

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS



INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACIÓN:
PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES CON SOSPECHA
DIAGNÓSTICA DE GLUCOGENOSIS HEPÁTICA DE 1 A 18 AÑOS EN EL
HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN EL PERÍODO
2005 A 2015.

PRESENTADO POR:

DRA. DINA PATRICIA SIBRIÁN BELTRÁN

PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIÁTRICA

ASESOR DE TESIS:

DR. ROBERTO ARTURO ZABLAH

SAN SALVADOR, OCTUBRE DE 2016.

ÍNDICE

<u>I.</u>	RESUMEN DEL PROYECTO	3
<u>II.</u>	INTRODUCCIÓN.....	4
<u>III.</u>	OBJETIVOS.....	15
<u>IV.</u>	PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN	16
<u>V.</u>	APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	17
<u>VI.</u>	DISEÑO Y MÉTODOS	18
<u>VII.</u>	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	20
<u>VIII.</u>	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
<u>IX.</u>	RESULTADOS	23
<u>X.</u>	DISCUSIÓN.....	33
<u>XI.</u>	CONCLUSIONES.....	36
<u>XII.</u>	RECOMENDACIONES	37
<u>XIII.</u>	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
<u>XIV.</u>	ANEXO	42

I. RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción: Las glucogenosis son alteraciones del metabolismo del glucógeno caracterizados por la existencia de depósitos cuantitativa o cualitativamente anormales de este polisacárido en el organismo. La hipoglicemia es el hecho característico y que define muchas veces *per se* la enfermedad.¹

Objetivo: Describir los signos, síntomas, hallazgos de laboratorio y gabinete que presentaron los pacientes, y que orientaron al especialista al diagnóstico de una enfermedad de depósito del glucógeno.

Material y Método: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y descriptivo. La población fue de 20 pacientes obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología con primer diagnóstico de Enfermedades de depósito de glucógeno, utilizando el instrumento de recolección. Las tablas y gráficos se realizaron utilizando el programa Microsoft Excel.

Resultados: La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 4.55+/-2.60, siendo más frecuente las edades de 6 a 10 años con 9 pacientes (45%). De los 20 pacientes, 15 (75%) fueron del género masculino teniendo una relación M/F de 3:1. En los resultados de laboratorio se encontró en 17 (85%) alteraciones de transaminasas y, en los de gabinete, a 20 (100%) se les realizó ultrasonografía abdominal con hepatomegalia como hallazgo más frecuente. Se le practicó biopsia hepática a 17 (85%) pacientes y el hallazgo más encontrado fue el aumento del depósito de glucógeno.

Conclusiones: En los pacientes se observa predominio del sexo masculino. El signo clínico que ha presentado la mayoría ha sido la hepatomegalia con distensión abdominal y el que inició el estudio de estos pacientes. La ultrasonografía fue el único estudio de gabinete utilizado. La biopsia hepática contribuyó al diagnóstico al describir depósitos de glucógeno como hallazgo.

II. INTRODUCCIÓN

Las glucogenosis incluyen los errores congénitos del metabolismo del glucógeno con una característica bioquímica común: una alteración del depósito de glucógeno en los tejidos afectados en los que puede estar aumentado o tener una estructura anómala. Se producen cuando existe deficiencia genética de la actividad de alguna de las enzimas que lo degradan o lo sintetizan. De aquí, que los dos tejidos más afectados sean aquéllos en los que el metabolismo del glucógeno es más importante: el hígado y el músculo. El glucógeno es un polímero de unidades de glucosa dispuestas arboriformemente. Su particular estructura busca, por una parte, almacenar cantidades importantes de glucosa sin apenas carga osmótica y, por otra, mantener directamente expuesta a la acción de las enzimas degradantes los residuos de glucosa. El glucógeno está presente en todas las células, pero se deposita, fundamentalmente, en el hígado y músculo. En el primero, aparte de cumplir funciones de reserva de glucosa para el organismo, tiene lugar el fino trabajo donde se sintetiza y degrada, y, por tanto, donde se ejerce el principal control de su metabolismo mientras que en músculo es la fuente de energía para la propia contracción muscular. La frecuencia de todos los tipos de glucogenosis es de 1:20,000 a 1:25,000 recién nacidos vivos¹. En general, se pueden distinguir tres tipos de glucogenosis atendiendo a la expresión clínica y hallazgos histopatológicos: glucogenosis hepática, glucogenosis muscular y glucogenosis generalizada (con manifestaciones hepáticas, musculares y cardíacas).²

Los defectos genéticos del glucógeno originan una gran heterogeneidad, producto de la alteración de distintos genes localizados en diferentes cromosomas y también igualmente da lugar a una clínica proteiforme por ser numerosos los órganos y sistemas afectados. Esta heterogeneidad es explicable por las isoenzimas específicas de cada tejido. La primera glucogenosis fue descrita en 1952 por Cori y Cori y es conocida como enfermedad de von Gierke o deficiencia de glucosa-6-fosfatasa. Luego se fueron descubriendo otras deficiencias enzimáticas como causa de diferentes glucogenosis.²

Tabla 1.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS GLUCOGENOSIS ³				
Tipo	Déficit enzimático	Epónimo	Localización	Tejidos afectados
Ia	Glucosa-6-fosfatasa	Von Gierke	17	H,R
Ib	Translocasa-glucosa-6-fosfato	Von Gierke	17	H, N
Ic	Transportador de fosfato	Von Gierke	17	H
Id	Transportador de glucosa	Von Gierke	17	H
II	alfa-1,4-glucosidasa (Maltasa ácida)	Enfermedad de Pompe	17(q25.2-q25)	Miocardio, SNC, H, R
III	alfa-1,6-glucosidasa (Desramificadora)	Dextrinosis Enfermedad de Forbes Enfermedad de Cori	1p21	H, M, C
IV	alfa-1,4-1,6-transglucosidasa (Ramificadora)	Amilopectinosis Enfermedad de Anderson	3p21	H
V	Fosforilasa muscular	Enfermedad de Mcardle	11q13	M
VI	Fosforilasa hepática	Enfermedad de Hers		H
VII	Fosfofructokinasa Fosfoglicerato Quinasa Fosfoglicerato Mutasa	Enfermedad de Tarui	1(cen-q32)	M, E
IX	Fosforilasa quinasa		Ligada al X	H
XI	Glut-2	Fanconi-Bickel	3q26.1-q26.3	H, R
H= hígado C= corazón R= riñón M= músculo N= neutrófilos E=eritrocitos SNC= sistema nervioso central				

La frecuencia de todos los tipos de glucogenosis es de 1:20,000 a 1: 25,000 recién nacidos vivos. Las más frecuentes son los tipos I, II, III y VI. Es importante señalar que las formas musculares habitualmente pueden ser subdiagnosticadas. La herencia es autosómica recesiva, excepto en la deficiencia de fosforilasa quinasa que está ligada al cromosoma X.²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de las glucogenosis las manifestaciones clínicas se consideran, esencialmente, expresión de la dificultad que existe en estos tejidos para movilizar sus depósitos de glucógeno. Así, si el hígado es el afectado, se produce hepatomegalia, alteración en la regulación de la glucemia en el período postabsortivo e hipocrecimiento. Varían de acuerdo al tipo: ⁴

- **Glucogenosis tipo I**

Debutan en el período Neonatal con hipoglicemia y acidosis láctica; esta enfermedad se suele presentar a los 3 o 4 meses de edad con hepatomegalia o crisis hipoglicémicas. La hipoglicemia, acidosis láctica, hiperuricemia y la hiperlipidemia constituyen los signos bioquímicos característicos de esta enfermedad. Hacia la segunda o tercera década de la vida, la mayoría de los pacientes con el tipo I presenta adenomas hepáticos que pueden sangrar y en algunos casos se transforman en neoplasias malignas.

- **Glucogenosis tipo III**

Durante la lactancia y la infancia, esta enfermedad no se puede diferenciar del tipo I, ya que la hepatomegalia, hipoglicemia, hiperlipidemia y el retraso del crecimiento son comunes a ambas. La esplenomegalia puede estar presente, pero los riñones no están aumentados de tamaño. En la mayoría de los pacientes, la hepatomegalia y los síntomas hepáticos mejoran con la edad y generalmente se resuelven tras la pubertad. Pueden aparecer cirrosis e insuficiencia hepática. La elevación de las transaminasas hepáticas y cetosis en ayunas son prominentes.

