152.2.

Déficit de xantina oxidorreductasa (dérifit del cofactor molibdeno/xantinuria hereditaria)

La xantina oxidoreductasa (XOR) es la enzima catalítica en el paso final del catabolismo de las purinas y oxida la hipoxantina en xantina y la xantina en ácido úrico. Dado que la XOR existe en 2 formas, xantina deshidrogenasa y xantina oxidasa, su déficit se denomina también déficit de **xantina deshidrogenasa/xantina oxidasa**. La xantina, el precursor inmediato del ácido úrico, es menos soluble que el ácido úrico en orina y el déficit de la enzima causa xantinuria. El déficit de XOR aparece de forma aislada (**xantinuria de tipo I**), combinado con un déficit de aldehído oxidasa (**xantinuria de tipo II**) o en combinación con un déficit de aldehído oxidasa y sulfato oxidasa (**dérifit del cofactor molibdeno**). Las 3 formas determinan el reemplazo casi total del ácido úrico en la orina por hipoxantina y xantina, mientras que la concentración plasmática de ácido úrico es muy baja o indetectable.

Los pacientes con la forma aislada pueden encontrarse asintomáticos o presentar síntomas leves; sin embargo, los cálculos renales, que no suelen ser visibles en las radiografías, constituyen un riesgo de lesión renal y pueden aparecer a cualquier edad, presentándose como cuadros de dolor en el flanco o insuficiencia renal. En la xantinuria de tipo II, la presentación clínica es similar a la del tipo I, pero los pacientes también presentan déficit de la aldehído oxidasa, de la que no se conocen atributos clínicos. El déficit del cofactor molibdeno se debe al déficit hereditario de la cofactor molibdeno sintasa, que afecta a las 3 molibdenizmas; al igual que el déficit aislado de sulfato oxidasa, generalmente se presenta con problemas de alimentación en el periodo neonatal, crisis epilépticas neonatales, aumento o disminución del tono muscular, subluxación del cristalino, discapacidad intelectual grave y muerte en la primera infancia. Se han presentado casos más leves únicamente con luxación cristaliniana.

Genética

La herencia de los 3 tipos de xantinuria es compleja y autosómica recesiva. El tipo I se debe a mutaciones del gen humano *XDH*, localizado en el cromosoma 2p22. La xantinuria de tipo II se debe a mutaciones del gen del cofactor molibdeno sulfatasa sintasa localizado en el cromosoma 18q12.2; esta enzima completa la síntesis del cofactor molibdeno, que resulta esencial para la actividad de la XOR y la aldehído oxidasa. La xantinuria de tipo III (déficits de XOR, aldehído oxidasa y sulfato oxidasa) puede deberse a mutaciones funcionales en cualquiera de estos 3 genes: *MOCS1* (codifica 2 enzimas para la síntesis del precursor a través de una transcripción bicistrónica), *MOCS2* (codifica la molibdoptérica sintasa) o *GPHN* (codifica la gefrina), localizados en los cromosomas 6p21.2, 5q11.2 y 14q23.3, respectivamente.

Pruebas analíticas

El diagnóstico se establece inicialmente mediante la determinación de la concentración plasmática y/o urinaria de ácido úrico. El ácido úrico plasmático es muy bajo (<1 mg/dl) o está ausente. El ácido úrico urinario se encuentra reducido y es reemplazado por xantina e hipoxantina. El tipo II puede diferenciarse por la ausencia en orina de metil-2-piridona-carboxamida, el producto de degradación de la nicotinamida (niacina) por la aldehído oxidasa. Por otro lado, el tipo II puede diferenciarse del tipo I por su incapacidad para oxidar una dosis de prueba de allopurinol a oxipurinol por medio de la aldehído oxidasa. El déficit del cofactor molibdeno se diferencia por la excreción urinaria excesiva de sulfato y otros metabolitos que contienen azufre, como la sulfocisteína.

El análisis enzimático de la XOR no suele realizarse porque exige realizar una biopsia yeyunal o hepática, ya que son los únicos tejidos que contienen cantidades apreciables de la enzima en el ser humano. La sulfato oxidasa y el cofactor molibdeno sintasa se pueden medir en el hígado y los fibroblastos. El análisis genético molecular puede emplearse para

confirmar el diagnóstico si se identifican mutaciones funcionales entre los tres grupos de genes.

Tratamiento

Aunque el déficit aislado es generalmente benigno, se recomienda el tratamiento con una dieta con bajo contenido en purina y fructosa (que reduce la degradación de ATP en xantina) y aumento de la ingestión de líquidos. No se recomienda el uso de allopurinol. El pronóstico del déficit del cofactor molibdeno era muy malo, pero los ensayos con piranopterina monofosfato cíclico están obteniendo resultados prometedores en pacientes con un defecto en el gen *MOCS1*.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS

Las pirimidinas son los componentes básicos del ADN y el ARN y participan en la formación de intermediarios activos en el metabolismo de los hidratos de carbono y los fosfolípidos (p. ej., uridina difosfato glucosa, citidina difosfato colina), la glucuronidación en los procesos de detoxificación (uridina difosfato) y la glucosilación de proteínas y lípidos.

El precursor esencial de la biosíntesis de pirimidinas es el carbamil-fosfato, compartido con el ciclo de la urea. Por tanto, el bloqueo proximal del ciclo de la urea resulta en un exceso de carbamil-fosfato en la vía de las pirimidinas. La síntesis de pirimidina difiere de la de purinas en que el anillo simple de pirimidina se sintetiza primero para formar ácido orótico y luego se une a la ribosa fosfato para formar el nucleótido pirimidínico central, *uridina monofosfato* (UMP). Las bases pirimidínicas uracilo y timidina son catabolizadas en 4 pasos (v. fig. 108.3). Se revisan ocho enfermedades del metabolismo de las pirimidinas. El punto final del catabolismo de las purinas, el ácido úrico, puede medirse con facilidad; sin embargo, no existe un compuesto equivalente en el catabolismo de las pirimidinas. Los trastornos de la síntesis *de novo* de pirimidina son la **aciduria orótica hereditaria** y el déficit de dihidroorotato deshidrogenasa (**síndrome de Miller**). El **dérifit de timidina cinasa** es parte de la vía de recuperación de pirimidinas y el resto de las enfermedades suponen una hiperactividad (en 1 síndrome) o defectos en la vía catabólica de las pirimidinas. Los trastornos de las pirimidinas pueden presentarse con anemia, alteraciones neurológicas, disostosis craneofacial o trastornos mitocondriales multisistémicos. Los primeros tres pasos de la degradación de la timidina y el uracilo, respectivamente, usan las mismas enzimas (DPD, DPH y UP). Estos 3 pasos producen la transformación del uracilo en β-alanina. Cada vez hay más datos que apuntan a que las pirimidinas desempeñan un papel importante en la regulación del sistema nervioso. Se piensa que los síntomas clínicos se deben a la reducción de la función neurotransmisora de la β-alanina. Clínicamente, las enfermedades de las pirimidinas pueden pasar desapercibidas porque son poco comunes y porque los síntomas no son muy específicos; sin embargo, se deben considerar como posibles causas de anemia y enfermedad neurológica y constituyen una contraindicación del tratamiento de los pacientes cancerosos con algunos análogos de pirimidinas.

Déficit de tipo 1 de uridina monofosfato sintasa (aciduria orótica hereditaria)

La aciduria orótica hereditaria es un trastorno de la síntesis de pirimidinas asociada a un déficit de actividad de los 2 últimos pasos de la síntesis *de novo* de las pirimidinas: orotato fosforibosiltransferasa y orotidina-5'-monofosfato descarboxilasa (ODC). Las actividades de estos 2 pasos residen en dominios separados de una proteína bifuncional, la UMP sintetasa, que cataliza los 2 pasos de la transformación de ácido orótico en UMP, pasando por orotidina monofosfato. La aciduria orótica hereditaria (dérifit de UMP sintasa) produce una acumulación excesiva de ácido orótico.

Genética

El déficit de UMP sintasa se transmite con carácter autosómico recesivo, con dominios funcionales codificados en un único gen, *UMPS*, localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q13). Teóricamente, las mutaciones aleatorias en el gen deberían tener la misma probabilidad de producir déficit de orotato fosforibosiltransferasa o de ODC, pero solo se ha descrito un único caso de déficit de ODC. Las alteraciones genéticas del metabolismo relacionadas con 4 de las 6 enzimas asociadas al ciclo de la urea también ocasionan una aciduria orótica secundaria a la deplección de PPRP debido a un aumento importante del flujo a través de la vía de síntesis de pirimidinas.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con aciduria orótica hereditaria (dérifit de UMP sintetasa de tipo 1) tienen una anemia megaloblástica hipocrómica y macrocítica

que no responde al tratamiento habitual (hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂) y pueden desarrollar leucopenia. La enfermedad suele manifestarse en los primeros meses de vida. Si no se trata, esta enfermedad origina retrasos del desarrollo y el crecimiento, discapacidad intelectual, cardiopatía, estrabismo, cristaluria y, ocasionalmente, obstrucción ureteral. La función renal suele ser normal. Los heterocigotos presentan una aciduria orótica leve, pero por lo demás no están afectados. Se cree que los síntomas clínicos están relacionados con la depleción de los nucleótidos pirimidínicos. Los metabolitos procedentes de varios fármacos (5-azauridina, alopurinol) producen una aciduria orótica secundaria y orotidinuria mediante la inhibición específica del paso de la ODC de la UMP sintasa. La aciduria orótica también surge asociada a nutrición parenteral, déficit de aminoácidos esenciales y síndrome de Reye.

Pruebas analíticas

El defecto enzimático se puede demostrar en el hígado, los linfoblastos, los hematies, los leucocitos y los cultivos de fibroblastos cutáneos. Existen pruebas disponibles para el diagnóstico prenatal y la detección de portadores.

Tratamiento

La administración de uridina, a dosis de 50-300 mg/kg/día ha logrado una mejoría clínica y una reducción de la excreción de ácido orótico en el déficit de la UMO sintetasa de tipo 1. El tratamiento se debe administrar de por vida. El uracilo es ineficaz, ya que, a diferencia de las purinas, la recuperación de las pirimidinas tiene lugar a nivel de los nucleósidos (uridina). En los casos sin complicaciones, el pronóstico a largo plazo es bueno. Sin embargo, las malformaciones congénitas y otras alteraciones asociadas influyen de forma negativa en el resultado.

Déficit de dihidroorotato deshidrogenasa (síndrome de Miller)

El síndrome de Miller fue el primer trastorno mendeliano cuya base molecular se identificó mediante la secuenciación de la totalidad del exoma y mostraba una correlación con mutaciones en la dihidroorotato deshidrogenasa (*DHODH*). La enzima DHODH se asocia con la cadena de transporte de electrones mitocondrial y es necesaria para la síntesis *de novo* de pirimidinas, catalizando la oxidación del DHO a ácido orótico.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Miller es un **síndrome de disostosis acrofacial** reconocible con una combinación de anomalías craneofaciales y de las extremidades. Se caracteriza por micrognatia, hendiduras orofaciales, hipoplasia malar, aplasia de la parte medial de las pestañas del párpado inferior, labio leporino/paladar hendido, coloboma en el párpado inferior y orejas con forma de copa, junto con deformidades de extremidades postaxiales, hipoplasia de las extremidades, con o sin hipoplasia cubital y peronea, y pezones supernumerarios. Muchas de estas características son parecidas a las del **síndrome de Treacher Collins** (v. cap. 337).

Pruebas analíticas

Los análisis de los alelos *DHODH* asociados a enfermedad predicen a los individuos afectados por una deficiencia de la síntesis *de novo* de pirimidina, pero con una función residual significativa.

Tratamiento

Teóricamente, los suplementos dietéticos con ácido orótico o uridina deben evitar el bloqueo metabólico. Sin embargo, como los efectos principales suceden dentro del útero, es poco probable que pueda corregirse la anomalía fenotípica.

Déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (timina-uraciluria, pirimidinuria)

La DPD cataliza el paso inicial y limitante de la degradación de las bases pirimidínicas uracilo y timina. La DPD se ha identificado en la mayoría de los tejidos, y son los linfocitos los que presentan una mayor actividad de esta enzima.

Genética

El déficit de DPD se transmite con carácter autosómico recesivo y el gen de esta enzima, *DPYD*, está localizado en el cromosoma 1p22. Se conocen al menos 32 polimorfismos. Se estima que la frecuencia de heterocigotos alcanza hasta el 3%.

Manifestaciones clínicas

Los niños pueden presentar crisis epilépticas, discapacidad intelectual y retraso motor. Otras características menos frecuentes son retraso del crecimiento, microcefalia, comportamiento de tipo autista y alteraciones oftalmológicas. Otros pueden manifestar síntomas neurológicos más leves y trastornos del lenguaje. Se han descrito individuos sanos, lo que plantea la posibilidad de efectos genéticos secundarios. En la mayoría de los pacientes existe un periodo inicial de desarrollo psicomotor normal seguido por retraso del desarrollo. Los síntomas se relacionan con la alteración de la homeostasis de uracilo, timidina o β-alanina. Como la β-alanina es un análogo estructural del ácido γ-aminobutírico, se ha propuesto que puede afectar la neurotransmisión inhibidora. La DPD es la enzima inicial y limitante de la velocidad de la inactivación del fármaco antineoplásico 5-fluorouracilo (5-FU), por lo que es responsable del 80% de su catabolismo. Los pacientes con déficit parcial de DPD tienen riesgo de presentar una toxicidad grave asociada al 5-FU. En los pacientes adultos, la neurotoxicidad (cefalea, somnolencia, ilusiones visuales y deterioro de la memoria) vinculada con la pirimidinemia que se produce tras el tratamiento de los procesos cancerosos con 5-FU se ha descrito en sujetos previamente sanos.

Pruebas analíticas

El déficit de DPD se caracteriza por un fenotipo variable con acumulación de timina y uracilo en orina (**timina-uraciluria**), plasma y LCR. Las concentraciones de ácido úrico son normales. El diagnóstico prenatal es posible.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento establecido para esta enfermedad, aunque los pacientes con crisis epilépticas responden a la medicación anticonvulsiva. Las variantes genéticas del *DPYD* asociadas a una actividad parcial o completa de DPD, y que aparecen con una frecuencia relativamente alta en ciertas poblaciones, son marcadores potencialmente útiles de la respuesta del paciente a la quimioterapia con 5-FU.

Déficit de dihidropirimidinasa (dihidropirimidinuria)

La DPH es la segunda enzima en la degradación en 3 pasos del uracilo y la timina. El déficit de DPH se caracteriza por una mayor excreción urinaria de dihidrouracilo y dihidrotimina (**dihidropirimidinuria**), así como de uracilo y timina. Al igual que ocurre en el déficit de DPD, el fenotipo clínico es variable.

Genética

La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y el gen *DPYS* se ha localizado en el cromosoma 8q22. Un estudio no encontró una diferencia significativa en la actividad residual entre las diferentes mutaciones observadas en los sujetos sintomáticos y asintomáticos, rasgo similar de nuevo al déficit de DPD. La prevalencia en una muestra de población japonesa fue del 0,1%.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son parecidas a las del déficit de DPD, lo que prueba que los defectos en estos pasos secuenciales producen un trastorno común. Los síntomas en 3 casos no relacionados incluyeron crisis epilépticas con rasgos dismórficos y retraso del crecimiento en 2 pacientes. Sin embargo, en un programa de cribado de trastornos de la degradación de las pirimidinas realizado en Japón, se identificaron tres lactantes no relacionados entre sí y dos adultos que permanecieron asintomáticos a pesar de la acumulación de los productos de degradación de las pirimidinas en los líquidos corporales.

Pruebas analíticas

El cribado de ácidos orgánicos puede identificar cantidades aumentadas de uracilo y timina en la orina. Las pruebas de sobrecarga oral con uracilo, dihidrouracilo, timina y dihidrotimina se han usado para detectar portadores de déficit de DPH. En los casos sintomáticos se ha intentado el tratamiento con β-alanina con resultados variables. Se ha descrito un único caso de mayor sensibilidad al 5-FU.

Déficit de β-ureidopropionasa (N-carbamil-β-aminoaciduria)

Las bases pirimidínicas uracilo y timina se degradan a β-alanina y ácido β-aminoisobutírico, respectivamente, por la acción consecutiva de 3 enzimas. La **ureidopropionasa** (UP) es la tercera enzima en esta vía metabólica y su déficit origina N-carbamil-β-aminoaciduria. El ácido 3-ureidopropiónico (3-UPA) actúa como una neurotoxina endógena a través de la inhibición

del metabolismo energético mitocondrial, lo que desencadena mecanismos excitotóxicos secundarios dependientes de la energía.

Genética

El gen de la β -ureidopropionasa, *UPB1*, se ha localizado en el cromosoma 22q11.2 mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH).

Manifestaciones clínicas

Consisten en hipotonía muscular, movimientos distónicos, convulsiones y retraso grave del desarrollo. Se han mencionado algunos individuos con déficit de UP y sin problemas neurológicos.

Pruebas analíticas

La neurohistopatología afecta tanto a la sustancia blanca como a la gris. El déficit de UP determina la acumulación patológica de 3-UPA en los líquidos corporales. En un caso notificado, el análisis de la orina mostró concentraciones elevadas de *N*-carbamil- β -alanina y de ácido *N*-carbamil- β -aminoisobutírico (ácido ureidoisobutírico). La enzima se expresa únicamente en el hígado, y en una biopsia hepática no se pudo detectar actividad alguna de la β -ureidopropionasa.

Tratamiento

No hay tratamiento conocido para el déficit de UP.

Déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa

La maduración eritrocítica se acompaña de la degradación del ARN y la liberación de mononucleótidos. La pirimidina 5'-nucleotidasa es la primera enzima de la degradación del ciclo de recuperación de las pirimidinas y cataliza la hidrólisis de los 5'-nucleótidos de las pirimidinas para transformarlos en sus correspondientes nucleósidos. El déficit enzimático produce una acumulación de concentraciones elevadas de nucleótidos de citidina y uridina en los hematíes, lo que a su vez produce hemólisis. El déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa *in vivo* es compensado, al menos parcialmente, por otras nucleotidasas o quizás por otras vías metabólicas de nucleótidos.

Genética

Es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo con la implicación del gen *NT5C3A* localizado en el cromosoma 7 (7p15).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa se presentan clínicamente con un defecto limitado a los hematíes que se caracteriza por anemia hemolítica no esferocítica con punteado basófilo. Otras manifestaciones características son esplenomegalia, aumento de la bilirrubina indirecta y hemoglobinuria. El plomo es un potente inhibidor de la pirimidina 5'-nucleotidasa, por lo que la concentración de plomo debe estudiarse siempre que se observe a la vez un cuadro de anemia hemolítica, déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa y punteado basófilo.

Pruebas analíticas

El diagnóstico precisa el análisis de la hidrólisis eritrocitaria de UMP para formar uridina y fosfato inorgánico. El déficit de esta enzima se debe sospechar en los pacientes con anemia hemolítica no esferocítica y punteado basófilo. La anemia suele ser moderada y las transfusiones raramente son necesarias.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. La esplenectomía no ha demostrado ser un tratamiento eficaz. A diferencia del déficit congénito, el déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa adquirido inducido por plomo es tratable.

Hiperactividad de 5'-nucleotidasa citosólica (depleción de nucleótidos pirimidínicos)

La depleción de nucleótidos pirimidínicos y la hiperactividad de la 5'-nucleotidasa citosólica pueden provocar trastornos del neurodesarrollo. Cuatro pacientes no relacionados entre sí mostraron una actividad de la pirimidina 5'-nucleotidasa fibroblástica entre 6 y 10 veces superior a su valor normal con sustratos purínicos y pirimidínicos. Los estudios en los cultivos de fibroblastos obtenidos de estos pacientes revelaron una incorporación normal de las bases purínicas a los nucleótidos, así como una disminución de la incorporación de uridina y ácido orótico.

Manifestaciones clínicas

Consisten en retraso del desarrollo, crisis epilépticas, ataxia, infecciones recurrentes, déficit grave del lenguaje, hiperactividad, tiempo de atención corto y conducta agresiva, que aparecen en los primeros años de vida. Los pacientes presentan alteraciones electroencefalográficas. El análisis metabólico es normal excepto por una hipouricosuria persistente. Se ha propuesto que el aumento de la actividad catabólica y la disminución de la recuperación de las pirimidinas causan un déficit de nucleótidos pirimidínicos.

Tratamiento

El tratamiento se realiza con uridina por vía oral, para compensar el aumento del catabolismo de los nucleótidos. En todos los pacientes tratados con uridina se observó mejora en el lenguaje y el comportamiento, disminución de la actividad epiléptica al suspender el tratamiento antiepileptico y disminución de infecciones.

Déficit de timidina fosforilasa (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial)

La timidina fosforilasa cataliza el catabolismo de timidina en timina. Esta enzima se conoce también como *factor de crecimiento de las células endoteliales derivado de las plaquetas* por sus propiedades angiogénicas, o glioestatina, lo que indica sus efectos inhibidores sobre la proliferación de las células gliales. Se ha implicado en el metabolismo de los nucleósidos mitocondriales. En los pacientes, las concentraciones plasmáticas de timidina son superiores a 20 veces su valor en los controles. La ausencia de función de la timidina fosforilasa causa **encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE)**, una enfermedad autosómica recesiva que causa depleción e inestabilidad del ADN mitocondrial. En la MNGIE, la pérdida de actividad de la timidina fosforilasa causa la acumulación tóxica de los nucleósidos timidina y desoxiuridina, que se fosforilan al nucleósido trifosfato correspondiente en la mitocondria, dando lugar a desequilibrios en las reservas de desoxinucleósidos trifosfato y a una replicación aberrante del ADN mitocondrial.

Genética

El gen *TYMP* que codifica la timidina fosforilasa, identificado como gen *MNGIE*, está localizado en el cromosoma 22q13.32-qter, pero la proteína es importada en la mitocondria.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la MNGIE suelen iniciar en la adolescencia y los primeros años de la edad adulta y consisten en ptosis, oftalmoparesia externa progresiva, dismotilidad (seudoobstrucción) y malabsorción GI, caquexia, neuropatía periférica, miopatía muscular esquelética y leucoencefalopatía.

Pruebas analíticas

En las biopsias musculares suelen observarse alteraciones en las mitocondrias. El cribado se realiza mediante la detección de la elevación de la concentración urinaria y plasmática de timidina y desoxiuridina, que normalmente se encuentran ausentes. La confirmación del diagnóstico puede establecerse por el análisis de la actividad de la timidina fosforilasa en leucocitos de sangre periférica. En el análisis genético molecular se observan mutaciones funcionales en el gen *TYMP*. El aumento de nucleótidos timidina y/o desoxiuridina puede producir desequilibrios en el conjunto de nucleótidos mitocondriales, lo que se traduce en alteraciones del ADN mitocondrial, en particular depleción de ADN.

Tratamiento

El tratamiento de soporte está indicado. No existe un tratamiento establecido para la MNGIE; en varios pacientes se ha realizado un trasplante de médula ósea, pero no se ha descrito mejoría de los síntomas o de la progresión de la enfermedad. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas para restaurar la actividad de la timidina fosforilasa y eliminar los metabolitos tóxicos es un tratamiento potencial de la MNGIE.

Déficit de timidina cinasa 2

La timidina cinasa 2 (TK2) es una enzima fundamental en la vía de recuperación de pirimidinas para proporcionar nucleótidos precursores del ADN mitocondrial. El déficit de TK2 produce depleción de ADN mitocondrial específica de tejidos. La TK2 normalmente fosforila la timidina y la desoxicitidina.

Genética

El gen *TK2* se localiza en el cromosoma 16q22. El déficit se hereda con carácter autosómico recesivo.

Manifestaciones clínicas

Los individuos afectados por un déficit de *TK2* presentan miopatía grave y depresión del ADN mitocondrial muscular en la infancia.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. El tratamiento de soporte está indicado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

y durante el resto de la vida. Entre los pacientes existe variación en cuanto a la ganancia de peso, pero la ganancia de peso proyectada a lo largo del tiempo en un paciente individual es constante, lineal y muy predecible; esto contrasta notablemente con el patrón de crecimiento parabólico para niños equiparable en edad y sexo. Los niños con progeria alcanzan una estatura final de aproximadamente 1 metro y un peso de alrededor de 15 kg. El perímetrocefálico es normal. El déficit de peso es más notorio que el déficit de la talla y esto, asociado con la pérdida de grasa subcutánea, resulta en el aspecto emaciado característico de los niños con progeria. Los problemas clínicos causados por la falta de grasa subcutánea comprenden la resistencia a la insulina, la sensibilidad a las temperaturas frías y las molestias en los pies debido a la falta de almohadilla grasa. La diabetes florida es muy rara en la progeria, pero aproximadamente el 30-40% de los niños presentan resistencia a la insulina.

Alteraciones oculares

Los signos y síntomas oftálmicos se deben, al menos en parte, a tensión cutánea y la escasa grasa subcutánea alrededor de los ojos. Los niños suelen experimentar hiperopía y signos de patología de la superficie ocular secundaria a lagotalmos nocturno y queratopatía por exposición, lo que a su vez puede dar lugar a úlceras y cicatrices corneales. Es frecuente que exista cierto grado de fotofobia. La agudeza visual es buena en la mayoría de los pacientes; sin embargo, una patología oftálmica avanzada puede asociarse a una reducción de la agudeza visual. *Los niños con progeria deben someterse a una evaluación oftalmológica en el momento del diagnóstico y, al menos, una vez al año a continuación.* Se recomienda una lubricación intensiva de la superficie ocular, incluyendo la utilización de tarsorría con esparadrapo por la noche.

fenotipos craneofaciales y dentales

Los niños desarrollan una desproporción craneofacial, con micrognatia y retrognatia secundarias a hipoplasia mandibular. Entre las manifestaciones bucales y dentales típicas destacan hipodontia, retrasos en la erupción de los dientes, apiñamiento intenso de los dientes, arco palatino ojival, anquilosis, presencia de fisura palatina sagital media y recesión gingival generalizada. La erupción puede encontrarse retrasada muchos meses y los dientes primarios pueden persistir toda la vida. Existen dientes secundarios, pero pueden salir o no. En ocasiones erupcionan de las superficies linguales y palatinas de las crestas alveolares maxilar y mandibular, en vez de en el lugar de los incisivos primarios. En algunos casos, pero no en todos, la extracción de los dientes primarios favorece el movimiento de los dientes secundarios a su localización.

Alteraciones óseas y cartilaginosas

El desarrollo de las estructuras óseas y la densidad ósea representa una displasia esquelética característica que no está relacionada con la malnutrición. La acroosteólisis de las falanges distales, la reabsorción clavicular distal y las costillas delgadas y afiladas son signos precoces de progeria (aparecen tan pronto como a los 3 meses de edad). *La desproporción facial, un puente nasal estrecho y la retrognatia dificultan mucho la intubación, por lo que se recomienda proceder a la intubación fibrótica.* La estructura torácica piriforme y las clavículas pequeñas pueden dar lugar a inestabilidad articular glenohumeral. El crecimiento de la columna y la pelvis ósea es normal. Sin embargo, el crecimiento displásico de la cabeza y el cuello femoral produce un cuadro de *coxa valga* (es decir, rectificación del eje entre la cabeza y el cuello femoral a más de 125 grados) y *coxa magna*, en la que el diámetro de la cabeza femoral es desproporcionadamente mayor para el acetábulo, causando inestabilidad de la cadera. La displasia de cadera resultante puede ser progresiva y dar lugar a artrosis, necrosis avascular, luxación de cadera e inestabilidad al soportar peso. Otros cambios del esqueleto apendicular son el ensanchamiento de las metáfisis humeral y femoral y el estrechamiento del cuello radial. La morfología de la placa de crecimiento suele ser normal, aunque puede haber lecturas variables en una misma radiografía. El aspecto de los centros de osificación empleado para definir la edad ósea es normal. En la valoración de la estructura ósea mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica (TCCP) del radio se observan anomalías graves y características de la geometría estructural ósea compatible con progeria, representando una displasia esquelética. Los valores Z de densidad mineral ósea por unidad de área (DMOa) determinados mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) ajustada para la edad, y la DMO verdadera (volumétrica) valorada mediante TCCP son normales o ligeramente reducidos, refutando la suposición de que los pacientes con progeria están osteoporóticos. La incidencia de fracturas en los pacientes con progeria es normal y no se asocia a fracturas de fragilidad observadas en otras osteopatías metabólicas, como la osteogénesis imperfecta.

Capítulo 109

Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (progeria)

Leslie B. Gordon

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, o progeria, es una enfermedad mortal rara, autosómica dominante, caracterizada por el envejecimiento prematuro segmentario. Con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 4 millones de nacidos vivos y una prevalencia de 1/20 millones de individuos vivos, se calcula que en 2018 hay un total de 400 niños con progeria vivos en todo el mundo. No se observan preferencias étnicas, regionales o por sexo.

La progeria se debe a la mutación de una única base en el gen *LMNA*, que resulta en la producción de una proteína lámina A mutante denominada progerina. La lámina A es un filamento intermedio de proteína de la membrana nuclear interna presente en la mayoría de las células diferenciadas del cuerpo. Sin un tratamiento específico de progerina, los niños afectados de progeria desarrollan una **ateroesclerosis progresiva prematura** y fallecen de insuficiencia cardíaca, normalmente entre los 5-20 años de vida. La progerina se encuentra en concentraciones aumentadas en la piel y la pared vascular de individuos normales de más edad en comparación con individuos más jóvenes, lo que sugiere que desempeña un papel en el envejecimiento normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños presentan un cuadro de envejecimiento acelerado, pero los solapamientos clínicos y biológicos con el envejecimiento son segmentarios, o parciales. El aspecto físico cambia espectacularmente cada año a medida que crece el niño (fig. 109.1). Las descripciones que se comentan a continuación están dispuestas según el orden aproximado de aparición clínica.

Cambios dermatológicos

Los hallazgos cutáneos son a menudo los signos iniciales de progeria. Son de gravedad variable y consisten en zonas de descoloración, pigmentación moteada, áreas tirantes que pueden limitar el movimiento y abultamientos cutáneos, blandos y pequeños (1-2 cm) en el tronco y las piernas. Aunque suelen nacer con un pelo normal, los pacientes pierden el pelo de la cabeza en los primeros años, que es sustituido por un pelo inmaduro, escaso, suave en el cuero cabelludo de tipo pelusa, las cejas desaparecen y las pestañas son escasas. La distrofia ungual aparece más tarde.

Fallo de medro

Los niños con progeria presentan un desarrollo fetal y posnatal temprano aparentemente normal. Entre los primeros meses y el primer año de vida, las alteraciones del crecimiento y la composición corporal son muy evidentes. Aparece un fallo de medro grave que precede a una lipotrofia generalizada con atrofia aparente de las extremidades, cianosis circumoral y venas prominentes en el cuero cabelludo, el cuello y el tronco. El percentil del peso medio suele ser normal al nacer, pero disminuye por debajo del tercer percentil a pesar de una ingesta calórica adecuada para el crecimiento normal y un gasto de energía en reposo normal. En una revisión de 35 niños se observó una ganancia media de peso de solo 0,44 kg/año a partir de los 24 meses de edad



Fig. 109.1 Rasgos clínicos distintivos y hallazgos radiográficos en el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. **A.**, Alopecia, venas prominentes en el cuero cabelludo, puente nasal estrechado, retrognatia. **B.**, La lipoatrofia generalizada deja a la vista una prominencia muscular. **C.**, Tirantez y moteado de la piel. **D.**, Ombligo plano con aspecto sobre tejido cicatricial. **E.**, Abultamiento cutáneo. **F.**, Contracturas articulares digitales. **G.**, Distrofia ungueal con acucharamiento. **H.**, Contracturas articulares en la rodilla, lipodistrofia. **I.**, Coxa valga de la cadera. **J.**, Osteólisis clavicular. **K.**, Acroosteólisis en un pulgar. (Fotografías por cortesía de The Progeria Research Foundation and Boston Children's Hospital.)

Las contracturas en múltiples articulaciones (p. ej., dedos de las manos, codos, caderas, rodillas, tobillos) pueden estar presentes al nacer y pueden progresar con la edad por los cambios en la laxitud de las partes blandas circundantes (cápsula articular, ligamentos, piel). Aparte de las irregularidades en la congruencia de las superficies de la articulación, estos cambios sirven para limitar la movilidad articular y afectan al patrón de la marcha. Se recomienda la fisioterapia de modo rutinario y a lo largo de la vida para maximizar la función articular.

Audición

La hipoacusia conductiva de tonos bajos es común en los niños con progeria, y es indicativa de la rigidez de la membrana timpánica y/o de déficits en las estructuras óseas y ligamentosas del oído medio. En general, su capacidad de oír los tonos habituales del lenguaje hablado no se encuentra afectada, pero se recomienda que se les reserven asientos de preferencia en las aulas y exploraciones auditivas anuales.

Enfermedad cardiovascular

Aproximadamente el 80% de las muertes por progeria se deben a insuficiencia cardiaca, posiblemente precipitada por fenómenos como una infección respiratoria superpuesta o una intervención quirúrgica. La progeria es una **vasculopatía primaria** caracterizada por el endurecimiento vascular acelerado y global, seguido por una enfermedad oclusiva de vasos de pequeño diámetro como resultado de la formación de placas ateroscleróticas, con insuficiencia valvular y cardiaca con el paso de los años. En las etapas terminales se observa hipertensión, angina de pecho, cardiomegalia, síndrome metabólico e insuficiencia cardiaca congestiva.

