

Manejo de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos

Mónica Ruiz Pons¹, Lilian Gómez López², Félix SánchezValverde Visus³, Jaime Dalmau Serra⁴, Mercedes Martínez Pardo⁵

¹Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife. ²Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

³Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁴Hospital Infantil La Fe. Valencia. ⁵Hospital Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

La glucosa es el único monosacárido que puede emplearse para la obtención de ATP en el metabolismo celular del ser humano, de manera que todos los tejidos corporales utilizan glucosa para la producción de energía a través de la glicólisis y ciclo de Krebs. Raras veces la glucosa pura es la fuente de carbohidratos de la dieta habitual. Son la fructosa, la galactosa, la lactosa, la sacarosa y el almidón, los cuales se tienen que incorporar a la vía glicolítica en el hígado para poder ser metabolizados. Si el defecto genético afecta a uno de estos procesos de conversión, se acumulan productos intermediarios, algunos de los cuales pueden ser tóxicos para el organismo. Además, la incapacidad de convertir otras fuentes de hidratos de carbono en glucosa implica la pérdida de una posible fuente de energía para el cuerpo, hecho relevante y grave cuando es el hidrato de carbono endógeno (glucógeno) el que no puede liberar glucosa.

GLUCOGENOSIS (GSD)

Las células animales almacenan glucosa en su citosol en forma de glucógeno, macromolécula formada por 20.000 a 30.000 unidades de glucosa, fácilmente movilizables. Se encuentra en todos los tejidos, aunque en el músculo y el hígado son donde se almacena la mayoría del glucógeno del organismo. El músculo esquelético contiene cerca de los 2/3 del glucógeno total y lo utiliza, como en otros tejidos, como combustible glucolítico para la propia célula. En el hígado, en cambio, la glucosa producida en la glucogenolisis y liberada al líquido extracelular ayuda a mantener la glucemia, principalmente durante

el ayuno temprano para ser utilizada por todos los tejidos.

Las glucogenosis (GSD) son un grupo de enfermedades hereditarias que están causadas por deficiencias genéticas que afectan a la degradación del glucógeno, la glucolisis, e incluso a su síntesis. Las manifestaciones clínicas derivan de la dificultad de los tejidos de movilizar y utilizar los depósitos de glucógeno. Podemos distinguir tres grupos principales: las glucogenosis hepáticas (hepatomegalia, alteración en la regulación de la glucemia en el período postabsorptivo, hipoprecimiento); glucogenosis musculares (debilidad muscular, fatigabilidad precoz al ejercicio, dolor muscular, contracturas); y glucogenosis generalizada (con manifestaciones hepáticas, musculares y cardíacas).

Las glucogenosis susceptibles de tratamiento dietético se caracterizan por un aumento del glucógeno intracelular (en hepatocitos y fibra muscular fundamentalmente) debido a deficiencias enzimáticas en su degradación a lo largo de la vía glucogenolítica o glicolítica, que van a impedir la liberación de glucosa a sangre. Son la GSD tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa), la GSD tipo III (deficiencia de la amilo-1-6-glicosidasa o enzima ramificante), la GSD tipo VI (deficiencia de fosforilasa hepática), y la GSD tipo IX (deficiencia de fosforilasa quinasa).

El tratamiento fundamental en este grupo de enfermedades es mantener unos niveles óptimos de glucemia simulando las demandas endógenas de producción de glucosa, que en personas sanas son el resultado de la glucogenolisis y la gluconeogénesis, tan ajustadas como podamos durante el día y la noche. La

TABLA I. Recomendaciones para el tratamiento dietético de la glucogenosis tipo I.

Edad	Día	Noche	Requerimientos de glucosa
0-12 meses	Pecho/fórmula (sin lactosa + maltodextrinas) a intervalos de 2-3 horas	NEDC si es posible durante 12 horas (50-35% energía); o tomas frecuentes	7-9 mg/kg/min
1-3 años	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC)	NEDC durante 12 horas (35% energía); o AC (intervalos 4 h; 1,0-1,5 g/kg)	6-8 mg/kg/min
3-6 años	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC) AC (intervalos 4-6 horas; 1,0-1,5 g/kg)	NEDC durante 10 horas (35% energía); o AC (intervalos 4-6 h; 1,0-2,0 g/kg)	6-7 mg/kg/min
6-12 años	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC) AC (intervalos 6 horas; 1,0-1,5 g/kg)	NEDC durante 10 horas (30% energía); o AC (intervalos 6 h; 1,0-2,0 g/kg)	5-6 mg/kg/min
Adolescentes	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC) AC (intervalos 6 horas; 1,0-1,5 g/kg)	NEDC durante 10 horas (30% energía); o AC (intervalos 6 h; 1,0-2,0 g/kg)	5 mg/kg/min
Adultos	3 comidas con APC y 2 snack (preferiblemente APC) AC (intervalos 6 horas; 1,0-1,5 g/kg)	NEDC durante 8-10 horas (25-30% energía); o AC (intervalos 6-8 h; 2,0 g/kg)	3-4 mg/kg/min