- **Glucogenosis tipo IV**

Clínicamente variable, la forma más frecuente y clásica se caracteriza por una cirrosis hepática progresiva y se manifiesta durante los primeros 18 meses de vida con hepatoesplenomegalia y retraso del crecimiento. La cirrosis progresa a hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas e insuficiencia hepática, que suele conducir a la muerte hacia los 5 años de edad. Pocos pacientes sobreviven sin progresión de la hepatopatía.

- **Glucogenosis tipo VI**

Cursa con hepatomegalia y retraso del crecimiento al comienzo de la infancia. La hipoglicemia, hiperlipidemia y la hipercetosis son de gravedad variable. La hepatomegalia y el retraso del crecimiento mejoran con la edad y generalmente desaparecen alrededor de la pubertad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las glucogenosis y la posterior identificación de la deficiencia enzimática concreta se deben efectuar mediante el siguiente procedimiento:²

1. Historia clínica

- *Anamnesis y examen físico: antropometría, fenotipo, hepatomegalia.*

2. Investigaciones de laboratorio (basales, en ayuno): glicemia; ácido láctico; pruebas de función hepática: transaminasas, proteínas; enzimas musculares: CPK; ácido úrico; metabolismo lipídico: colesterol y triglicéridos; hemograma y estudio de coagulación con plaquetas; cuerpos cetónicos en sangre/orina.

3. Pruebas de sobrecarga: Test dinámicos: curva de sobrecarga oral de glucosa, curva de glucagón, curva de galactosa.

4. Técnicas de imagen:

a. Ultrasonografía: siempre indicada en la evaluación de la hepatomegalia y/o de la disfunción hepática mantenida. En el caso de las glucogenosis útil para: valoración de la alteración de la ecoestructura (sugere de enfermedad de depósito), detección y seguimiento de las lesiones ocupantes de espacio: adenomas.

b. Tomografía Computarizada.

c. Resonancia Magnética.

5. Biopsia hepática: para la evaluación del contenido y estructura del glucógeno puede ser el paso inicial en determinar el subsecuente análisis enzimático necesario para proveer un diagnóstico enzimático definitivo. El examen con microscopía electrónica de la muestra obtenida de un niño con sospecha de Enfermedad de depósito del glucógeno, puede ayudar a diferenciar a ésta, de otra enfermedad metabólica de depósito, desórdenes mitocondriales, y por ello, reducir el rango de test diagnósticos a realizar en una limitada cantidad de tejido. En tejido hepático pueden ser determinadas actividades enzimáticas para glucogenosis tipos Ia, III, IV, VI, IX. Para la evaluación de enfermedades de depósito de glucógeno, el tejido debe ser obtenido con histología rutinaria con fijación con formalina, tinciones histoquímicas (congelado y/o fijación con alcohol), microscopía electrónica (glutaraldehído) y evaluación genética/molecular (congelado a -70° C). Es especialmente importante preservar óptimamente el glucógeno con congelamiento y/o fijación con alcohol, permitiendo la evaluación cuantitativa por técnicas analíticas (tejido congelado) y valoración cualitativa por tinciones (Ácido periódico de Schiff, PAS – diastasa).⁵

5.1. Morfología. Estudio histológico (MO):²

- a. Confirmación del aumento de glucógeno hepático (intra hepatocitario).*
- b. Valoración de la presencia de grasa (esteatosis).*
- c. Identificación de fibrosis (hepatopatía progresiva) o cirrosis.*
- d. Histoquímica.*

5.2. Estudio ultraestructural y cuantificación del glucógeno acumulado.

6. Diagnóstico bioquímico de las glucogenosis hepáticas.

7. Estudios genéticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se establece mediante las siguientes pruebas:⁶

- **Prueba de sobrecarga de glicerol:** aumenta la glicemia en los déficits de piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; en los déficits de glucosa-6-fosfatasa y fructosa-1,6-difosfatasa no incrementa la glicemia (puede producir hipoglicemia), induciendo un aumento de lactato y piruvato.
- **Sobrecarga IV con fructosa:** respuesta similar al test anterior.
- **Sobrecarga oral con galactosa:** en el déficit de glucosa-6-fosfatasa no modifica la glicemia, pero induce una elevación del lactato; en los restantes trastornos produce una elevación glicémica.
- **Test de estímulo con glucagón:** no aumenta la glicemia en el déficit de glucosa-6-fosfatasa; en los restantes cuadros induce una elevación glucémica en el período post prandial, objetivándose la ausencia de respuesta en las fases de ayuno.

TRATAMIENTO

Las acciones dietarias están encaminadas a minimizar la falla de crecimiento, normalizar la glicemia y corregir las alteraciones bioquímicas y metabólicas secundarias. En los tipos I y III que cursan con hipoglicemia importante, la meta es mantener la glicemia entre 70 y 100 mg/dl. Con excepción del tipo IV, que cursa inexorablemente a la falla hepática y no responde a la manipulación de la dieta, las demás son relativamente benignas y no requieren terapia dietaria.⁷

Como coadyuvantes podemos mencionar el alopurinol para prevenir la artropatía y la nefropatía por ácido úrico y el uso de gemfibrozil para el manejo de la hiperlipidemia.⁷

El tratamiento dietario de las glucogenosis hepáticas consta de varios pilares:

1. Tratamiento dietético-nutricional: El objetivo del tratamiento nutricional es prevenir la hipoglucemia (mantener los niveles plasmáticos de glucosa > 70 mg/dl) y sus consecuencias metabólicas. Para ello, se utilizan básicamente dos estrategias: la realización de comidas frecuentes (cada 2 a 4 horas) ricas en hidratos de carbono durante el día junto a una infusión nocturna de glucosa a través de una sonda nasogástrica o bien la administración de almidón crudo de maíz.²

a) Modificaciones en la dieta oral: uso de comidas ricas en hidratos de carbonos de absorción lenta o semilenta: arroz, pasta, macarrones, pan, legumbres. Restringir los carbohidratos de absorción rápida: sacarosa y fructosa. Limitar la ingesta de leche a 0,5 litros al día. Se sugiere que el contenido de la dieta siga la siguiente distribución: Hidratos de carbono 60-65%; proteínas 10-15% y lípidos 20-30% del aporte calórico total. No está claro si estos pacientes tienen unos requerimientos energéticos más elevado.²

b) Nutrición enteral nocturna: administración de una infusión de glucosa o de polímeros de glucosa o de una fórmula enteral sin lactosa ni fructosa a lo largo de 10- 12 horas. La infusión no debe comenzar después de 1 hora de la última comida ni el desayuno más tarde de 15 minutos después de suspender la infusión. Se recomienda comenzar con una cantidad de glucosa de 7 mg/kg/minuto y ajustar posteriormente a la baja (4-6 mg/kg/minuto) para mantener glicemias entre 70 y 90 mg/dl. Como la necesidad de la nutrición enteral nocturna puede ser prolongada, puede ser necesaria la realización de una gastrostomía para alimentación. En nuestra experiencia, si la técnica se realiza cuidadosamente los pacientes no presentan mayor número de complicaciones que cuando se emplea en otros pacientes.⁸

La alimentación parenteral o enteral nasogástrica de infusión nocturna continua pueden ser efectivas. Sin embargo, no es factible el empleo prolongado de la primera y es difícil lograr un buen cumplimiento de la segunda.⁹

c) Almidón crudo de maíz: esta terapia ha sido propuesta ante la comprobación de que es capaz de mantener glicemias normales en forma permanente y prolongada

durante 6 a 8 horas en vez de las 3 horas de una toma equivalente de glucosa. Aunque también puede provocar dificultades a la adhesión de tratamiento por el costo del producto y la aceptabilidad del producto crudo. Este método retardaría el vaciamiento gástrico, produciendo liberación sostenida y prolongada de su contenido hacia el intestino, en consecuencia, elevaciones postprandiales menos intensas de la glicemia y normoglicemias más duraderas, hasta la siguiente alimentación. Se observa normalización de la lactacidemia, disminución del depósito hepático de glucógeno, normalización del tamaño del hígado y mejoría en la velocidad de crecimiento. Este régimen puede usarse con seguridad por encima de los 2 años de edad con dosis de almidón entre 1,6 g/kg y 2,5 g/kg, cada 4 a 6 horas. No existe tanta unanimidad en lo referido a lactantes. El uso de otros almidones (arroz, tapioca, trigo) obtiene resultados discretamente inferiores a los del almidón de maíz. Este aporte nocturno de glucosa debe mantenerse incluso una vez terminado el crecimiento y el desarrollo.⁸

d) Suplementos vitamínicos y de minerales: es necesario suplementar con vitaminas y minerales, especialmente con calcio, para cubrir requerimientos (RDA/RDI).²

e) Planificación y monitorización de la dieta.

f) Otros tratamientos para evitar la hipoglucemia (no contrastados).²

- Inhibidores de la amilasa intestinal: Voglibose, 0,1-0,2 mg antes de cada comida (48).