Un estudio de ecocardiografía transtorácica en pacientes no tratados reveló una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo asociada a un declive, relacionado con la edad, de los valores z de la velocidad Doppler tisular protodiastólica lateral y septal (\dot{E}) y por un aumento en cociente entre el flujo mitral (E) y los valores z de la velocidad \dot{E} lateral y septal. Otros hallazgos ecocardiográficos son hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y valvulopatía

mitral o aórtica. Estos signos suelen aparecer más tarde en la vida. Se recomienda realizar estudios ecográficos carotídeos rutinarios para controlar las placas, medir la velocidad de las ondas del pulso carotídeo-femoral (PWVcf) para controlar el aumento de la rigidez vascular y realizar ecocardiogramas.

Arteriopatía y accidentes cerebrovasculares

Los infartos cerebrales pueden producirse, aunque el niño presente un electrocardiograma normal. La edad más temprana a la que se ha descrito un accidente cerebrovascular ha sido a los 4 meses de vida. Son más frecuentes en niños con años de vida. En el 60% de los pacientes con progeria se observan signos radiográficos de infarto en la RM a lo largo de la vida, de los que el 50% son asintomáticos. Se observa enfermedad de vasos de pequeño y de gran diámetro; la formación de vasos colaterales es extensa. Se han documentado oclusiones de las arterias carótidas, pero incluso pueden producirse infartos en su ausencia. La propensión a sufrir accidentes cerebrovasculares y la rigidez subyacente de los vasos sanguíneos convierten al mantenimiento de una presión arterial adecuada por medio de la hidratación (es decir, beber adecuadamente de modo habitual) en una prioridad en los pacientes con progeria; se debe prestar una atención especial al considerar el mantenimiento de una presión arterial consistente durante una anestesia general, viajes en avión y días calurosos. Además, el 15% de los fallecimientos en los niños con progeria ocurre por lesiones o traumatismos craneoencefálicos, incluido el hematoma subdural. Esto implica una susceptibilidad subyacente a desarrollar hematomas subdurales.

Desarrollo sexual

Las niñas con progeria pueden desarrollar los caracteres sexuales secundarios de la etapa de Tanner II, incluyendo signos de desarrollo mamario precoz y vello púbico escaso. No alcanzan la etapa III de Tanner. A pesar de que los signos físicos de desarrollo puberal son escasos o nulos y de que la grasa corporal es mínima, más de la mitad de las niñas experimentan menarquía espontánea, por término medio a los 14 años. Las niñas que experimentan menarquía tienen un índice de masa corporal, un porcentaje de grasa

corporal y valores séricos de leptina parecidos a las que no experimentan menarquía, aunque todas estas características están bastante por debajo de las presentes en las adolescentes sanas. En caso de que el sangrado aumente de intensidad, pueden descender los valores del hemograma y pueden administrarse anticonceptivos orales para reducir la intensidad del sangrado. No se han estudiado los caracteres sexuales secundarios en los chicos. No se han documentado casos de capacidad reproductiva en las chicas y chicos con progeria.

Sistemas con un funcionamiento normal

El hígado, los riñones, la glándula tiroides, el sistema gastrointestinal y el sistema neurológico (sin tener en cuenta los accidentes cerebrovasculares) no se encuentran afectados. El intelecto es normal para la edad, en parte por la regulación a la baja de la expresión de la progerina en el cerebro por un micro-ARN específico del cerebro, el miARN-9.

PRUEBAS ANALÍTICAS

Las pruebas de laboratorio más constantes son la disminución de la concentración sérica de leptina por debajo de valores detectables ($>90\%$) y la resistencia a la insulina (60%). El recuento plaquetario a menudo se encuentra moderadamente elevado. Las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de adiponectina disminuyen con la edad hasta valores notablemente inferiores a los normales. Por lo demás, los perfiles lipídicos, la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la bioquímica en sangre, las pruebas funcionales hepáticas y renales, las pruebas endocrinas y las de coagulación suelen ser normales.

PATOGENIA MOLECULAR

La progeria se debe a mutaciones en el gen *LMNA*. El gen *LMNA/C* normal codifica las proteínas láminas A y C, de las que solo la lámina A se asocia con enfermedades en el ser humano. Las proteínas láminas son las principales proteínas de la lámina nuclear, una interfaz molecular compleja localizada entre la membrana interna de la envoltura nuclear y la cromatina. La inte-

gridad de la lámina es fundamental para muchas funciones celulares; crea y mantiene la integridad estructural del armazón nuclear, la replicación del ADN, la transcripción del ARN, la organización del núcleo, el ensamblaje del poro nuclear, la función de la cromatina, el ciclo celular, la senescencia y la apoptosis.

La progeria casi siempre es una enfermedad esporádica autosómica dominante. Hay dos casos documentados de hermanos, procedentes presumiblemente de un mosaicismo de los progenitores en el que un progenitor fenotípicamente normal presenta mosaicismo de la línea germinal. La progeria se debe al uso acelerado de un sitio de empalme interno que resulta en la delección de 150 pares de bases en la porción 3' del exón 11 del gen *LMNA*. En aproximadamente el 90% de los casos, esto se debe a una única transición de C a T en el nucleótido 1824, que es silente (Gly608Gly), pero optimiza un sitio de empalme interno en el exón 11. El 10% restante de casos suponen varias mutaciones de 1 única base del sitio donante de empalme del intrón 11, lo que reduce la especificidad por este sitio y altera el equilibrio de ensamblaje a favor del sitio de empalme interno. Debido a todas estas mutaciones, la traducción seguida del procesamiento postraduccional del ARNm alterado produce progerina, una proteína lámina A anormal acortada con una delección de 50 aminoácidos cerca de su extremo C-terminal. El conocimiento de la vía de procesamiento postraduccional y de cómo se altera para crear la progerina ha dado lugar a diversas posibilidades terapéuticas para la enfermedad (fig. 109.2).

Tanto la lámina A como la progerina poseen un grupo farnesilo metilado unido durante el procesamiento postraduccional. Se trata de un resto lipídico que facilita la intercalación de proteínas en la membrana nuclear interna donde se realizan la mayor parte de las funciones de la lámina y la progerina. En la lámina A normal, la pérdida del anclaje farnesilo metilado libera prelámina de la membrana nuclear, volviéndola soluble para la degradación autofágica. Sin embargo, la progerina conserva su resto farnesilo. Permanece anclado a la membrana, fijando otras proteínas, causando vesiculación del núcleo y alterando la mitosis y la expresión génica. La progerina también retiene una molécula metil-

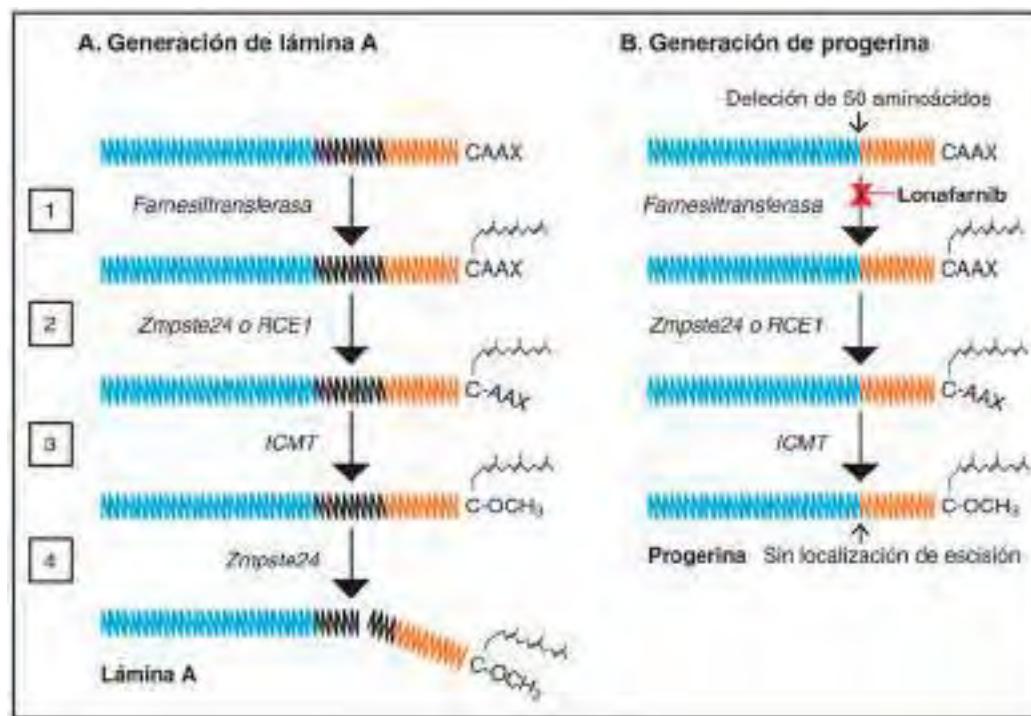


Fig. 109.2 Vías de procesamiento postraduccional de la producción de lámina A y progerina, incluyendo la localización para el lonafarnib. **A.** Cadena polipeptídica de la prelámina A, mostrando su dominio en varilla central helicoidal α y el cuadro CAAX C-terminal, que representa a la cisteína (C), aminoácidos alifáticos (AA) y a cualquier aminoácido (X). El dominio en varilla central helicoidal α está dividido en segmentos que facilitan la exposición del defecto de la progerina. El procesamiento postraduccional consta de 4 pasos: 1, un grupo farnesilo se une al residuo de cisteína del cuadro CAAX por la farnesiltransferasa; 2, los tres últimos residuos se escinden proteolíticamente por la metaloproteasa del zinc Zmpste24 o la enzima conversiva Ras (RCE1); 3, carboximetilación por isoprenil-cisteína carboxil metiltransferasa (ICMT); y 4, los residuos terminales 15 C, incluidas la cisteína farnesilada y carboximetilada son escindidos por la Zmpste24. **B.** Una delección de 50 aminoácidos en la prelámina A (representada por el segmento negro de la varilla de la lámina A) es el resultado de una mutación que activa a una localización de corte y ensamblaje crítica dentro del exón 11 del gen *LMNA*. Esta delección deja a la progerina sin un lugar de unión para el último paso del procesamiento, la escisión de los residuos de aminoácidos 15 terminales farnesilados y carboximetilados. De este modo, la progerina sigue farnesilada e intercalada en el interior de la membrana nuclear interna, donde provoca la mayor parte de su daño celular.

La enfermedad en la progeria se debe a un mecanismo dominante negativo; el fenotipo de la enfermedad se debe a la *acción de la progerina* y no a la disminución de lámina A. La gravedad de la enfermedad viene determinada en parte por la concentración de progerina, que es regulada por la mutación particular, el tipo de tejido u otros factores que afectan al uso del sitio de empalme interno.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En general, la constelación de hábito corporal pequeño y cambios óseos, cutáneos, en el pelo y la grasa subcutánea da lugar al gran parecido físico entre los pacientes con progeria (fig. 109.3). Por este motivo, el diagnóstico clínico puede alcanzarse o descartarse con relativa seguridad incluso a edades tempranas, incluso aunque se han descrito algunos casos de pacientes con expresión baja de progerina con signos sumamente leves. La sospecha clínica debe seguirse de una prueba de secuencia genética del gen *LMNA*. Los trastornos que se parecen a la progeria son los síndromes de tipo senil, entre los que se encuentran el síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch, el síndrome de Werner, el síndrome de Cockayne, el síndrome de Rothmund-Thomson, la dermatopatía restrictiva y el síndrome de progeria de Néstor-Guillermo (tabla 109.1). Los pacientes a menudo no encajan en ninguno de estos diagnósticos y representan laminopatías progeroides sin nombre sumamente raras que se deben a mutaciones en el *LMNA* de la lámina o de la enzima asociada a la lámina (*ZMPSTE24*) no productoras de progerina o a síndromes progeroides sin mutaciones asociadas a la lámina.



Fig. 109.3 Niña de 7 años y niño de 10 años, sin relación entre ellos, con progeria. El aspecto es notablemente parecido entre ambos. (Fotografía por cortesía de The Progeria Research Foundation.)

Tabla 109.1 Características del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford y de otras enfermedades con características solapadas

| | SÍNDROME DE PROGERIA DE HUTCHINSON-GILFORD | SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH | SÍNDROME DE WERNER | SÍNDROME DE COCKAYNE | SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMPSON | DERMOPATÍA RESTRICTIVA |
|-----------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Gen causante | LMNA | Desconocido | WRN, LMNA | CSA (ERCC8) CSB (ERCC6) | RECQL4 | ZMPSTE24, LMNA |
| Herencia | Autosómica dominante | Desconocida, probablemente recesiva | Recesiva | Recesiva | Recesiva | Recesiva |
| Comienzo | Lactancia | Recién nacido | Adulto joven | Recién nacido/lactancia | Lactancia | Recién nacido |
| Retraso del crecimiento | Posnatal | Intrauterino | Inicio después de la pubertad | Posnatal | Posnatal | Intrauterino |
| Alopecia | + Total | + Parches del cuero cabelludo | + Cuero cabelludo, escasa, grisácea | – | + Difusa | + Difusa |
| Anomalías cutáneas | + | + | + | + | + | + |
| Pérdida de grasa subcutánea | + | + | + | + | – | – |
| Calcificación cutánea | Rara vez | – | + | – | – | – |
| Talla baja | + | + | + | + | + | + |
| Coxa valga | + | – | – | – | – | – |
| Acroosteólisis | + | + | + | – | – | – |
| Displasia mandibular | + | + | – | – | – | + |
| Osteopenia | + Leve | + | + | + | + | + |
| Vasculopatía | + | – | + | + | – | – |
| Insuficiencia cardiaca | + | – | + | – | – | – |
| Ictus | + | – | – | – | – | – |
| Resistencia a la insulina | + | – | + Rara vez | – | – | – |
| Diabetes | – | + | + | – | – | – |
| Hipogonadismo | + | – | + | + | + | – |
| Alteraciones dentales | + | + | + | + | + | + |
| Anomalías de la voz | + | – | + | – | – | – |
| Hipoacusia | + | – | – | + | – | – |

Tabla 109.1

Características del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford y de otras enfermedades con características solapadas (cont.)

| | SÍNDROME DE PROGERIA DE HUTCHINSON-GILFORD | SÍNDROME DE WIEDEMANN-RAUTENSTRAUACH | SÍNDROME DE WERNER | SÍNDROME DE COCKAYNE | SÍNDROME DE ROTHMUND-THOMPSON | DERMOPATÍA RESTRICTIVA |
|--------------------------|--|--------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------|
| Contracturas articulares | + | - | - | - | - | + |
| Hiperqueratosis | - | - | + | - | + | - |
| Cataratas | - | - | + | + | + | - |
| Predisposición tumoral | - | - | + | - | + | - |
| Discapacidad intelectual | - | + | - | + | - | - |
| Trastorno neurológico | - | + | + Leve | + | - | - |

Adaptada de Hegele RA: Drawing the line in progeria syndromes, Lancet 362:416-417, 2003.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los niños con progeria sufren una forma prematura grave de aterosclerosis. Antes de fallecer se produce una cardiopatía con hipertrofia cardíaca izquierda, insuficiencia valvular y edema pulmonar; el declive neurovascular, con ataques isquémicos transitorios (AIT), accidentes cerebrovasculares y en ocasiones cuadros convulsivos, produce una morbilidad elevada. La muerte suele tener lugar entre los 5 y los 20 años, con una esperanza media de vida de 14,5 años, y suele deberse a insuficiencia cardíaca, a veces con una infección respiratoria superpuesta (aproximadamente el 80%); por lesiones o traumatismos craneoencefálicos, incluido el hematoma subdural (aproximadamente el 15%); y en raras ocasiones, por ictus (1-3%) o complicaciones anestésicas durante la cirugía (1-3%).

La **hormona del crecimiento** a una dosis de 0,05 mg/kg/día por vía subcutánea ha logrado una mayor velocidad de ganancia de peso y estatura, pero bastante por debajo del observado en los niños sanos. Se recomienda tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico a 2 mg/kg de peso corporal/día por sus efectos conocidos de disminución del riesgo cardiovascular en la población adulta general con factores de riesgo. Se desconoce si la hormona del crecimiento o la aspirina a dosis bajas ejercen algún efecto sobre la morbilidad o la mortalidad.

Varios ensayos terapéuticos clínicos se han basado en fármacos dirigidos a la vía postraduccional de la progerina (v. fig. 109.2). La inhibición de la farnesilación postraduccional de la progerina trataba de impedir que esta proteína causante de la enfermedad se fijara a la membrana nuclear, donde produce gran parte de sus efectos nocivos. Se realizó un ensayo clínico prospectivo sin grupo control con el inhibidor de la farnesiltransferasa **lonafarnib** (NCT00425607). El lonafarnib se toleraba bien y los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea, náuseas y pérdida de apetito, que por lo general mejoraban con el tiempo. En algunos subgrupos de pacientes mejoraba la velocidad de ganancia de peso, disminuía la rigidez vascular determinada mediante una disminución de PWVcf y la ecodensidad de la arteria carótida, mejoraba la función diastólica del ventrículo izquierdo, aumentaba la rigidez estructural del radio, mejoraba la hipoacusia neurosensorial y disminuían las tasas de cefaleas, AIT y accidentes cerebrovasculares. El tratamiento farmacológico no afectaba a las alteraciones dermatológicas y dentales, las contracturas articulares, la resistencia a la insulina, la lipodistrofia, la DMO y las contracturas articulares. Se inició un estudio de extensión del lonafarnib en el que se añadieron otros 30 niños al estudio. Los niños tratados con lonafarnib mostraban una mejoría de la supervivencia estimada comparados con los niños con progeria no tratados.

Un ensayo clínico que añade **pravastatina** (aprobada por la FDA como hipolipideísmo) y **zoledronato** (aprobado por la FDA para la osteoporosis) a la pauta de lonafarnib, estaba dirigido igualmente a inhibir la farnesilación de la progerina (NCT00916747), pero los resultados no detectaron mejorías en la situación clínica en comparación con la monoterapia con lonafarnib. Un estudio clínico en marcha añade everolímús (aprobado por la FDA como inhibidor del mTOR) al régimen de lonafarnib intenta acelerar la autofagia de la progerina, reduciendo teóricamente su acumulación y la afectación celular (NCT02579044). Estamos a la espera de sus resultados.

RECURSOS PARA LOS PACIENTES

La **Progeria Research Foundation** (www.progeriaresearch.org) mantiene un registro internacional de progeria, proporciona un programa diagnóstico y un manual para la atención completa del paciente y coordina ensayos

clínicos terapéuticos. Financia proyectos de investigación preclínicos y clínicos para definir las bases moleculares del trastorno y descubrir tratamientos y una cura. La página web de esta fundación constituye una fuente excelente de información actualizada sobre la progeria para las familias de niños con este trastorno, para sus médicos y para los científicos interesados. Otros recursos son el National Human Genome Research Institute (www.genome.gov/11072551), el National Center for Biotechnology Information Genereviews (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1121/) y el National Center for Advancing Translational Sciences (www.rarediseases.info.nih.gov/diseases/7467/progeria).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 110

Porfirias

Manisha Balwani, Robert J. Desnick
y Karl E. Anderson

Las porfirias son enfermedades metabólicas producidas por alteraciones de la actividad de enzimas específicas de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Estas enzimas son más activas en la médula ósea y el hígado. Las **porfirias eritropoyéticas**, en las que la sobreproducción de productos intermedios de la vía del hemo se produce principalmente en las células eritroides de la médula ósea, se presentan generalmente al nacimiento o en la primera infancia con fotosensibilidad cutánea, o en el caso de la porfiria eritropoyética congénita, incluso intraútero, en forma de hidropesía no inunitaria. La protoporfiria eritropoyética es la porfiria más frecuente en los niños y es una patología de gran interés para los pediatras. La mayor parte de las porfirias son hepáticas; la sobreproducción y acumulación inicial de los precursores de porfirinas o de porfirinas ocurre en el hígado. La activación de las porfirias hepáticas es muy rara durante la infancia, lo que refleja que los diferentes mecanismos reguladores hepáticos de la biosíntesis del hemo están influidos por el desarrollo puberal. Las formas homocigotas de las porfirias hepáticas pueden manifestarse clínicamente antes de la pubertad. Los niños con porfirias hepáticas hereditarias heterocigotas pueden presentar síntomas inespecíficos no relacionados. Los padres con frecuencia solicitan información acerca del pronóstico a largo plazo y muestran preocupación por los fármacos que pueden empeorar estas enfermedades.

Las secuencias de ADN y las localizaciones cromosómicas están establecidas para los genes humanos de las enzimas implicadas en esta vía, y se han encontrado múltiples mutaciones relacionadas con la enfermedad para cada porfiria. Sin embargo, las variantes benignas identificadas mediante secuenciación génica pueden ser engañosas. Las porfirias hereditarias presentan una herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Aunque el diagnóstico inicial de las porfirias mediante métodos bioquímicos sigue siendo esencial, resulta especialmente importan-

te confirmar el diagnóstico demostrando la mutación o mutaciones génicas patogénicas específicas.

VÍA DE LA BIOSÍNTESIS DEL GRUPO HEMO

El grupo hemo es necesario para una variedad de hemoproteínas, como la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos respiratorios y las enzimas citocromo P450 (CYP). Se cree que las 8 enzimas que participan en la vía de la biosíntesis del grupo hemo son activas en todos los tejidos. La síntesis de la hemoglobina en las células precursoras eritroides representa alrededor del 85% de la síntesis diaria de grupo hemo en el ser humano. En los hepatocitos tiene lugar el resto de la síntesis, principalmente para la obtención de CYP, que son especialmente abundantes en el retículo endoplásmico hepático, y son recambiadas más rápidamente que muchas otras hemoproteínas, como los citocromos respiratorios mitocondriales. Los productos intermedios de las vías son los precursores de las porfirinas, el **ácido δ-aminolevulínico** (ALA, también conocido como ácido 5-aminolevulínico) y el **porfobilinógeno** (PBG), así como las porfirinas (principalmente en forma reducida, conocidas como **porfirinógenos**) (fig. 110.1). Estos productos intermedios no se acumulan en cantidades importantes en condiciones normales o tienen funciones fisiológicas importantes.

La actividad alterada de cada enzima de la vía se ha asociado con un tipo de porfiria diferente (tabla 110.1). La primera enzima, la ALA sintasa (ALAS), presenta dos formas. Una forma específica de las células eritroides, denominada ALAS2, es deficiente en la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, debido a mutaciones del gen *ALAS2* en el cromosoma Xp11.2. Las mutaciones de la ALAS2 que implican un aumento de su función debidas a delecciones en el último exón, causan la protoporfiria ligada al cromosoma X (PLX), una porfiria cutánea que presenta un fenotipo idéntico a la protoporfiria eritropoyética.

La regulación de la síntesis del grupo hemo es diferente en los dos tejidos principales en los que tiene lugar dicha síntesis. La biosíntesis hepática del grupo hemo está controlada principalmente por la forma ubicua de la ALAS (ALAS1). La síntesis de ALAS1 hepática está regulada por una reserva de grupo hemo «libre» (v. fig. 110.1), que puede verse aumentada por el grupo hemo de nueva síntesis o por el liberado de las hemoproteínas, destinado al catabolismo de la biliverdina por la hemoxygenasa.

En el eritrón, los mecanismos reguladores permiten la producción de cantidades muy importantes de grupo hemo necesario para la síntesis de hemoglobina. La respuesta al estímulo para la síntesis de la hemoglobina

se produce durante la diferenciación celular, dando lugar al aumento del número de células. A diferencia de lo que ocurre en el hígado, el grupo hemo también posee un papel estimulante para la síntesis de hemoglobina, y la estimulación de la síntesis del grupo hemo en las células eritroides se acompaña de un aumento no solo de la ALAS2, sino también de la inducción secuencial de otras enzimas que participan en la biosíntesis del grupo hemo. Se conocen diferentes transcripciones eritroides-específicas y no eritroides o «de gestión interna» (*housekeeping*) para las primeras 4 enzimas de la vía. Las diferentes formas de la ALAS son codificadas por genes localizados en cromosomas distintos, pero, para cada una de las otras tres, las transcripciones eritroides y no eritroides se transcriben mediante promotores alternativos del mismo gen. El grupo hemo también regula la velocidad de su síntesis en las células eritroides mediante el control del transporte de hierro en los reticulocitos.

Los productos intermedios de la vía biosintética del grupo hemo son convertidos en grupo hemo de manera eficiente, y solo se excreta una pequeña cantidad de dichos productos. Algunos pueden sufrir modificaciones químicas antes de ser excretados. Mientras que los precursores de porfirinas ALA y PBG son incoloros, no fluorescentes y se excretan por la orina sin modificar en gran parte, el PBG puede degradarse en productos coloreados como la *porfobilina*, un pigmento marrónáceo, o puede polymerizarse espontáneamente a uroporfirinas. Las porfirinas son de color rojo y muestran una fluorescencia roja brillante cuando son expuestas a luz ultravioleta (UV) de longitud de onda larga. Los porfirinógenos, que son incoloros y no fluorescentes, son la forma reducida de las porfirinas, que, cuando se acumulan o están fuera de la célula, se autoxidan fácilmente dando lugar a las porfirinas correspondientes. Solo los isómeros de coproporfirinógeno y uroporfirinógeno de tipo III son convertidos a grupo hemo (v. fig. 110.1).

El ALA y el PBG son excretados por la orina. La excreción de porfirinas y porfirinógenos en la orina o la bilis está determinada por el número de grupos carboxilo. Las que poseen muchos grupos carboxilo, como la *uroporfirina* (octacarboxil porfirina) y la *heptacarboxil porfirina*, son hidrosolubles y se excretan por la orina con facilidad. Las que poseen menor número de grupos carboxilo, como la *protoporfirina* (dicarboxil porfirina), no son hidrosolubles y se excretan a través de la bilis y las heces. La *coproporfirina* (tetracarboxil porfirina) se excreta repartida entre la bilis y la orina. Como la coproporfirina I se excreta más fácilmente por la bilis que la coproporfirina III, las alteraciones de la función hepatobiliar pueden aumentar la excreción total de coproporfirina urinaria y la proporción entre estos isómeros.

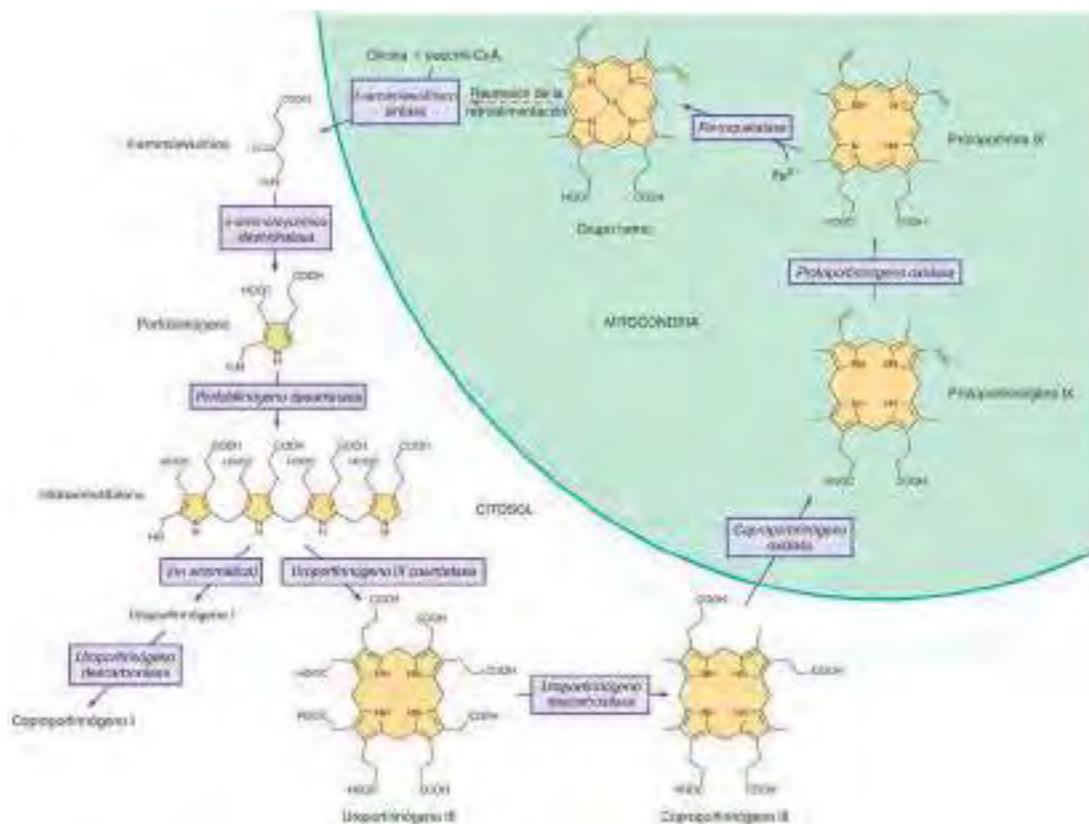


Fig. 110.1 Enzimas y productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo. La vía está regulada en el hígado por el producto final, el grupo hemo, principalmente por retroalimentación (flecha discontinua).

Tabla 110.1

Las porfirias humanas: mutaciones, momento de presentación y clasificaciones basadas en los síntomas y los tejidos

| ENFERMEDAD | ENZIMA | HERENCIA | PRESENTACIÓN | Clasificación* | | | |
|--|---|--|---------------------------------|----------------|----|-----|---|
| | | | | H | E | A/N | C |
| Protoporfiria ligada al cromosoma X (PLX) | δ-aminolevulínato sintasa (ALAS2) | Ligada al cromosoma X | Infancia | | X | | X |
| Porfiria por déficit de ácido δ-aminolevúlico deshidratasa (PAD) | Ácido δ-aminolevúlico deshidratasa (ALAD) | Autosómica recesiva | Principalmente tras la pubertad | X | X* | X | |
| Porfiria aguda intermitente (PAI) | Porfobilinógeno desaminasa (PBGD) | Autosómica dominante | Tras la pubertad | X | | X | |
| PAI homocigota | | Homocigota dominante | Infancia | X | X | X | |
| Porfiria eritropoyética congénita (PEC) | Uroporfirinógeno III sintasa (UROS) | Autosómica recesiva | Intraútero o lactantes | | X | | X |
| Porfiria cutánea tarda (PCT) de tipo 1 | Uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) | Esporádica | Adultos | X | | | X |
| PCT de tipo 2† | | Autosómica dominante | Adultos | X | | | X |
| PCT de tipo 3 | | Desconocida | Adultos | X | | | X |
| Porfiria hepatoeritropoyética (PHE) | | Homocigota dominante | Infancia | X | X* | | X |
| Coproporfiria hereditaria (CPH) | Coproporfirinógeno oxidasa (CPOX) | Autosómica dominante | Tras la pubertad | X | | X | X |
| CPH homocigota | | Homocigota dominante | Infancia | X | X | X | X |
| Porfiria variegata (PV) | Protoporfirinógeno oxidasa (PPOX) | Autosómica dominante | Tras la pubertad | X | | X | X |
| PV homocigota | | Homocigota dominante | Infancia | X | X | X | X |
| Protoporfiria eritropoyética (PPE) | Ferroquelatasa (FECH) | Autosómica recesiva (con mayor frecuencia heteroalélica con alelo hipomórfico) | Infancia | | X | | X |

La PAD y la PHE se consideran principalmente porfirias hepáticas, pero la elevación marcada de la zinc protoporfirina eritrocitaria sugiere un componente eritropoyético.

*Abreviaturas de la clasificación: H, hepática; E, eritropoyética; A/N, aguda/ neurológica; C, cutánea.

†La PCT se debe a la inhibición de la UROD hepática. La herencia autosómica dominante del déficit parcial de UROD es un factor predisponente en casos clasificados como PCT familiar (tipo 2).

Tabla 110.2

Las tres porfirias humanas más frecuentes y sus características principales

| | SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN | FACTORES AGRAVANTES | PRUEBAS DE CRIBADO MÁS IMPORTANTES | TRATAMIENTO |
|------------------------------|--|--|--|---|
| Porfiria aguda intermitente | Neurológicos, comienzo en la edad adulta | Fármacos (principalmente inductores de P450), progesteronona, restricción dietética | Porfobilinógeno urinario | Hemina, glucosa |
| Porfiria cutánea tarda | Ampollas cutáneas y fragilidad (crónica), comienzo en la edad adulta | Hierro, alcohol, tabaquismo, estrógenos, hepatitis C, VIH, hidrocarbonos halogenados | Porfirinas plasmáticas (o urinarias) | Flebotomía, hidroxicloroquina a dosis bajas |
| Protoporfiria eritropoyética | Dolor fototóxico y tumefacción (principalmente aguda), comienzo en la infancia | | Protoporfirinas eritrocitarias totales con protoporfirina libre de metal y de zinc | Protección solar |

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS

Existen dos sistemas de clasificación útiles que reflejan la fisiopatología subyacente o las características clínicas de las porfirias (v. tabla 110.1). En las **porfirias eritropoyéticas** y las **porfirias hepáticas**, la fuente del exceso de producción de porfirinas y de sus precursores son la médula ósea y el hígado, respectivamente. Las **porfirias agudas** producen síntomas neurológicos que se asocian al aumento de precursores de las porfirinas, ALA o PBG. En las **porfirias cutáneas**, la fotosensibilidad se debe al transporte de las porfirinas en sangre desde el hígado o la médula ósea hasta la piel. La muy poco frecuente **porfiria dual** hace referencia a los casos de porfiria con dos déficits enzimáticos diferentes de la vía de la biosíntesis del grupo hemo.