NEDC: Nutrición enteral a débito continuo; APC: almidón precocinado; AC: almidón crudo (maicena)

meta principal es prevenir la hipoglucemia, responsable de las manifestaciones clínicas y bioquímicas en estos trastornos y de sus complicaciones. Para ello es necesario disponer de una fuente exógena constante de glucosa diurna y nocturna. La cantidad de glucosa a administrar está basada en la tasa de producción endógena de glucosa teórica (Tabla I), que define la cantidad mínima apropiada para evitar que se activen los mecanismos contra reguladores de la hipoglucemia. Los requerimientos de glucosa disminuyen con la edad y también son menores durante la noche.

Los lactantes pueden ser amamantados o utilizar una fórmula exenta de lactosa y sacarosa cada 2-3 horas durante el día y la noche, o bien alimentación nasogástrica nocturna a débito continuo (NEDC). A partir de los 4 meses se iniciará la alimentación complementaria con los almidones precocinados (arroz y maíz).

La diversificación de la dieta seguirá la misma secuencia cronológica, en general, que un lactante normal.

La dieta debe tener una distribución energética de un 60-70% de carbohidratos, un 10-15% de proteínas y el resto, un 20-30% de grasas. Se recomienda el uso de comidas ricas en carbohidratos complejos de absorción lenta o semilenta como el arroz, la avena, las pastas, legumbres, etc., y limitar, de manera moderada, los alimentos ricos en sacarosa, fructosa y lactosa. Puesto que la dieta limita las fuentes de calcio, ácido ascórbico y otros micronutrientes es necesario emplear suplementos de vitaminas y minerales para alcanzar un adecuado crecimiento y desarrollo.

El almidón crudo (Maicena®) se introducirá con seguridad a partir de los 2 años aunque su uso se puede ensayar a partir de los 6 meses en pequeñas cantidades a partir de una dosis de 0,25g/kg e ir incre-

TABLA II. Objetivos bioquímicos en la glucogenosis tipo I.

Objetivo	Parámetros
1	Glucosa plasmática preprandial > 70 mg/dl (>3,9 mmol/L)
2	Cociente lactato/creatinina en orina < 0,06 mmol/mmol (0,6 mmol/L) Acido láctico en sangre 2-5 mmol/L
3	Concentraciones séricas de ácido úrico en el rango normal alto según la edad y el laboratorio (< 7 mg/dl)
4	Excesos de bases en sangre venosa >- 5 mmol/L y bicarbonato en sangre venosa > 20 mmol/L
5	Concentraciones séricas de triglicéridos < 545 mg/dl (6,0 mmol/L)
6	Concentraciones de alfa-1-antitripsina fecal normales en la GSD Ib
7	Índice de masa corporal entre 0,0 y + 2,0 DS

manteniendo de manera lenta controlando los efectos secundarios (distensión abdominal, flatulencia y deposiciones sueltas), que suelen ser transitorios. Tiene la ventaja de que las cadenas de glucosa ramificada se hidrolizan y liberan lentamente, de manera que permiten mantener cifras de normoglucemia durante 4 a 6 horas, lo cual resulta más efectivo que una toma equivalente de glucosa cada 3 horas. La dosis oscila entre 1,5 a 2,5 g/kg de maicena, cada 4-6 horas durante o después de las comidas.

Pese a un tratamiento dietético intenso, con el tiempo estos pacientes desarrollan complicaciones de diferentes órganos como adenomas hepáticos y potencialmente carcinomas hepáticos, enfermedad renal tubular y glomerular, osteopenia, anemia, ovarios poliústicos.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Se deben monitorizar los niveles de glucemia para ajustar los requerimientos de glucosa de cada paciente. Es importante evitar tanto el exceso de aporte de glucosa pues puede causar fluctuaciones de la glucosa plasmática y hacer al paciente más vulnerable a la hipoglucemia y tendencia a la obesidad; y una administración insuficiente puede dar lugar a hiperlactacidemia intensa y retraso del crecimiento. Un aumento en la concentración de lactato de hasta 5-6 mmol/L está permitida (Tabla II) ya que éste se utiliza como sustrato alternativo, especialmente por el cerebro, cuando las concentraciones de glucosa son bajas.