- Diazóxido a dosis bajas: 3-5 mg/kg/día

PRONÓSTICO

La evolución clínica y el pronóstico de las glucogenosis con afectación hepática han mejorado con el diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento adecuado.

Es fundamental un adecuado tratamiento dietético de forma mantenida para prevenir o reducir la mayoría de las complicaciones. Varía según el tipo de deficiencia enzimática, pero en general puede existir una talla baja además de un retraso puberal. La fertilidad posterior no parece estar afectada. Los enfermos no tratados presentan alrededor de la pubertad las siguientes complicaciones:²

- Hiperlipidemia.
- Pancreatitis.
- Mayor susceptibilidad para el desarrollo de arteriosclerosis.
- Alteración de la agregabilidad plaquetaria en el tipo Ib, que puede ser un factor protector frente a la arteriosclerosis.
- Pueden aparecer adenomas hepáticos en la 2-3ª década de la vida, que pueden malignizarse ocasionalmente.
- Afectación renal: nefromegalia bilateral y, de forma progresiva, proteinuria, hipertensión arterial, litiasis renal, hipofosfatemia, nefrocalcinosis, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial progresiva; todo ello puede ocasionar una insuficiencia renal, susceptible de diálisis e incluso trasplante.
- Hiperuricemia, con episodios de gota en el adulto.
- Con el embarazo pueden exacerbar los síntomas.
- Excepcionalmente puede presentarse hipertensión pulmonar con insuficiencia cardíaca secundaria.
- Osteoporosis.
- Ocasionalmente puede evolucionar a una cirrosis con hipertensión portal.
- La presencia de episodios recurrentes de acidosis láctica constituirá un signo de mal pronóstico. Si se interrumpe el tratamiento dietético prescrito en un paciente adolescente o adulto puede presentarse una cierta tolerancia a la hipoglucemia. A medida que pasan los años, los problemas metabólicos se vuelven menos intensos y más fáciles de tratar.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES ¹⁰

La gota y prevención de cálculos renales se puede prevenir con la administración de alopurinol (10-15 mg/kg/día). El tratamiento se iniciará cuando exista una hiperuricemia persistente (por encima de 7 mg/dl).

Cuando el exceso de bases venoso está por debajo de -5 mmol/L o el bicarbonato venoso es inferior a 20 mmol/L, se recomienda corregir la hiperlactacidemia con bicarbonato sódico 1-2 mEq/kg en cuatro dosis; incluso es mejor utilizar citrato, que puede ser más efectivo para prevenir o disminuir la nefrocalcinosis y nefrolitiasis. Se empieza con una dosis de citrato potásico de 5-10 mEq VO cada 12 horas.

Para disminuir el riesgo de colelitiasis y pancreatitis, se deberá iniciar un tratamiento con ácido nicotínico o con fibratos, pero sólo si las concentraciones séricas de triglicéridos permanecen por encima de 900 mg/dl pese a un tratamiento dietético óptimo. La hipercolesterolemia de estos pacientes no está asociada a arterioesclerosis precoz, por lo que, salvo que exista insuficiencia renal progresiva que deteriore la hiperlipidemia, el tratamiento con estatinas no está indicado.

Las enfermedades del metabolismo del glucógeno no son de presentación común y su diagnóstico requiere una detallada historia clínica, que se vuelve crucial en nuestro medio por no contar siempre con el apoyo de exámenes de laboratorio específicos como el screening metabólico y otros métodos diagnósticos antes mencionados. La biopsia de hígado no se realiza en todos los casos sospechosos y en un gran porcentaje en los que, si se realiza, la muestra no es representativa o no hay tinciones disponibles. Es por ello que, el Hospital de Niños Benjamín Bloom, al ser el único hospital nacional pediátrico de referencia en nuestro país, vuelve a esta patología de manejo exclusivo en nuestro centro.

Por esto se considera importante hacer revisión retrospectiva de casos de glucogenosis hepática de los últimos diez años, para que, por primera vez, conozcamos su frecuencia en este nosocomio y, a partir de ahí, sugerir nuevos estudios que profundicen cada vez más en este tema. Para conocer la presentación clínica común entre los expedientes revisados, a manera de favorecer el diagnóstico temprano y oportuno de futuros casos.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir el perfil clínico y epidemiológico de pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en niños de 1 a 18 años en los años 2005-2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar la prevalencia de la enfermedad en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.
- Identificar las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes a quienes se les diagnosticó glucogenosis hepática.
- Analizar los criterios utilizados para establecer el diagnóstico clínico de glucogenosis hepáticas.
- Describir el tratamiento proporcionado a los pacientes con diagnóstico de glucogenosis hepática.

IV. PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil clínico epidemiológico de pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en los años de 2005 a 2015?

Pregunta de investigación			
<i>Población</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Outcome (Resultado)</i>
Pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom	Revisión de expedientes clínicos	Ninguna	Conocer el perfil clínico y epidemiológico de pacientes con glucogenosis hepática

V. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Glucogenosis hepática es poco frecuente, pero en nuestro medio no se cuenta con datos del número de pacientes que actualmente se encuentran siendo tratados en el Hospital Benjamín Bloom, así como cuántos nuevos pacientes se diagnostican anualmente, lo que es de importancia tanto para el médico gastroenterólogo para conocer estos datos estadísticos de una de las patologías a su cargo, como para el hospital mismo por ser una entidad de manejo meramente del tercer nivel de atención. Además, al contar solo con la herramienta de la clínica, en una enfermedad que requiere mucho más para confirmar su diagnóstico y manejo para asegurar calidad de vida para el niño, este trabajo pretende, mediante datos reales, enfatizar en la necesidad de adoptar, en nuestra medicina actual, nuevas técnicas de diagnóstico que incluya análisis inmunohistoquímicos, enzimáticos, genéticos, tratamientos actualizados y educación continua a los padres.

VI. DISEÑO Y MÉTODOS

TIPO DE DISEÑO

El tipo de diseño que se utilizó para la realización de nuestro estudio es descriptivo, transversal y de corte retrospectivo.

Los estudios descriptivos se centran en recolectar datos que describan la situación tal y como es, la información es recolectada sin cambiar el entorno (es decir, no hay manipulación).

Es un estudio retrospectivo debido a que los datos se recolectaron de expedientes en donde se revisaron los ítems del instrumento en las consultas e ingresos previos de cada paciente.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Niños de 1 a 18 años en los que se llegó a la sospecha de glucogenosis hepática en el período comprendido desde enero de 2005 hasta diciembre de 2015 en el Hospital Nacional De Niños Benjamín Bloom.

RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Fuente primaria de recolección: con la ayuda del departamento de Epidemiología se obtuvo la lista de los números de expediente que contaban con primer diagnóstico Enfermedades de depósito del glucógeno (E 74.0 según la clasificación CIE-10) en la atención ambulatoria de Gastroenterología. Se obtuvo una población de 31 pacientes en total para este estudio. De ellos, 20 cumplieron los criterios de inclusión. Los otros 11 pacientes que se excluyeron se dividen en: dos pacientes fallecidos, tres pacientes a

quienes se les diagnosticó como sospecha de glucogenosis antes del primer año de vida, cinco pacientes fueron diagnosticados antes del año 2005 y un paciente que posteriormente fue dado de alta.

Cada uno fue revisado para recolectar las variables que fueron seleccionadas, dividiéndolas en dos:

Factores biológicos del paciente: donde se investigó edad, sexo y área geográfica de procedencia.

Glucogenosis hepática: se incluyen las subvariables que orienten hacia el diagnóstico clínico, estas son: manifestaciones clínicas, signos clínicos, estudios de laboratorio, gabinete y patología.

La información se recolectó con el instrumento anexo y luego se tabuló utilizando el programa Microsoft Excel para esquematizar sus resultados y finalizar con la divulgación de éstos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con edades de 1 a 18 años al momento del diagnóstico de glucogenosis hepática sin especificación del tipo.
- Diagnóstico realizado en el Hospital de Niños Benjamín Bloom entre los años 2005 a 2015.
- Diagnóstico y manejo hospitalizado o ambulatorio de su enfermedad en dicho centro.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expediente clínico incompleto.
- Diagnóstico realizado en año no comprendido en el estudio.
- Pacientes con edad menor a un año al momento del diagnóstico.
- Paciente fallecido al momento de la revisión de expedientes.