La porfiria cutánea tarda (PCT), la porfiria aguda intermitente (PAI) y la protoporfiria eritropoyética (PPE) son las tres porfirias más frecuentes, en este orden, teniendo en cuenta todos los grupos de edad y tienen una

presentación clínica, factores precipitantes, métodos diagnósticos y tratamientos eficaces sumamente diferentes (tabla 110.2). Dos porfirias agudas menos frecuentes, la coproporfirina hereditaria (CPH) y la porfiria variegata (PV), también pueden producir fotosensibilidad ampollosa (v. tabla 110.1). La porfiria eritropoyética congénita (PEC) produce más lesiones ampollosas, a menudo con infección secundaria y mutilación. La PPE y la PLX poseen el mismo fenotipo y se diferencian del resto de porfirias cutáneas por cursar de forma aguda con fotosensibilidad sin formación de ampollas tras la exposición a la luz solar. La PPE también es la porfiria más frecuente que se manifiesta antes de la pubertad.

Pruebas diagnósticas de laboratorio de primera línea

Si los síntomas o los signos sugieren el diagnóstico de porfiria deben emplearse unas pocas pruebas de laboratorio específicas y sensibles de pri-

mera línea. Si una prueba de cribado o de primera línea es significativamente anormal, se deben realizar pruebas más exhaustivas para establecer el tipo de porfiria. El uso excesivo de pruebas de laboratorio para el cribado puede dar lugar a gastos innecesarios e incluso a retrasos diagnósticos. En los pacientes con antecedentes de porfiria, las pruebas de laboratorio que eran la base del diagnóstico original deben revisarse, y si se consideran inadecuadas, se deben realizar pruebas adicionales.

La porfiria aguda debe sospecharse en los pacientes con síntomas neurológicos, como el dolor abdominal pospuberal, cuando la evaluación clínica inicial no sugiere otra causa. Deben medirse *en orina* el PBG y las porfirinas totales. Los niveles de PBG urinario se encuentran aumentados prácticamente siempre durante las crisis agudas de porfiria aguda intermitente (PAI), CPH y PV, y no aumentan sustancialmente en ninguna otra patología médica. Por tanto, esta medición es sensible y específica. Los resultados en las muestras de orina (**micción única**) son muy informativos, ya que durante las crisis agudas de porfiria son de esperar elevaciones muy importantes. La recogida de orina de 24 horas puede retrasar el diagnóstico de modo innecesario. La misma muestra de orina debe conservarse para la determinación cuantitativa de PBG y porfirinas totales (ambas expresadas con respecto a la creatinina) para confirmar los resultados cualitativos de PBG. También suele medirse el ALA, aunque está menos elevada que el PBG en la PAI, la CPH y la PV. En la porfiria ALA deshidratasa, el ALA y las porfirinas urinarias están notablemente aumentadas, pero no el PBG. Las porfirinas urinarias pueden permanecer aumentadas más tiempo que los precursores de las porfirinas en algunos casos de CPH y PV. Sin embargo, con fines de cribado debe evitarse medir únicamente las porfirinas urinarias, ya que a menudo pueden verse aumentadas en muchos trastornos además de en las porfirias, como en hepatopatías, y el diagnóstico equivocado de porfiria puede deberse a elevaciones mínimas de las porfirinas urinarias, que carecen de valor diagnóstico.

Porfirias cutáneas ampollosas

Las lesiones cutáneas ampollosas debidas a las porfirias casi siempre se acompañan de elevaciones de las *porfirinas urinarias* y *séricas totales*. Las porfirinas séricas en la PV se encuentran en su mayor parte unidas de modo covalente a proteínas plasmáticas y se detectan mediante un pico diagnóstico en el método de barrido fluorométrico. Los límites normales de porfirinas plasmáticas se encuentran algo aumentados en los pacientes con enfermedades renales terminales.

Porfirias cutáneas no ampollosas

La medición de la protoporfirina eritrocitaria total y, si la cantidad total está elevada, el fraccionamiento de la protoporfirina en sus formas libre de metal y quelada con zinc, son esenciales para el diagnóstico de la PPE y la PLX. Desafortunadamente, esto no lo ofrecen algunos de los laboratorios comerciales principales. Los resultados de las determinaciones de zinc protoporfirina se registran a menudo (incluso en el mismo informe) tanto como *protoporfirina* como *protoporfirina eritrocitaria libre*, cada una calculada de forma diferente basándose en las prácticas para el cribado de la intoxicación por plomo (en la que solo aumenta la zinc protoporfirina). De este modo, el término obsoleto *protoporfirina libre* no implica una protoporfirina libre de metal, ya que define a la protoporfirina libre de hierro, y es anterior a que se conociese que (salvo en las protoporfirias), la protoporfirina en los eritrocitos está fundamentalmente quelada por zinc. Esta confusión innecesaria dificulta el diagnóstico y el descarte fiable de las protoporfirias. Las porfirinas plasmáticas totales están elevadas en la mayoría de los casos de protoporfiria, pero no en todos, por lo que un valor normal no debería usarse para descartar una protoporfiria cuando la protoporfirina eritrocitaria está elevada.

El aumento de la protoporfirina eritrocitaria total y quelada con zinc puede ocurrir en otras situaciones, como en el déficit de hierro, la intoxicación por plomo, la hemólisis, la anemia de enfermedades crónicas y otros trastornos eritocitarios. Por lo tanto, el diagnóstico de PPE debe confirmarse demostrando un aumento predominante de protoporfirina libre de metal. En la PLX está elevada la protoporfirina libre y la unida al zinc.

Pruebas diagnósticas de segunda línea

Cuando una prueba de primera línea es positiva está justificado realizar pruebas adicionales. Por ejemplo, una elevación marcada de los niveles de PBG puede deberse a PAI, CPH o PV y estas porfirias pueden diferenciarse midiendo la porfobilinógeno desaminasa eritrocitaria, las porfirinas urinarias (empleando la misma muestra de orina), las porfirinas fecales y las porfirinas séricas. Las diferentes porfirias causantes de lesiones cutáneas ampollosas se diferencian midiendo las porfirinas en orina, heces y plasma. Una vez que se establece el diagnóstico mediante pruebas bioquímicas, es importante confirmarlo a nivel genético.

Pruebas para las porfirias subclínicas

A menudo resulta complicado diagnosticar o «descartar» una porfiria en los pacientes que presentaron síntomas sugestivos meses o años atrás o en los familiares de pacientes con porfirias agudas, en los que las porfirinas y sus precursores pueden encontrarse en valores normales. En estos casos puede ser necesario realizar pruebas más exhaustivas y derivar al paciente a un especialista y a un laboratorio especializado en la materia. Antes de evaluar a los familiares, se debe haber realizado un diagnóstico de certeza en el caso inicial, y se deben revisar los resultados de las pruebas analíticas para elegir las que se deben realizar en los miembros de la familia. En caso necesario se deben repetir las pruebas en el caso inicial o en otro miembro de la familia. La identificación en el caso inicial de una mutación causante de la enfermedad facilita enormemente la detección de otros portadores del gen, ya que las pruebas bioquímicas pueden ser normales en los portadores latentes.

PORFIRIA POR DÉFICIT DE ÁCIDO δ-AMINOLEVULÍNICO DESHIDRATASA

La porfiria por déficit de ALA deshidratasa (PAD) en ocasiones se denomina *porfiria de Doss*, en honor del investigador que describió los 2 primeros casos. El término *plumboporfiria* resalta la semejanza entre esta enfermedad y el saturnismo, pero implica incorrectamente que está causada por la exposición al plomo.

Etiología

Esta porfiria se debe al déficit de ALA deshidratasa (ALAD) y se hereda de modo autosómico recesivo. Solo se han confirmado seis casos mediante análisis de mutaciones. La prevalencia del déficit heterocigoto de ALAD se ha estimado en <1% en Alemania y en aproximadamente un 2% en Suecia.

Patología y patogenia

La ALAD cataliza la condensación de 2 moléculas de ALA para formar el pirrol PBG (v. fig. 110.1). La enzima es inhibida por varias sustancias químicas endógenas y exógenas. La ALAD es la principal proteína fijadora de plomo en los hematies, y el plomo puede desplazar a los átomos de zinc de la enzima. La inhibición de la actividad de la ALAD eritrocitaria también es un índice sensible de exposición al plomo.

Se han identificado 11 alelos anormales de la ALAD, principalmente mutaciones puntuales, en las que algunas expresan actividad parcial, como el mantenimiento parcial de la síntesis del grupo hemo. La cantidad de actividad enzimática residual puede predecir la gravedad fenotípica de esta enfermedad.

La PAD a menudo se clasifica como una porfiria hepática, aunque no se ha establecido el sitio de hiperproducción del ALA. Un paciente con enfermedad grave de aparición reciente recibió un trasplante hepático que no produjo una mejoría bioquímica o clínica significativa, lo que podría indicar que el origen del exceso de productos intermedios no era hepático. El exceso de coproporfirina III urinaria en la PAD podría originarse por el metabolismo del ALA en porfirinógenos, en un tejido distinto del tejido en el que tiene lugar la hiperproducción de ALA. La administración de dosis elevadas de ALA a individuos normales también se acompaña de coproporfirinuria importante. El aumento de la protoporfirina eritrocitaria puede ser explicado, al igual que en todas las otras porfirias homocigotas, por la acumulación en las células eritroides de la médula ósea de productos intermedios del comienzo de la vía durante la síntesis de hemoglobina, seguida por su transformación en protoporfirina una vez finalizada la síntesis de hemoglobina. Los síntomas neurológicos se atribuyen a los efectos neurotóxicos del ALA, pero esta hipótesis no se ha demostrado.

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, los síntomas son parecidos a los de otras porfirias agudas, como las crisis de dolor abdominal y la neuropatía periférica. Los factores precipitantes, como la exposición a sustancias nocivas, no son evidentes en la mayor parte de los casos. Cuatro de los casos descritos eran varones adolescentes. Un lactante sueco presentó una enfermedad más grave con alteraciones neurológicas y retraso del crecimiento. Un varón belga de 63 años desarrolló una neuropatía motora aguda al mismo tiempo que sufrió un trastorno mieloproliferativo.

Pruebas analíticas

Las concentraciones urinarias de ALA, coproporfirina III y zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentran notablemente elevadas. La concentración urinaria de PBG se encuentra dentro de los valores normales o ligeramente aumentada. La actividad de ALAD en los hematies se encuentra muy reducida y ambos progenitores presentan un descenso de la actividad

de esta enzima de aproximadamente el 50% y una concentración normal de ALA en orina.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las otras tres porfirias agudas se caracterizan por el aumento notable de ALA y PBG. Por el contrario, en la PAD el ALA se encuentra muy aumentado, no así el PBG. El déficit importante de ALAD eritrocitaria y un descenso de la actividad enzimática del 50% en los padres apoyan el diagnóstico. Se deben excluir otras causas de déficit de ALAD, como el **saturnismo (intoxicación por plomo)**. La succinilacetona, similar estructuralmente al ALA, se acumula en la tirosinemia hereditaria de tipo 1, inhibe la ALAD y puede producir un aumento de la excreción urinaria de ALA y manifestaciones clínicas parecidas a las de la porfiria aguda. Se ha descrito el déficit adquirido idiopático de ALAD. A diferencia del saturnismo, la actividad deficiente de la ALAD en la PAD no vuelve a la normalidad mediante la adición *in vitro* de reactivos sulfhidrilos, como el ditiotreitol. Aunque no se encuentre otra causa del déficit de ALAD, resulta esencial confirmar el diagnóstico de PAD mediante estudios moleculares.

Tratamiento

La experiencia terapéutica con la PAD es limitada, pero similar a otras porfirias agudas. La glucosa parece tener una eficacia mínima, pero puede probarse para los síntomas leves. El tratamiento con hemina ha sido aparentemente efectivo en las crisis agudas en los varones adolescentes y las infusiones semanales evitaron las crisis en 2 de estos pacientes. El **tratamiento con hemina** no fue eficaz ni desde el punto de vista clínico ni bioquímico en los niños suecos con enfermedad grave y produjo respuesta bioquímica, pero no mejoría clínica, en el varón belga con la forma de presentación tardía, que presentaba neuropatía periférica, pero no crisis agudas. La hemina también es eficaz para tratar los síntomas parecidos a los de la porfiria que se presentan en la tirosinemia hereditaria, y puede reducir de modo importante los niveles de ALA y coproporfirina urinarios en el saturnismo. Se aconseja evitar fármacos que resulten perjudiciales en otras porfirias agudas. El trasplante hepático no resultó eficaz en el niño con la forma grave de la enfermedad.

Pronóstico

El pronóstico generalmente es bueno en los casos de PAD típicos, aunque pueden producirse crisis recurrentes. La evolución fue desfavorable en el niño sueco con la forma más grave de la enfermedad, y es variable en los adultos que presentan la forma de aparición tardía asociada a trastornos mieloproliferativos.

Prevención y consejo genético

Los padres heterocigotos deben conocer el riesgo que presentan los hijos posteriores de padecer la PAD, al igual que en cualquier otra enfermedad autosómica recesiva. El diagnóstico prenatal es posible, pero no se ha notificado.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

La PAI también se denomina *pirroloporfiria*, *porfiria sueca* o *porfiria intermitente aguda* y es el tipo más frecuente de porfiria aguda en la mayoría de los países.

Etiología

La PAI se debe al déficit de actividad enzimática de la forma de gestión interna (*housekeeping*) de la **porfobilinógeno desaminasa (PBGD)**. Esta enzima también se conoce como hidroximetilbilano (HMB) sintetasa (el término antiguo uroporfirinógeno I sintasa se considera obsoleto). La PBGD cataliza la desaminación y la condensación de 4 moléculas de PBG para formar un tetrapirrol lineal, el HMB (también conocido como preuroporfirinógeno; v. fig. 110.1). Un cofactor dipirrometano único fija los productos pirrólicos intermedios en la zona catalítica hasta que se unen 6 pirroles (incluyendo el cofactor dipirrólrico) de manera lineal, tras lo que se libera el tetrapirrol HMB. La apodesaminasa genera el cofactor dipirrólrico para formar la holodesaminasa, y esto ocurre más fácilmente a partir de HMB que de PBG. De hecho, las concentraciones elevadas de PBG pueden inhibir la formación de holodesaminasa. El producto HMB puede transformarse en un compuesto cíclico de modo no enzimático para formar uroporfirinógeno I no fisiológico, pero, en presencia de la siguiente enzima de la vía, se transforma más rápidamente para originar uroporfirinógeno III.

Las formas eritroide y de gestión interna (*housekeeping*) de la enzima son codificadas por un solo gen, localizado en el cromosoma 11 (11q24.1→q24.2), que contiene 15 exones. Las 2 isoenzimas son proteínas monoméricas y difieren solo en una leve diferencia de peso molecular (aproximadamente 40 y 42 kDa); resultan de la unión alternativa de distintos transcritos de ARN

mensajero (ARNm) originados de 2 promotores. El promotor de gestión interna funciona en todos los tipos celulares, incluidas las células eritroides.

El patrón hereditario de la PAI es autosómico dominante; existen casos homocigotos muy raros que se presentan en la infancia. En numerosos grupos de población con PAI, incluyendo la población de raza negra, se han identificado más de 400 mutaciones *PBGD*, como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado y de unión, inserciones y delecciones. La mayoría de las mutaciones se encuentran en una o en pocas familias. Sin embargo, debido a los efectos de fundación, algunas son más frecuentes en ciertas zonas geográficas, como el norte de Suecia (W198X), Holanda (R116W), Argentina (G116R), Nueva Escocia (R173W) y Suiza (W283X). En aproximadamente el 3% de los casos pueden encontrarse mutaciones *de novo*. La naturaleza de la mutación *PBGD* no justifica la gravedad de la presentación clínica, que varía enormemente entre diferentes familias. La **porfiria de Chester** se describió inicialmente como una variante de porfiria aguda en una familia numerosa inglesa, pero se descubrió que se debía a una mutación *PBGD*.

La mayoría de las mutaciones dan lugar a que la actividad de las isoenzimas eritroides y de gestión interna sea aproximadamente la mitad de la normal y a una cantidad de sus respectivas proteínas enzimáticas del 50% de la normal en todos los tejidos de los pacientes heterocigotos. En alrededor del 5% de los pacientes con PAI sin relación de parentesco existe un déficit de la isoenzima de gestión interna, pero la isoenzima específica de las células eritroides es normal. Las mutaciones que producen esta variante suelen encontrarse en el exón 1 o su sitio donante 5' de unión o en el codón de inicio de traducción.

Patología y patogenia

Se cree que la inducción de la enzima hepática limitante de velocidad ALAS1 se encuentra en la base de las exacerbaciones agudas de esta y de las demás porfirias agudas. La PAI permanece latente (o asintomática) en la gran mayoría de los portadores heterocigotos de mutaciones *PBGD*, lo que suele ser casi siempre el caso antes de la pubertad. Cuando no existen antecedentes de síntomas agudos, la excreción de precursores de porfirinas suele ser normal, lo que sugiere que la mitad de la actividad normal de la *PBGD* hepática es suficiente, a menos que la actividad de la ALAS1 hepática esté aumentada. Los pacientes también pueden estar asintomáticos con valores elevados de precursores de la porfirina y se clasifican como *excretores altos asintomáticos*. Estos pacientes pueden tener antecedentes remotos de síntomas. Muchos factores no genéticos que resultan en la expresión clínica de la PAI, como ciertos fármacos y hormonas esteroideas, poseen la capacidad de inducir ALAS1 y CYP hepáticos. Cuando existe un aumento de la síntesis hepática del grupo hemo, la actividad de la *PBGD* del 50% puede resultar limitante, y pueden acumularse ALA, PBG y otros productos intermedios de la vía de la síntesis del grupo hemo. Además, la síntesis del grupo hemo se ve afectada y la represión de la ALAS1 hepática mediada por el grupo hemo es menos eficaz.

Sin embargo, no se ha demostrado que la actividad de la *PBGD* hepática permanezca constante en valores de alrededor del 50% del valor normal durante las crisis y remisiones de PAI, como sí ocurre en los eritrocitos. Un estudio previo indicaba que durante el ataque agudo la actividad enzimática en el hígado es considerablemente inferior al 50% de la actividad normal. La actividad de la *PBGD* hepática puede verse aún más reducida una vez activada la PAI si, como se ha sugerido, el exceso de PBG interfiere en la unión del cofactor dipirrometano para esta enzima. También parece probable que factores genéticos desconocidos en la actualidad desempeñen un papel patogénico en, por ejemplo, pacientes que siguen sufriendo crisis incluso cuando evitan los factores precipitantes.

La PAI cursa casi siempre de manera latente antes de la pubertad y se vuelve activa sobre todo en las mujeres adultas, lo sugiere que los factores endocrinos, y especialmente los niveles adultos de hormonas esteroideas femeninas, son importantes para la expresión clínica. Los síntomas son más frecuentes en las mujeres, lo que apunta al papel de las hormonas femeninas. Las crisis premenstruales probablemente se deben a la progesterona endógena. Las porfirias agudas en ocasiones son agravadas por esteroides exógenos, como los anticonceptivos orales que contienen progestinas. De manera sorprendente, el embarazo suele tolerarse bien, lo que sugiere que los cambios metabólicos beneficiosos pueden mejorar los efectos de las concentraciones elevadas de progesterona.

Los **fármacos** que resultan poco seguros en las porfirias agudas (tabla 110.3) son los que poseen la capacidad de inducir ALAS1 hepática, lo que se asocia estrechamente con la inducción de CYP. Algunos productos químicos (p. ej., la griseofulvina) pueden aumentar el recambio del grupo hemo al estimular la destrucción de CYP específicas para formar un inhibidor (p. ej., la *N*-metil protoporfirina) de ferroquelatas (FECH, la última enzima de la vía). Los antibióticos de la familia de las sulfamidas son nocivos, pero aparentemente no inducen la síntesis hepática del grupo hemo. El etanol y otros alcoholos son inductores de la ALAS1 y algunas CYP.

Tabla 110.3 Fármacos considerados seguros o no seguros en las porfirias agudas

| INSEGUROS | SEGUROS |
|---|------------------------|
| Barbitúricos (todos) | Analgésicos opioides |
| Sulfamidas* | Ácido acetilsalicílico |
| Meprobamato* (también mebutamato*, tibutamato*) | Paracetamol |
| Carisoprodol* | Fenotiazinas |
| Glutetimida* | Penicilina y derivados |
| Metiprilón | Estreptomicina |
| Etclorvinol* | Glucocorticoides |
| Mefenitoína | Bromuros |
| Fenitoína* | Insulina |
| Succinimidas | Atropina |
| Carbamazepina* | Cimetidina |
| Clonazepam† | Ranitidina† |
| Primidona* | Acetazolamida |
| Ácido valproico* | Alopurinol |
| Pirazolonas (aminopirina, antipirina) | Amilorida |
| Griseofulvina* | Betanidina |
| Ergóticos | Bumetanida |
| Metoclopramida*,‡ | Cumarínicos |
| Rifampicina* | Fluoxetina |
| Pirazinamida*,‡ | Gabapentina |
| Diclofenaco*,‡ | Gentamicina |
| Fluconazol* | Guanetidina |
| Anticonceptivos orales | Oflloxacino |
| Progesterona y progestinas sintéticas* | Propranolol |
| Danazol* | Succinilcolina |
| Alcohol | Tetraciclina |
| IECA (especialmente enalapriilo)† | |
| Espirinolactona | |
| ACC (especialmente nifedipino)† | |
| Ketoconazol | |
| Ketamina* | |

Este listado parcial no incluye toda la información disponible acerca de la seguridad de los fármacos en las porfirias agudas. Se deben consultar otras fuentes para obtener información de los fármacos que no aparecen en la tabla.

*En las fichas técnicas de estos fármacos en EE.UU. las porfirias aparecen como contraindicaciones, precauciones, advertencias o efectos adversos. Los estrógenos también se consideran perjudiciales en las porfirias, pero su efecto negativo en las porfirias agudas se ha basado principalmente en la experiencia con el uso de combinaciones estrógenos-progestina. Aunque los estrógenos pueden agravar la porfiria cutánea tarda, existen pocos indicios de que resulten perjudiciales en las porfirias agudas.

†En EE.UU., su uso en pacientes con porfiria debe hacerse con precaución, según aparece en la ficha del fármaco. Sin embargo, este fármaco es considerado seguro por otras fuentes.

‡Estos fármacos se han clasificado como probablemente seguros por algunas fuentes, pero este aspecto es controvertido, por lo que deben evitarse.

ACC, antagonistas de los canales del calcio; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Los **factores nutricionales**, principalmente la reducción de la ingesta de calorías e hidratos de carbono, como puede ocurrir en ciertas enfermedades o en los regímenes de adelgazamiento, pueden aumentar la excreción de precursores de porfirinas e inducir crisis de porfiria. El aumento de la ingesta de hidratos de carbono puede reducir las crisis. La ALAS1 hepática se encuentra regulada por el receptor activado por el proliférador de los peroxisomas γ coactivador-1α, lo que puede representar una conexión importante entre el estado nutricional y las exacerbaciones de las porfirias agudas.

Existen otros factores implicados. Los compuestos químicos del humo de los cigarrillos, como los hidrocarbones aromáticos policíclicos, pueden inducir CYP hepáticas y la síntesis del grupo hemo. Una encuesta realizada a pacientes con PAI encontró una asociación entre el **tabaquismo** y las crisis repetidas de porfiria. Las crisis pueden deberse al estrés metabólico y a las alteraciones nutricionales asociadas a enfermedades graves, infección o cirugía. Las observaciones clínicas sugieren un efecto aditivo de múltiples factores predisponentes, como fármacos, hormonas endógenas, factores nutricionales y tabaquismo.

Mecanismos neurológicos

El mecanismo de la lesión neural en las porfirias agudas no se conoce bien. La hipótesis más apoyada en la actualidad es que uno o más de los precursores del grupo hemo, o quizás algún producto derivado, son neurotóxicos. El aumento de la concentración de ALA en la PAI, la CPH, la PV, la PAD, el saturnismo y la tirosinemia hereditaria de tipo 1, que presentan manifestaciones neurológicas similares, sugiere que esta sustancia o algún derivado puede ser neuropático. Las porfirinas derivadas del ALA, una vez que es captado por las células, pueden ser potencialmente tóxicas. El ALA también puede reaccionar con receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA). La PAI grave mejora notablemente tras un trasplante hepático alogénico. Esta experiencia y la demostración de que los receptores de hígados con PAI desarrollan porfiria apoya la hipótesis de que los precursores hepáticos del grupo hemo son los causantes de las manifestaciones neurológicas.

Epidemiología

La PAI afecta a todas las razas y constituye la porfiria aguda más frecuente, con una prevalencia estimada de 5/100.000 en la mayoría de los países. En Suecia se ha estimado una prevalencia de 7,7/100.000, incluyendo los casos latentes con precursores de porfirinas normales. La prevalencia mucho mayor en el norte de Suecia (60-100/100.000) se debe al efecto fundador. La prevalencia conjunta de PAI y PV en Finlandia es de alrededor de 3,4/100.000. Un estudio entre pacientes psiquiátricos crónicos estadounidenses empleando la determinación de PBGD en hematíes encontró una prevalencia elevada (210/100.000) de déficit de PBGD, pero un estudio en México observó una prevalencia similar en pacientes psiquiátricos y en controles. El cribado de la población mediante la determinación de la PBGD sintetasa eritrocitaria o el análisis de ADN reveló una prevalencia de aproximadamente 200 heterocigotos/100.000 habitantes en Finlandia y 1 de cada 1.675 (60/100.000 habitantes) en Francia. Los estudios con bases de datos exómicos/genómicos demuestran que la frecuencia estimada de mutaciones patogénicas de este trastorno puede ser baja, como del 1%, y que los portadores de mutaciones *PBGB* que pueden producir PAI son mucho más frecuentes de los que se pensaba anteriormente.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones neuroviscerales de las porfirias agudas pueden presentarse en cualquier momento tras la pubertad, pero raramente antes (tabla 110.4). Se han mencionado casos infantiles sintomáticos, pero la mayoría no estaban adecuadamente documentados bioquímicamente ni confirmados por pruebas genéticas. El dolor abdominal es el síntoma de presentación más frecuente en la mayoría de los casos, pero también son frecuentes las convulsiones y pueden preceder al diagnóstico de PAI. Otras manifestaciones mencionadas en los niños son neuropatía periférica, mialgias, hipertensión, irritabilidad, letargo y anomalías de comportamiento. Un estudio sueco poblacional señalaba que los síntomas sugestivos de porfiria pueden aparecer en los heterocigotos durante la infancia, incluso al contrario de lo que sucede en los adultos, cuando no están elevados los precursores de la porfiria urinaria. En este estudio no se comparó la frecuencia de dichos síntomas inespecíficos en un grupo control de niños. Casos sumamente raros de PAI homocigota se manifiestan de forma diferente, con síntomas neurológicos graves en la infancia.

Las crisis agudas en los adultos se caracterizan por una constelación de síntomas inespecíficos que pueden volverse graves y potencialmente mortales. El **dolor abdominal** ocurre en el 91-95% de los pacientes con PAI; suele ser intenso, continuo, mal localizado, en ocasiones de tipo cólico y acompañado de signos de ileo, como distensión abdominal y disminución de los borborigmos. Las náuseas, los vómitos y el estreñimiento son frecuentes, y puede producirse un aumento de los borborigmos y diarrea. La disfunción vesical puede producir polaquiuria y disuria. La **taquicardia**, el signo más frecuente, se presenta hasta en el 80% de las crisis. A menudo se acompaña de **hipertensión**, agitación, temblor fino o grueso y hiper sudoración, que se atribuyen a la hiperactividad simpática y al aumento de las catecolaminas. Otras manifestaciones frecuentes son los síntomas mentales; el dolor en las extremidades, la cabeza, el cuello o el tórax; la debilidad muscular, y las alteraciones sensitivas. Como todas estas manifestaciones son más

Tabla 110.4 Síntomas y signos de presentación frecuentes de la porfiria aguda

| SÍNTOMAS Y SIGNOS | FRECUENCIA (%) | COMENTARIO |
|---------------------------------|----------------|---|
| GASTROINTESTINALES | | |
| Dolor abdominal | 85-95 | Normalmente no remite (durante horas o más) y poco localizado, pero puede ser espasmódico |
| Vómitos | 43-88 | De origen neurológico y rara vez se acompaña de signos peritoneales, fiebre o leucocitosis |
| Estreñimiento | 48-84 | Las náuseas y vómitos se acompañan a menudo de dolor abdominal. Puede acompañarse de paresia vesical |
| Diarrea | 5-12 | |
| NEUROLÓGICOS | | |
| Dolor en extremidades, espalda | 50-70 | El dolor puede empezar en el tórax o la espalda y desplazarse al abdomen. Dolor extremo en tórax, cuello o cabeza indica afectación de nervios sensitivos; en el 10-40% de los casos hay una pérdida sensitiva objetiva |
| Paresia | 42-68 | Puede tener una aparición precoz o tardía durante una crisis grave. La debilidad muscular suele empezar más proximal que distalmente, y más a menudo en las extremidades superiores que en las inferiores |
| Parálisis respiratoria | 9-20 | Precedida de neuropatía motora periférica y paresia |
| Síntomas mentales | 40-58 | Pueden oscilar desde cambios de conducta menores hasta agitación, confusión, alucinaciones y depresión |
| Convulsiones | 10-20 | Una manifestación neurológica central de la porfiria o secundarias a hiponatremia, lo cual se debe a menudo a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o a una deplección de sodio |
| CARDIOVASCULARES | | |
| Taquicardia | 64-85 | Puede justificar un tratamiento para controlar el ritmo en caso de ser sintomática |
| Hipertensión arterial sistémica | 36-55 | Puede precisar tratamiento durante las crisis agudas, y a veces se vuelve crónica |

De Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al: Desnick recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias, *Ann Intern Med* 142(6): 439-450, 2005.

neurológicas que inflamatorias, el dolor abdominal a la palpación, la fiebre o la leucocitosis son mínimos o inexistentes.

La **neuropatía porfírica** es principalmente motora y parece deberse a degeneración axonal más que a desmielinización. La afectación sensitiva se traduce en dolor en las extremidades, que puede describirse como muscular u óseo, y entumecimiento, parestesias y disestesias. La paresia puede producirse al principio de la crisis, pero con mayor frecuencia se trata de una manifestación tardía de esta, que no es reconocida ni tratada adecuadamente. Más raramente puede presentarse una neuropatía grave cuando el dolor abdominal es leve o inexistente. La debilidad motora comienza con mayor frecuencia en los músculos proximales de las extremidades superiores y progresa a la periferia de las extremidades inferiores. Sigue ser simétrica, pero en ocasiones puede ser asimétrica o focal. Inicialmente, los reflejos tendinosos pueden encontrarse poco afectados o ser hiperactivos y con el tiempo disminuyen o desaparecen. Los pares craneales, sobre todo el VII y el X, pueden verse afectados, y se han descrito casos de ceguera por afectación de los nervios ópticos y los lóbulos occipitales. Las manifestaciones más frecuentes de afectación del sistema nervioso central (SNC) son las crisis epilépticas, la ansiedad, el insomnio, la depresión, la desorientación, las alucinaciones y la paranoia. Las crisis epilépticas pueden deberse a hiponatremia, a la misma porfiria o a otra causa no relacionada. La depresión crónica y otros síntomas mentales se presentan en algunos pacientes, pero a menudo su atribución a la porfiria es difícil.

La **hiponatremia** es frecuente durante las crisis agudas. El mecanismo más probable es la secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), pero la depleción de sal por la pérdida renal excesiva de sodio, las pérdidas gastrointestinales (GI) y la ingesta deficitaria se han señalado como las causas de hiponatremia en algunos pacientes. En ocasiones se encontraron reducciones inexplicables del volumen sanguíneo total y del volumen de hematíes; en estos casos, el aumento de la secreción de ADH podría ser entonces una respuesta fisiológica adecuada. Otras alteraciones electrolíticas pueden ser la hipomagnesemia y la hipercalcemia.

La crisis suele resolverse en varios días, a no ser que el tratamiento se retrase. El dolor abdominal puede desaparecer en pocas horas y la paresia en pocos días. Incluso la neuropatía motora grave puede mejorar a lo largo de meses o varios años, pero puede dejar cierta debilidad residual. La progresión de la neuropatía a un cuadro de parálisis respiratoria y muerte es poco común si se instaura el tratamiento adecuado y se eliminan los fármacos nocivos. Las arritmias cardíacas pueden dar lugar a un cuadro de muerte súbita.

Pruebas analíticas

Las concentraciones de ALA y PBG se encuentran muy aumentadas durante la crisis aguda. Estas concentraciones pueden disminuir tras la crisis, aunque

generalmente permanecen elevadas a menos que la enfermedad se vuelva asintomática durante un periodo prolongado.

Las porfirinas también se encuentran muy elevadas, lo que explica la orina rojiza de los pacientes con PAI. Se trata principalmente de uroporfirinas, que pueden formarse no enzimáticamente a partir de PBG. Sin embargo, como las porfirinas urinarias que se encuentran elevadas en la PAI son predominantemente isómeros III, es probable que su formación sea en gran parte enzimática, lo que podría producirse si el exceso de ALA de síntesis hepática entra en células de otros tejidos y es convertido a continuación en porfirinas a través de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Se cree que la coloración marronácea de la orina se debe a la porfobilina, un producto de degradación del PBG, y a los dipirrilmetanos. En la PAI, las porfirinas fecales totales y las porfirinas séricas se encuentran en valores normales o levemente aumentados. La protoporfirina eritrocitaria puede encontrarse levemente aumentada en los pacientes con PAI manifiesta.