2. Si el aporte de carbohidratos de la fórmula infantil no consigue mantener unos niveles adecuados de glucemia se puede enriquecer ésta con polímeros de glucosa (Maxijul®, Fantomalt®, Polycose®, Resource Dextrine Maltose®) según los requerimientos del paciente.
3. Aunque los requerimientos de glucosa sean ligeramente menores durante la noche, es fundamental mantener la administración continua de glucosa. Muchos de estos pacientes se benefician de una gastrostomía salvo en la GSD Ib, debido a las complicaciones de cicatrización e infecciones frecuentes que presentan estos pacientes.
4. La alimentación nocturna a débito continuo se debe iniciar una hora después de la última toma. A partir del año de edad se puede cambiar a una solución de polímeros de glucosa.
5. Cantidades relativamente pequeñas de alimentos ricos en almidón cubren los requerimientos de glucosa por lo que no es necesario utilizar un sistema de intercambio de raciones de hidratos de carbono.
6. La administración de almidón crudo mejora el control metabólico y permite una mayor flexibilidad en la dieta, sin que sea necesario un control estricto de las comidas y tentempiés. No se debe mezclar con bebidas que contengan azúcar ni glucosa pues incrementa la respuesta insulínica, desapareciendo los beneficios de estabilizar la glucemia plasmática.
7. Un adecuado tratamiento dietético no consigue prevenir el desarrollo de complicaciones a largo plazo de estos pacientes, pero si disminuye la morbimortalidad de manera importante y mejora la calidad de vida.

EIM DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

La galactosa es un monosacárido presente en la alimentación humana, sobre todo en la leche (como lactosa), que se metaboliza rápidamente a glucosa-1-fosfato en el hígado.

Las deficiencias enzimáticas más frecuentes son las de GALK (galactoquinasa) y de GALT (galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa). La primera tiene como única manifestación la aparición de cataratas bilaterales, y la segunda produce la galactosemia clásica, cuya patogenia no es bien conocida pero en la que los aumentos de galactitol y de galactosa-1-fosfato son probablemente los responsables de las cataratas y daño hepatorenal.

La galactosemia clásica constituye una enfermedad grave cuyos síntomas aparecen en las primeras semanas de vida tras la ingestión de lactosa con vómitos, diarreas, desmedro, letargia, ictericia progresiva, comprobándose analíticamente disfunción hepática (hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, alteraciones de la coagulación) y renal (tubulopatía proximal: acidosis hiperclorémica, glucosuria, albuminuria y aminoaciduria), así como galactosuria (presencia de cuerpos reductores en orina: Clinitest®+). El diagnóstico definitivo se realiza con la determinación del déficit enzimático en hematies.

El tratamiento más importante en el manejo inicial de estos pacientes es la supresión inmediata de todas las fuentes de galactosa de la dieta ya que salva la vida del paciente. La supresión total de la galactosa de la dieta debe ser para toda la vida y sin relajación: la leche de mamíferos y derivados lácteos son la principal fuente de galactosa pero también tenemos que considerar la presente en medicaciones, productos manufacturados y una gran variedad de productos comerciales.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. Si se sospecha una alteración del metabolismo de la galactosa, lo primero es suspender inmediatamente la alimentación con leche y después investigar el diagnóstico.
2. Hay que asegurarse que el paciente no ha sido transfundido, pues la determinación de la acti-

vidad enzimática no sería fiable hasta pasados 3 a 4 meses.

3. La determinación de azúcares reductores en orina (Clinitest®) debe realizarse tras la toma de leche y si el paciente no ha vomitado para evitar falsos (-).

En el recién nacido el tratamiento correcto es con una fórmula exenta por completo de lactosa, siendo la ideal una de soja. Las fórmulas con hidrolizados de proteínas vacunas pueden seguir conteniendo lactosa en las fracciones de caseína y seroalbúmina. Con la introducción de la alimentación complementaria empiezan los problemas para conseguir una dieta libre de galactosa, debido a las dificultades existentes para conocer el contenido real de galactosa libre o ligada de los alimentos, y al desconocimiento que se posee acerca de la capacidad de utilización por parte del organismo de la galactosa ligada en enlaces α o β . Galactosa ligada mediante enlaces α , está presente en vísceras animales (cerebro, riñón, hígado, páncreas o bazo), en algunos cereales y leguminosas, y en algunas moléculas complejas como los galactopinitoles, presentes en las legumbres secas. Ligada mediante enlaces β , se encuentra en muchas frutas y legumbres.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. No existe una dieta completamente libre de galactosa.
2. Existe una síntesis endógena constante de galactosa en el ser humano, dependiente de la edad.
3. La eliminación de la leche y productos lácteos es el tratamiento fundamental. Constituye una dieta potencialmente deficiente en calcio, por lo que será necesario usar suplementos de calcio, sobre todo a partir de los 3 años (Carbonato o Pícolato cálcico).
4. Los alimentos no lácteos son una fuente insignificante de galactosa comparados con la producción endógena de galactosa, por lo que en este momento no existe evidencia científica que apoye su total exclusión.
5. Pese a una dieta estricta, a la larga, estos pacientes presentan complicaciones como retraso psicomotor ligero, alteraciones en el habla, osteoporosis e hipogonadismo hipergonadotropo.