VII. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	SUB VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALOR	TIPO DE VARIABLE	ÍTEM
Factores biológicos del paciente	Edad	Grupo etario al que pertenece el paciente al momento del diagnóstico	1 a 2 años 3 a 5 años 6-10 años 11-18 años	Cuantitativa discreta	1
	Sexo	Sexo del paciente	Masculino Femenino	Categórica Dicotómica	2
	Localidad	Área de proveniencia del paciente	Urbano Rural	Categórica Dicotómica	3
Glucogenosis hepática	Manifestaciones clínicas	La relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad.	Fiebre (>38.3°C) Diarrea Debilidad Muscular Taquipnea Convulsiones Falla de medro Ictericia	Categórica Policotómica	4
	Signos	Hallazgos objetivos encontrados durante la exploración física.	Distensión abdominal Hiporreflexia Atrofia muscular Hepatomegalia Esplenomegalia Hipotonía Ascitis	Categórica Policotómica	5
	Criterios diagnósticos con técnicas de imagen	Procedimiento por el que se identifica una enfermedad o entidad nosológica.	USG abdominal TAC RMN	Categórica Policotómica	6

	Hallazgos de laboratorio	Valores de componentes específicos sanguíneos para determinar estados bioquímicos.	Glicemia (ayunas) <45 mg/dl Albúmina <3.5 mg/dl Ácido Láctico >2.5-5 mmol/L Colesterol >200 mg/dl Triglicéridos >150 mg/dl Ácido úrico >7.0 mg/dl Hemoglobina <12 g/dl Bicarbonato de sodio <22 mEq/l TGO TGP >42 UI/L Afectación renal (creat >1.5 mg/dl) Afectación cardíaca (Cardiomegalia)	Categoría Policotómica	7
	Tratamiento	Todas aquellas opciones ambientales, humanas, físicas, químicas, que contribuyen a la curación del paciente.	Modificaciones en la dieta Nutrición enteral nocturna Almidón crudo de maíz Bicarbonato de sodio	Categoría Policotómica	9
	Biopsia Hepática	Obtención de tejido hepático para realización de pruebas, microscopía, tinciones, estudios enzimáticos.	Sí No Diagnóstico anatomopatológico obtenido	Categoría Dicotómica	8

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio estará condicionado por las normas bioéticas que se han propuesto a nivel internacional en la revisión para el estudio de los seres humanos en 2005, donde reconoce la importancia de la libertad de la investigación científica y las repercusiones beneficiosas del desarrollo científico, siempre que se realicen en el marco de los principios éticos y respeten la dignidad humana, derechos humanos y las libertades fundamentales.

Se realizará la revisión de los expedientes clínicos de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión con absoluta confidencialidad, protegiendo la identidad de los individuos omitiendo número del expediente clínico y nombre. Durante la recolección de datos se identificarán con número correlativo según el orden de revisión.

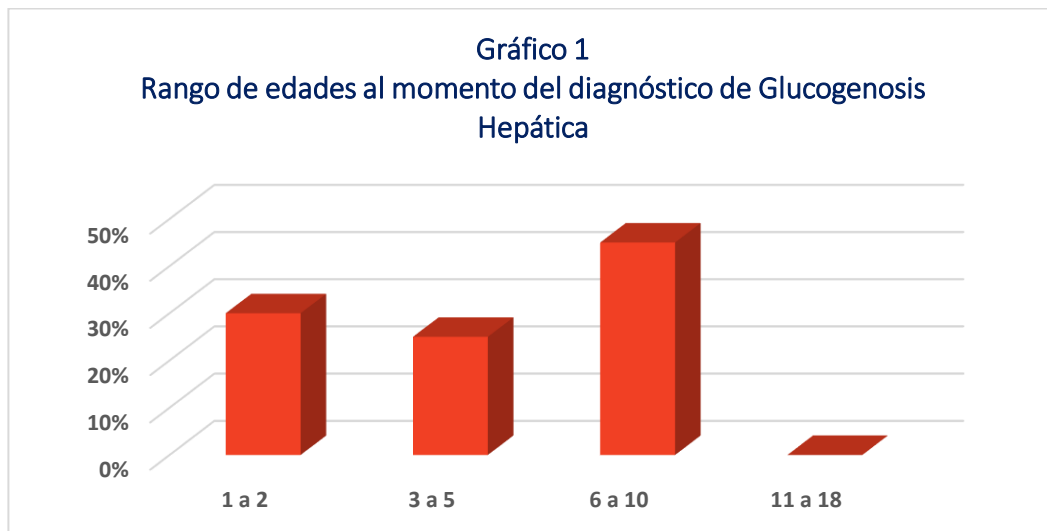
Así mismo, esta investigación se someterá a la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y luego de esto, se procederá a la recolección de datos en el área de archivo del hospital.

IX. RESULTADOS

Tabla 1. Distribución por edades de los pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática de 1 a 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 2005 a 2015.

Edad/años	Frecuencia	Porcentaje
1 a 2	6	30%
3 a 5	5	25%
6 a 10	9	45%
11 a 18	0	0%
Total	20	100%

Fuente: Base de Datos del Investigador obtenida a través de la ficha recolectora.

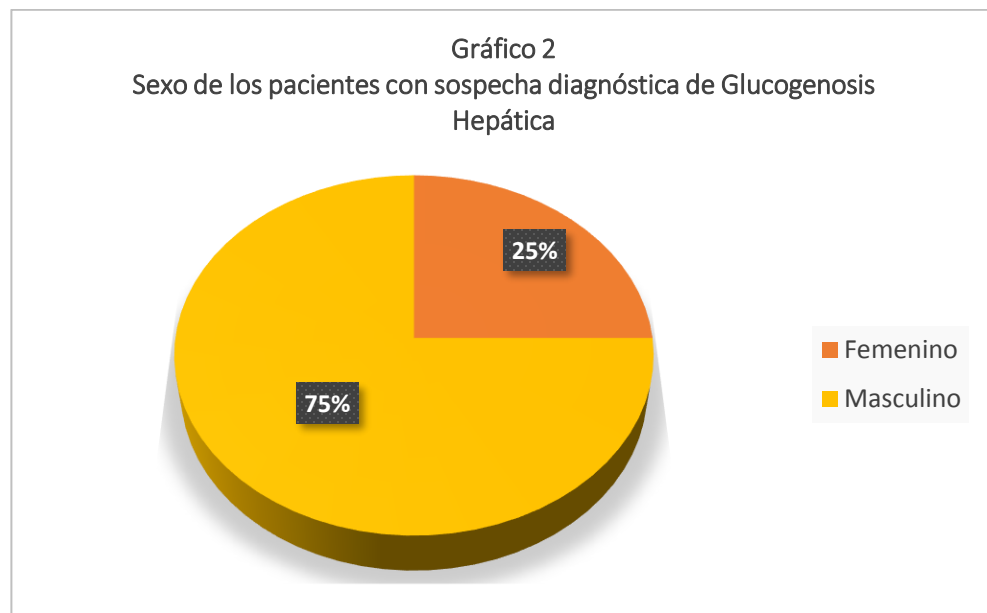


De los 20 pacientes, 9 (45%) fueron diagnosticados entre los 6 a 10 años, siguiendo por otro grupo de 1 a 2 años donde hay 6 pacientes (30%), 5 pacientes (25%) en el grupo de 3 a 5 años. Ningún paciente de la revisión fue diagnosticado arriba de los 10 años.

Tabla 2. Distribución por sexo de los pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática de 1 a 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 2005 a 2015.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	5	25%
Masculino	15	75%
Total	20	100%

Fuente: Base de Datos del Investigador obtenida a través de la ficha recolectora.

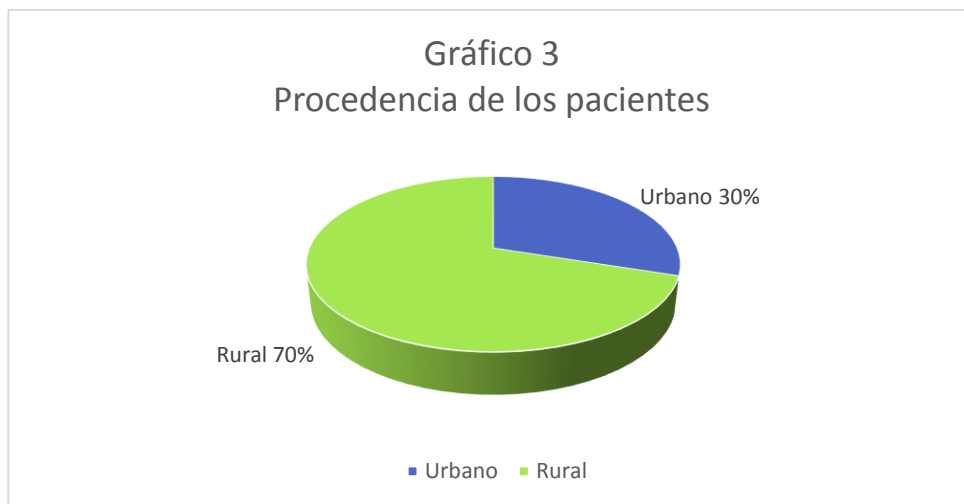


Representado en este gráfico hay predominio de pacientes del sexo masculino, siendo 15 (75%) contra 5 (25%) del sexo femenino, del total de los 20 pacientes.