La actividad de la PBGD eritrocitaria es de aproximadamente la mitad de lo normal en la mayor parte de los pacientes con PAI. Los límites normales son amplios y se superponen parcialmente con los límites de los pacientes heterocigotos. Algunas mutaciones del gen de la PBGD hacen que la enzima sea deficitaria tan solo en tejidos no eritroides. La actividad de la PBGD también es muy dependiente del envejecimiento del eritrocito, y un aumento en la eritropoyesis debido a una enfermedad concurrente en un paciente con PAI puede aumentar la actividad hasta valores normales. Así pues, la actividad de la PBGD, por sí sola, no es suficiente para establecer el diagnóstico de PAI.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La elevación del PBG urinario establece que un paciente presenta 1 de las 3 porfirias agudas más frecuentes (v. tabla 110.2). Se prefiere medir el PBG sérico cuando coexiste una nefropatía grave, pero es menos sensible cuando la función renal es normal. La medición del ALA en orina es menos sensible que la de PBG y también menos específica, pero detectará la PAD, el cuarto tipo de porfiria aguda. En la mayoría de los pacientes existe una disminución de la actividad de PBGD en los hematíes, lo que ayuda a confirmar el diagnóstico en un paciente con PBG elevado. La normalidad de la actividad enzimática en los hematíes no excluye la PAI.

El conocimiento de la mutación *PBGD* en una familia permite la identificación fiable de otros portadores del gen. El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante amniocentesis o en muestras de vellosidades coriónicas (VC) en un feto con una mutación del *PBGD* conocida en la familia. El diagnóstico prenatal no suele realizarse de forma sistemática por la escasa penetrancia del trastorno y el pronóstico favorable con el tratamiento.

Complicaciones

La PAI y otras porfirias agudas se asocian típicamente a alteraciones leves de las pruebas de función hepática; algunos pacientes desarrollan hepatopatía crónica. El riesgo de carcinoma hepatocelular también aumenta durante la vida adulta, quizás 60-70 veces a partir de los 50 años, incluso en los pacientes asintomáticos con elevación de las porfirinas o de sus precursores. Un reducido número de pacientes que sufrieron esta neoplasia presentaban elevaciones de la α -fetoproteína sérica. Se recomienda realizar pruebas de cribado, al menos anualmente, mediante ecografía u otra técnica de imagen a los pacientes con porfirias agudas, en especial si superan los 50 años.

El riesgo de hipertensión crónica y alteración de la función renal está aumentado en estos pacientes, sobre todo con signos de nefritis intersticial. El efecto nefrotóxico del ALA puede ser un factor patogénico. El cuadro puede progresar a insuficiencia renal grave y requerir un trasplante renal.

Los pacientes con crisis recurrentes pueden desarrollar **dolor neuropático crónico**, aunque no está caracterizado por completo. Se recomienda remitir al neurólogo a cualquier paciente con síntomas neurológicos en marcha o residuales. Además, en estos pacientes son frecuentes la depresión y la ansiedad.

Tratamiento

Hemina

La hemina intravenosa (i.v.) es el tratamiento de elección de la mayoría de las crisis agudas de porfiria. El tratamiento precoz con hemina se acompaña de una respuesta clínica y bioquímica favorable, que es menos rápida cuando el tratamiento se retrasa. Ya no se recomienda comenzar el tratamiento con hemina en una crisis grave únicamente después de que fracase el tratamiento con glucosa i.v. durante varios días. Las crisis leves sin manifestaciones graves, como paresia, convulsiones, hipotremia o dolor que precise opiáceos pueden tratarse inicialmente con glucosa i.v. Tras su administración i.v., la hemina se une a la hemopexina y a la albúmina sérica y es captada principalmente en los hepatocitos, donde aumenta la reserva reguladora de grupo hemo, inhibe la síntesis de ALAS1 hepática y reduce de manera importante la sobreproducción de precursores porfirínicos.

La hemina¹ se encuentra disponible para su administración i.v. como una preparación de *hematina liofilizada* (Panhematin, Recordati). Los productos de degradación comienzan a formarse tan pronto como el producto liofilizado es reconstituido con agua estéril, y son los responsables de la flebitis del punto de infusión y del efecto anticoagulante transitorio. La pérdida del acceso venoso debido a la flebitis es común tras administraciones repetidas. La estabilización de la hematina liofilizada mediante reconstitución con albúmina humana al 30% puede evitar estos efectos adversos; esto se recomienda especialmente cuando se utiliza una vena periférica para la infusión. Entre los efectos secundarios poco frecuentes de la hemina se encuentran la fiebre, el dolor, el malestar general, la hemólisis, la anafilaxia y el colapso circulatorio. El arginato de hemina, una preparación de hemina más estable, se encuentra disponible en Europa y Sudáfrica.

El tratamiento con hemina debe iniciarse solo después de haber confirmado inicialmente el diagnóstico de porfiria aguda por la elevación importante de la concentración de PBG en orina. Cuando se cuenta con informes diagnósticos previos, no es preciso confirmar el aumento de PBG en cada crisis recurrente, siempre que por el cuadro clínico se excluyan otros trastornos que puedan causar los síntomas. La dosis estándar de hemina para el tratamiento de las crisis de porfiria aguda es de 3-4 mg/kg/día durante 4 días. Las dosis inferiores tienen menos efecto sobre la excreción de precursores de porfirinas y probablemente su beneficio clínico sea inferior.

Medidas generales y de soporte

Los fármacos que pueden agravar las porfirias (v. tabla 110.3) deben interrumpirse siempre que sea posible, y deben identificarse otros factores precipitantes. La hospitalización está justificada, excepto si la crisis es leve; para el tratamiento del dolor grave, las náuseas y los vómitos, para la administración de hemina y fluidos; y para el control de la capacidad vital, el estado nutricional, la función neurológica y los electrolíticos. El dolor suele precisar un opiáceo; el riesgo de adicción tras la recuperación de la crisis aguda es bajo. El ondansetron o una fenotiazina, como la clorpromazina, se emplean para el tratamiento de las náuseas, los vómitos, la ansiedad y la agitación. Dosis bajas de benzodiazepinas de acción corta pueden administrarse para

tratar la agitación o el insomnio. Los fármacos bloqueantes β -adrenérgicos pueden resultar útiles durante las crisis agudas para controlar la taquicardia y la hipertensión, pero pueden ser peligrosos en pacientes con hipovolemia e insuficiencia cardíaca incipiente.

Sobrecarga de hidratos de carbono

Los efectos de los hidratos de carbono sobre la inhibición de la ALAS1 hepática y la reducción de la excreción de precursores de porfirinas son escasos en comparación con los de la hemina. Por tanto, las sobrecargas de hidratos de carbono rara vez son beneficiosas en las crisis leves. En ocasiones se toleran las soluciones de polímeros de glucosa por vía oral. La dosis recomendada de glucosa i.v. en los adultos hospitalizados por crisis de porfiria es de 300 g, generalmente en solución al 10%. Las cantidades de hasta 500 g al día pueden ser más eficaces, pero el mayor volumen puede favorecer la hiponatremia.

Otros tratamientos

El trasplante hepático resultó eficaz en varios pacientes con PAI grave. Un grupo de Reino Unido publicó su experiencia con el trasplante hepático en 10 pacientes con PAI con una calidad de vida muy deteriorada y crisis recurrentes resistentes al tratamiento médico. Los pacientes lograron una resolución completa de las alteraciones bioquímicas y los síntomas después del trasplante; sin embargo, 2 pacientes de esta serie fallecieron por fracaso multiorgánico. El trasplante hepático también resultó satisfactorio en un paciente estadounidense con PAI y síntomas intratables que desarrolló insensibilidad al tratamiento con hemina; el trasplante hepático normalizó la excreción de precursores de porfirina y resolvió los síntomas. Sin embargo, el trasplante hepático es una intervención de alto riesgo y debe considerarse solo como último recurso. La terapia mediante interferencia del ARN dirigida al hepatocito (ARNi) está desarrollándose para revertir directamente la elevación extrema del ARNm de la ALAS1 hepática en esta enfermedad. Los resultados preliminares de estos ensayos clínicos parecen alentadores.

Crisis epilépticas y otras complicaciones

Las crisis epilépticas debidas a hiponatremia u otros desequilibrios electrolíticos pueden no precisar tratamiento prolongado con fármacos anticonvulsivos, la mayor parte de los cuales poseen cierta capacidad para agravar las porfirias agudas. Los bromuros, la gabapentina y posiblemente la vigabatrina son fármacos seguros. El clonazepam puede resultar menos perjudicial que la fenitoína o los barbitúricos. El control de la hipertensión es importante y puede ayudar a la prevención de la insuficiencia renal crónica, que puede progresar y hacer necesario el trasplante renal.

Fármacos seguros y poco seguros

Los pacientes suelen controlar bien los fármacos que no deben utilizar. En la tabla 110.3 se enumeran algunos fármacos de los que se conoce o se sospecha firmemente su seguridad o peligrosidad en las porfirias agudas. La European Porphyria Network (www.porphoria-europe.com) y la American Porphyria Foundation (www.porphoryafoundation.com) proporcionan listados más extensos en sus páginas web, pero algunos listados son controvertidos. Se carece de información relativa a la seguridad de numerosos fármacos, en especial de los de reciente introducción.

Las progestinas exógenas, generalmente combinadas con estrógenos, pueden inducir crisis de porfiria. Los estrógenos no suelen ser perjudiciales cuando se administran de modo aislado. Los corticoides sintéticos con un sustituto etinil pueden destruir las CYP hepáticas, por lo que probablemente deban evitarse en los pacientes con porfiria aguda. El danazol está especialmente contraindicado.

Otras consideraciones

La cirugía mayor puede realizarse con seguridad en los pacientes con porfiria aguda, en especial si se evitan los barbitúricos. Se recomienda utilizar halotano como anestésico por inhalación y propofol y midazolam como fármacos para la inducción i.v.

El embarazo suele tolerarse bien, lo que es sorprendente, ya que la concentración de progesterona, un inductor potente de la ALAS1 hepática, se encuentra muy elevada durante la gestación. Algunas mujeres sufren crisis durante el embarazo. A veces se relacionan con el descenso de calorías de la dieta o con la toma de metoclopramida, un fármaco que en ocasiones se utiliza para tratar la hiperemesis gravídica y que se considera nocivo en los pacientes con porfirias agudas.

La diabetes mellitus y otras enfermedades endocrinas no son factores desencadenantes conocidos de las crisis porfirínicas. De hecho, la aparición de un cuadro de diabetes mellitus, con la hiperglucemia resultante, puede reducir la frecuencia de las crisis y disminuir la concentración de precursores de porfirinas en los pacientes con PAI.

¹Hemina es el nombre genérico de todas las preparaciones hemo utilizadas para su administración intravenosa. Hemina también es un término químico que hace referencia a la forma oxidadra (férrica) de hemo (hierro protoporfirina IX), y suele aislarse como cloruro de hemina. En solución alcalina, el cloruro es sustituido por el ion hidroxilo, formando hidroxihemo, o hematina.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con porfirias agudas ha mejorado notablemente en las últimas décadas. En Finlandia, por ejemplo, el 74% de los pacientes con PAI o PV consideraban disfrutar de una vida normal y menos del 30% sufrieron crisis recurrentes durante varios años de seguimiento. En los pacientes con síntomas agudos, las crisis recurrentes se presentaron con mayor frecuencia en los 3 años siguientes. Además, solo el 6% de los portadores de genes que nunca habían sufrido crisis comenzaron a presentar síntomas. El mejor pronóstico puede ser el resultado de la detección más temprana, el mejor tratamiento de las crisis agudas y la sustitución de los fármacos perjudiciales, como los barbitúricos y las sulfamidas, por fármacos más seguros. Sin embargo, algunos pacientes pueden seguir sufriendo crisis recurrentes, dolor crónico y otros síntomas, incluso aunque eviten los factores precipitantes conocidos.

Prevención

Para prevenir las crisis resulta importante identificar los múltiples factores incitantes y evitarlos lo máximo posible. Se deben revisar los fármacos utilizados para tratar las enfermedades concurrentes. Como los factores dietéticos a menudo no son aparentes, puede resultar útil consultar con un médico especialista en dietética. Se recomienda seguir una dieta bien equilibrada, con alto contenido en hidratos de carbono (60-70% de las calorías totales) y suficiente para mantener el peso corporal. Existen pocas pruebas que apoyen que el aporte adicional de hidratos de carbono en la dieta ayuda a evitar las crisis, y pueden hacer que el paciente gane peso. Los pacientes que deseen perder peso deberían hacerlo gradualmente y cuando se encuentren clínicamente estables. La pérdida de peso rápida tras la cirugía bariátrica puede agravar las porfirias agudas. El déficit de hierro, que puede detectarse por la concentración baja de ferritina sérica, debe corregirse.

Los análogos de la *hormona liberadora de gonadotropina* (GnRH), que suprimen la ovulación de forma reversible, pueden ser espectralmente eficaces para evitar las frecuentes crisis recurrentes de la fase luteínica, pero es importante realizar evaluaciones ginecológicas basales y de seguimiento, así como mediciones de la densidad mineral ósea; para evitar la desmineralización ósea pueden utilizarse estrógenos transdérmicos o un bisfosfonato. La administración de hemina una o dos veces a la semana puede evitar las crisis recurrentes no cíclicas de porfiria en algunos pacientes. Como alternativa, puede administrarse «a demanda» una sola dosis de hemina en un centro ambulatorio para abortar una crisis y evitar el ingreso hospitalario, si el paciente puede reconocer precozmente los síntomas «prodromicos». Sin embargo, el tratamiento con ingreso hospitalario está justificado cuando hayan desarrollado síntomas más avanzados, como vómitos, paresia u otros síntomas neuropsiquiátricos.

Consejo genético

La mutación identificada en el probando debe buscarse en el niño. El asesoramiento debe recalcar que la gran mayoría de los pacientes que heredan una mutación *PBGD* nunca desarrollan síntomas, y que el pronóstico de los que sí los presentan es favorable. Por tanto, es de esperar una vida normal, con buena salud, en especial si se evitan los fármacos y factores perjudiciales y si los síntomas, en caso de presentarse, se diagnostican y tratan con rapidez. Dado el pronóstico favorable en la mayoría de los portadores de mutaciones, incluso durante la gestación, el embarazo no se desaconseja, y el diagnóstico prenatal de las porfirias agudas es menos importante que el de muchas otras enfermedades hereditarias.

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

Esta rara enfermedad, conocida también como *enfermedad de Günther*, suele manifestarse con fotosensibilidad poco después del nacimiento, o intraútero, como un cuadro de hidropsia no inmunitaria.

Etiología

La PEC es una enfermedad autosómica recesiva debida al déficit marcado de uroporfirinógeno III sintasa (*UROS*). Se han identificado numerosas mutaciones del *UROS* entre las familias con PEC. La enfermedad de aparición tardía en adultos probablemente se asocie con enfermedades mieloproliferativas y la expansión de un clón de eritroblastos portador de una mutación del *UROS*.

Patología y patogenia

La *UROS*, cuya concentración se encuentra sumamente reducida en la PEC, cataliza la inversión del anillo pirrólido D del HMB y la rápida transformación cíclica del tetrapirrol lineal para formar uroporfirinógeno III. Esta

enzima también se conoce como *uroporfirinógeno III cosintetasa*. La enzima humana es un monómero. El gen de la enzima se localiza en el cromosoma 10q25.3→q26.3 y contiene 10 exones. Los transcritos eritroides y de gestión interna son generados por promotores alternativos, pero codifican la misma enzima.

En la PEC se acumula HMB en las células eritroides durante la síntesis de hemoglobina y sufre transformación cíclica no enzimática originando uroporfirinógeno I, que se autooxida para dar lugar a uroporfirina I. Parte del uroporfirinógeno I que se acumula es metabolizado a coproporfirinógeno I, que también es acumulado al no ser un sustrato de la coproporfirinógeno oxidasa. Por tanto, la uroporfirina I y la coproporfirina I se acumulan en la médula ósea y después se encuentran en los hematíes circulantes, el plasma, la orina y las heces.

En la PEC se han identificado distintas mutaciones del *UROS*, como mutaciones sin sentido o de sentido equivocado, delecciones e inserciones grandes o pequeñas, defectos de unión y mutaciones puntuales de rama intrónica. En el promotor específico de células eritroides se han identificado al menos 4 mutaciones. Muchos pacientes heredan una mutación diferente de cada progenitor y la mayoría de las mutaciones se han detectado en una o en pocas familias. Una excepción la constituye una mutación frecuente, la C73R, que se localiza en un punto caliente (*hotspot*) mutacional y se encontró en aproximadamente el 33% de los alelos. Un niño con PEC sufría una mutación *GATA1*, sin mutación del *UROS*. El fenotipo PEC puede modularse por mutaciones de ganancia de función de la *ALA2*, que fueron identificadas en primer lugar como causantes de PLX.

Las correlaciones fenotipo-genotipo se han basado en la expresión *in vitro* de las distintas mutaciones de la PEC y la gravedad de las manifestaciones fenotípicas asociadas. El alelo C73R se asocia con un fenotipo grave en los homocigotos o en los pacientes heteroalélicos para C73R y otra mutación que expresa una reducida actividad residual, con <1% de la actividad enzimática normal. Los pacientes con el alelo C73R y heteroalélicos para otras mutaciones que expresan más actividad residual presentan formas más leves de la enfermedad.

La **hemólisis** es una manifestación frecuente de la PEC. El exceso de porfirinas en los hematíes circulantes produce daño celular, quizás por un mecanismo fototóxico, que da lugar a hemólisis intravascular y a un mayor aclaramiento esplénico de hematíes. La eritropoyesis ineficaz, con destrucción intramedular de los hematíes cargados de porfirinas y el catabolismo del grupo hemo, también es importante. La expansión de la médula ósea debido a la hiperplasia eritroide puede contribuir, junto al déficit de vitamina D, a la pérdida ósea. El déficit de nutrientes en ocasiones produce hipoplasia eritroide. A pesar del déficit marcado de *UROS*, la producción de grupo hemo en la médula ósea se encuentra incrementada debido a la hemólisis y al aumento compensador de la producción de hemoglobina. Sin embargo, esto se produce a costa de la acumulación de cantidades importantes de HMB, que son convertidas en porfirinógenos y porfirinas.

Manifestaciones clínicas

En los casos graves, la PEC puede producir la muerte del feto o puede diagnosticarse intraútero por un cuadro de anemia hemolítica intrauterina e **hidropsia fetal no inmunitaria**. La PEC puede asociarse con hiperbilirrubinemia neonatal y la *fototerapia* puede inducir reacciones cicatriciales y fotosensibilidad grave de modo no intencionado.

Los hallazgos más característicos son la presencia de orina rojiza o la coloración rosada de la orina de los pañales o del meconio poco tiempo después de nacer (fig. 110.2). Tras la exposición a la luz solar aparecen lesiones ampollosas graves en las zonas de piel fotoexpuestas, como la cara o las manos, cuadro denominado *hidroa estivalis*, por ser más grave durante el verano, cuando la exposición a la luz solar es mayor (fig. 110.3). Las vesículas, las bullas, la fragilidad, la hipertricosis, la cicatrización, el engrosamiento y las áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación son muy parecidas a las observadas en la PCT, pero generalmente mucho más graves. Las infecciones y las cicatrices en ocasiones producen pérdidas de los rasgos faciales y los dedos, así como daños en la córnea, las orejas y las uñas. Las porfirinas se depositan en la dentina y el hueso durante la vida intrauterina. Bajo luz normal, los dientes presentan una coloración rojiza-marronácea, un aspecto denominado **eritrodontia**, y bajo luz UV de longitud de onda larga, muestran fluorescencia rojiza (fig. 110.4). Los niños no afectados cuyas madres padecen PEC pueden presentar eritrodontia. La hemólisis y la esplenomegalia son comunes en la PEC. La respuesta compensadora de la médula ósea puede ser adecuada, en especial en los casos más leves. Sin embargo, los pacientes con fenotipos graves a menudo precisan transfusiones. La esplenomegalia puede contribuir a la anemia y producir leucopenia y trombocitopenia, que puede dar lugar



Fig. 110.2 Porfiria eritropoyética congénita (PEC). En el pañal de un lactante afectado por PEC puede observarse orina de color rojo. (De Paller AS, Macini AJ: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier Saunders, p 517.)



Fig. 110.3 Porfiria eritropoyética congénita. Vesículas, ampollas y costras en áreas expuestas al sol. (De Paller AS, Macini AJ: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier Saunders, p 517.)



Fig. 110.4 Porfiria eritropoyética congénita. Dientes marronáceos que presentan fluorescencia en la exploración con la lámpara de Wood. (De Paller AS, Macini AJ: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier Saunders, p 517.)

a cuadros hemorrágicos importantes. No existen síntomas neuropáticos ni sensibilidad a fármacos, hormonas o a la restricción de hidratos de carbono. El hígado puede lesionarse por la sobrecarga de hierro o la hepatitis vírica postransfusional.

Los casos más leves de PEC sin eritrodontia en los que los síntomas aparecen en la vida adulta pueden parecerse a la PCT. Estos casos de inicio tardío probablemente se asocian con trastornos mieloproliferativos y expansión de un clón celular portador de una mutación del *UROS*.

Pruebas analíticas

La excreción de porfirinas urinarias y la concentración de porfirinas circulantes se encuentran mucho más elevadas que en el resto de las porfirias. La excreción de porfirinas en orina, principalmente uroporfirina I y coproporfirina I, puede ser de hasta 50-100 mg/día. El ALA y el PBG son normales. Las porfirinas fecales se encuentran muy aumentadas, fundamentalmente la coproporfirina I.

En la PEC, el aumento notable de las porfirinas eritrocitarias es a costa principalmente de la uroporfirina I y la coproporfirina I. Estas porfirinas también se encuentran incrementadas en la médula ósea, el bazo, el plasma y, en menor grado, el hígado. El patrón de las porfirinas en los hematíes está influido por el estado de la eritropoyesis y la maduración eritroide. En algunos pacientes con PEC predomina la protoporfirina, y en uno de dichos pacientes se produjo un aumento de los niveles de uroporfirina y coproporfirina cuando la eritropoyesis fue estimulada por la extracción de sangre.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de PEC debe documentarse mediante la caracterización completa del patrón de porfirinas y la identificación de las mutaciones subyacentes. En los casos de inicio tardío se debe sospechar y estudiar en detalle la posibilidad de que exista un trastorno mieloproliferativo y una mutación somática del *UROS*.

El cuadro clínico puede ser muy parecido al de la porfiria hepatoeritropoyética (PHE), pero el patrón de porfirinas en la orina y las heces de los pacientes con PHE recuerda al de la PCT. En la PEC es raro encontrar como rasgo predominante la elevación de protoporfirina en los hematíes, que es un hallazgo característico de la PHE, así como los raros casos homocigotos de PAI, CPH y PV. La PPE y la PLX también se diferencian por la normalidad de las porfirinas en orina y el aumento de la protoporfirina eritrocitaria libre de metales, mientras que en otras enfermedades la protoporfirina que se encuentra aumentada forma fundamentalmente complejos con el zinc.

La PEC debe sospecharse en los cuadros de hidropsia no inmunitaria o anemia hemolítica intrauterina. Si la enfermedad se diagnostica en esta etapa, pueden considerarse las transfusiones intrauterinas, que ayudan a evitar los cuadros cicatriciales graves por fotosensibilidad secundarios a la fototerapia suministrada después de nacer para tratar la hiperbilirrubinemia. El diagnóstico prenatal es posible si se observa una coloración rojiza-marronácea y un aumento de las porfirinas en el líquido amniótico, midiendo las porfirinas en los hematíes y el plasma fetal, midiendo la actividad de la *UROS* en cultivos de células del líquido amniótico o identificando las mutaciones del gen *UROS* en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células del líquido amniótico.

Tratamiento

La protección de la luz del sol, evitar los traumatismos cutáneos y el tratamiento precoz de cualquier infección cutánea son esenciales en el tratamiento de la PEC. Los filtros solares tópicos y los β-carotenos en ocasiones resultan beneficiosos. Las transfusiones para lograr una concentración de hemoglobina suficiente que suprima la eritropoyesis de manera significativa pueden ser bastante eficaces para reducir la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad. El tratamiento simultáneo con deferoxamina para disminuir la sobrecarga de hierro e hidroxilurea para suprimir aún más la eritropoyesis puede proporcionar un beneficio adicional. La esplenectomía produce una reducción de la hemólisis y disminuye la necesidad de realizar transfusiones en algunos casos. El tratamiento con carbón vegetal por vía oral puede aumentar la pérdida de porfirinas fecales, pero contribuye poco en los casos más graves. La administración de hemina i.v. puede ser parcialmente eficaz, pero no se ha estudiado en profundidad y parece poco probable que el efecto beneficioso se mantenga a largo plazo.

El tratamiento más efectivo es el trasplante de médula ósea o de células madre en la infancia precoz, que reduce de modo notable la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad y aumenta la supervivencia a largo plazo.

Pronóstico

El pronóstico es favorable en los casos más leves y en los pacientes con formas más graves de la enfermedad, especialmente en los tratados de modo exitoso con trasplante de médula ósea o de células madre. Por lo demás, el pronóstico depende del cumplimiento sobre la evitación de la luz solar.

Prevención y consejo genético

El consejo genético es importante en las familias afectadas, ya que la PEC puede diagnosticarse antes del nacimiento y los fenotipos graves pueden identificarse a menudo mediante el estudio de las mutaciones de la *UROS*.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

La porfiria cutánea tardía es la porfiria humana más frecuente y de más fácil tratamiento (v. tabla 110.2). Se manifiesta en la mitad de la vida adulta o más adelante y es rara en niños. Antiguamente se conocía como *porfiria sintomática*, *PCT sintomática* o *porfiria idiosincrásica*. La causa subyacente es el déficit adquirido de uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) específica del hígado con contribuciones de varios tipos de factores de susceptibilidad adquiridos y genéticos, incluidas las mutaciones heterocigotas *UROD* en la PCT familiar. La forma homocigota de PCT familiar es la PHE, que suele cursar con una presentación más grave en la infancia, asemejándose clínicamente a la PEC.

Etiología

La PCT se debe al déficit de actividad de la UROD hepática de aproximadamente un 20% o menos de la actividad normal. Se ha caracterizado un inhibidor de la UROD hepática, el uroporfometano, que deriva de la oxidación parcial del sustrato enzimático, el uroporfirinógeno. Las CYP, como la CYP1A2, así como el hierro, participan en su formación (v. fig. 110.5). Aunque la actividad enzimática se encuentra inhibida, la cantidad de proteína enzimática hepática medida por métodos inmunoenzimáticos se encuentra en su nivel determinado genéticamente.

La UROD cataliza la descarboxilación de las 4 cadenas laterales de ácido acético del uroporfirinógeno (un octacarboxil porfirinógeno) para formar coproporfirinógeno (un tetracarboxil porfirinógeno). La reacción enzimática tiene lugar de modo secuencial, en el sentido de las agujas del reloj, con la formación intermedia de hepta-, hexa- y pentacarboxil porfirinógenos. El uroporfirinógeno III, en comparación con otros isómeros de uroporfirinógenos, es el sustrato preferido. La UROD humana es un dímero que presenta los dos sitios activos yuxtapuestos. El gen de la UROD se localiza en el cromosoma 1p34 y contiene 10 exones y 1 solo promotor. Por tanto, el gen se transcribe como un único ARNm en todos los tejidos.

La mayoría de los pacientes con PCT (80%) carecen de mutaciones *UROD* y tienen una forma esporádica de la enfermedad (**tipo 1**). Los pacientes heterocigotos con mutaciones *UROD* presentan una PCT familiar (**tipo 2**). Entre las mutaciones descritas existen mutaciones sin sentido, de sentido equivocado y de unión, diversas delecciones pequeñas o grandes, e inserciones pequeñas, con solo unas pocas identificadas en más de una familia. Un reducido número de estas mutaciones pueden localizarse cerca del sitio activo, pero la mayoría parece afectar a regiones con papeles estructurales importantes. La heterocigosidad para una mutación *UROD* no es suficiente para producir PCT. Los individuos con PCT de tipo 2 nacen con un 50% menos de actividad de la UROD, y más adelante en la vida, otros factores de susceptibilidad (como en el tipo 1) conducen a la producción del inhibidor uroporfometano y a una mayor reducción de la actividad de la UROD hepática hasta menos del 20% de la normal. Como la penetrancia del rasgo genético es baja, muchos pacientes con PCT familiar carecen de antecedentes familiares de la enfermedad.

La inducción de ALAS1 hepática no es una característica importante de la PCT, aunque el alcohol puede aumentar levemente dicha enzima. El hierro y los estrógenos tampoco son inductores potentes de la ALAS1 y los fármacos que inducen la ALAS1 y las CYP están implicados con mucha menos frecuencia en la PCT que en las porfirias agudas.

Las lesiones cutáneas ampollosas se deben a las porfirinas liberadas del hígado. Tras la exposición a la luz solar se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) en la piel, se activa el sistema de complemento y se lesionan los lisosomas.

Epidemiología

Las diferentes prevalencias probablemente se relacionen con variaciones geográficas de los factores predisponentes, como la hepatitis C y el consumo de etanol. La incidencia anual en Reino Unido se estimó en 2-5/1 millón en la población general y la prevalencia en EE.UU. y la antigua Checoslovaquia se estimó en aproximadamente 1/25.000 y 1/5.000 en la población general, respectivamente. La enfermedad es prevalente en los bantúes de Sudáfrica asociada a la sobrecarga de hierro. La PCT es más frecuente en varones, posiblemente debido al mayor consumo de alcohol, mientras que en las mujeres suele asociarse con frecuencia al uso de estrógenos.

En 1950 se produjo un brote masivo de PCT en las regiones del este de Turquía. El trigo destinado a la siembra, tratado con hexaclorobenceno como fungicida, fue consumido por la población durante una época de escasez de alimentos. Se han notificado otros casos y brotes pequeños de PCT tras la exposición a otros compuestos químicos, como di- y triclorofenoles y 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD, dioxina). En la mayoría de los casos, las manifestaciones mejoraron cuando cesó la exposición. Se han notificado casos en los que las manifestaciones se presentaron muchos años después de la exposición a los compuestos químicos.

Patología y patogenia

La porfiria cutánea tardía se clasifica actualmente en 3 tipos parecidos clínicamente. La síntesis hepática de un inhibidor de la UROD desempeña un papel importante en los 3 tipos. Aproximadamente, el 80% de los pacientes con PCT de tipo 1 (**esporádica**) carecen de mutaciones *UROD* y la actividad de la UROD es normal en los tejidos extrahepáticos, como los eritrocitos. En la PCT de tipo 2 (**familiar**), una mutación *UROD* heterocigota resulta en un déficit parcial (de alrededor del 50%) de la UROD en todos los tejidos desde el nacimiento, y la enfermedad se vuelve activa en algunos heterocigotos tras la disminución de la actividad de la UROD a un 20% o menos de lo normal. La PHE se produce tras heredar una mutación *UROD* de cada progenitor y suele causar fotosensibilidad grave, parecida a la PEC, que comienza en la infancia precoz. Algunos heterocigotos compuestos han desarrollado síntomas en la infancia más típicos de la PCT. El **tipo 3** es raro y consiste en una PCT sin una mutación de la *UROD* en más de un miembro de la familia. En el tipo 3 puede identificarse otra base genética, como mutaciones *HFE*.

Las CYP, especialmente la CYP1A2, pueden catalizar la oxidación del uroporfirinógeno a uroporfirina. La actividad de la uroporfirinógeno oxidasa aumenta con hierro y conduce a la formación de un inhibidor de la UROD (v. fig. 110.5). La CYP1A2 parece esencial para el desarrollo de uroporfiria en roedores, ya que los ratones en los que se ha eliminado el gen *CYP1a2* (*knockout*) no sufren uroporfiria experimental.

Factores de susceptibilidad

Los siguientes factores se han implicado en el desarrollo de la PCT y pueden aparecer en diversas combinaciones en pacientes concretos.

Hierro

Para sufrir una PCT resulta fundamental que la cantidad de hierro en el hígado sea normal o se encuentre aumentada, y el tratamiento mediante flebotomías para reducir la carga hepática de hierro produce remisiones. La concentración sérica de ferritina suele encontrarse en el límite alto de la normalidad o moderadamente aumentada, y la histología hepática suele mostrar una tinción de hierro aumentada. La prevalencia de la mutación C282Y del gen *HFE*, que es la principal causa de hemocromatosis en la población de ascendencia noreuropea, se encuentra aumentada en la PCT de los tipos 1 y 2, y alrededor del 10% de los pacientes son homocigotos para la mutación C282Y. La mutación H63D es más prevalente en el sur de Europa. La PCT puede ocurrir en pacientes con sobrecarga secundaria de hierro. En la hemocromatosis y en la PCT se produce una menor expresión hepática de la hormona hepcidina, con independencia del genotipo *HFE*, lo que puede explicar la siderosis hepática de esta enfermedad.

Hepatitis C

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es muy prevalente en los pacientes con PCT en la mayoría de las zonas geográficas; en EE.UU., por ejemplo, el VHC está presente en el 56-74% de los casos, una prevalencia similar a la del sur de Europa. La prevalencia de la hepatitis C en los pacientes

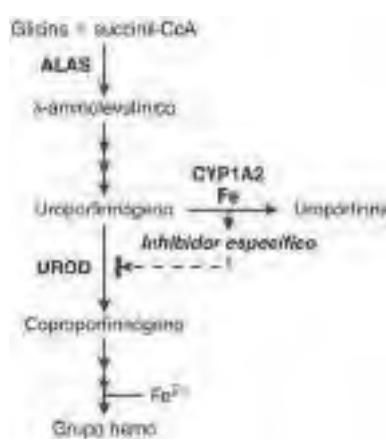


Fig. 110.5 Formación de un inhibidor específico de la uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado de pacientes con porfiria cutánea tardía. ALAS, ácido δ-aminolevúlico sintetasa; CYP1A2, citocromo P450 1A2; UROD, uroporfirinógeno descarboxilasa.

con PCT es inferior en el norte de Europa (<20%). La esteatosis y el estrés oxidativo asociados a la hepatitis C pueden favorecer la generación medida por hierro de ROS y de un inhibidor de la UROD. La alteración en la regulación de la hepcidina que ocurre en la hepatitis C puede dar lugar al aumento de la absorción de hierro.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Muchas publicaciones sugieren que la infección por VIH puede contribuir al desarrollo de PCT, aunque con menor frecuencia que el VHC.