EIM DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

Se conocen dos defectos genéticos del metabolismo de la fructosa: la fructosuria esencial o benigna por déficit de fructoquinasa y la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) por déficit de aldolasa B. En el primer caso es un trastorno asintomático y benigno que no requiere ningún tratamiento, mientras que en la intolerancia hereditaria a la fructosa aparecen síntomas de daño hepático y renal muy similares a la galactosemia clásica cuando se incorpora a la dieta fructosa y/o sacarosa. Según la cantidad de fructosa y/o sacarosa ingerida la presentación puede ser aguda, con vómitos, shock, hemorragias, ascitis, y fallo hepático, o bien una evolución más subaguda con vómitos intermitentes, diarrea crónica, y fallo de medro. Desde el punto de vista analítico los pacientes presentan: hipoglucemia, hipertransaminasemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, hipermagnesemia y alteraciones de las pruebas de coagulación vitamina K dependientes. También un cuadro analítico compatible con una tubulopatía tipo Fanconi. El diagnóstico definitivo se realiza en la actualidad con el estudio en sangre de las mutaciones más frecuentes: A149P, A179, A4EA, N334K.

El tratamiento de la IHF es la exclusión de la dieta de todas las fuentes de fructosa, lo que implica evitar todos los alimentos que contengan fructosa, sacarosa y sorbitol durante toda la vida, pues incluso pequeñas cantidades de fructosa pueden dar lugar a dolor abdominal y vómitos, e incluso retraso del crecimiento. La fructosa se encuentra en estado natural en la miel (20-40%), frutas, zumos de frutas (20-40%), verduras (1-2%), y otros alimentos vegetales. Los jarabes de maíz ricos en fructosa se utilizan cada vez más por la industria alimentaria como agentes edulcorantes. Muchos productos para diabéticos se endulzan con fructosa o sorbitol.

La sacarosa se encuentra en la dieta como azúcar (azúcar blanco, azúcar moreno, azúcar de caña, de remolacha, azúcar glasé), jarabes (incluyendo los que se utilizan en medicinas), caramelos, postres, refrescos, y como ingrediente natural en la fruta (1-12%), zumos de frutas, y en muchas verduras y plantas (1-6%), e incluso algunas pastas de dientes contienen sacarosa.

El sorbitol constituye otra fuente de fructosa, y se encuentra en la fruta, verdura, y como agente edulcorante en alimentos dietéticos.

MENSAJES PARA RECORDAR

1. La clave para el diagnóstico de la IHF es una historia clínica y dietética detallada. Los síntomas sólo aparecen tras la ingestión de fructosa/sacarosa y dependen de la cantidad ingerida.
2. Hay muchas fuentes ocultas de sacarosa que tenemos que considerar cuando el lactante inicia la alimentación complementaria como por ej. la mayoría de los cereales infantiles e incluso las fórmulas infantiles de hidrolizados de proteínas y fórmulas de soja.
3. Existen muy pocos alimentos manufacturados que se pueden incluir en la dieta de estos pacientes ya que el azúcar es un ingrediente importante de muchos productos.
4. Tanto la sacarosa como la fructosa y el sorbitol se usan frecuentemente como excipientes y en el recubrimiento de tabletas, así como componentes de los jarabes y suspensiones para conseguir formas agradables al paladar de los lactantes y niños. En España, los excipientes de declaración obligatoria incluyen la fructosa, la sacarosa (cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 5 g), y el sorbitol (cuando la cantidad en la dosis máxima diaria exceda de 2 g).
5. Las fuentes de carbohidratos alternativos en la dieta de estos pacientes son la glucosa, la lactosa de la leche y derivados lácteos, y almidones permitidos. La glucosa se puede utilizar como un edulcorante alternativo al azúcar y puede constituir también una fuente de energía útil.
6. Es necesario suplementar con un complejo vitamínico que contenga vitamina C, pues todas las fuentes de esta vitamina están excluidas. También es recomendable que incluya ácido fólico pues parece que aumenta la actividad de los enzimas glicolíticos, incluyendo la fructosa 1-fosfato aldolasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J, Gómez L. Tratamiento nutricional de los errores innatos del meta-



- bolismo. Errores innatos del metabolismo de los carbohidratos. 2ª Ed. Madrid: Drug Farma; 2007. p. 39-86.
2. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GA. Glycogen storage disease: recommendations for treatment. *Eur J Pediatr* 2002; 161: S112-S119.
 3. Shaw V, Lawson M. Disorders of carbohydrate metabolism. En: Shaw V, Lawson M (eds.). *Clinical Paediatric Dietetics*. 3ª ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2007. p. 390-420.
 4. Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas. Errores congénitos del metabolismo intermedio. 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2004. 161-194.