Tabla 3. Distribución por localidad de los pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática de 1 a 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 2005 a 2015.

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Urbano	6	30%
Rural	14	70%
Total	20	100%

Fuente: Base de Datos del Investigador obtenida a través de la ficha recolectora.

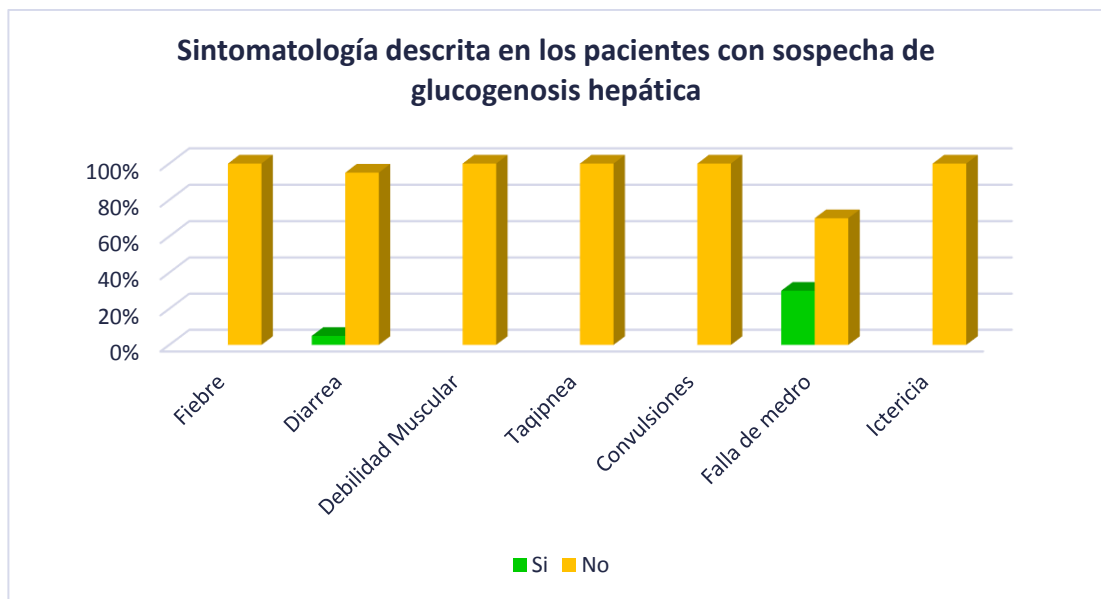


Del total, 14 pacientes (70%) provenían del área rural, y 6 (30%) de los 20, del área urbana del país.

Tabla 4. Distribución por sintomatología descrita en los pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática de 1 a 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 2005 a 2015.

Síntoma	Si	Porcentaje	No	Porcentaje	Total
Fiebre	0	0%	20	100%	20
Diarrea	1	5%	19	95%	20
Debilidad Muscular	0	0%	20	100%	20
Taquipnea	0	0%	20	100%	20
Convulsiones	0	0%	20	100%	20
Falla de medro	6	30%	14	70%	20
Ictericia	0	0%	20	100%	20

Fuente: Base de Datos del Investigador obtenida a través de la ficha recolectora.

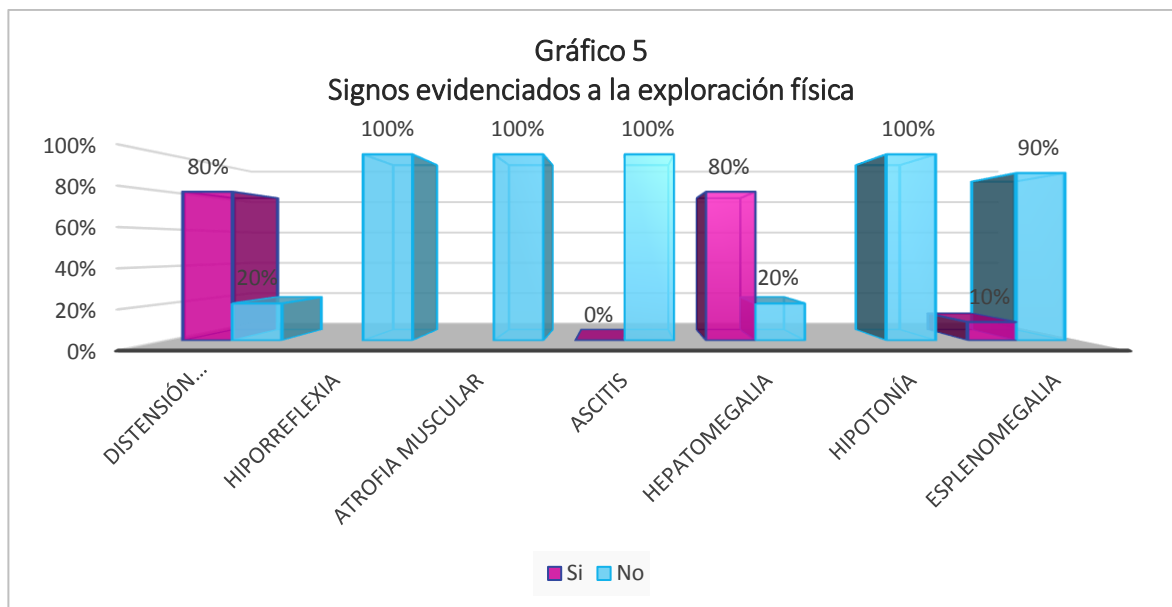


En los 20 pacientes sólo se registraron dos síntomas, la falla de medro en 6 pacientes (30%) y diarrea sólo en 1 (5%). En los restantes no se describieron síntomas asociados.

Tabla 5. Distribución por signos encontrados durante la exploración física de los pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática de 1 a 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 2005 a 2015.

Signo	Si	Porcentaje	No	Porcentaje	Total
Distensión abdominal	16	80%	4	20%	20
Hiporreflexia	0	0%	20	100%	20
Atrofia muscular	0	0%	20	100%	20
Ascitis	0	0%	20	100%	20
Hepatomegalia	16	80%	4	20%	20
Hipotonía	0	0%	20	100%	20
Esplenomegalia	2	10%	18	90%	20

Fuente: Base de Datos del Investigador obtenida a través de la ficha recolectora.



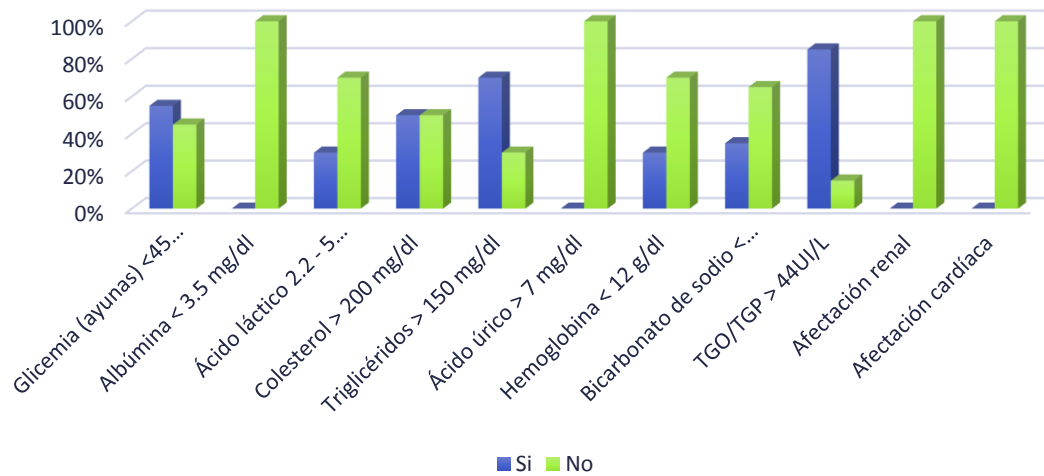
En este gráfico se representan los signos al examen físico durante las consultas, destacan principalmente distensión abdominal presentada por 16 pacientes (80%) y hepatomegalia en también 16 pacientes, mientras que esplenomegalia en 2 (10%).