Etanol

Desde hace tiempo se reconoce la asociación entre el alcohol y la PCT, que puede ser explicada por la generación de ROS, que pueden producir daño oxidativo, lesiones mitocondriales, depleción de glutatión reducido y de otras defensas antioxidantes, aumento de la producción de endotoxinas y activación de las células de Kupffer. Además, el alcohol puede contribuir a la sobrecarga de hierro al alterar la producción de hepcidina.

Tabaquismo y enzimas citocromo P450

El tabaquismo no ha sido estudiado en profundidad como factor de susceptibilidad, pero suele asociarse con el consumo de alcohol en los pacientes con PCT. Puede inducir las CYP hepáticas y estrés oxidativo. Se cree que las CYP hepáticas son importantes para oxidar el uroporfirinógeno y generar un inhibidor de la UROD (v. fig. 110.5). En la PCT humana se han implicado polimorfismos genéticos de *CYP1A2* y *CYP1A1*. En varios estudios se observó que la frecuencia de un genotipo *CYP1A2* inducible fue más frecuente en los pacientes con PCT que en los controles.

Estado antioxidante

El déficit de ácido ascórbico contribuye al desarrollo de uroporfiria en modelos de laboratorio y quizás en pacientes con PCT. En una serie, la concentración plasmática de ascorbato se encontraba reducida de modo importante en el 84% de los pacientes con PCT. También se ha descrito una disminución de la concentración sérica de carotenoides, lo que sugiere aún más que el estrés oxidativo de los hepatocitos desempeña un papel importante en la PCT.

Estrógenos

El uso de anticonceptivos orales (AO) que contengan estrógenos o el tratamiento de sustitución estrogénica posmenopáusico se asocian con frecuencia con la PCT (tipo 1 y 2) en las mujeres. La PCT en ocasiones se presenta durante el embarazo, aunque no se conoce si el riesgo es superior.

Manifestaciones clínicas

Manifestaciones cutáneas

La PCT se reconoce fácilmente por las lesiones cutáneas ampollosas y costrosas en el dorso de las manos, que son las partes más expuestas a la luz solar de todo el cuerpo, y algo menos frecuentes en los antebrazos, la cara, las orejas, el cuello, las piernas y los pies (fig. 110.6). Las ampollas llenas de líquido suelen romperse y quedar denudadas o pueden volverse costrosas, cicatrizar lentamente e infectarse. Característicamente, la piel del dorso de las manos es friable, y los traumatismos leves pueden producir ampollas o denudar la piel. La formación de vesículas puede verse precedida o seguirse de la aparición de placas blancas pequeñas denominadas *milio*. La hipertricosis y la hiperpigmentación facial también son frecuentes. La cicatrización grave y el engrosamiento de la piel expuesta a la luz solar pueden parecerse a la esclerodermia. En la biopsia cutánea se observa formación de ampollas subepidérmicas y depósito de material positivo para la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) alrededor de los vasos sanguíneos y material fibrilar fino en la unión dermoepidérmica, que puede relacionarse con la excesiva fragilidad cutánea. También se producen depósitos de IgG, otras inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos. Las lesiones cutáneas y los cambios histológicos no son específicos de la PCT. Los mismos hallazgos se observan en la PV y la CPH, y se parecen a los de la PEC y la PHE, pero suelen ser menos graves. La PCT generalmente se presenta en adultos de edad mediana o avanzada. Se ha observado un comienzo más temprano en la vida adulta en pacientes con mutaciones *UROD* o *HFE*. El inicio de la enfermedad en la infancia es raro y puede asociarse a quimioterapia antineoplásica y a mutaciones *UROD*.

Alteraciones hepáticas

La PCT casi siempre se asocia con alteraciones hepáticas inespecíficas, especialmente la elevación sérica de las transaminasas y la γ-glutamiltrans-



Fig. 110.6 Porfiria cutánea tarda (PCT). **A**, Mano derecha de un paciente con PCT que revela numerosas erosiones y parches eritematosos. **B**, Visión de cerca de la mano derecha. (De Horner ME, Alikhan A, Tintle S, et al: Cutaneous porphyrias. Part 1. Epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology, Int J Dermatol 52:1464-1480, 2013, Fig 2, p 1470.)

peptidasa, incluso en ausencia de un consumo excesivo de alcohol o de hepatitis C. La mayoría de los hallazgos histológicos, como la necrosis, la inflamación, el aumento del hierro y de la grasa, son inespecíficos. Entre los hallazgos específicos se encuentran la fluorescencia roja del tejido hepático y las inclusiones aciculares, fluorescentes y birefringentes que supuestamente son depósitos de porfirinas. En la microscopía electrónica, estas inclusiones se localizan en los lisosomas, y en las mitocondrias se observan inclusiones paracrystalinas. La distorsión de la arquitectura lobular y la cirrosis son más frecuentes en los casos de enfermedad de larga evolución.

El riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular está aumentado, con incidencias publicadas en la PCT del 4-47%. Estos tumores raramente contienen gran cantidad de porfirinas.

Otras características y asociaciones

La eritrocitosis leve o moderada que se observa en algunos pacientes adultos no se conoce bien, aunque la enfermedad pulmonar crónica debida al tabaquismo puede influir. En los pacientes con factores genéticos predisponentes, como el déficit hereditario parcial de UROD o el genotipo *HFE* C282Y/C282Y, el inicio de los síntomas puede comenzar antes. La sobrecarga de hierro secundaria a enfermedades como la mielofibrosis y las nefropatías terminales (NPT) puede asociarse a la PCT. La enfermedad puede ser especialmente grave en pacientes con NPT, porque la falta de excreción urinaria da lugar a que la concentración plasmática de porfirinas sea mucho más elevada, y el exceso de porfirinas es difícil de eliminar por diálisis. La PCT es más frecuente de lo que cabría esperar en los pacientes con lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades inmunológicas.

Pruebas analíticas

En la PCT, las porfirinas se acumulan en el hígado, principalmente en forma oxidada más que como porfirinógenos, lo que se traduce en la *fluorescencia roja* inmediata que se observa en el parénquima hepático. La acumulación tiene lugar a lo largo de semanas o meses, antes de que las porfirinas aparezcan en plasma y sean transportadas a la piel, produciendo fotosensibilidad. A diferencia de las porfirias hepáticas agudas, solo se requiere un pequeño incremento en la síntesis de productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo y poco o ningún aumento de la ALAS1 hepática para explicar el aumento de la excreción de porfirinas en la PCT.

El déficit de UROD hepática produce un patrón complejo de exceso de porfirinas, que inicialmente se acumulan como porfirinógenos y a continuación son oxidadas no enzimáticamente para producir las porfirinas correspondientes (uro-, hepta-, hexa- y pentacarboxil porfirinas e isocoproporfirinas). La uroporfirina y la heptacarboxil porfirina predominan en la orina, con cantidades menores de coproporfirina y penta- y hexacarboxil porfirina. Una vía que normalmente es menos importante se ve acentuada por el déficit de UROD; en ella, el pentacarboxil porfirinógeno es oxidado por la coproporfirinógeno oxidasa (CPOX, la siguiente enzima de la vía) para formar isocoproporfirinógeno, un tetracarboxil porfirinógeno atípico.

En comparación con los valores normales, las porfirinas urinarias se encuentran más aumentadas que las porfirinas fecales. Sin embargo, en la PCT, la cantidad total de porfirinas excretadas en las heces supera a las eliminadas por la orina, y la excreción total de isómeros de tipo III (incluyendo isoco-proporfirinas, que derivan principalmente de los isómeros de tipo III) es superior a la de isómeros de tipo I. Quizá por ser el uroporfirinógeno III el sustrato preferido de la UROD, en la PCT se acumula más uroporfirinógeno I que III y se excreta como uroporfirina I. La hepta- y la hexacarboxil porfirina son en su mayor parte isómeros III; y la pentacarboxil porfirina y la coproporfirina son mezclas aproximadamente iguales de isómeros I y III.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las porfirinas se encuentran siempre aumentadas en el plasma de pacientes con manifestaciones clínicas de PCT, por lo que la determinación de porfirinas totales en plasma es muy útil con fines de cribado. Un valor normal descarta la PCT y otras porfirias que producen lesiones cutáneas ampollosas. Si se encuentran aumentadas, resulta útil determinar la máxima emisión de fluorescencia del plasma a pH neutro, porque un máximo próximo a los 619 nm es característico de la PCT (así como de la PEC y la CPH) y, lo que es más importante, excluye a la PV, que presenta una fluorescencia máxima muy diferente. El aumento de las porfirinas en orina o plasma, con predominio de la uroporfirina y de la heptacarboxil porfirina, es un signo confirmatorio. La determinación de las porfirinas urinarias resulta menos útil con fines de cribado inicial porque en las hepatopatías y en otras enfermedades se producen elevaciones inespecíficas, especialmente de coproporfirina. El ALA urinario puede encontrarse ligeramente aumentado y el PBG es normal. Los casos leves de PEC pueden imitar a la PCT desde el punto de vista clínico, y esta posibilidad se descarta al detectar valores normales o muy levemente aumentados de porfirinas eritrocitarias.

La PCT familiar (tipo 2) puede diferenciarse de la forma esporádica (tipo 1) por la disminución de la actividad de la UROD eritrocitaria (en el tipo 2) o, de modo más fiable, si se encuentra la mutación *UROD* relacionada con la enfermedad. El tipo 3 se diferencia del tipo 1 únicamente por la existencia de PCT en un familiar. Los hallazgos bioquímicos de la PHE son similares a los de la PCT, pero con un incremento marcado adicional de la zinc protoporfirina eritrocitaria.

La **seudoporfiria** (también conocida como seudo-PCT) se presenta con lesiones cutáneas que se parecen mucho a las de la PCT, pero no se acompaña de elevaciones importantes de las porfirinas en plasma. En ocasiones se ven implicados fármacos fotosensibilizantes, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La PCT y la pseudoporfiria pueden presentarse en pacientes con NPT.

Complicaciones

Las ampollas cutáneas pueden romperse e infectarse, dando lugar a una celulitis. En los casos más graves en pacientes con NPT, las infecciones repetidas pueden ser lesivas, como en la PEC. La **seudoesclerodermia**, con cicatrización, contracción y calcificación de la piel y el tejido subcutáneo, es una complicación rara. Otras complicaciones son la hepatopatía grave y el carcinoma hepatocelular.

Tratamiento

La flebotomía y las dosis bajas de hidroxicloroquina son dos formas de tratamiento eficaces y específicas. Los factores de susceptibilidad deben eliminarse cuando sea posible. El diagnóstico de PCT debe ser firme, porque las enfermedades que producen lesiones cutáneas idénticas no responden a estos tratamientos. El tratamiento puede iniciarse generalmente tras demostrar el aumento de las porfirinas totales en plasma y una vez excluida la PV mediante el análisis del espectro de fluorescencia a pH neutro, mientras se esperan los resultados de los estudios urinarios y fecales. El consumo de alcohol, de estrógenos (en las mujeres) y de tabaco deben interrumpirse y se deben hacer análisis para diagnosticar la existencia de VHC, VIH o mutaciones *HFE*. Algunos factores de susceptibilidad y el grado de sobrecarga de hierro, valorado por la concentración de ferritina sérica, pueden influir en la elección del tratamiento.

La **flebotomía** se considera el tratamiento estándar, y es efectiva tanto en niños como en adultos con PCT por reducir el contenido de hierro hepático. El tratamiento es guiado por la concentración de ferritina plasmática (o sérica) y la concentración de porfirina. Para evitar una anemia sintomática se deben controlar la hemoglobina y el hematocrito. En los adultos se extrae una unidad de sangre (alrededor de 450 ml) a intervalos de aproximadamente 2 semanas hasta alcanzar el objetivo de conseguir una concentración de ferritina sérica próxima al límite bajo de la normalidad (alrededor de 15 ng/ml). A menudo es suficiente con un total de 6-8 flebotomías en los adultos. Después de alcanzar este objetivo, la concentración de porfirinas plasmáticas

sigue disminuyendo desde los niveles previos al tratamiento (generalmente 10-25 µg/dl) hasta niveles inferiores al límite superior de la normalidad (aproximadamente 1 µg/dl), por lo general tras varias semanas más. El tratamiento se sigue de la desaparición gradual de las lesiones cutáneas, en ocasiones hasta de la esclerodermia. Las alteraciones de la función hepática pueden mejorar, y la siderosis hepática, las inclusiones aciculares y la fluorescencia roja del parénquima hepático desaparecerán. Aunque la remisión suele durar incluso aunque la concentración de ferritina recupere con el tiempo los valores normales, es aconsejable controlar los niveles de porfirinas y volver a realizar flebotomías si empiezan a aumentar las porfirinas. Las infusiones de deferoxamina, un quelante del hierro, pueden emplearse cuando las flebotomías estén contraindicadas.

Cuando las flebotomías están contraindicadas o se toleran mal, puede administrarse como alternativa **hidroxicloroquina** (o cloroquina) a dosis bajas. Las dosis normales de estas 4-aminoquinolinas antipalúdicas en la PCT aumentan la concentración de porfirinas urinarias y aumentan la fotosensibilidad, lo cual refleja la eliminación de porfirinas hepáticas. Esta respuesta se acompaña de lesión hepatocelular aguda, con fiebre, malestar general, náuseas y aumento de las transaminasas séricas, pero se sigue de la remisión completa de la porfiria. Estos efectos adversos de las dosis normales se evitan en gran parte con la administración de dosis bajas (en los adultos, 100 mg de hidroxicloroquina o 125 mg de cloroquina, es decir, la mitad de un comprimido normal, dos veces a la semana), que puede mantenerse hasta que se normalicen las porfirinas urinarias o plasmáticas. En los niños pequeños se recomienda la mitad de la dosis del adulto. Existe cierto riesgo de retinopatía, que puede minimizarse con la hidroxicloroquina. El mecanismo de acción de las 4-aminoquinolinas en la PCT es desconocido, pero es bastante específico, ya que estos fármacos no resultan útiles en otras porfirias. Estudios recientes indican que la hidroxicloroquina a dosis bajas es un tratamiento tan seguro y eficaz como las flebotomías en los adultos con PCT.

En los pacientes con PCT y hepatitis C, la PCT debe tratarse en primer lugar, ya que esta enfermedad es más sintomática y puede tratarse de un modo más rápido y eficaz. El tratamiento de la PCT mediante flebotomía puede no ser posible una vez que el tratamiento con interferón-ribavirina se ve complicado por la aparición de anemia. Además, el tratamiento de la hepatitis C puede ser más eficaz una vez que se ha reducido el hierro. Está investigándose si deben usarse los antivirales de acción directa para tratar tanto la hepatitis C como la PCT.

La PCT a menudo es más grave y difícil de tratar en los pacientes con NPT. Sin embargo, la administración de eritropoyetina puede corregir la anemia, movilizar el hierro y permitir las flebotomías en muchos casos. La mejoría tras el trasplante renal puede deberse en parte a la reanudación de la producción de eritropoyetina endógena.

Para la detección temprana del carcinoma hepatocelular se aconseja realizar pruebas de diagnóstico por imagen hepáticas y determinaciones de la α -fetoproteína sérica, quizás cada 6-12 meses, en todos los pacientes con PCT. El hallazgo de una actividad reducida de la UROD eritrocitaria o de una mutación *UROD* identifica a los pacientes con predisposición genética, lo que no altera el tratamiento, pero resulta útil para proporcionar consejo genético.

Pronóstico

La porfiria cutánea tarda es la porfiria de más fácil tratamiento, y la remisión completa se consigue mediante flebotomías o dosis bajas de hidroxicloroquina. Existe poca información acerca del índice de recurrencias y el pronóstico a largo plazo. Existe un mayor riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular, y algunos factores de susceptibilidad, como la hepatitis C, pueden dar lugar a complicaciones, incluso una vez que la PCT se encuentre en remisión.

Prevención y consejo genético

Las mutaciones *UROD* hereditarias suelen ser detectables o pueden ser excluidas midiendo la actividad de la UROD eritrocitaria, aunque los estudios de ADN son más sensibles. Los parientes de enfermos con mutaciones *UROD* poseen un riesgo superior de desarrollar la enfermedad, y pueden estar más motivados para abandonar conductas perjudiciales, como el consumo de alcohol y tabaco o las prácticas asociadas al contagio del VHC y el VIH (aunque estos consejos deben darse a cualquier persona). El hallazgo de mutaciones *HFE* y especialmente la C282Y, debe dar lugar a la práctica de estudios de cribado en los familiares, algunos de los cuales pueden ser homocigotos para C282Y, lo que justificaría realizar controles de por vida de la concentración de ferritina sérica.

PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA

La PHE es la forma homocigota de la PCT familiar (tipo 2); se parece clínicamente a la PEC. El exceso de porfirinas se origina principalmente en

el hígado, con un patrón compatible con déficit grave de UROD. Esta rara enfermedad no presenta predilección por ninguna raza en particular.

Etiología

La PHE es un trastorno autosómico recesivo y la mayoría de los pacientes han heredado una mutación diferente de progenitores no emparentados. A diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de las mutaciones en la PCT familiar, la mayoría de las que producen PHE se asocian con la expresión de cierta actividad enzimática residual. Al menos un genotipo se asocia con la excreción predominante de pentacarboxil porfirina.

Patología y patogenia

En la PHE, el exceso de porfirinas se origina principalmente en el hígado, aunque el incremento sustancial de la zinc protoporfirina eritrocitaria indica que la vía de la biosíntesis del grupo hemo también se encuentra alterada en las células eritroides de la médula ósea. Aparentemente, los porfirinógenos se acumulan en la médula ósea mientras la síntesis de hemoglobina es más activa y son metabolizados a protoporfirina una vez que dicha síntesis se ha completado. Las lesiones cutáneas se deben a la fotoactivación de las porfirinas en la piel, al igual que en otras porfirias cutáneas.

Manifestaciones clínicas

Al igual que la PEC, esta enfermedad suele manifestarse con lesiones cutáneas ampollosas, hipertricosis, cicatrización y orina de color rojo en la lactancia o durante la infancia. Los cambios cutáneos esclerodermoides en ocasiones son notorios. Se han descrito casos leves poco frecuentes. Las enfermedades concurrentes que afecten a la función hepática pueden modificar la gravedad de la enfermedad; la hepatitis A hizo que la enfermedad se manifestase en un niño de 2 años, y el cuadro mejoró al recuperarse la función hepática.

Pruebas analíticas

Los hallazgos bioquímicos se asemejan a los de la PCT, con acumulación y excreción de uroporfirina, heptacarboxil porfirina e isocoproporfirina. Además, se observa un aumento importante de la zinc protoporfirina eritrocitaria.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La PHE se diferencia de la PEC por el aumento tanto de la uroporfirina y la heptacarboxil porfirina como de las isocoproporfirinas. En la PEC, el exceso de porfirinas eritrocitarias es fundamentalmente a costa de uroporfirina y coproporfirina en vez de protoporfirina. En la PPE, las lesiones cutáneas ampollosas son raras, el exceso de protoporfirina eritrocitaria es de la forma libre de metal y no de la que forma complejos con el zinc, y las porfirinas urinarias son normales.

Tratamiento y pronóstico

Evitar la exposición a la luz solar es muy importante en la PHE, al igual que en la PEC. La administración de carbón vegetal por vía oral resultó útil en un caso grave asociado con diseritropoyesis. Las flebotomías son de escaso o ningún beneficio. El pronóstico depende de la gravedad del déficit enzimático y puede ser favorable si puede evitarse la luz solar.

Prevención y consejo genético

Como parte del consejo genético a las familias afectadas, es posible diagnosticar la PHE intraútero, ya sea mediante el análisis de porfirinas en el líquido amniótico o mediante estudios de ADN.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA

Esta porfiria hepática autosómica dominante se debe al déficit de coproporfirinógeno oxidasa (CPOX). La enfermedad cursa con crisis agudas, al igual que la PAI. Puede existir fotosensibilidad cutánea, pero es mucho menos frecuente que en la PV. En la infancia pueden presentarse casos homocigotos, poco frecuentes.

Etiología

En todas las células estudiadas de pacientes con CPH se encuentra un déficit parcial (50%) de la actividad de la CPOX. El déficit es mucho más intenso en los casos homocigotos. La CPOX humana es un dímero compuesto por subunidades de 39 kDa y no contiene metales ni grupos prostéticos. La enzima requiere oxígeno molecular y se localiza en el espacio intermembranoso mitocondrial. Un único sitio activo de la enzima cataliza la descarboxilación oxidativa de 2 de los 4 grupos de ácido propiónico del coproporfirinógeno III para formar los 2 grupos vinilos en las posiciones

2 y 4 de los anillos A y B, respectivamente, del protoporfirinógeno IX. La mayor parte del tricarboxil porfirinógeno intermedio, denominado harderoporfirinógeno, no es liberado antes de sufrir la segunda descarboxilación y producir protoporfirinógeno IX. El coproporfirinógeno I no es un sustrato de esta enzima.

El gen CPOX humano contiene 7 exones y se localiza en el cromosoma 3q12.1. Un solo promotor contiene elementos para la expresión de formas específicas de células eritroides y de gestión interna. En la CPH se han descrito diferentes mutaciones CPOX, con predominio de las mutaciones de sentido equivocado y ausencia de correlación entre fenotipo y genotipo. La harderoporfiria, una variante bioquímica autosómica recesiva de la CPH, se debe a mutaciones de CPOX que alteran la unión del sustrato, dando lugar a la liberación prematura de harderoporfirinógeno.

Epidemiología

La CPH es menos frecuente que la PAI y la PV, pero su prevalencia no se ha estimado en profundidad. La enfermedad no posee predilección por ninguna raza en particular. La CPH homocigota es poco frecuente y se manifiesta durante la infancia. La harderoporfiria, una variante de CPH distingible bioquímicamente, se ha observado tanto en formas homoalélicas como heteroalélicas.

Patología y patogenia

El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse por la inducción de la ALAS1 y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la PBGD en el hígado. La ALAS1 hepática se encuentra aumentada durante las crisis agudas, pero se normaliza cuando la enfermedad se encuentra latente y la excreción de precursores de porfirinas es normal. Como la concentración hepática de coproporfirinógeno III es probablemente menor que la K_m de la CPOX, es probable que la velocidad de la reacción esté determinada en parte por la concentración del sustrato. El sustrato coproporfirinógeno parece perderse más fácilmente del hepatocito que, por ejemplo, el uroporfirinógeno, en especial cuando la síntesis del grupo hemo es estimulada. En la CPH, la coproporfirina y el coproporfirinógeno son transportados a la bilis y se excretan por la orina, y no parecen acumularse en el hígado.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas son idénticos a los de la PAI, excepto porque las crisis son generalmente más leves y ocasionalmente aparecen lesiones cutáneas que recuerdan a las de la PCT. Puede cursar con neuropatía motora grave y parálisis respiratoria. Al igual que otras porfirias agudas, la CPH casi siempre es latente antes de la pubertad y los síntomas son más frecuentes en mujeres adultas. Las crisis son precipitadas por los mismos factores que producen las crisis de PAI, como el ayuno, los AO esteroideos y las elevaciones hormonales durante la fase luteínica del ciclo menstrual. Las hepatopatías concomitantes pueden aumentar la retención de porfirinas y la fotosensibilidad. El riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular se encuentra aumentado, como en otras porfirias agudas.

Las características clínicas de la CPH homocigota o harderoporfiria comienzan al inicio de la infancia y pueden consistir en ictericia, anemia hemolítica, hepatosplenomegalia y fotosensibilidad cutánea. Estos síntomas suelen ser bastante diferentes de los observados en los heterocigotos. Los rasgos hematológicos son particularmente característicos en la harderoporfiria.

Pruebas analíticas

Los precursores porfirínicos ALA y PBG se encuentran aumentados durante las crisis agudas en la CPH, pero pueden disminuir más rápidamente que en la PAI. Los aumentos importantes de coproporfirina III en orina y heces son más persistentes en la CPH. En los casos homocigotos, la excreción de porfirinas puede encontrarse aumentada de manera más importante y se acompaña de elevaciones notables de la zinc protoporfirina eritrocitaria. La harderoporfiria se caracteriza por un aumento marcado de la excreción fecal de harderoporfirina (tricarboxil porfirina) y coproporfirina. La concentración de porfirinas plasmáticas suele ser normal o estar ligeramente aumentada.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de CPH se establece fácilmente en los pacientes con enfermedad clínicamente manifiesta, aunque la concentración urinaria de ALA, PBG y uroporfirina puede normalizarse más rápidamente que en la PAI. La coproporfirina III urinaria se encuentra aumentada. Las porfirinas urinarias, en especial la coproporfirina, pueden encontrarse elevadas en muchas enfermedades (p. ej., hepatopatías), por lo que los incrementos

leves que no son significativos desde el punto de vista diagnóstico pueden conducir a un diagnóstico incorrecto de CPH. En la CPH, las porfirinas fecales son principalmente coproporfirina (isómero III), mientras que en la PV la coproporfirina III y la protoporfirina a menudo se encuentran aumentadas aproximadamente en igual proporción. Las porfirinas plasmáticas suelen encontrarse en valores normales en la CPH y aumentadas en la PV.

La proporción entre coproporfirina III y coproporfirina I en heces es muy sensible para detectar heterocigotos latentes (especialmente adultos). Los análisis para la CPOX, una enzima mitocondrial, requieren células como los linfocitos, y no se encuentran fácilmente disponibles. La identificación de una mutación *CPOX* en un caso índice facilita mucho los estudios de cribado en los miembros de la familia.

Tratamiento y pronóstico

Las crisis agudas de CPH se tratan como las de la PAI, con hemina i.v. y se deben identificar y evitar los factores precipitantes. La colestiramina puede poseer cierto valor para el tratamiento de la fotosensibilidad asociada a disfunción hepática. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Los análogos de la GnRH pueden ser efectivos para prevenir las crisis cíclicas. El pronóstico suele ser más favorable que el de la PAI.

La prevención y el consejo genético son los mismos que para el resto de las porfirias agudas.

PORFIRIA VARIEGATA

Esta porfiria hepática se debe al déficit de protoporfirinógeno oxidasa (PPOX) y se hereda de modo autosómico dominante. La enfermedad se denomina *variegata* porque puede presentar manifestaciones neurológicas, cutáneas, o ambas. También se conoce como *protocoproporfiria* y *porfiria genética sudafricana*. En la infancia existen casos raros sintomáticos de PV homocigota.

Etiología

La PPOX se encuentra reducida a la mitad de los valores normales en todas las células estudiadas de pacientes con PV. La enzima se encuentra mucho más reducida en los casos raros de PV homocigota, en la que los progenitores presentan una actividad enzimática de aproximadamente la mitad de la normal.

La PPOX humana es un homodímero que contiene flavina adenina dinucleótido y se localiza en el lado citosólico de la membrana mitocondrial interna. Los dominios de unión a la membrana pueden acoplarse a la FECH humana, la siguiente enzima de la vía, que se localiza en el lado opuesto de la membrana. La PPOX cataliza la oxidación del protoporfirinógeno IX a protoporfirina IX por la eliminación de 6 átomos de hidrógeno. La enzima requiere oxígeno molecular. El sustrato se oxida con facilidad no enzimáticamente a protoporfirina en condiciones aeróbicas, o si se exporta al citosol. La PPOX es muy específica para el protoporfirinógeno IX, y es inhibida por tetrapirroles, como el grupo hemo, la biliverdina y la bilirrubina, y ciertos herbicidas que causan acumulación de protoporfirina e inducen fototoxicidad en las plantas. La inhibición por la bilirrubina puede explicar la disminución de la actividad de la PPOX en la enfermedad de Gilbert.

El gen *PPOX* humano se localiza en el cromosoma 1q22-q23 y está formado por 12 exones codificantes y 1 no codificante. En diferentes tejidos se produce un solo transcripto de la PPOX, pero las secuencias de unión de elementos transcripcionales putativos pueden permitir la expresión específica de células eritroides. En las familias con PV se han descrito numerosas mutaciones del gen *PPOX*. La mutación de sentido equivocado R59W es prevalente en Sudáfrica. No se han identificado correlaciones convincentes entre genotipo y fenotipo. Es más probable que las mutaciones de los casos homocigotos de PV codifiquen proteínas enzimáticas con actividad residual.

Epidemiología

En la mayoría de los países, la PV es menos frecuente que la PAI. La mutación R59W es muy prevalente en la población blanca sudafricana (aproximadamente 3/1.000 en esta población). Este ejemplo de deriva genética o «efecto fundador» se ha localizado en un varón o en su esposa, que emigraron desde Holanda a Sudáfrica en 1688. En Finlandia, la prevalencia es de alrededor de 1,3/100.000 habitantes, casi tan frecuente como la PAI.

Patología y patogenia

Las crisis agudas se presentan en una minoría (alrededor del 25%) de los pacientes con déficit heterocigoto de PPOX, y a menudo pueden deberse al uso de fármacos, corticoides y factores nutricionales que desempeñan un papel patogénico en otras porfirias agudas. El protoporfirinógeno IX se

acumula y se autooxida a protoporfirina IX. El coproporfirinógeno III se acumula, quizás debido a la asociación funcional estrecha entre la PPOX de la membrana mitocondrial interna y la CPOX del espacio intermembranoso. El contenido de porfirinas hepático no se encuentra incrementando. El aumento de las porfirinas plasmáticas consiste en conjugados porfirinas-peptidos, que pueden formarse a partir de protoporfirinógeno. El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse, al igual que en la CPH, por la inducción de la ALAS1 por factores precipitantes y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la PBGD hepática. Además, la PBGD es inhibida por el protoporfirinógeno, el substrato de la PPOX.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas se manifiestan en algunos heterocigotos después de la pubertad. Los síntomas neuroviscerales se presentan como crisis agudas idénticas a las de la PAI, pero generalmente más leves, y a menudo su desenlace no suele ser mortal. Los fármacos, los corticoides y las alteraciones nutricionales, como el ayuno, que son nocivas en la PAI, también pueden inducir crisis de PV. Las crisis se presentan por igual en varones y mujeres, al menos en Sudáfrica. La fragilidad cutánea, las vesículas, las ampollas, la hiperpigmentación y la hipertricosis en las zonas expuestas al sol son mucho más frecuentes que en la CPH. Pueden presentarse con independencia de los síntomas neuroviscerales, y su duración puede ser mayor. Los AO pueden precipitar las manifestaciones cutáneas. Las crisis agudas se han vuelto menos comunes y las manifestaciones cutáneas son con más frecuencia la forma de presentación inicial; esto puede deberse al asesoramiento y diagnóstico más precoz. El riesgo de carcinoma hepatocelular está incrementado.

Los síntomas de la PV homocigota comienzan en la lactancia o en la infancia. Estos niños suelen sufrir fotosensibilidad grave, síntomas neurológicos, convulsiones, alteraciones del desarrollo y, en ocasiones, retraso del crecimiento, pero no sufren crisis agudas.

Pruebas analíticas

El ALA, el PBG y la uroporfirina urinarios se encuentran aumentados durante las crisis agudas, pero a menudo en valores inferiores a los de la PAI, y se encuentran en valores normales o solo ligeramente aumentados durante la fase de remisión. Las porfirinas plasmáticas, la coproporfirina III urinaria y la coproporfirina III y la protoporfirina fecal se encuentran aumentadas de modo más persistente durante las crisis. Los niveles de zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentran muy aumentados en la PV homocigota y pueden encontrarse ligeramente aumentados en los casos heterocigotos.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La PV es fácilmente distinguible bioquímicamente de la PAI y de la CPH, que también cursan con crisis agudas y elevaciones del PBG. El análisis de las porfirinas plasmáticas resulta especialmente útil, porque en la PV las porfirinas plasmáticas se encuentran estrechamente unidas a proteínas, lo que produce un espectro de emisión de fluorescencia característico a pH neutro. Las porfirinas fecales se encuentran elevadas, con cantidades aproximadamente iguales de coproporfirina III y protoporfirina. En los casos de PV asintomáticos, la detección fluorométrica de porfirinas plasmáticas es más sensible que el análisis de porfirinas en heces. El análisis de la PPOX en células que contengan mitocondrias, como los linfocitos, es sensible para identificar portadores asintomáticos, pero no está disponible en todos los centros. El conocimiento de la mutación *PPOX* en un caso índice permite la identificación de los parientes que son portadores de la misma mutación.

Tratamiento

Las crisis agudas se tratan como las de la PAI. La hemina es beneficiosa en las crisis agudas, pero no para los síntomas cutáneos. La protección de la luz solar es importante en los pacientes con síntomas cutáneos, y se recomiendan prendas de vestir de manga larga, guantes, sombreros de ala ancha y filtros de protección solar opacos. La exposición a la luz UV de longitud de onda corta, que no excita las porfirinas, puede aumentar la pigmentación cutánea y proporcionar cierta protección. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Resultan sorprendentes los casos notificados en los que el carbón vegetal activado administrado por vía oral aumentó los niveles de porfirinas y empeoró las manifestaciones cutáneas.