Tabla 6. Distribución por hallazgos de laboratorio de los pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática de 1 a 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 2005 a 2015.

Prueba	Si	Porcentaje	No	Porcentaje
Glicemia (ayunas) <45 mg/dl	11	55%	9	45%
Albúmina < 3.5 mg/dl	0	0%	20	100%
Ácido láctico 2.2 - 5 mmol/L	6	30%	14	70%
Colesterol > 200 mg/dl	10	50%	10	50%
Triglicéridos > 150 mg/dl	14	70%	6	30%
Ácido úrico > 7 mg/dl	0	0%	20	100%
Hemoglobina < 12 g/dl	6	30%	14	70%
Bicarbonato de sodio < 22 mEq/L	7	35%	13	65%
TGO/TGP > 44 UI/L	17	85%	3	15%
Afectación renal (creatinina > 1.5 mg/dl)	0	0%	20	100%
Afectación cardíaca (Cardiomegalia)	0	0%	20	100%

Fuente: Base de Datos del Investigador obtenida a través de la ficha recolectora.

Gráfico 7
Hallazgos de laboratorio encontrados en los pacientes con sospecha de glucogenosis

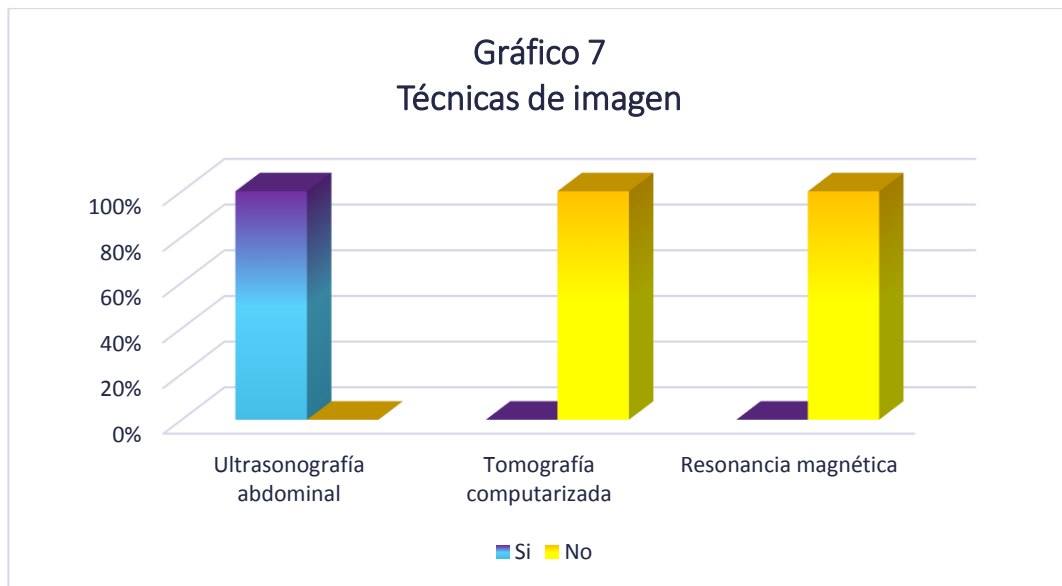


En los estudios de laboratorio, hipoglicemia en ayunas se registró en 11 pacientes (55%) y los otros 8 (40%) tenían valores arriba de 45 mg/dl. Hiperlactatemia en 6 (30%), normal en 11 (55%). Hipercolesterolemia en 10 (50%), 14 pacientes (70%) presentaron hipertrigliceridemia. Alteración de transaminasas en 17 (85%) y en valor normal en 3 (15%). Ninguno de los pacientes presentó alteraciones del valor de albúmina sérica y ácido úrico. De igual manera, en ninguno se registró alteración de pruebas renales ni afectación cardíaca.

Tabla 7. Distribución por estudios de gabinete realizados a los pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática de 1 a 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 2005 a 2015.

Estudio	Si	Porcentaje	No	Porcentaje	Total
Ultrasonografía abdominal	20	100%	0	0%	20
Tomografía computarizada	0	0%	20	100%	20
Resonancia magnética	0	0%	20	100%	20

Fuente: Base de Datos del Investigador obtenida a través de la ficha recolectora.

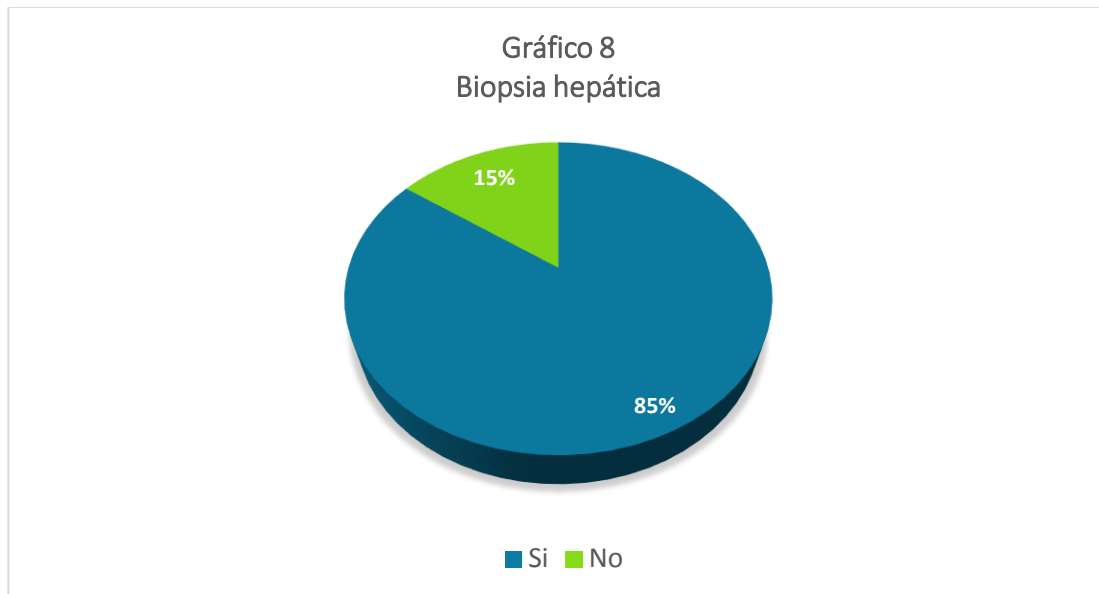


El gráfico 7 muestra que a los 20 pacientes (100 %) se les realizó ultrasonografía abdominal como parte de su estudio, a ninguno se les practicó tomografía computarizada ni resonancia magnética abdominal.

Tabla 8. Distribución por realización de biopsia hepática de los pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática de 1 a 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 2005 a 2015.

Si	Porcentaje	No	Porcentaje
17	85%	3	15%

Fuente: Base de Datos del Investigador obtenida a través de la ficha recolectora.

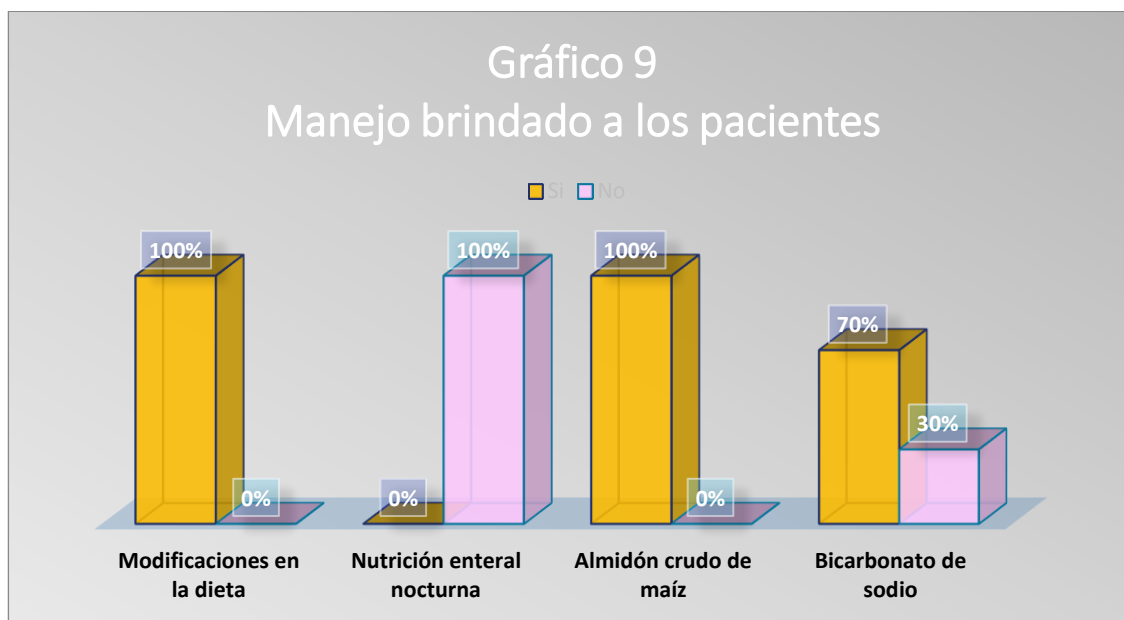


A los 17 (85%) pacientes que se les realizó la biopsia hepática, 12 (60%) tienen como hallazgo aumento de glucógeno, sugiriendo enfermedad de depósito tipo glucogenosis, tres de éstos también asociados a cirrosis hepática. A dos pacientes se les describe únicamente cirrosis hepática, sin asociación a enfermedad de depósito. Un paciente con esteatosis hepática. Los restantes dos pacientes: uno con muestra insuficiente y otro con resultado no concluyente. A 3 (15%) no se les realizó biopsia hepática.

Tabla 9. Manejo brindado a los pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática de 1 a 18 años en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período 2005 a 2015.

Tratamiento brindado	Si	Porcentaje	No	Porcentaje
Modificaciones en la dieta	20	100%	0	0%
Nutrición enteral nocturna	0	0%	20	100%
Almidón crudo de maíz	20	100%	0	0%
Bicarbonato de sodio	14	70%	6	30%

Fuente: Base de Datos del Investigador obtenida a través de la ficha recolectora.



En el tratamiento, a los 20 pacientes (100%) se les ha educado en las modificaciones necesarias en la dieta diaria y se les maneja con almidón crudo de maíz; 14 (70%) reciben bicarbonato de sodio oral. Ningún paciente está siendo tratado con nutrición enteral nocturna.

X. DISCUSIÓN

En el período comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2015 se han diagnosticado un total de 20 pacientes con sospecha de Glucogenosis hepática en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

La edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 5.25 ± 3.51 , mayor en el grupo de los 6 a 10 años con 9 pacientes (45%) y la edad menos frecuente fue de 3 a 5 años con 5 (25%). Como se ha descrito en la literatura, la edad de diagnóstico varía según el tipo de glucogenosis: los tipos I y III suelen presentarse antes de los primeros seis meses de vida, la glucogenosis tipo IV, la más frecuente, lo hace alrededor de los 18 meses. El género masculino fue el más frecuente con 15 menores (75%) de los casos y relación (Masculino/Femenino) de 3:1. El área geográfica de procedencia fue más alta para la zona rural con 14 pacientes (70%) y en la urbana 6 (30%).

De la lista de 7 síntomas investigados. Un paciente presentó historia de diarrea (5%) y 6 pacientes (30%) de los 20 presentaron falla de medro, determinada con la tabla Talla/Edad bajo percentil 5. Uno de éstos seis pacientes tenía estudio de densitometría y dos de ellos tenían edad ósea menor a la cronológica. Como se menciona en la literatura, la mala regulación de la glicemia en el período post-absortivo, que puede o no ser sintomática, conduce a retraso en el crecimiento, que puede mejorar con la edad al regularse la glicemia con el manejo nutricional.

En la distribución por signos al examen físico, se corresponden la distensión abdominal y hepatomegalia, ambos con frecuencia de 16 (80%). Son estos dos signos la principal causa de consulta y de referencia a la sub especialidad de Gastroenterología. El signo menos frecuente fue esplenomegalia encontrada en 2 pacientes (10%).

Los resultados obtenidos cuanto a sintomatología se pueden comparar con un reporte de casos publicado en el Canada Medical Association Journal, donde se describe cómo se realizó el diagnóstico de nuevos casos de glucogenosis tipo III, en el que los

pacientes han presentado fatiga asociada a hipoglicemia recurrente, polifagia, retraso en algunos hitos del desarrollo. Todos los casos tenían hepatomegalia leve a moderada y elevación de transaminasas¹³.

El estudio bioquímico es crucial ante la sospecha de glucogenosis hepática que se acompañará de hiperlipidemia, hipoglicemia en ayunas, acidosis láctica, cetonuria y alteración de pruebas hepáticas. Hipoglicemia se evidenció en 11 pacientes (55%) de los pacientes, una media de 55.45 ± 25.16 mg/dl, en todos ellos fue asintomática. Hipercolesterolemia tenían 10 (50%) y media de 253.7 ± 153.93 mg/dl. La media de triglicéridos fue de 231.15 ± 131.76 . El valor de transaminasas hepáticas con media de 205.6 ± 176.38 UI/L y arriba del valor normal en 17 pacientes (85%). Ningún paciente tuvo alteración de albúmina ni elevación del ácido úrico, alteración de función renal. En el 2013 se publicó un estudio en el Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía en Londres¹¹, donde se midió en 8 pacientes mayores de 14 años con glucogenosis tipo 1, el perfil bioquímico, encontrando que todos tenían lactato entre 2.1 y 10 mmol en reposo, sólo uno de ellos se encontró bicarbonato bajo; en nuestro estudio se encontró que 6 (30%) tenían lactato arriba de 2 mmol/l y 7 (35%) tenían disminución del bicarbonato bajo 22 mEq/L, mientras que en 13 (65%) pacientes en el rango normal. Se evaluó la función cardiopulmonar en el estudio antes mencionado, en el que ninguno demostró datos de cardiomiopatía, demostrado con electrocardiografía, radiografía de tórax y pruebas de esfuerzo. En nuestro estudio todos los pacientes tenían radiografía de tórax con silueta cardíaca de tamaño normal, aunque ninguno tenía electrocardiograma, no se describió sintomatología orientadora a disfunción cardiovascular.

La ultrasonografía fue realizada en los 20 pacientes (100%). El hallazgo más frecuente fue hepatomegalia.

La biopsia hepática continúa siendo el segundo método, después de la determinación enzimática, para apoyar el diagnóstico de glucogenosis. Se realizó a 17 niños (85%), con hallazgos: 12 (60%) tienen como hallazgo aumento de glucógeno, sugiriendo enfermedad de depósito tipo glucogenosis, tres de éstos también asociados a

cirrosis hepática. A dos (10%) pacientes se les describe únicamente cirrosis hepática. Un paciente (5%) con esteatosis hepática. Los restantes dos pacientes: uno con muestra insuficiente y otro con resultado no concluyente. A 3 (15%) no se les realizó biopsia hepática. No se realizó en tres pacientes (15%): dos de ellos por tener familiar con glucogenosis (hermanos) y el tercero por negativa de la madre.

La literatura menciona al menos 3 tipos de tinciones que se deben realizarle al tejido hepático, técnicas de congelamiento, inmunofluorescencia y análisis de actividad enzimática. La última no está disponible, al igual que algunas tinciones, lo que limita el potencial fin de la biopsia de hígado para confirmar glucogenosis.

El tratamiento que se les administró a los 20 (100%) son: modificaciones en la dieta oral, con seguimiento en la consulta de nutrición y gastroenterología, y almidón de maíz, pues es el más seguro, eficaz para mantener liberación prolongada de glucosa, mejor tolerado y disponible en el país. Mientras 14 (70%) recibían suplementos de minerales con bicarbonato de sodio. Se demuestra en un estudio doble ciego a 12 pacientes con glucogenosis Ia y Ib¹², donde se comparó la tendencia de altas y bajas de glicemia con almidón y maicena enriquecida con amilopectina (Glycosade®), con éste último se logró disminución de la caída de glucosa y mantener niveles seguros en aproximadamente 10 horas, con ello previniendo hipoglicemia y elevación de lactato.