Pronóstico y prevención

El mejor pronóstico de los pacientes con PV puede atribuirse a las mejoras terapéuticas, al diagnóstico más temprano y a la detección de los casos latentes. Al igual que en la PAI, las crisis agudas cíclicas en las mujeres

pueden evitarse con análogos de GnRH. El diagnóstico de PV o de cualquier otra porfiria aguda no debería dificultar la obtención de seguros, porque el pronóstico suele ser favorable tras el diagnóstico.

El consejo genético es igual que para el resto de las porfirias agudas.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA Y PROTOPORFIRIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Estas variantes de protoporfiria son genéticamente diferentes, pero en esencia tienen el mismo fenotipo. En la PPE, una enfermedad autosómica recesiva, se acumula protoporfirina como resultado del déficit notable de FECH, la última enzima de la vía de la síntesis del grupo hemo, debido a mutaciones del gen *FECH*. La PPE se denomina en ocasiones *protoporfiria o protoporfiria eritrohepática*, aunque el hígado no contribuye sustancialmente a la producción del exceso de protoporfirina en los casos no complicados. La PLX es la porfiria descrita más recientemente, en la que mutaciones de ganancia de función del gen *ALAS2* conducen a la sobreproducción de ALA en la médula ósea, donde se metabolizan las cantidades excesivas de protoporfirina.

Etiología

La ferroquelatasa (FECH), la enzima deficitaria en la PPE, cataliza el último paso de la síntesis del grupo hemo, que consiste en la inserción de iones ferrosos (Fe^{2+}) en la protoporfirina IX (v. fig. 110.1). La enzima también se conoce como *hemo sintetasa* o *protohemo ferrolisasa*. La enzima humana es un dímero, y cada homodímero contiene un grupo $[2\text{Fe}-2\text{S}]$, que puede poseer un papel en la conexión entre los homodímeros. La FECH se encuentra en la membrana mitocondrial interna, y su sitio activo está expuesto a la matriz mitocondrial. Puede asociarse con el complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y el sustrato de hierro ferroso puede producirse en la oxidación por la nicotinamida adenina dinucleótido. La FECH es específica de la forma reducida del hierro, pero puede catalizar otros metales, como el Zn^{2+} y el Co^{2+} , y otras dicarboxil porfirinas. En la PPE, la acumulación de protoporfirina libre más que de zinc protoporfirina indica que la síntesis de la última depende de la actividad *in vivo* de la FECH.

El gen *FECH* humano se localiza en el cromosoma 18q21.3, posee una sola secuencia promotora y contiene 11 exones. Se han descrito dos ARNm de 1,6 y 2,5 kb, lo que puede explicarse por el uso de 2 señales de poliadenilación alternativas. El transcrito de mayor tamaño es más abundante en las células eritroides murinas, lo que sugiere la regulación específica de la FECH por las células eritroides. En la PPE se han descrito distintas mutaciones de *FECH*, como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado y de unión; delecciones grandes y pequeñas; y una inserción.

Para que la enfermedad se exprese, se requiere la herencia de 2 alelos asociados con la disminución de la actividad de la FECH, lo que es compatible con actividades de FECH tan bajas como del 15-25% de la actividad normal en los pacientes con PPE. En la mayoría de los pacientes, una mutación patogénica de 1 alelo *FECH* se combina con una variante común que afecta al otro alelo. Esta variante común (IVS3-48T > C) produce cantidades de la enzima menores de las normales porque expresa un ARNm de unión aberrante que es degradado por un mecanismo de desintegración del ARN mediado por una mutación sin sentido. La variante IVS3-48T > C de *FECH* por sí misma no produce la enfermedad, ni siquiera en los casos homocigotos. En unas pocas familias se han encontrado 2 mutaciones graves de la *FECH* sin el alelo IVS3-48T > C.

La PPE con herencia autosómica recesiva ocurre de modo natural en modelos bovinos y murinos.

La PLX se asocia con delecciones de ganancia de función en el último exón de *ALAS2*. Estas lesiones delecionan los últimos 10-20 aminoácidos del polipéptido *ALAS2* y aparentemente vuelven a la enzima más estable. La protoporfirina libre de metal predomina en los eritrocitos en estos casos, pero, como la actividad de la FECH es normal, la proporción de zinc protoporfirina es mayor que en la PPE clásica. La PLX representa aproximadamente el 2% de los casos de los casos del fenotipo PPE en Europa y aproximadamente el 10% de los casos en Norteamérica.

La PPE se asocia en ocasiones con **síndromes mielodisplásicos** y la expansión de un clon de células hematopoyéticas con delección de 1 alelo *FECH* o con otras mutaciones *FECH*. En estos casos, la enfermedad se manifiesta tardíamente.

Epidemiología

La PPE es la porfiria que produce síntomas con mayor frecuencia en la población pediátrica, pero a menudo no se diagnostica hasta la vida adulta. En conjunto es la tercera porfiria más frecuente, aunque su prevalencia no se conoce con exactitud (v. tabla 110.2). La enfermedad se ha descrito principalmente en la población blanca, pero se presenta

también en otras razas. La variante de unión IVS3-48T > C es frecuente en los blancos y los japoneses, pero es rara en los africanos, lo que explica la prevalencia más baja de la enfermedad en los pacientes de origen africano.

Patología y patogenia

En los pacientes con PPE, el déficit de FECH afecta a todos los tejidos, pero se cree que el origen del exceso de porfirinas se encuentra en los reticulocitos de la médula ósea. Una parte de las porfirinas alcanza la circulación y llega a la piel. Los eritrocitos circulantes ya no sintetizan grupo hemo o hemoglobina, pero contienen un exceso de protoporfirina libre, que también contribuye. En la PLX debida a delecciones terminales en el exón 11 de la *ALAS2* existe hiperproducción de todos los intermediarios del grupo hemo que terminan acumulándose en los eritroblastos de la médula ósea como protoporfirina. La FECH no es deficiente en la PLX, por lo que esta enzima quela parte del exceso de protoporfirina con zinc. En la PLX también se ha descrito un transcripto de mitoferrina unido de modo aberrante, que limita el transporte de hierro hacia el interior de la mitocondria. El hígado funciona como un órgano excretor del exceso de porfirinas más que como una fuente importante de estas. Sin embargo, el déficit de FECH en la piel y el hígado puede ser importante, ya que los estudios de trasplante de tejido en los ratones sugieren que la fotosensibilidad cutánea y la lesión hepática solo se producen cuando existe déficit de FECH en estos tejidos.

Los pacientes con PPE y PLX presentan una sensibilidad máxima a la luz de 400 nm, lo que se corresponde con la denominada banda de Soret, el pico estrecho de absorción máxima característico de la protoporfirina y otras porfirinas. Al absorber la luz, las porfirinas alcanzan un estado de energía excitada y liberan energía en forma de fluorescencia, oxígeno simple y otras ROS. El daño tisular resultante se acompaña de peroxidación lipídica, oxidación de aminoácidos, entrecruzamiento de proteínas en las membranas celulares y lesión de las células endoteliales de los capilares. Dicho daño puede estar mediado por la fotoactivación del sistema del complemento y la liberación de histamina, cininas y factores quimiotácticos. El daño agudo repetido produce engrosamiento de las paredes vasculares y depósitos perivasculares por la acumulación de componentes séricos. El depósito de material amorfo que contiene inmunoglobulinas, componentes del complemento, glucoproteínas, glucosaminoglucanos ácidos y lípidos alrededor de los vasos sanguíneos se produce en la dermis superior.

Existen pocos indicios de que en la PPE exista hemólisis o alteraciones de la eritropoyesis. Sin embargo, con frecuencia existe anemia leve con microcitosis, hipocromia y reticulocitosis. En la médula ósea de algunos pacientes se ha observado acumulación de hierro en los eritroblastos y los sideroblastos en anillo. La disminución de la saturación de la transferrina y una concentración sérica de ferritina disminuida o en el límite bajo de la normalidad sugieren un déficit de hierro. El estado del hierro debe determinarse detalladamente en los pacientes con PPE, teniendo en cuenta que el déficit de hierro puede producir un mayor aumento de la protoporfirina y eleva el riesgo de colestasis. Los suplementos de hierro por vía oral a menudo no consiguen una buena respuesta en la PPE por causas que se desconocen. Algunos pacientes refieren una mayor fotosensibilidad cuando se les administran suplementos de hierro, pero se desconoce si se debe a un aumento transitorio de las porfirinas tras la corrección del déficit de hierro y a una mayor eritropoyesis. Casos clínicos sugieren que los suplementos de hierro disminuyen la protoporfirina y mejoran la anemia, especialmente en los pacientes con PLX.

La lesión hepática se desarrolla en una pequeña proporción de pacientes con PPE y PLX y se atribuye al exceso de protoporfirina, que es colestásica, no es hidrosoluble y se excreta solo mediante captación hepática y la excreción biliar es colestásica. Parte puede ser reabsorbida por el intestino y alcanzar la circulación enterohepática. En la colestasis, el exceso de protoporfirina que se acumula en el hígado puede formar estructuras cristalinas en los hepatocitos y alterar la función mitocondrial.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de fotosensibilidad cutánea comienzan en la infancia y consisten en dolor agudo y prurito, que se manifiestan a menudo minutos después de la exposición a la luz solar, seguido de enrojecimiento y tumefacción al prolongarse la exposición (fig. 110.7). Pueden apreciarse petequias y lesiones purpúricas, pero las ampollas son raras. La tumefacción puede parecerse al edema angioneurótico y a la *urticaria solar*. Los síntomas suelen empeorar en la primavera y el verano. Pueden presentarse petequias y lesiones purpúricas, pero no suelen aparecer ampollas. Los cambios crónicos pueden consistir en liquenificación, seudovesículas coriáceas, estriación labial y cambios

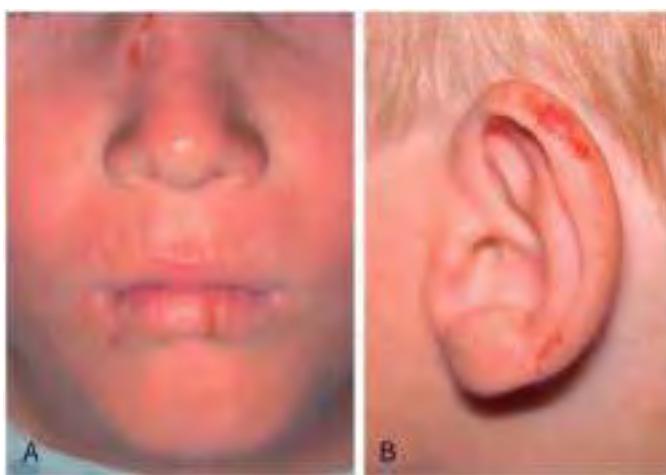


Fig. 110.7 Protoporphyria erythropoietica (PPE). **A**, Erosiones lineales del puente nasal lateral y el labio inferior en un paciente con PPE. **B**, Erosiones con costras del hélix izquierdo en un paciente con PPE. (*De Horner ME, Alikhan A, Tintle S, et al: Cutaneous porphyries. Part 1. epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology, Int J Dermatol 52:1464-1480, 2013, Figs 7 y 8, p 1473.*)

ungeuales, pero los cambios de pigmentación y la cicatrización pronunciada son poco frecuentes. Aunque los hallazgos físicos de la PPE y la PLX no sean graves, los síntomas afectan de manera importante a la calidad de vida, más que en la PCT o la PV. La asociación entre la PPE causada por mutaciones que afectan a ambos alelos de la *FECH* y la queratodermia palmar estacional carece de explicación. La neuropatía se presenta solo en algunos pacientes con descompensación hepática grave. Los varones con PLX muestran un fenotipo más grave, con niveles de protoporfirina más altos que la mayoría de los pacientes con PPE. Las mujeres con PLX tienen una presentación clínica variable, algunas sin síntomas o con síntomas leves, y otras con síntomas graves parecidos a los de los varones con PLX. Esta variabilidad en las mujeres probablemente se deba a una inactivación aleatoria del cromosoma X.

A menos que se produzcan complicaciones hepáticas o de otro tipo, la concentración de protoporfirina y los síntomas de fotosensibilidad se mantienen muy estables durante muchos años en la mayoría de los pacientes. En la PPE o en la PLX, los factores que empeoran las porfirias hepáticas tienen poca o ninguna importancia. La concentración de protoporfirina eritrocitaria puede disminuir y la tolerancia a la luz solar puede mejorar en el embarazo, lo que carece de explicación.

Pruebas analíticas

La concentración de protoporfirina, principalmente en su forma libre, se encuentra muy aumentada en los eritrocitos circulantes de los pacientes con PPE. En la PLX existe un aumento de la zinc protoporfirina y de la protoporfirina libre, aunque la forma libre sigue siendo la que predomina. La protoporfirina también se encuentra aumentada en la médula ósea, el plasma, la bilis y las heces. En los casos de PPE no complicados y en la PLX, las otras porfirinas y sus precursores se encuentran normales.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico de PPE se confirma bioquímicamente por el hallazgo de una concentración notablemente aumentada de protoporfirina eritrocitaria total, predominantemente (al menos el 85%) no unida a metales y sin formar complejos con zinc. En la PLX se observa un aumento tanto de las protoporfirinas no unidas a metales como de las que forman complejos con zinc. La concentración de protoporfirina total eritrocitaria se encuentra de media más elevada en la PLX y hay mayor variabilidad en los individuos con PPE, lo que posiblemente refleje diferencias en la gravedad de las numerosas mutaciones de *FECH*. La concentración de zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentra aumentada, con poca elevación de la protoporfirina libre de metal en algunas porfirias homocigotas (salvo la PEC), en los déficits de hierro, el saturnismo, la anemia de las enfermedades crónicas, los trastornos hemolíticos y muchos otros trastornos eritrocitarios. Para medir la actividad de la *FECH* se necesitan células que contengan mitocondrias y su disponibilidad no está generalizada.

En la PPE, la concentración plasmática de porfirina total a menudo se encuentra menos aumentada que en otras porfirias cutáneas y puede ser normal. Se debe tener mucho cuidado para evitar la exposición a la luz solar

durante el procesamiento de la muestra, porque en la PPE las porfirinas plasmáticas son particularmente sensibles a la fotodegradación. La concentración de porfirinas urinarias y de sus precursores no se encuentra elevada.

Se recomiendan con fuerza los estudios de ADN para confirmar las mutaciones *FECH* o *ALAS2* y con fines de consejo genético.

La **hepatopatía protoporfírica** potencialmente mortal se caracteriza por incrementos mayores en las concentraciones de protoporfirina eritrocitaria y en el plasma, una mayor fotosensibilidad y anomalía de las pruebas funcionales hepáticas o una insuficiencia hepática rápidamente progresiva. Presumiblemente, este hecho viene presagiado por incrementos superiores a los valores basales de protoporfirina eritrocitaria y plasmática del paciente, si bien este hecho no se ha documentado, ya que en la mayoría de los pacientes no se han realizado adecuadamente las determinaciones basales de los valores de porfirina. En este contexto, el aumento de porfirinas urinarias, coproporfirina especialmente, puede deberse a la disfunción hepática.

Complicaciones

Hay un riesgo más elevado de cálculos biliares, que contienen protoporfirina y a veces son sintomáticos, obligando a realizar una colecistectomía. La hepatopatía protoporfírica se presenta en menos del 5% de los pacientes con protoporfiria, incluidos niños, y puede volverse crónica o progresar rápidamente a la muerte por insuficiencia hepática. Esta enfermedad hepática es en ocasiones la principal forma de presentación de la PPE. En la PLX, la hepatopatía puede ser más frecuente, y en un conjunto de 8 familias, el 17% de los pacientes presentaban una disfunción hepática franca. La hepatopatía protoporfírica puede causar dolor en la región abdominal superior sugestivo de obstrucción biliar, y una laparotomía para excluir esta posibilidad puede ser innecesaria y perjudicial. Las condiciones concurrentes que afectan a la función hepática, como la hepatitis vírica, la hepatopatía inducida por el consumo de alcohol o fármacos, o los AO, pueden contribuir. No está claro si el déficit de hierro puede contribuir. En la histología hepática puede observarse un depósito marcado de protoporfirina en forma de inclusiones en los hepatocitos y los canaliculos biliares. Los pacientes con insuficiencia hepática protoporfírica poseen con mayor frecuencia «mutaciones nulas» del gen *FECH* y el alelo de hipoexpresión IVS3-48T > C, pero algunos pueden poseer 2 alelos *FECH* mutados o PLX causada por delecciones del exón 11 del gen *ALAS2*. La médula ósea es probablemente la principal fuente de protoporfirina, incluso en los pacientes con PPE e insuficiencia hepática.

Tratamiento

La exposición a la luz solar debe evitarse, lo que se ve facilitado por el uso de prendas de tejido tupido. Una revisión sistemática de las opciones terapéuticas, incluidos los betacarotenos, la cisteína oral y la vitamina C, demostró la ineeficacia de estos tratamientos. En un artículo se sugería que las dosis altas de cimetidina reducían eficazmente los síntomas en tres niños con PPE, pero no se presentaba una prueba clínica objetiva acerca de la eficacia.

Las medidas para oscurecer la piel también pueden resultar de utilidad. Esto puede lograrse mediante fototerapia con UV-B de banda estrecha. En estudios con doble enmascaramiento y control de placebo en EE.UU. y Europa sobre el **afamelanótido**, un análogo sintético de la hormona estimulante de melanocitos, se demostraba un aumento de la exposición al sol libre de dolor y una mejoría de la calidad de vida en los pacientes con protoporfiria. Este fármaco está aprobado para su administración de adultos en Europa, pero está pendiente de la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, y se prevén estudios en niños.

Se deben evitar los fármacos o preparaciones hormonales que alteren la función excretora hepática, particularmente en pacientes con disfunción hepática, y el déficit de hierro debe corregirse en caso de existir, especialmente en la PLX. Se recomienda administrar suplementos de vitamina D y vacunar frente a la hepatitis A y B.

El tratamiento de la hepatopatía protoporfírica debe individualizarse y los resultados no son predecibles. El ácido ursodesoxicólico puede ser de cierta utilidad en las fases iniciales. La colestiramina o el carbón vegetal activado pueden interrumpir la circulación enterohepática de protoporfirina, estimular su excreción fecal y reducir el contenido hepático de protoporfirina. La resolución espontánea puede ocurrir, en especial si intervienen otras causas de hepatopatía reversible, como hepatitis vírica o consumo excesivo de alcohol. En los pacientes con descompensación hepática grave, el tratamiento combinado con plasmaférésis, transfusiones para corregir la anemia y suprimir la eritropoyesis, hemina i.v. para suprimir la producción de protoporfirina eritroide y posiblemente la hepática, ácido ursodesoxicólico, vitamina E y colestiramina puede resultar beneficio y sirve como puente hasta el trasplante hepático.

Los pacientes con protoporfiria y hepatopatía, antes o después de recibir transfusiones o un trasplante hepático, desarrollan una neuropatía motora

parecida a la observada en las porfirias agudas, que en ocasiones es reversible. Las luces artificiales, como las luces del quirófano utilizadas durante el trasplante hepático u otra cirugía, pueden producir fotosensibilidad grave, con quemaduras cutáneas y peritoneales extensas y daños a los eritrocitos circulantes.

El trasplante hepático puede considerarse si la hepatopatía continúa progresando. Aunque la hepatopatía puede recurrir en el hígado transplantado debido a la producción continuada de un exceso de protoporfirina por parte de la médula ósea, los resultados son comparables a los del trasplante en otros tipos de hepatopatías. Tras el trasplante hepático también debe considerarse el trasplante de médula ósea si existe un donante compatible.

Pronóstico

Los pacientes con PPE típica sufren fotosensibilidad a lo largo de toda la vida, pero, por lo demás, su esperanza de vida es normal. La hepatopatía protoporfírica a menudo es mortal; sin embargo, su incidencia es baja.

Prevención y consejo genético

Los síntomas pueden prevenirse evitando la luz solar. Evitar los agentes que puedan producir daño hepático puede contribuir a prevenir las complicaciones hepáticas. Hay variabilidad de opiniones sobre el valor de la reposición de hierro y actualmente está en fase de estudio.

Los estudios de ADN para identificar las mutaciones *FECH*, el frecuente alelo hipoexpresante *FECH IVS3-48T > C* o las delecciones del exón 11 de la *ALAS2* son cada vez más importantes para el consejo genético. Cuando la PPE se debe a una mutación grave del *FECH* y el alelo común *IVS3-48T > C FECH*, los estudios del ADN en el cónyuge para determinar la presencia, o más probablemente la ausencia, del alelo de hipoexpresión, puede predecir si la descendencia corre riesgo de PPE. La PPE puede mejorar durante la gestación.

PORFIRIA DUAL

Un patrón poco común de porfirinas y de sus precursores puede sugerir la presencia de mutaciones de 2 enzimas de la vía del hemo, tal y como se ha documentado en 2 pacientes. Uno se presentó con un cuadro de porfiria aguda y presentaba mutaciones heterocigotas en los genes *CPOX* y *ALAD*. El otro presentaba síntomas de PAI y PCT y se encontraron mutaciones *PBGD* y *UROD*. En otros casos descritos, el déficit de una o ambas enzimas se determinó mediante mediciones enzimáticas.

PORFIRIA DE ORIGEN TUMORAL

En muy raras ocasiones, los tumores hepatocelulares contienen, y se cree que producen, cantidades elevadas de porfirinas, pero son casos que no se han estudiado en profundidad. Los carcinomas hepatocelulares que complican la PCT y las porfirias hepáticas agudas generalmente no son tumores que contengan cantidades elevadas de porfirinas. En pacientes con síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos pueden desarrollarse porfirias eritropoyéticas con el paso del tiempo debido a la expansión clonal de células eritroides con un déficit enzimático específico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 111

Hipoglucemia

Mark A. Sperling

La glucosa desempeña un papel fundamental en la economía energética y es una fuente de almacenamiento de energía en forma de glucógeno, grasa y proteína (v. cap. 105). La glucosa es una fuente de energía inmediata y proporciona 38 mol de adenosina trifosfato (ATP) por mol de glucosa oxidada. Es esencial para el metabolismo energético cerebral porque suele ser el sustrato preferido y su uso justifica prácticamente el consumo total de oxígeno en el cerebro. El transporte cerebral de glucosa es un proceso de difusión facilitada mediado por un transportador GLUT-1, que depende de la glucemia y no está regulado por la insulina. Por tanto, las glucemias bajas resultan en glucopenia cerebral. El déficit de transportadores de glucosa cerebral ocasiona crisis epilépticas debido a las bajas concentraciones de glucosa

en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (hipoglucorraquia) a pesar de una glucemia normal. Para mantener la glucemia e impedir que disminuya a valores que alteren la función cerebral se ha desarrollado un elaborado sistema regulador.

La defensa frente a la hipoglucemia está integrada por el sistema nervioso autónomo y por hormonas que actúan conjuntamente para aumentar la formación de glucosa a través de la modulación enzimática de la glucogenólisis y la gluconeogénesis al mismo tiempo que limitan el uso de glucosa en la periferia, lo que conserva glucosa para el metabolismo cerebral. La hipoglucemia representa una alteración en una o varias de las complejas interacciones que normalmente integran la homeostasis de la glucosa durante la alimentación y el ayuno. Este proceso resulta especialmente importante en los neonatos, en los que existe una brusca transición desde la vida intrauterina, caracterizada por la dependencia del aporte transplacentario de glucosa, hacia la extrauterina, caracterizada por la capacidad autónoma para mantener la euglucemía. Debido a que la prematuridad o la insuficiencia placentaria limitan los depósitos de nutrientes en los tejidos y a que las anomalías genéticas de las enzimas u hormonas pueden ser evidentes en el neonato, la hipoglucemia es frecuente en el periodo neonatal.

DEFINICIÓN

En los neonatos no siempre existe una clara correlación entre la glucemia y las manifestaciones clínicas clásicas de hipoglucemia. La ausencia de síntomas no indica que la concentración de glucosa sea normal y no haya descendido a valores inferiores a los óptimos para mantener el metabolismo cerebral. Existen pruebas de que la hipoxemia y la isquemia pueden potenciar el papel de la hipoglucemia en la producción de secuelas cerebrales permanentes. Por tanto, no se ha determinado todavía cuál es el límite inferior aceptable de glucemia en los recién nacidos con una enfermedad concomitante que ya dificulte el metabolismo cerebral (v. cap. 127). Dada la preocupación por las posibles secuelas neurológicas, intelectuales y psicológicas más adelante en la vida, la mayoría de los médicos recomiendan que cualquier valor de glucemia <55 mg/dl en neonatos debe considerarse sospechoso y debe estudiarse y tratarse enérgicamente cuando haya síntomas o si persiste o recidiva después de una comida. Esto es especialmente aplicable tras las 2-3 primeras horas de vida, cuando la glucosa ha alcanzado su valor más bajo; posteriormente, la glucemia empieza a aumentar y alcanza valores de 55-65 mg/dl o superiores tras 12-24 horas. En los recién nacidos a término normales, la media de la glucemia en el tercer día de vida es de aproximadamente 65 mg/dl (intervalo, 65-100). Por tanto, en lactantes a término, por lo demás normales después del tercer día de vida y en lactantes mayores y en niños, una glucemia <55 mg/dl (10-15% mayor en plasma o suero) representa hipoglucemia, ya que los mecanismos contrarreguladores se activan con esas concentraciones de glucosa. En los niños mayores, una definición ideal de hipoglucemia se basa en la «tríada de Whipple»: una concentración plasmática de glucosa menor de 60 mg/dl, junto con síntomas del SNC o catecolaminérgicos, y la resolución de los síntomas cuando se restablece la normalidad de la glucemia mediante un tratamiento con glucosa.

IMPORTANCIA Y SECUELAS

En lactantes y niños pequeños, la mayoría de la síntesis de glucosa hepática endógena, que tiene lugar varias horas después de la ingesta y durante el ayuno, se dedica al metabolismo cerebral.

Debido a que el cerebro crece más rápidamente en el primer año de vida y a que la mayor proporción del recambio de glucosa se utiliza para el metabolismo cerebral, la hipoglucemia mantenida o repetida en lactantes y niños puede retrasar el desarrollo y la función cerebrales. La hipoglucemia aislada, asintomática y transitoria de corta duración no parece asociarse con estas graves secuelas. En el cerebro en fase de crecimiento rápido, la glucosa también constituye una fuente de lípidos de membrana y, junto con la síntesis de proteínas, puede proporcionar proteínas estructurales y la mielinización, que son importantes para la maduración normal del cerebro. En condiciones de hipoglucemia intensa y mantenida, estos sustratos estructurales cerebrales pueden ser degradados hasta productos intermedios utilizables para obtener energía, como lactato, piruvato, aminoácidos y cetoácidos, que pueden mantener el metabolismo cerebral a expensas del crecimiento del cerebro. La capacidad del cerebro del recién nacido para captar y oxidar los cuerpos cetónicos es, aproximadamente, 5 veces superior a la del adulto. Sin embargo, la capacidad del hígado para producir cuerpos cetónicos se encuentra limitada en el periodo neonatal inmediato, especialmente en presencia de **hiperinsulinismo**, lo que inhibe de forma aguda la salida hepática de glucosa, la lipólisis y la cetogénesis, de manera que se priva al cerebro de fuentes alternativas de energía. Aunque el cerebro puede metabolizar las cetonas, estas fuentes de energía alternativas no pueden sustituir por completo a la glucosa como fuente de energía esencial del

sistema nervioso central (SNC). El hecho de privar al cerebro de su principal fuente de energía durante la hipoglucemia y en particular, la limitada disponibilidad de fuentes alternativas de energía durante el hiperinsulinismo, tienen consecuencias adversas predecibles sobre el metabolismo y el crecimiento del cerebro: menor consumo de oxígeno cerebral y mayor degradación de los componentes estructurales endógenos con destrucción de la integridad funcional de la membrana.

Las alteraciones cognitivas, las crisis epilépticas recurrentes, la parálisis cerebral y las alteraciones de la regulación autónoma son las secuelas más importantes a largo plazo de la **hipoglucemia grave y prolongada**. Los efectos sutiles sobre la personalidad también son posibles, pero todavía no han sido definidos claramente. Las secuelas neurológicas permanentes están presentes en el 25-50% de los pacientes con hipoglucemia sintomática recurrente grave menores de 6 meses. Estas secuelas se traducen en cambios anatómopatológicos caracterizados por mielinización reducida de la sustancia blanca cerebral y atrofia de la corteza cerebral, lo que se refleja en el aumento de los surcos y el adelgazamiento de las circunvoluciones cerebrales. Estas secuelas también son más probables cuando las fuentes alternativas de energía están limitadas, como sucede con el hiperinsulinismo, cuando los episodios de hipoglucemia son repetidos o prolongados y cuando se acompañan de hipoxia. No existe un conocimiento preciso de la relación entre la duración o la gravedad de la hipoglucemia y el desarrollo neurológico posterior del niño. Aunque menos frecuente, la hipoglucemia en niños mayores también provoca alteraciones neurológicas a largo plazo por muerte neuronal, debido en parte a excitotoxinas cerebrales liberadas durante la hipoglucemia.

SUSTRADOS, ENZIMAS E INTEGRACIÓN HORMONAL EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

En el recién nacido

En condiciones no estresantes, la glucosa fetal procede totalmente de la madre a través de la circulación placentaria. Por tanto, la concentración de glucosa fetal suele reflejar la materna, aunque es ligeramente más baja. La liberación de catecolaminas, que ocurre en las situaciones de estrés fetal, como hipoxia, moviliza la glucosa y los ácidos grasos libres (AGL) fetales mediante mecanismos β -adrenérgicos, lo que refleja la actividad β -adrenérgica en el hígado y el tejido adiposo fetales. Las catecolaminas inhiben también la insulina fetal y estimulan la liberación de glucagón.

La interrupción brusca de la transferencia de glucosa materna al feto en el momento del parto impone una necesidad inmediata de movilizar la glucosa endógena. Tres acontecimientos relacionados facilitan esta transición: cambios en las hormonas, cambios en sus receptores y cambios en la actividad de las enzimas esenciales. Al cabo de unos minutos u horas del nacimiento tiene lugar un aumento brusco de la concentración de glucagón, de 3 a 5 veces con respecto a su valor previo. La concentración de insulina suele disminuir inicialmente y permanece dentro del intervalo basal durante varios días sin mostrar la respuesta rápida habitual a estímulos fisiológicos como la glucosa. También es característico un llamativo incremento de la secreción espontánea de catecolaminas. La adrenalina también puede aumentar la secreción de hormona del crecimiento (GH) por mecanismos α -adrenérgicos; la concentración de GH está notablemente elevada al nacer. Además, las concentraciones de cortisol son mayores en el periodo neonatal en los lactantes nacidos por vía vaginal que por cesárea, reflejando en parte el estrés del alumbramiento sobre la secreción de cortisol fetal. Actuando conjuntamente, estos cambios hormonales del nacimiento movilizan la glucosa a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, activan la lipólisis y promueven la cetogénesis. Como resultado de estos procesos, la glucemia se estabiliza tras el descenso transitorio que se produce inmediatamente después del nacimiento; los depósitos hepáticos de glucógeno se vacían rápidamente a las pocas horas de nacer; y la gluconeogénesis a partir de la alanina, el principal aminoácido gluconeogénico, representa alrededor del 10% del recambio de glucosa en el recién nacido durante las primeras horas de vida. Las concentraciones de AGL también se incrementan bruscamente en relación con los aumentos de glucagón y adrenalina, lo que se sigue más adelante de una elevación de los cuerpos cetónicos. De este modo, la glucosa se reserva parcialmente para su utilización en el cerebro, mientras que los AGL y los cuerpos cetónicos proporcionan fuentes alternativas de energía para los músculos, así como los factores gluconeogénicos esenciales, como la acetil-coenzima A (CoA) y la forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido procedente de la oxidación hepática de los ácidos grasos, que es necesaria para llevar a cabo la gluconeogénesis.

Al principio del periodo posnatal, la respuesta del páncreas endocrino favorece la secreción de glucagón para que se mantenga la concentración de glucosa. Estos cambios adaptativos en la secreción hormonal se corresponden con otros similares en los receptores hormonales. Las enzimas esenciales que intervienen en la síntesis de glucosa también sufren notables cambios en el periodo perinatal. De este modo, hay una rápida disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa y un rápido aumento de la actividad de la fosforilasa tras el parto. De modo similar, la actividad de la enzima limitante de la gluconeogénesis, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, se eleva notablemente después del nacimiento, activada en parte por el aumento de glucagón y la disminución de insulina. Este marco puede explicar varias de las causas de hipoglucemias neonatal basadas en modificaciones inapropiadas de la secreción hormonal y la falta de disponibilidad de reservas adecuadas de **sustratos** en forma de glucógeno hepático, **muscular** como fuente de aminoácidos para la gluconeogénesis, así como de depósitos de **lípidos** para la liberación de ácidos grasos. Además, también es necesario que las enzimas clave que gobiernan la homeostasis de la glucosa tengan una actividad apropiada (v. fig. 105.1).