XI. CONCLUSIONES

- La prevalencia de Glucogenosis Hepática en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom durante los años enero 2005 a diciembre 2015 es del 0.003%. Ya que, en este periodo, en este centro se atendieron 580,880 pacientes de primera vez en la consulta externa, y de estos, 31 pacientes (11 no incluidos en esta investigación al no cumplir con los criterios de inclusión) con el diagnóstico de Enfermedades de depósito de glucógeno.
- La mayoría de pacientes se diagnostican en el rango de 6 a 10 años de edad.
- El mayor porcentaje de pacientes con sospecha diagnóstica de glucogenosis hepática en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom es del sexo masculino con 75%.
- El 70% de los pacientes viene del área rural y del área urbana el 30%.
- No hay síntoma más frecuente o específico asociado a las alteraciones metabólicas que inicie la sospecha de una enfermedad de depósito del glucógeno.
- El signo clínico predominante que presentaron los pacientes con sospecha de glucogenosis en el período de 2005 a 2015 ha sido distensión abdominal que corresponde a hepatomegalia en el 80% de los casos.
- La ultrasonografía realizada al 100% de los casos, aportó datos importantes sobre la estructura y ecogenicidad hepática pudiendo orientar hacia una enfermedad de depósito de glucógeno.
- En los estudios de laboratorio revisados, las principales alteraciones presentadas por los pacientes son: elevación de transaminasas (80%), Hipertrigliceridemia (70%), hipoglicemia en ayuno (55%) e hipercolesterolemia (50%).
- La biopsia hepática se le realizó al 85% de los casos, y en ellos, jugó un rol clave para establecer el diagnóstico, al poderse describir depósitos anormales de glucógeno en el tejido hepático.
- El 100% de los pacientes se maneja con modificaciones en la dieta oral y el 100% con almidón de maíz crudo.

XII. RECOMENDACIONES

- Brindar charlas de educación continua a los padres sobre los nuevos hábitos alimentarios que se deben adoptar, el concepto de la enfermedad, medición de glicemia capilar y conocer signos y síntomas de alarma.
- Ya que la mayoría de pacientes proviene del área rural, el Ministerio de Salud debe asegurar la vigilancia por parte del pediatra del primer nivel y segundo nivel de atención para el cumplimiento de manejo nutricional y controles de la química sanguínea.
- Charlas de educación continua por los gastroenterólogos del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom dirigidas a residentes de pediatría y demás médicos del staff sobre las enfermedades de depósito de glucógeno, con ello, contribuir a identificar los signos clínicos clave y su referencia oportuna a la especialidad.
- Abastecer la farmacia hospitalaria con los insumos utilizados por los gastroenterólogos para el tratamiento de los menores con glucogenosis hepática, como almidón de maíz, bicarbonato de sodio, carnitina, material y entrenamiento para aquellos que necesiten alimentación enteral nocturna.
- Proveer al laboratorio de anatomopatología con insumos para tinciones histoquímicas, microscopía electrónica y evaluación genética y molecular de los tejidos, para optimizar el diagnóstico, principalmente porque no se cuenta con otro medio para confirmarlo.

- Fortalecer el laboratorio del Hospital Benjamín Bloom con pruebas tales como estudios enzimáticos y genéticos, indispensables para el diagnóstico de enfermedades metabólicas como la glucogenosis, ya que es el único hospital de tercer nivel a nivel nacional y el encargado del estudio, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos menores.
- Se recomienda una mejor descripción en el expediente, del cuadro clínico, hallazgos de laboratorio y del tratamiento a brindarse. Con el fin de facilitarse futuras recopilaciones de datos en próximas investigaciones.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gutiérrez-Macías MA, Escribano-Muñoz JM. Patología del metabolismo de los hidratos de carbono. Glucogenosis. En: Cruz-Hernández, Manuel, editores. Tratado de Pediatría. 9a ed. Barcelona, España: Editorial Panamericana; 2010. p. 841-853.
2. Moreno Villares JM, Manzanares López-Manzanares J, Díaz Fernández MC. Diagnóstico y seguimiento de pacientes con glucogenosis de afectación fundamentalmente hepática. Protocolos de Actuación de la Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo [Internet]. Madrid, España. [Citado 06 de dic de 2015].
Disponible en: <http://ae3com.eu/wordpress/protocolos-de-actuacion/>
3. Cornejo V, Raimann E. Glucogenosis tipo I y III. Rev Chil Nutr [Internet] 2006 [Citado 06 ene 2015] Vol. 33 (2):136-141.
Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182006000200002&script=sci_arttext
4. Kishnani Priya, Chen Yuan-Tong. Enfermedades por depósito de glucógeno. En: Kliegman, Stanton, *et al*, editores. Nelson Tratado de Pediatría. Vol. 2. 19ª ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier; 2013. p. 516-526.
5. Ovshinsky, Nadia; Moreira, Roger, *et al*. They Liver biopsy in modern clinical practice: A pediatric point-of-view. Adv Anat Pathol. 2012; Vol. 19 (4).
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404724/>

6. Moreno E, Gallardo Fernández MA, López de la Torre M. Errores innatos del metabolismo de los carbohidratos. En: Moreno E, Gallardo Fernández MA, López de la Torre Casares M. Diagnóstico y tratamiento en enfermedades metabólicas. 1ª ed. Madrid, España: Editorial Díaz de Santos; 1997. p. 309-315.

7. Fernández Salido J, Morales Vila A, Sueiro Justel J, et al, editores. La Glucogenosis en España: Últimos avances y guías actualizadas [Internet]. España. 2011. [Citado 19 ene 2016].
Disponible en:
http://www.fundaciononce.es/sites/default/files/docs/GLUCOGENOSIS%2520EN%2520ESPA%C3%91A%25202011_1.pdf#page=62

8. Rojas Montenegro C, Guerrero Lozano R. Glucogenosis. En: Rojas Montenegro C, Guerrero Lozano R. Nutrición clínica y gastroenterología pediátrica. 1ª ed. Colombia: Editorial Panamericana; 1999. p. 186.

9. Lagrutta, Francisco; Dutari, José; Heart, Alberto. Manejo nutricional de la glucogenosis. Experiencia en el Hospital del Niño. Revista Pediátrica de Panamá. 2009; Vol. 38 (1): 6-14.

10. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F. Errores innatos del metabolismo de los carbohidratos. En: Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde F, et al. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 2ª ed. Madrid, España: Drug Farma; 2007. p. 39-56.

11. Mundy HR, Georgiandou P, Davies LC, Cousins A, Leonard J, Lee P. Exercise capacity and biochemical profile during exercise in patients with glycogen storage disease type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2675-2680.
Disponibile en: <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2004-0890>

12. Smit GP, Ververs MT, Belderok V, Van Rijn M, Berger R, Fernandes J. Complex carbohydrates in the dietary management of patients with glycogenosis caused by glucose-6-phosphatase deficiency. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1272-1276. Disponibile en: <http://ajcn.nutrition.org/content/88/5/1272.full>

13. Zikmakas PJ, Rodd CJ. Glycogen storage disease type III in Inuit children. *CMAJ* February 1, 2005; vol. 172 no. 3 doi: 10.150.
Disponibile en: <http://www.cmaj.ca/content/172/3/355.full>

XIV. ANEXO

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

“PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGICO DE PACIENTES CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE GLUCOGENOSIS HEPÁTICA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM DE 1 A 18 AÑOS EN EL PERÍODO 2005 A 2015.”

Número correlativo: _____

1. Edad al momento de diagnóstico:

1 – 2 años		6 – 10 años	
2 – 5 años		11 – 18 años	

2. Sexo:

Femenino		Masculino	
----------	--	-----------	--

3. Localidad:

Urbano		Rural	
--------	--	-------	--

4. Sintomatología descrita:

Síntoma	Sí	No	Síntoma	Sí	No
Fiebre			Taquipnea		
Diarrea			Convulsiones		
Debilidad muscular			Falla de medro		
Ictericia					

5. Signos a la exploración física:

Signo	Sí	No	Signo	Sí	No
Distensión abdominal			Hepatomegalia		
Hiporreflexia			Hipotonía		
Atrofia muscular			Esplenomegalia		
Ascitis					

6. Hallazgos de laboratorio:

Prueba	Si	No
Glicemia (ayunas) < 45 mg/dl		
Albúmina < 3.5 mg/dl		
Ácido Láctico 2.5-5 mmol/L		
Colesterol > 200 mg/dl		
Triglicéridos > 150 mg/dl		
Ácido úrico > 7.0 mg/dl		
Hemoglobina < 12 g/dl		
Bicarbonato de sodio < 22 mEq/l		
TGO TGP > 42 UI/L		
Afectación renal (Creat >1.5mg/dl)		
Afectación cardiaca (Cardiomegalia)		

7. Técnicas de imagen:

Estudio	Sí	No	Hallazgo:
Ultrasonografía abdominal			
Tomografía computarizada			
Resonancia magnética			

8. Se realizó biopsia hepática

Sí _____ No _____

Hallazgo:

9. Tratamiento brindado:

	Sí	No
Modificaciones en la dieta		
Nutrición enteral nocturna		
Almidón crudo de maíz		
Bicarbonato de sodio		