En lactantes mayores y niños

La hipoglucemias en lactantes mayores y niños es análoga a la que se observa en el adulto, en el que la homeostasis de la glucosa se mantiene por la glucogenólisis en el periodo posprandial inmediato y por la gluconeogénesis varias horas después de las comidas. El hígado de un niño de 10 kg de peso contiene aproximadamente 20-25 g de glucógeno, una cantidad suficiente para afrontar las necesidades normales de glucosa de 4-6 mg/kg/min durante 6-12 horas. Más allá de este periodo debe activarse la gluconeogénesis hepática. Tanto la glucogenólisis como la gluconeogénesis dependen de la vía metabólica que se resume en la figura 105.1. Los defectos de la glucogenólisis o de la gluconeogénesis a veces no se manifiestan en los lactantes hasta que se suspende la toma de alimento cada 3-4 horas y los lactantes duermen durante la noche, una situación a la que se llega hacia los 3-6 meses de vida. La fuente de precursores gluconeogénicos procede principalmente de las proteínas musculares. La masa muscular de los lactantes y los niños pequeños es considerablemente más pequeña en relación con la masa corporal que la de los adultos, mientras que las necesidades de glucosa por unidad de masa corporal son mayores en los niños. Por tanto, la capacidad para compensar la ausencia de glucosa mediante la gluconeogénesis es más limitada en los lactantes y niños pequeños, al igual que su capacidad para resistir el ayuno durante periodos prolongados. La capacidad del músculo para generar alanina, el principal aminoácido gluconeogénico, también puede estar limitada. De este modo, en niños pequeños normales, la glucemias disminuye tras 24 horas de ayuno, la concentración de insulina disminuye de forma apropiada a valores <5 μ U/ml, la lipólisis y la cetogénesis se activan y las cetonas pueden aparecer en la orina.

El cambio desde la síntesis de glucógeno durante e inmediatamente después de las comidas hasta la degradación del glucógeno y la posterior gluconeogénesis está gobernado por hormonas, de las cuales la insulina es la de mayor importancia. Después de una comida, la insulinenia aumenta hasta unos valores máximos de 5-10 veces mayores que sus valores basales normales de aproximadamente 5-10 μ U/ml tras las comidas, lo que sirve para disminuir la glucemias mediante la activación de la síntesis de glucógeno, el aumento de la captación periférica de glucosa y la inhibición de la producción de glucosa. Además, se produce una estimulación de la lipogénesis, mientras que se inhiben la lipólisis y la cetogénesis. Durante el ayuno, la insulinenia desciende a valores iguales o <5 μ U/ml y, junto con el aumento de hormonas contrarreguladoras, la disminución de la insulina provoca la activación de las vías gluconeogénicas (v. fig. 105.1). La concentración de glucosa en ayunas se mantiene mediante la activación de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, la inhibición de la síntesis de glucógeno y la activación de la lipólisis y la cetogénesis. Se debe hacer hincapié en que una insulinenia >5 μ U/ml, junto con una glucemias igual o <55 mg/dl (2,8-3,0 mM), es anormal e indica la existencia de un estado de acción excesiva de la insulina, denominado **hiperinsulinismo**, debido al fracaso de los mecanismos que normalmente producen la supresión de la secreción de insulina durante el ayuno o la hipoglucemias.

Los efectos hipoglucémicos de la insulina son contrarrestados por la acción de varias hormonas cuya concentración en plasma aumenta a medida que desciende la glucemias. Estas hormonas contrarreguladoras, glucagón, hormona del crecimiento, cortisol y adrenalina, actúan sinérgica y conjuntamente para incrementar la glucemias mediante la activación de las enzimas glucogenolíticas (glucagón, cortisol), la inducción de las enzimas gluconeogénicas (glucagón, cortisol), la inhibición de la captación de glucosa por el músculo (adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol), la movili-

zación de los aminoácidos musculares para la gluconeogénesis (cortisol), la activación de la lipólisis que suministra glicerol para la gluconeogénesis y ácidos grasos para la cetogénesis (adrenalina, cortisol, GH, glucagón) y la inhibición de la liberación de insulina y la estimulación de la secreción de GH y glucagón (adrenalina).

Los déficits adquiridos o congénitos de cualquiera de estas hormonas son raros, pero causarán hipoglucemia, lo que sucede cuando la síntesis de glucosa endógena no puede ser movilizada para hacer frente a las necesidades energéticas en el estado postabsortivo, es decir, 4-6 en el recién nacido y 8-12 horas después de las comidas o durante el ayuno en un lactante o un niño. El déficit concurrente de varias hormonas (**hipopituitarismo-déficit de ACTH-cortisol combinado con déficit de GH**) provoca una hipoglucemia que es más grave o aparece más precozmente durante el ayuno que la observada en el déficit aislado de una hormona. La mayoría de las causas de hipoglucemia en neonatos, lactantes y niños reflejan una adaptación inapropiada al ayuno como resultado de: 1) una acción excesiva de la insulina, 2) una respuesta inadecuada de las hormonas contrarreguladoras, principalmente el cortisol, y 3) la GH, o defectos enzimáticos en los mecanismos de almacenamiento y liberación del glucógeno, o 4) defectos en la gluconeogénesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Véase el capítulo 127.

Las características clínicas de la hipoglucemia se encuadran en 2 categorías: 1) síntomas asociados a la activación del sistema nervioso autónomo y la liberación de adrenalina, generalmente unidos a una rápida disminución de la glucemia, y 2) síntomas debidos a la disminución de la utilización de glucosa cerebral (**glucopenia cerebral**), asociados generalmente a un descenso lento de la glucemia o una hipoglucemia prolongada (tabla 111.1). Aunque estos síntomas clásicos aparecen en niños más mayores, los síntomas de hipoglucemia en los recién nacidos y los lactantes pueden ser más sutiles e incluyen cianosis, apnea, hipotermia, hipotonía, alimentación escasa, letargo y crisis epilépticas, y todos reflejan la privación de la glucosa para la actividad normal del cerebro. Algunos de estos síntomas son tan leves que pasan desapercibidos. En ocasiones, la hipoglucemia es asintomática en el periodo neonatal inmediato. Los recién nacidos con hiperinsulinismo suelen ser grandes para su edad gestacional (GEG), imitando las características del lactante nacido de una madre con una diabetes mal controlada. Los lactantes más mayores con hiperinsulinismo pueden comer en exceso debido a la hipoglucemia crónica y se vuelven obesos. En la infancia, la hipoglucemia se manifiesta con trastornos del comportamiento, falta de atención, apetito voraz o crisis epilépticas. Se puede diagnosticar erróneamente como epilepsia, embriaguez, alteraciones de la personalidad, cefalea, histeria y retraso del desarrollo. En los neonatos enfermos se debe realizar siempre una determinación de glucemia y, si la concentración es <55 mg/dl, instaurar tratamiento inmediatamente. En cualquier edad, la hipoglucemia se debe considerar una causa de un episodio inicial de convulsiones o de deterioro súbito de la función psicológica y conductual o del nivel de conciencia.

Muchos neonatos presentan hipoglucemia asintomática (química). La incidencia de la hipoglucemia sintomática es más elevada en los lactantes pequeños para la edad gestacional (PEG) (fig. 111.1). La incidencia exacta de la hipoglucemia sintomática ha sido difícil de establecer porque muchos de los síntomas en los recién nacidos se presentan junto con otras enfermedades, como infecciones, en especial sepsis y meningitis; trastornos del SNC, hemorragia o edema; hipocalcemia e hipomagnesemia; asfixia; síndrome por retirada de fármacos; apnea de la prematuridad; cardiopatía congénita, o policitemia.

El inicio de los síntomas en los neonatos varía desde pocas horas hasta semanas después del parto. En orden de frecuencia, los síntomas comprenden nerviosismo o temblor, apatía, episodios de cianosis, convulsiones, crisis de llanto apneico o de taquipnea intermitentes, llanto débil o tono alto, flojedad o letargo, dificultades de alimentación (cierran la boca) y supraversión ocular. También se presentan episodios de sudoración, palidez repentina, hipotermia y paro cardiaco o insuficiencia cardiaca. Con frecuencia puede presentarse un conjunto de síntomas episódicos. Como las manifestaciones clínicas pueden deberse a varias causas, resulta crítico medir la glucemia y determinar si los síntomas desaparecen con la administración de una cantidad de glucosa suficiente para elevar la glucemia a valores normales; si no desaparece, se deben considerar otros diagnósticos.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA EN LACTANTES Y NIÑOS

La clasificación se basa en el conocimiento del control de la homeostasis de la glucosa en lactantes y niños (tabla 111.2).

Tabla 111.1

Manifestaciones de la hipoglucemia en la infancia

SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y LA LIBERACIÓN DE ADRENALINA*

Ansiedad[†]
Sudoración[†]
Palpitaciones (taquicardia)[†]
Palidez[†]
Tremores[†]
Debilidad
Hambre
Náuseas
Vómitos

SÍNTOMAS ASOCIADOS A GLUCOPENIA CEREBRAL

Cefalea[†]
Confusión mental[†]
Alteraciones visuales (↓ agudeza visual, diplopía)[†]
Cambios orgánicos de la personalidad[†]
Incapacidad para concentrarse[†]
Disartria
Mirada fija
Parestesias
Vértigo
Amnesia
Ataxia, falta de coordinación
Rechazo a los alimentos[†]
Somnolencia, letargo[†]
Crisis epilépticas[†]
Coma
Accidente cerebrovascular, hemiplejía, afasia
Postura de descerebración o descorticación

*Algunos de estos síntomas están atenuados cuando el paciente recibe β-bloqueantes.

[†]Frecuente.

[‡]Manifestaciones más frecuentes en el recién nacido.

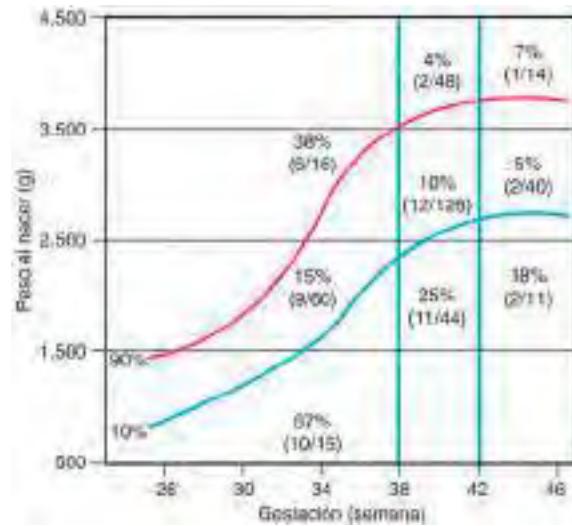


Fig. 111.1 Incidencia de hipoglucemia según el peso al nacer, la edad gestacional y el crecimiento intrauterino. (De Lubchenco LO, Bard H: Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birthweight and gestational age, Pediatrics 47:831-838, 1971.)

Neonatal, transitoria, recién nacidos prematuros y pequeños para su edad gestacional

La incidencia estimada de la hipoglucemia sintomática en recién nacidos es de 1-3/1.000 nacidos vivos. Esta incidencia aumenta varias veces en ciertos grupos de neonatos de alto riesgo (v. tabla 111.2 y fig. 111.1). Los lactantes prematuros y PEG son vulnerables al desarrollo de hipoglucemia. Los factores responsables de la elevada frecuencia de hipoglucemia en este grupo, así como en otros grupos enumerados en la tabla 111.2, están relacionados con unos depósitos inadecuados de glucógeno hepático, proteínas musculares y

Tabla 111.2 Clasificación de la hipoglucemia en lactantes y niños

| | |
|---|--|
| HIPOGLUCEMIA TRANSITORIA NEONATAL (ADAPTATIVA) | |
| <i>Asociada a sustrato inadecuado o función enzimática inmadura en neonatos por lo demás normales</i> | |
| Prematuridad | Alteraciones de la lipólisis |
| Pequeño para la edad gestacional | Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos |
| Recién nacido normal | Déficit del transportador de carnitina (déficit primario de carnitina) |
| Hiperinsulinismo neonatal transitorio | Déficit de carnitina palmitoil-transferasa 1 |
| Hijo de madre diabética | Déficit de carnitina translocasa |
| Pequeño para la edad gestacional | Déficit de carnitina palmitoil-transferasa 2 |
| Gemelos discordantes | Déficit de carnitina secundario |
| Asfixia perinatal | Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, larga, media y corta |
| Hijo de madre toxémica | |
| HIPOGLUCEMIA PERSISTENTE NEONATAL, DEL LACTANTE O INFANTIL | |
| Hiperinsulinismo | OTRAS ETIOLOGÍAS |
| HI con canal K_{ATP} recesivo | Sustrato limitado |
| HI con mutación recesiva de la HADH (hidroxil acil-CoA deshidrogenasa) | Hipoglucemias cetósica |
| HI con mutación recesiva de la UCP2 (proteína mitocondrial de desacoplamiento 2) | Intoxicación-fármacos |
| HI con canal K_{ATP} focal | Salicilatos |
| HI con canal K_{ATP} dominante | Alcohol |
| Hiperinsulinemia congénita atípica (sin mutaciones en los genes ABCC8 o KCN11) | Hipoglucemiantes orales |
| HI con glucocinasa dominante | Insulina |
| HI con glutamato deshidrogenasa dominante (síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniamia) | Propranolol |
| HI con mutaciones dominantes en el HNF-4A y el HNF-1A (factores nucleares hepáticos 4α y 1α) con diabetes monogénica de la juventud en etapas más tardías de la vida | Pentamidina |
| Mutación dominante en el SLC16A1 (el transportador de piruvato)-hipoglucemia inducida por el ejercicio | Quinina |
| Mutaciones activadoras en el canal de calcio CACNA1D (permiten el flujo de entrada de calcio y de este modo, desregulan la secreción de insulina) | Disopiramida |
| Adenoma de los islotes adquirido o familiar asociado a mutaciones en el gen MEN1 | Fruta ackee (no madura)-hipoglucemia |
| Síndrome de Beckwith-Wiedemann | Litchi: toxina asociada (síndrome hipoglucémico tóxico) |
| Administración de insulina (síndrome de Munchausen por poderes) | Vacor (veneno para ratas) |
| Sulfonilureas orales | Trimetoprima-sulfametoxzazol (con insuficiencia renal) |
| Trastornos congénitos de la glucosilación | L-asparaginasa y otros fármacos antileucémicos |
| Déficit de hormonas contrarreguladoras | |
| Panhipopituitarismo | Hepatopatía |
| Déficit aislado de hormona del crecimiento | Síndrome de Reye |
| Déficit de corticotropina | Hepatitis |
| Enfermedad de Addison (incluyendo la hipoplasia suprarrenal congénita, la leucodistrofa suprarrenal, el síndrome de triple A, el déficit de receptor de ACTH y el complejo de enfermedad autoinmunitaria) | Cirrosis |
| Déficit de adrenalina | Hepatoma |
| Alteraciones de la gluconeogénesis y la glucogenólisis | ALTERACIONES DE LOS AMINOÁCIDOS Y LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS |
| Déficit de glucosa-6-fosfatasa (EDG 1a) | Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce |
| Déficit de glucosa-6-fosfato translocasa (EDG 1b) | Acidemia propiónica |
| Déficit de amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificadora) (EDG III) | Acidemia metilmalónica |
| Déficit de fosforilasa hepática (EDG VI) | Tirosinosis |
| Déficit de fosforilasa cinasa (EDG IX) | Aciduria glutárica |
| Déficit de glucógeno sintetasa (EDG 0) | Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica |
| Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa | |
| Déficit de piruvato carboxilasa | ENFERMEDADES SISTÉMICAS |
| Galactosemia | Sepsis |
| Intolerancia hereditaria a la fructosa | Carcinoma/sarcoma (secretor de factor de crecimiento seudoinsulínico de tipo II) |
| | Insuficiencia cardíaca |
| | Malnutrición |
| | Malabsorción |
| | Anticuerpos antirreceptor de insulina |
| | Anticuerpos antiinsulina |
| | Hiperviscosidad neonatal |
| | Insuficiencia renal |
| | Diarrea |
| | Quemaduras |
| | Shock |
| | Malformación de Chiari |
| | Complicación posquirúrgica |
| | Seudohipoglucemia (leucocitosis, policitemia) |
| | Tratamiento excesivo con insulina de diabetes mellitus insulinodependiente |
| | Facticia |
| | Funduplicatura de Nissen (síndrome de vaciamiento gástrico rápido) |
| | Paludismo falciparum |

EDG, enfermedad por depósito de glucógeno (glucogenosis); HI, hiperinsulinemia; K_{ATP} , canal de potasio regulado.

grasa corporal necesarios para mantener los sustratos que se precisan para hacer frente a las necesidades energéticas. Estos lactantes son pequeños debido a la prematuridad o el deterioro de la transferencia de nutrientes a través de la placenta. Sus sistemas enzimáticos para la gluconeogénesis no están completamente desarrollados. El **hiperinsulinismo transitorio** sensible a diazoxido también se ha descrito como un factor que contribuye a la hipoglucemia en asfixiados, PEG y lactantes nacidos prematuramente. Esta forma de hiperinsulinismo, asociado con asfixia perinatal, retraso del crecimiento intrauterino, toxemia materna y otros estresantes perinatales, es

probablemente la causa más frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica en los neonatos y puede ser bastante grave. En la mayoría de los casos, este trastorno desaparece con rapidez, pero puede persistir hasta los 7 meses de vida o más tiempo.

En contraste con el déficit de sustratos o enzimas, el sistema hormonal parece funcionar normalmente en el momento del nacimiento en la mayoría de los neonatos de bajo riesgo. A pesar de la hipoglucemia, las concentraciones plasmáticas de alanina, lactato y piruvato están elevadas, lo que supone que su utilización como sustratos para la gluconeogénesis se encuentra dis-

minuida. La perfusión de alanina provoca una secreción de glucagón, pero no causa aumentos significativos de glucosa. Durante las 24 horas iniciales de vida, las concentraciones plasmáticas de acetoacetato y β -hidroxibutirato son inferiores en los lactantes PEG que en los nacidos a término, lo que implica una disminución de los depósitos de lípidos, una reducción de la movilización de ácidos grasos o una alteración de la cetogénesis o una combinación de estas anomalías. La disminución de los depósitos de lípidos es más probable porque la grasa (triglicéridos) que se toma con el alimento en los recién nacidos produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de glucosa, de cetonas como el β -hidroxibutirato y de AGL. En los lactantes con asfixia perinatal y algunos recién nacidos PEG que presentan hiperinsulinismo transitorio, la combinación de hipoglucemia junto con la disminución de las concentraciones de β -hidroxibutirato y AGL son los marcadores diagnósticos del hiperinsulinismo.

El papel de los AGL y su oxidación en la estimulación de la gluconeogénesis neonatal es esencial. La provisión de AGL en forma de triglicéridos procedentes de la leche materna o de leches preparadas junto con los precursores gluconeogénicos previene la hipoglucemia que, generalmente, aparece después del ayuno en los neonatos. Por estas y otras razones, los alimentos lácteos se introducen pronto (al nacer o en el plazo de 2-4 horas) después del parto. En el medio hospitalario, cuando la alimentación está imposibilitada por la presencia de dificultad respiratoria o de otras enfermedades, o cuando los alimentos no pueden mantener por sí solos la glucemia en valores >55 mg/dl, se debe iniciar la administración de glucosa intravenosa (i.v.) a una velocidad de 4-8 mg/kg/min. Los lactantes con hipoglucemia neonatal transitoria generalmente pueden mantener la glucemia de forma espontánea al cabo de 2-3 días de vida, pero algunos requieren períodos más largos con medidas de soporte. En estos últimos lactantes, si la hipoglucemia se acompaña de una concentración de insulina >5 μ U/ml, se debe iniciar tratamiento con diazóxido.

Recién nacidos de madres diabéticas

Véase el capítulo 127.1

De los estados hiperinsulinémicos transitorios, los recién nacidos de madres diabéticas son los casos más frecuentes. La diabetes gestacional afecta aproximadamente al 2% de las embarazadas y aproximadamente 1/1.000 tiene diabetes insulinodependiente. Al nacer, los recién nacidos de estas madres son grandes y pletóricos y sus depósitos corporales de glucógeno, proteínas y grasa se encuentran repletos.

La hipoglucemia en los lactantes de madres diabéticas está relacionada principalmente con la hiperinsulinemia y parcialmente con una disminución de la secreción de glucagón. La hipertrofia y la hiperplasia de los islotes están presentes, ya que es una respuesta rápida, bifásica y típicamente madura de la insulina a la glucosa; esta respuesta rápida de la insulina no existe en los niños normales. Los recién nacidos de madres diabéticas también presentan un aumento del glucagón plasmático inmediatamente después del nacimiento inferior al normal, una secreción de glucagón en respuesta a los estímulos inferior a la normal e, inicialmente, una actividad simpaticomimética excesiva que conduce al agotamiento de la médula suprarrenal, lo que se refleja en una disminución de la excreción urinaria de adrenalina. El patrón hormonal plasmático normal de insulina baja, glucagón elevado y catecolaminas altas se transforma en uno de insulina elevada, glucagón bajo y adrenalina disminuida. Como consecuencia de este perfil hormonal anormal, la síntesis de glucosa endógena está inhibida de forma notable en comparación con los lactantes normales, lo que les predispone a la hipoglucemia.

Las madres cuya diabetes ha sido bien controlada durante el embarazo y el parto suelen tener hijos de un tamaño casi normal con menos probabilidades de presentar una hipoglucemia neonatal y otras complicaciones anteriormente consideradas típicas de estos neonatos. Al administrar glucosa exógena a estos lactantes hipoglucémicos es importante evitar la hiperglucemia, que provoca una rápida y abundante liberación de insulina, lo que puede producir una **hipoglucemia de rebote**. Cuando es necesario, la glucosa se administra en perfusión continua a una velocidad de 4-8 mg/kg/min, si bien la dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente. Durante el trabajo de parto y el alumbramiento se debe evitar la hiperglucemia materna porque origina hiperglucemia fetal, que predispone a la hipoglucemia cuando se interrumpe el aporte de glucosa al nacer. La hipoglucemia que persiste más allá de los 3 días de vida o que aparece inicialmente al cabo de la primera semana de vida requiere una evaluación de las causas que se muestran en la tabla 111.2.

Los recién nacidos con **eritroblastosis fetal** también manifiestan hiperinsulinemia y comparten muchos de los rasgos físicos con los hijos de madres diabéticas, como un tamaño corporal grande. No se conoce con exactitud la causa de la hiperinsulinemia en los neonatos con eritroblastosis.

Hipoglucemia persistente o recurrente en lactantes y niños

Hiperinsulinismo

La mayoría de los niños con hiperinsulinismo que causa hipoglucemia manifiestan síntomas en el periodo neonatal o más tarde, durante la lactancia. El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la primera infancia. Los lactantes con hiperinsulinismo son macrosómicos al nacer, lo que refleja los efectos anabólicos de la insulina en el útero. No existen antecedentes clínicos ni pruebas bioquímicas de diabetes en la madre. El inicio de los síntomas se produce desde el nacimiento hasta los 18 meses de vida, aunque en ocasiones se manifiesta por primera vez en niños más mayores.

Las concentraciones de insulina son inapropiadamente elevadas en el momento en que se documenta la hipoglucemia; en la hipoglucemia no hiperinsulinémica, la concentración plasmática de insulina debe ser <5 μ U/ml. En los lactantes afectados, la concentración plasmática de insulina en el momento de la hipoglucemia suele ser >5 μ U/ml. Algunos autores fijan unos criterios más restrictivos, argumentando que cualquier valor >2 μ U/ml con hipoglucemia es anormal. El cociente insulina (μ U/ml):glucosa (mg/dl) es típicamente $>0,4$; las concentraciones plasmáticas de proteína de fijación del factor de crecimiento insulinoide-1 (IGFBP-1), β -hidroxibutirato y AGL son bajas en el hiperinsulinismo. Se han descrito casos raros de mutaciones activadoras en la vía de señales del receptor de insulina que presentan características clínicas y bioquímicas similares a los estados de secreción excesiva de insulina, aunque la concentración de insulina es baja, hasta el punto de ser indetectable. Por tanto, el término preferido para describir el estado en el que existe un aumento de acción de la insulina es **hiperinsulinismo**. Los lactantes macrosómicos pueden presentar hipoglucemia desde los primeros días de vida. Los lactantes con grados menores de hiperinsulinismo manifiestan hipoglucemia solo entre las primeras semanas y los primeros meses de vida, cuando la frecuencia de tomas de alimento ha disminuido para permitir al niño dormir durante toda la noche, y el hiperinsulinismo evita la movilización de la glucosa endógena. El aumento del apetito y de la demanda de alimentos, los episodios de desmayo, el nerviosismo y las crisis epilépticas claras son los síntomas de presentación más frecuentes.

Otros síntomas consisten en una rápida aparición de hipoglucemia en ayunas al cabo de 4-8 horas tras la privación de alimentos en comparación con otras causas de hipoglucemia (tablas 111.3 y 111.4); la necesidad de velocidades elevadas de infusión de glucosa exógena, a menudo $>10-15$ mg/kg/min, para evitar la hipoglucemia; la ausencia de cetonemia o acidosis y unas concentraciones elevadas de péptido C o proinsulina durante la hipoglucemia. Los últimos productos relacionados con la insulina están ausentes en la **hipoglucemia facticia**, debida a la administración de insulina exógena como forma de maltrato infantil (v. cap. 16.2). La interrupción de la administración de alimentos durante varias horas provoca invariablemente hipoglucemia, lo que permite una determinación simultánea de glucosa, insulina, cetonas y AGL en la misma muestra en el momento en que la hipoglucemia se manifiesta clínicamente. Es la denominada **muestra crítica**. La respuesta glucémica al glucagón durante la hipoglucemia revela un aumento rápido de la concentración de glucosa de al menos 40 mg/dl, lo que implica que la movilización de la glucosa se ha contenido por la acción de la insulina, pero que los mecanismos glucogenolíticos están intactos (tablas 111.5 a 111.7).

La determinación de la concentración sérica de IGFBP-1 ayuda a realizar el diagnóstico del hiperinsulinismo. La insulina inhibe notablemente la secreción de IGFBP-1; las concentraciones de IGFBP-1 son bajas durante la hipoglucemia inducida por hiperinsulinismo. En los pacientes con hipoglucemia espontánea o inducida por el ayuno con una concentración baja de insulina (hipoglucemias céticas, ayuno normal), las cifras de IGFBP-1 son significativamente mayores.

El diagnóstico diferencial del hiperinsulinismo endógeno comprende la **hiperplasia difusa de células β** y el **microadenoma focal de células β** . La distinción entre estas 2 importantes entidades resulta fundamental porque la hiperplasia difusa, si no responde al tratamiento médico, requiere una pancreatectomía casi total, a pesar de la cual puede persistir la hipoglucemia o puede aparecer una diabetes mellitus con el tiempo. Algunos lactantes afectados, aunque no todos, pueden responder al tratamiento con sirolimus. Por el contrario, los adenomas focales diagnosticados antes de la cirugía o de modo intraoperatorio permiten realizar una resección localizada curativa acompañada de un metabolismo de la glucosa normal. Alrededor del 50% de las formas esporádicas o autosómicas recessivas de hiperinsulinismo infantil/neonatal se deben a microadenomas focales, que pueden diferenciarse de la forma difusa por el patrón de respuesta de insulina a la infusión de secretagogos de insulina de modo específico en una rama arterial que irrigue el páncreas, seguido de la obtención de muestras de sangre de la vena hepática.

Tabla 111.3 Hipoglucemia en lactantes y niños: características clínicas y analíticas

| GRUPO | EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO (meses) | GLUCOSA* (mg/dl) | INSULINA (μ U/ml) | TIEMPO EN AYUNAS HASTA LA HIPOGLUCEMIA (h) |
|--------------------------------------|--|------------------|------------------------|--|
| HIPERINSULINEMIA (N = 12) | | | | |
| Media | 7,4 | 23,1 | 22,4 | 2,1 [†] |
| EEM | 2,0 | 2,7 | 3,2 | 0,6 |
| SIN HIPERINSULINEMIA (N = 16) | | | | |
| Media | 41,8 | 36,1 | 5,8 | 18,2 |
| EEM | 7,3 | 2,4 | 0,9 | 2,9 |

*En la hipoglucemia causada por hiperinsulinismo, la concentración de β -hidroxibutirato y ácidos grasos libres se encuentra reducida en comparación con personas sanas con ayuno de la misma duración.

[†]Las formas más leves de hiperinsulinismo pueden precisar hasta 18 horas de ayuno para inducir hipoglucemia.

EEM, error estándar de la media.

Adaptada de Antunes JD, Geffner ME, Lippe BM, et al.: Childhood hypoglycemia: differentiating hyperinsulinemic from nonhyperinsulinemic causes, *J Pediatr* 116:105-108, 1990.

Sin embargo, estos procedimientos invasivos y técnicamente difíciles han sido abandonados en gran medida a favor de la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-L-dopa. Esta técnica puede diferenciar la forma difusa (fluorescencia uniforme por todo el páncreas) de la forma focal (captación focal de 18-fluoro-L-dopa y fluorescencia localizada) con gran fiabilidad, éxito, especificidad y sensibilidad (v. fig. 111.3).

Los **macroadenomas** secretores de insulina son raros en la infancia y pueden diagnosticarse preoperatoriamente mediante TC o RM. Las concentraciones plasmáticas de insulina no sirven por sí solas para establecer la diferencia entre las enfermedades mencionadas. Las formas difusas o microadenomatosas de hiperplasia de células de los islotes representan una variedad de defectos genéticos responsables de alteraciones en el páncreas endocrino caracterizadas por la secreción autónoma de insulina que no se reduce de forma apropiada cuando la glucemia disminuye espontáneamente o en respuesta a maniobras provocadoras, como el ayuno (v. tablas 111.4, 111.7 y 111.8). Los abordajes clínico, bioquímico y genético molecular actuales permiten clasificar el hiperinsulinismo congénito, anteriormente denominado *nesidioblastosis*, en diferentes entidades.

La **hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia (HHPL)** es una enfermedad grave que puede ser esporádica o hereditaria, y está causada por mutaciones que afectan a la regulación de los canales del potasio que participan íntimamente en la secreción de insulina por las células β del páncreas (fig. 111.2). Normalmente, la entrada de la glucosa en la célula β se lleva a cabo por el transportador de glucosa no sensible a la insulina GLUT-2. Al entrar, la glucosa se fosforila a glucosa-6-fosfato por la acción de la enzima glucocinasa, lo que capacita al metabolismo de la glucosa para generar ATP. El aumento de la proporción molar de ATP en relación con la adenosina difosfato (ADP) cierra los canales de potasio sensibles al ATP de la membrana celular (canales K_{ATP}). Estos canales están compuestos por dos subunidades, el canal $K_{IR} 6.2$, un miembro de la familia de los canales de potasio de rectificación interna, y un componente regulador asociado íntimamente a $K_{IR} 6.2$ conocido como *receptor de sulfonilurea* (SUR1). Juntos, $K_{IR} 6.2$ y SUR1, constituyen el canal de potasio sensible a ATP o K_{ATP} . Normalmente, el K_{ATP} está abierto, pero, con el aumento de ATP y el cierre del canal, el potasio se acumula intracelularmente, lo que causa una despolarización de la membrana, la apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje, la penetración de calcio en el citoplasma y la secreción de insulina por exocitosis. Los genes de SUR1 y $K_{IR} 6.2$ se encuentran localizados muy próximos entre sí en el brazo corto del cromosoma 11, la localización del gen de la insulina.

Las mutaciones **inactivadoras** en el gen de SUR1 o, menos a menudo, del gen de $K_{IR} 6.2$, impiden la apertura de los canales de potasio; permanecen cerrados de modo variable con una despolarización constante y, por consiguiente, con un flujo constante de calcio hacia el interior. Así pues, la secreción de insulina es continua y no depende de la concentración de glucosa. Se ha notificado la existencia de una forma autosómica dominante más leve de estas alteraciones. De forma parecida, la mutación **activadora** en el gen para la actividad de la glucocinasa o la glutamato deshidrogenasa aumenta el metabolito del sustrato y produce el cierre de los canales de potasio mediante una hiperproducción de ATP, lo que causa hiperinsulinismo. Los defectos genéticos en el metabolismo de los ácidos grasos, en los factores de transcripción HNF-4 α y HNF-1 α de la insulina y en la proteína desacopladora UCP-2 del complejo de genes mitocondriales también han sido implicados en la hipoglucemia hiperinsulinémica. Más recientemente se ha demostrado que una mutación activadora en el canal del calcio permite la entrada de calcio en la célula β , provocando una secreción desregulada y

excesiva de insulina e hipoglucemia que responde a diazóxido. Las mutaciones **inactivadoras** del gen de la glucocinasa o las mutaciones **activadoras** del canal de potasio regulado por ATP que impiden o limitan el cierre del canal son responsables de una secreción inadecuada de la insulina y constituyen la base de algunos tipos de diabetes juvenil de inicio en la edad adulta y de diabetes mellitus neonatal (v. cap. 607).

Las formas familiares de HHPL son más frecuentes en ciertas poblaciones, especialmente en las comunidades árabes y de judíos askenazies, donde pueden alcanzar una incidencia de 1/2.500, en comparación con las tasas esporádicas que se observan en la población general de 1/50.000. Estas **formas autosómicas recesivas** de HHPL se manifiestan típicamente en el periodo neonatal inmediato en forma de recién nacidos macrosómicos con un peso con frecuencia >4 kg e hipoglucemia recurrente o persistente grave que se manifiesta en las primeras horas o días de vida. Las perfusiones de glucosa de hasta 15-20 mg/kg/min y la alimentación frecuente no consiguen mantener la euglucemia. El **diazóxido**, que actúa mediante la apertura de los canales K_{ATP} , no consigue controlar la hipoglucemia de forma adecuada. La somatostatina (**octreotida**), que también abre los canales K_{ATP} e inhibe el flujo de calcio, resulta parcialmente eficaz en alrededor del 50% de los pacientes (v. fig. 111.2). Los efectos de los antagonistas de los canales del calcio son variables. Cuando los pacientes afectados no responden a estas medidas, se recomienda practicar una **pancreatectomía** para evitar las secuelas neurológicas a largo plazo de la hipoglucemia. Cuando se va a realizar el procedimiento quirúrgico, la TC o la RM preoperatorias pueden poner de manifiesto adenomas aislados, lo que permitiría su resección local. La ecografía intraoperatoria puede identificar pequeños adenomas no detectables a la palpación y permitir la resección local. Los adenomas suelen aparecer al final de la lactancia o en el inicio de la infancia.

La diferenciación entre los casos **focales** y los **difusos** de **hiperinsulinismo persistente** se ha intentado con diversos métodos. El cateterismo transhepático preoperatorio de la vena porta y la obtención de muestras de sangre venosa pancreática para medir las concentraciones de insulina pueden localizar una lesión focal a través de la detección del incremento de la concentración de insulina en un punto específico. La cateterización selectiva de las ramas arteriales que irrigan el páncreas, seguida de la infusión de un secretagogo, como el calcio, y la obtención de muestras de sangre de la vena porta para determinar la concentración de insulina (estimulación arterial-muestreo venoso) pueden localizar la lesión. Ambas técnicas son muy invasivas, solo pueden realizarse en centros especializados y el índice de éxito a la hora de diferenciar las formas difusas de las focales no es uniforme. Por dicho motivo no se recomienda su práctica y en su mayoría se ha abandonado. La PET con L-dopa marcada con flúor 18 (^{18}F) es una técnica muy prometedora para diferenciar las lesiones focales o difusas causantes de hiperinsulinismo que no responde al tratamiento médico (fig. 111.3). El método de referencia sigue siendo el estudio **histológico** intraoperatorio. El hiperinsulinismo difuso se caracteriza por unas células β grandes con núcleos anormalmente prominentes, mientras que las lesiones adenomatosas focales muestran células β con núcleos pequeños y normales. Aunque las mutaciones SUR1 están presentes en los dos tipos, las lesiones focales aparecen por una pérdida aleatoria de un gen inhibidor del crecimiento de inscripción materna en el cromosoma 11p materno asociada a la transmisión paterna de un gen SUR1 o $K_{IR} 6.2$ mutado situado en el cromosoma 11p paterno, que expresa el gen del factor de crecimiento seudoinsulínico de tipo 2 (IGF2). Por tanto, la forma focal precisa tanto la pérdida de un inhibidor materno como la transmisión de una mutación paterna que contiene un gen favorecedor del crecimiento. Esto se parece a lo que ocurre en los niños con la hipoglucemia

Tabla 111.4 | Correlación de los síntomas clínicos con los defectos moleculares en la hiperglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia

| TIPO | MACROSOMÍA | HIPOGLUCEMIA/ HIPERINSULINEMIA | ANTECEDENTES FAMILIARES | DEFECTOS MOLECULARES | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS O MOLECULARES ASOCIADAS | | RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO | TRATAMIENTO QUIRÚRGICO RECOMENDADO | PRONÓSTICO |
|---|-------------------|--|-------------------------|---|--|--|--|--|------------|
| | | | | | | | | | |
| Esporádico | Presente al nacer | Moderada/grave en los primeros días o semanas de vida | Negativos | ? SUR1/K _R 6.2 En la hipoplásia difusa no siempre se identifican mutaciones | Ausencia de heterocigosisidad en tejidos microadenomatosos | Generalmente escasa; responde mejor a somatostatina que a diazoxido | Pancreatectomía parcial si la sección congelada muestra agrupamiento de células β con núcleos pequeños; sugiere microadenoma | Excelente si se elimina el adenoma focal; ya que se resuelve la hipoglucemia y se conserva páncreas suficiente para evitar la diabetes | |
| | | | | | Pancreatectomía subtotal > 95% si la sección congelada muestra núcleos gigantes en las células β ; sugiere hipoplásia difusa | Reservado si se realiza una pancreatectomía subtotal (>95%) porque aparece diabetes y la hipoglucemia persiste | | | |
| Autosomal recesivo | Presente al nacer | Grave en los primeros días o semanas de vida | Positivos | SUR/K _R 6.2 | La consanguinidad es una característica en algunas poblaciones | Escasa | Pancreatectomía subtotal | Reservado | |
| Autosomal dominante | Poco frecuente | Inicio moderado generalmente después del sexto mes de vida | Positivos | Glucokinasa (activadora) En algunos casos se desconoce el gen | Ninguna | Muy buena o excelente | Generalmente el tratamiento quirúrgico no es necesario Pancreatectomía parcial solo si el tratamiento médico fracasa | Excelente | |
| Autosomal dominante | Poco frecuente | Inicio moderado generalmente después del sexto mes de vida | Positivos | Glutamato deshidrogenasa (activadora) | Hipermanonemia moderada | Muy buena o excelente | Generalmente el tratamiento quirúrgico no es necesario | Excelente | |
| Síndrome de Beckwith-Wiedemann | Presente al nacer | Moderada, se resuelve espontáneamente después de los 6 meses de vida | Negativos | Duplicación/ impresión en el cromosoma 11p15.1 | Macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia | Buena | No recomendado | Excelente para la hipoglucemia; reservado por la posibilidad de aparición de tumores embrionarios (hepatoblastoma de Wilms) | |
| Trastornos congénitos de la glucosilación | Poco frecuente | Moderada/inicio tras el tercer mes de vida | Negativos | Déficit de fosfomanosasa isomerasa | Hepatomegalia, vómitos, diarrea intratable | Buena con administración de manos | No recomendado | Bueno | |

hiperinsulinémica observada en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, que se comenta más adelante.

La escisión local de la hiperplasia adenomatosa focal de islotes celulares determina la curación con escasas recurrencias. En la forma difusa se reco-

Tabla 111.5 Análisis de muestras sanguíneas críticas durante la hipoglucemia y 30 minutos después de la administración de glucagón*

SUSTRADOS

Glucosa
Ácidos grasos libres
Cetonas
Lactato
Ácido úrico
Amoniaco

HORMONAS

Insulina
Cortisol
Hormona del crecimiento
Tiroxina, tirotropina
Proteína de fijación del factor de crecimiento insulinoide-1†

*Glucagón 0,5 mg hasta un máximo de 1 mg i.v. o i.m.

†Determinada una sola vez antes o después de la administración de glucagón. El aumento de glucosa ≥ 40 mg/dl tras la administración de glucagón durante la hipoglucemia sugiere con fuerza la presencia de un estadio hiperinsulinémico con depósitos de glucógeno hepático adecuados y enzimas glucogenolíticas intactas. Si el amoniaco se eleva hasta 100-200 μ M, hay que considerar la existencia de una mutación activadora de la glutamato deshidrogenasa.

mienda una resección casi total del 85-90% del páncreas. Sin embargo, en el caso de las lesiones hiperplásicas difusas, la pancreatectomía casi total se asocia a menudo a hipoglucemia persistente y desarrollo posterior de hiperinsulinismo o una diabetes mellitus insulinodependiente.

En ocasiones, resulta necesario practicar resecciones adicionales del páncreas si la hipoglucemia recurre y no puede ser controlada con tratamiento médico, como la administración de octreotida o diazoxido.

La intervención quirúrgica debe ser realizada por cirujanos pediátricos con experiencia en centros médicos equipados para proporcionar la asistencia preoperatoria y postoperatoria necesaria, realizar la evaluación diagnóstica y administrar el tratamiento apropiado. En algunos pacientes que han sido tratados médica mente, el hiperinsulinismo y la hipoglucemia reaparecen

Tabla 111.6

Criterios diagnósticos de hiperinsulinismo basados en muestras «críticas» (obtenidas en un momento de hipoglucemia en ayunas: glucemia < 50 mg/dl)

1. Hiperinsulinemia (insulina plasmática $> 2 \mu$ U/ml)*
2. Acidosis con concentración plasmática baja de ácidos grasos (ácidos grasos libres en plasma $< 1,5$ mmol/l)
3. Hipocetonemia (β -hidroxibutirato en plasma $< 2,0$ mmol/l)
4. Respuesta glucémica inapropiada al glucagón, 1 mg i.v. (cambio de glucemia > 40 mg/dl)

*Depende de la sensibilidad del análisis de insulina.

De Stanley CA, Thomson PS, Finegold DN, et al.: Hypoglycemia in Infants and Neonates. En Sperling MA, editor: *Pediatric Endocrinology*, ed 2, Philadelphia, 2002, WB Saunders, pp 135-159.

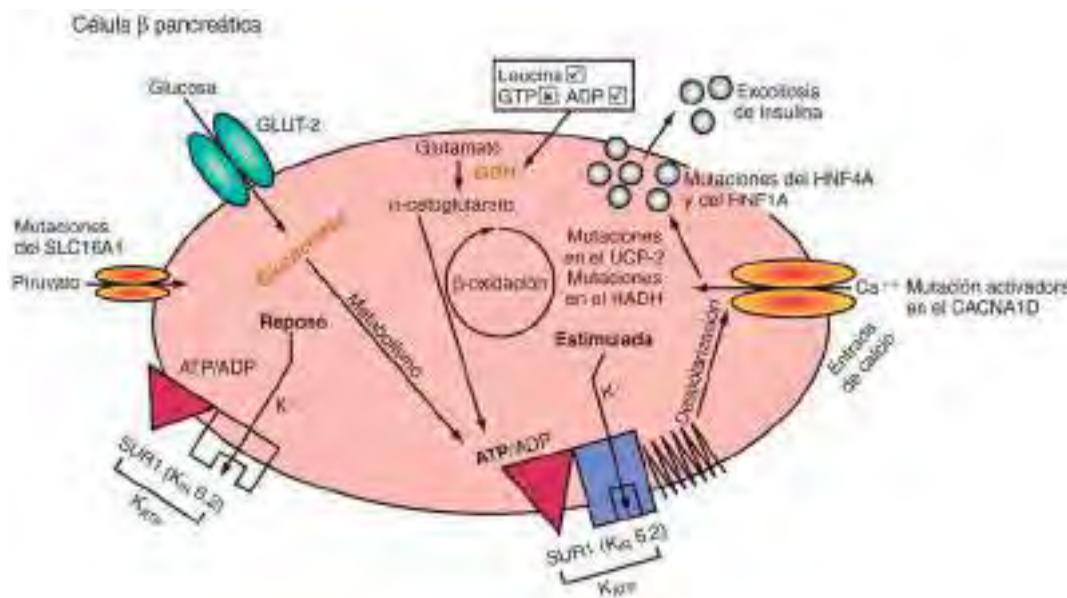


Fig. 111.2 Representación esquemática de la célula pancreática con algunos pasos importantes en la secreción de insulina. El canal de potasio (K^+) sensible a adenosina trifosfato (ATP) (K_{ATP}) de la membrana celular está formado por dos subunidades: el receptor de sulfonilurea (SUR) y el canal de K^+ de rectificación interna (K_{IR} 6.2). En estado de reposo, el cociente ATP/ADP (adenosina difosfato) mantiene el K_{ATP} abierto, permitiendo la salida de K^+ intracelular. Cuando la glucemia aumenta, su entrada en la célula β se ve facilitada por el transportador de glucosa GLUT-2, un proceso que no está regulado por la insulina. En el interior de la célula β , la glucosa se transforma en glucosa-6-fosfato por acción de la enzima glucocinasa y posteriormente se metaboliza para generar energía. El aumento de ATP en relación con la cantidad de ADP cierra el K_{ATP} e impide la salida de K^+ , y el aumento de K^+ intracelular despolariza la membrana celular y abre los canales de calcio (Ca^{2+}). El incremento de Ca^{2+} intracelular desencadena la secreción de insulina mediante exocitosis. Las sulfonilureas desencadenan la secreción de insulina al reaccionar con su receptor (SUR) y cerrar el K_{ATP} ; el diazoxido inhibe este proceso, mientras que la somatostatina, o su análogo octreotida, inhibe la secreción de insulina al interferir en el flujo de entrada del calcio. Las mutaciones genéticas de SUR1 y K_{IR} 6.2, que impiden la apertura de K_{ATP} , mantienen tónicamente una secreción inapropiada de insulina y son responsables de las formas autosómicas recesivas de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia (HHPL). Una forma autosómica dominante de HHPL se debe a una mutación activadora de la glucocinasa. El aminoácido leucina también desencadena la secreción de insulina al cerrar el K_{ATP} . El metabolismo de la leucina se encuentra facilitado por la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), y el exceso de actividad de esta enzima en el páncreas produce hiperinsulinemia con hipoglucemia asociada a hiperamonemia debido al exceso de actividad de la GDH en el hígado. Las mutaciones del canal de piruvato SLC16A1 pueden producir expresión ectópica en la célula β y permitir que el piruvato, acumulado durante el ejercicio, induzca la secreción de insulina y, por tanto, hipoglucemia inducida por el ejercicio. Las mutaciones de la proteína mitocondrial de desacoplamiento 2 (UCP2) y de la hidroxil acil-CoA deshidrogenasa (HADH) se asocian con hiperinsulinismo (HI) por mecanismos todavía no bien definidos. Las mutaciones de los factores de transcripción, factores nucleares de hepatocitos (HNF) 4 α y 1 α , pueden asociarse con macrosomía neonatal e HI, pero en etapas más avanzadas de la vida progresan a un cuadro de diabetes monogénica de la juventud (MODY). Las mutaciones activadoras en el canal del calcio CACNA1D permiten el flujo de entrada de calcio y de este modo, desregulan la secreción de insulina a voltajes de membrana que normalmente excluyen al flujo de calcio. ✓, estimulación; GTP, guanosina trifosfato; X, inhibición.

Tabla 111.7 Diagnóstico de la hipoglucemia aguda en lactantes y niños

SÍNTOMAS AGUDOS PRESENTES

1. Obtener una muestra de sangre antes y 30 minutos después de la administración de glucagón
2. Obtener una muestra de orina lo antes posible. Analizar la presencia de cetonas; si no están presentes y se confirma la hipoglucemia, hay que sospechar hiperinsulinemia o un defecto de la oxidación de los ácidos grasos; si están presentes, hay que sospechar cetosis, déficit hormonal, error congénito del metabolismo del glucógeno o gluconeogénesis defectuosa
3. Determinación de glucosa en la muestra de sangre original. Si se confirma la hipoglucemia, hay que realizar una determinación de sustrato-hormona como en la [tabla 111.5](#)
4. Si el aumento de la glucemia tras la administración de glucagón supera 40 mg/dl con respecto al valor basal, se debe sospechar hiperinsulinemia
5. Si la concentración de insulina en el momento de confirmación de la hipoglucemia es >5 µU/ml, hay que sospechar una hiperinsulinemia endógena; si es >100 µU/ml, hay que sospechar hiperinsulinemia facticia (inyección de insulina exógena). Ingreso en hospital para un ayuno supervisado
6. Si el cortisol es <10 µg/dl y/o la hormona del crecimiento es <5 ng/ml, se debe sospechar una insuficiencia suprarrenal y/o una enfermedad hipofisaria. Ingreso en hospital para análisis hormonal y pruebas de neuroimagen

ANTECEDENTES SUGESTIVOS: SÍNTOMAS AGUDOS AUSENTES

1. Anamnesis detallada para relacionar los síntomas con el tiempo y el tipo de alimentos ingeridos, teniendo en cuenta la edad del paciente. Excluir la posibilidad de ingestión de alcohol o fármacos. Valorar la posibilidad de inyección de insulina, consumo compulsivo de sal, velocidad de crecimiento y procesos intracraneales
2. Exploración detenida para detectar hepatomegalia (glucogenosis; defecto de la gluconeogénesis), pigmentación (insuficiencia suprarrenal), estatura y estado neurológico (patología hipofisaria)
3. Ingreso en hospital para realizar pruebas de provocación:
 - a. 24 horas en ayunas bajo observación cuidadosa; cuando aparezcan los síntomas provocados, proceder con los pasos 1-4 como cuando existen síntomas agudos
 - b. Función hipofisario-suprarrenal usando la prueba de estimulación con arginina-insulina si está indicada
4. Considerar realizar pruebas de diagnóstico molecular antes de proceder a la biopsia hepática para determinación histológica y enzimática
5. Prueba de tolerancia oral a glucosa (1,75 g/kg; máximo 75 g) si se sospecha la existencia de hipoglucemia reactiva (síndrome de vaciamiento gástrico rápido)

al cabo de varios meses. Cuando la primera manifestación de hipoglucemia tiene lugar entre los 3 y los 6 meses de edad o más tarde, se puede intentar el tratamiento médico con diazoxido, octreotida y tomas de alimento frecuentes durante 2-4 semanas. El fracaso para mantener la euglucemía sin efectos secundarios indeseables de estos fármacos puede conllevar la necesidad de un tratamiento quirúrgico. Se han notificado algunos casos en los que el uso de octreotida, un análogo de la somatostatina de acción prolongada ha conseguido suprimir la liberación de insulina y corregir la hipoglucemia en pacientes con HHPL. La mayoría de los casos de HHPL neonatal son esporádicos; las formas familiares permiten el consejo genético basándose en la herencia autosómica recesiva prevista.

Una segunda variante de HHPL familiar sugiere una **herencia autosómica dominante**. Los síntomas clínicos tienden a ser menos graves y es más probable, aunque no sucede en todos los casos, que el inicio de la hipoglucemia se produzca después del periodo neonatal y habitualmente tras el destete, aproximadamente hacia el primer año de vida. Al nacer, no se suele observar macrosomía y la respuesta al diazoxido es casi uniforme. La presentación inicial se puede retrasar y rara vez aparece tan tardíamente como a los 30 años, a no ser que sea provocada por el ayuno. Todavía no se conoce con exactitud la base genética de esta forma autosómica dominante, que no siempre está ligada a $K_{IR} 6.2/SUR1$. La mutación activadora de la glucocinasa se transmite con carácter autosómico dominante. Cuando existen antecedentes familiares, se puede aportar consejo genético, teniendo en cuenta una tasa de recurrencia del 50% en la futura descendencia.

Una tercera forma de HHPL persistente se asocia a **hiperamonemia** leve y asintomática, generalmente de aparición esporádica, aunque también se observa una transmisión dominante. La presentación autosómica dominante es más habitual que la recesiva. La dieta y el diazoxido controlan los síntomas, pero en algunos casos es necesario practicar una pancreatectomía. La asociación de hiperinsulinismo e hiperamonemia está causada por una mutación hereditaria o por una mutación *de novo* con ganancia de función de la enzima glutamato deshidrogenasa. El aumento resultante de la oxidación del glutamato en las células β pancreáticas incrementa la concentración de ATP, y por tanto el cociente ATP/ADP, lo que cierra el K_{ATP} y produce una despolarización de la membrana, entrada de calcio y secreción de insulina (v. [fig. 111.2](#)). En el hígado, la oxidación excesiva de glutamato a β-cetoglutarato puede generar amoníaco y evitar que el glutamato sea procesado a *N*-acetilglutamato, un factor esencial para la eliminación del amoníaco a través del ciclo de la urea mediante la activación de la enzima carbamoilo fosfato sintetasa. La hiperamonemia es leve, con concentraciones de 100-200 µM/l, y no ocasiona síntomas ni consecuencias sobre el SNC, como se observa en otros estados de hiperamonemia. La leucina, un aminoácido potente para estimular la secreción de insulina e implicado en la hipoglucemia sensible a la leucina, actúa alostéricamente estimulando la glutamato deshidrogenasa. De este modo, la **hipoglucemia sensible a la leucina** es una forma del síndrome de hiperinsulinemia-hiperamonemia o una potenciación de una alteración leve del canal K_{ATP} ; no siempre tiene que asociarse con una elevación leve del amoníaco sérico.

La hipoglucemia asociada a hiperinsulinemia también se detecta en alrededor del 50% de los pacientes con **síndrome de Beckwith-Wiedemann** (v. cap. 576). Este síndrome se debe a un trastorno de impronta (v. cap. 98.8) y se caracteriza por onfalocele, gigantismo, macroglosia, microcefalia y visceromegalia (fig. 111.4). Pueden presentarse *nevus flammeus* faciales y fisuras laterales distintivas en el lóbulo auricular; en muchos de estos niños hay hemihipertrofia. En los lactantes con hipoglucemia existe una hiperplasia difusa de las células de los islotes. El diagnóstico y el tratamiento son similares a los expuestos anteriormente, aunque la microcefalia y el retraso del desarrollo cerebral pueden ocurrir independientemente de la hipoglucemia. Los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann presentan tumores, como tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma suprarrenal, gonadoblastoma y rhabdomiosarcoma. Este síndrome de hipercrecimiento está causado por una mutación en el cromosoma 11p15.5, una región que está próxima a los genes de la insulina, *SUR1*, $K_{IR} 6.2$ e *IGF2*. Las duplicaciones en esta región y la impresión genética a partir de una copia defectuosa o ausente de un gen de origen materno están implicadas en los síntomas variables y los patrones de transmisión. La hipoglucemia se puede resolver con tratamiento médico en varias semanas o meses. Raramente puede precisarse una resección pancreática.

El **síndrome de Kabuki**, causado por mutaciones en la metiltransferasa o la desmetilasa, es la segunda variante sindrómica más frecuente de la hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia (HHI) después del síndrome de Beckwith-Wiedemann. La hipoglucemia neonatal con hiperinsulinismo congénito ocurre en cerca del 70% de los niños con este síndrome; la mayoría responde a la administración de diazoxido. También se ha mencionado la aparición de hiperinsulinemia congénita en el **síndrome de Turner**. Se ha mencionado la asociación de mutaciones activadoras en *AKT2* y en la PI3- cinasa de la cascada de señalización de la insulina a la hipoglucemia hipocetósica y a otros rasgos metabólicos indicativos de una acción excesiva de la insulina, pero las concentraciones de insulina son inferiores a las normales por la retroalimentación negativa desde la señal del receptor de insulina activado.

La HHI se ha descrito como una manifestación de una forma de **trastorno congénito de la glucosilación**. Las alteraciones de la glucosilación de las proteínas cursan generalmente con síntomas neurológicos, aunque también puede existir disfunción hepática con hepatomegalia, diarrea resistente al tratamiento, enteropatía con pérdida de proteínas y hipoglucemia (v. cap. 105.6). Habitualmente no se diagnostican todos los casos. Una entidad asociada a la HHI obedece al déficit de fosfomanosa isomerasa, y se observa una mejoría clínica tras la administración de manosa por vía oral, a dosis de 0,17 g/kg 6 veces al día.

Después de los primeros 12 meses de vida, los estados hiperinsulinémicos son poco frecuentes hasta que reaparecen los adenomas de células de los islotes como causa una vez que el paciente ha cumplido unos años de vida. La hiperinsulinemia por **adenomas de células de los islotes** se debe tener en cuenta en todos los niños ≥5 años que presenten hipoglucemia. Los adenomas de células de los islotes no presentan «captación» durante el estudio con 18-fluoro-L-dopa. La presencia de un adenoma de células de los islotes en un niño debe suscitar la sospecha de que presenta una **neoplasia endocrina múltiple** de tipo I (síndrome de Wermer), debida a mutaciones en el gen de la menina y puede asociarse con hiperparatiroidi-

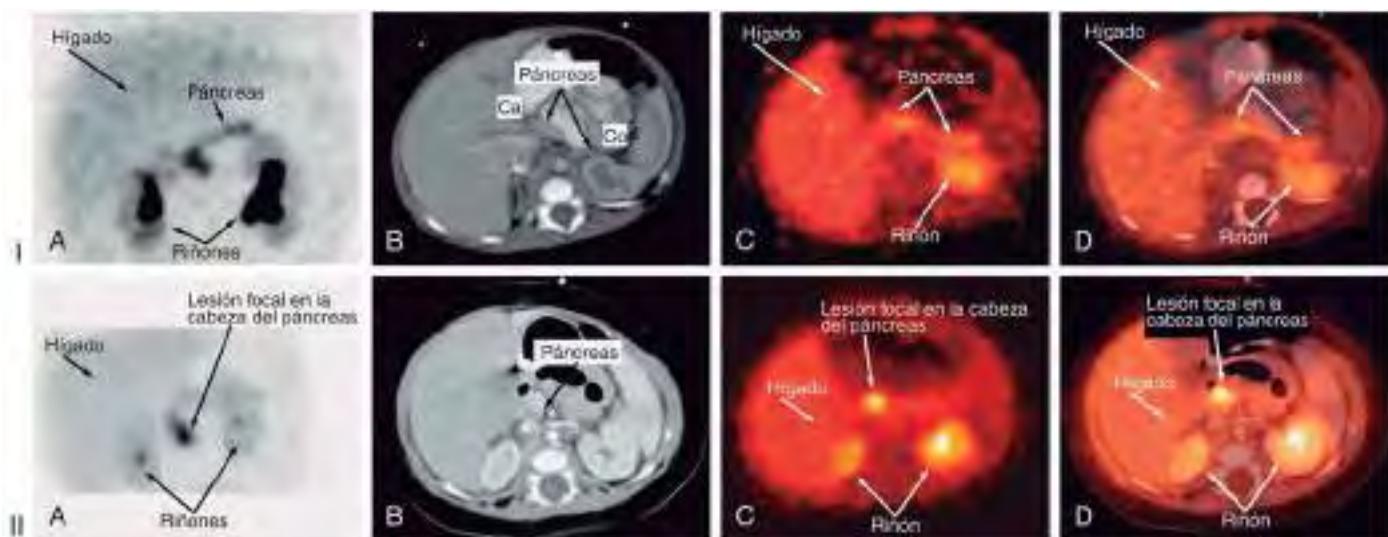


Fig. 111.3 Hiperinsulinismo congénito. I Patrón difuso: tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor 18 [¹⁸F]-L-dopa de un paciente con la forma difusa de hiperinsulinismo congénito. **A**, Se observa captación difusa de ¹⁸F-L-dopa en todo el páncreas. En las secciones transversales de TC abdominal (**B**) puede observarse un tejido pancreatico normal; (**C**) captación difusa de ¹⁸F-L-dopa en el páncreas; y (**D**) confirmación mediante doble registro de la captación pancreaticá de ¹⁸F-L-dopa. Ca, cabeza del páncreas; Co, cola del páncreas. II Patrón focal: PET con ¹⁸F-L-dopa de un paciente con la forma focal de hiperinsulinismo congénito. **A**, Se observa un área focal de mayor captación de ¹⁸F-L-dopa en la cabeza del páncreas. La intensidad de esta zona es superior a la observada en el hígado y en el resto de tejido pancreatico normal. En las secciones transversales de TC abdominal (**B**) puede observarse tejido pancreatico normal; (**C**) captación focal de ¹⁸F-L-dopa en la cabeza del páncreas; y (**D**) confirmación mediante doble registro de mayor captación de ¹⁸F-L-dopa. (Por cortesía de la Dra. Olga Hardy, Children's Hospital of Philadelphia.)



Fig. 111.4 Síndrome de Beckwith-Wiedemann. (Por cortesía del Dr. Michael Cohen, Dalhousie University, Halifax, Nueva Escocia. De Jones KL: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders.)

dismo y tumores hipofisarios. El abordaje diagnóstico se muestra en las **tablas 111.7 y 111.8**. En el recién nacido, puede bastar con un periodo de ayuno de 6-8 horas (una toma pasada por alto cuando se dan cada 3-4 horas) para provocar hipoglucemia, y esta maniobra debe realizarse para descartar las variantes persistentes de la hipoglucemia antes del alta de la

unidad neonatal. En lactantes mayores y en niños, el ayuno durante 24-36 horas suele provocar hipoglucemia; la coexistencia de hiperinsulinemia confirma el diagnóstico siempre que se haya excluido la administración facticia de insulina por los padres. En ocasiones, es necesario realizar pruebas de provocación. La insulina administrada exógenamente se puede diferenciar de la insulina endógena mediante la determinación simultánea de la concentración de péptido C. Si las cifras de péptido C están elevadas, la secreción de insulina endógena es la responsable de la hipoglucemia; si son bajas pero los valores de insulina son altos, se ha administrado insulina exógena, quizás como una forma de maltrato infantil (v. cap. 16.2). Los adenomas de células de los islotes en esta edad se tratan mediante escisión quirúrgica. Los anticuerpos frente a la insulina o los receptores de insulina (**acción similar a la insulina**) se asocian muy pocas veces a hipoglucemia. Algunos **tumores** producen IGF, lo que provoca hipoglucemia al interactuar con el receptor de insulina. El médico sagaz también debe sospechar la posibilidad de una ingesta deliberada o accidental de fármacos como una sulfonilurea o un compuesto relacionado que estimula la secreción de insulina. En dichos casos, las concentraciones plasmáticas de insulina y péptido C se encontrarán aumentadas. La sustitución involuntaria de un secretagogo insulínico por un error del farmacéutico se debe considerar en aquellos pacientes que siguen un tratamiento médico y que de forma súbita desarrollan una hipoglucemia documentada.

Se ha descrito una forma poco frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica tras el ejercicio. Mientras que la glucosa y la insulina persisten sin cambios en la mayoría de las personas después de un ejercicio moderado de corta duración, en algunos pacientes aparece hipoglucemia con hiperinsulinemia tras 15-50 minutos de ejercicio estandarizado. Se cree que esta forma de **hiperinsulinismo inducido por el ejercicio** está causada por una sensibilidad anormal de la liberación de insulina por las células β en respuesta al piruvato generado durante el ejercicio. El gen responsable de este síndrome, *SLC16A1*, regula un transportador (MCT1R) que controla la entrada de piruvato al interior de las células. Las mutaciones dominantes en el gen *SLC16A1* que aumentan la expresión ectópica del transportador MCT1R en las células β pancreaticas permiten la entrada excesiva de piruvato en las células β y actúan aumentando la secreción de insulina, lo que resulta en hipoglucemia durante el ejercicio.

La hipoglucemia del cuadro conocido como nesidioblastosis también se ha descrito raramente tras **cirugía bariátrica** por obesidad. El mecanismo de esta forma de hipoglucemia hiperinsulinémica todavía no ha sido definido.

Los lactantes y los niños con **funduplicatura de Nissen**, una técnica quirúrgica relativamente frecuente usada para mejorar el reflujo gastroesofágico, presentan a menudo un síndrome de «vaciamiento» gástrico rápido con hipoglucemia. Los síntomas característicos incluyen hiperglucemia notable

Tabla 111.8 | Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en la infancia

| SITUACIÓN | HIPOGLUCEMIA | CETONAS URINARIAS O AZÚCARES REDUCTORES | | | HEPATOMEGLIA | | | SUERO | | | EFFECTO EN EL PLASMA DE AYUNO DE 24-36 HORAS | | | RESPUESTA GLUCÉMICA AL GLUCAGÓN | | RESPUESTA GLUCÉMICA A LA PERFUSIÓN DE ALIMENTO | | RESPUESTA GLUCÉMICA AL PERFUSIÓN DE ALIMENTO ayunas Alanina Glicerol | |
|---|--------------------------------------|---|---|-----------|--------------|--------|----|-------------|---------|----------------|--|---------|---------|---------------------------------|-----|--|---|--|-------------|
| | | Normal | 0 | 0 | Normal | Normal | ↓ | Ácido úrico | Glucosa | Insulina | Cetonas | Alanina | Lactato | ↑ | ↓ | Normal | ↑ | ↓ | No indicado |
| Hiperinsulinemia | Grave recurrente | 0 | 0 | 0 | Normal o ↑ | Normal | ↓↓ | ↑↑ | ↓↓ | Normal | Normal | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | No indicado |
| Hipoglucemia cetósica | Grave en ausencia de comidas | Cetonuria +++ | 0 | Normal | Normal | ↓↓ | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↓↓ | Normal | ↑ | ↑↓ | ↑ | ↑↓ | ↑ | ↑ | ↑ | No indicado |
| Alteración de la oxidación de los ácidos grasos | Grave en ausencia de comidas | Ausente | 0 a + resultados anormales de las pruebas de función hepática | Anormal ↑ | | | | | | Contraindicado | | | | ↑ | ↓ | | | | No indicado |
| Hipopituitarismo | Moderada en ausencia de comidas | Cetonuria ++ | | Normal | Normal | ↓↓ | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↓↓ | Normal | ↑ | ↑↓ | ↑ | ↑↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Insuficiencia suprarrenal | Grave en ausencia de comidas | Cetonuria ++ | 0 | Normal | Normal | ↓↓ | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↓↓ | Normal | ↑ | ↑↓ | ↑ | ↑↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Glucogenosis de tipo I ¹ | Grave en ausencia de comidas | Cetonuria +++ ² | +++ | ↑↑ | ↑↑ | ↓↓ | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 0 | 0↓↓ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Desramificadora de glucógeno | Moderada con el ayuno | ++ | Normal | Normal | ↓↓ | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↓↓ | Normal | ↑ | ↑↓ | ↑ | 0↓↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Glucógeno fosforilasa | Leve- moderada | Cetonuria ++ | + | Normal | Normal | ↓ | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↓↓ | Normal | ↑ | ↑↓ | 0↑ | 0↓↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Fructosa-1,6-difosfatasa | Grave con el ayuno | Cetonuria +++ | +++ | ↑↑ | ↑↑ | ↓↓ | ↓ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 0 | 0↓↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Galactosemia | Después de leche o productos lácteos | O cetonas,(s) + | +++ | Normal | Normal | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ | Normal | ↑ | 0↓↓ | ↑ | 0↓↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Intolerancia a la fructosa | Después de fructosa | 0 cetonas,(s) + | +++ | Normal | Normal | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ | Normal | ↑ | ↑ | 0↓↓ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |

Los detalles de cada enfermedad se tratan en el texto.
¹ Ausencia de cetonuria o hepatomegalia; +, cetonuria o hepatomegalia leve detectada; ++, aumentada moderadamente; +++, aumentada notablemente; 0, ausencia; ↑ o ↓ indican respectivamente aumento o descenso pequeño; ↑↑ o ↓↓ indican respectivamente aumento o descenso notables.

² Déficit de glucosa-6-fosfataasa.

La hepatomegalia puede estar ausente en el recién nacido.