



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina
Trabajo de Fin de Grado
Grado en Nutrición Humana y Dietética
2019/2020

Enfermedades del almacenamiento del glucógeno: enfermedad de Von Gierke

Autora:

Paula Hernández Calderón

Tutora:

María del Rosario Iglesias Álvarez

Valladolid, 6 de julio de 2020

ÍNDICE

Índice	1
Índice de figuras	2
Índice de tablas	2
Resumen	3
Abreviaturas.....	4
1. Justificación.....	5
2. Objetivos	5
3. Metodología	6
4. Desarrollo.....	7
4.1. El Glucógeno.....	7
4.1.1. Composición y estructura	7
4.1.2. Metabolismo del glucógeno	9
4.1.3. Regulación del metabolismo del glucógeno.....	12
4.2. Enfermedades relacionadas con el almacenamiento y la movilización del glucógeno: glucogenosis hepáticas, musculares y mixtas.	16
4.3. Glucogenosis tipo 1 (GSD-I) o enfermedad de Von Gierke.	18
4.3.1. Historia	19
4.3.2. Subtipos de GSD-I y mutaciones en los genes	19
4.3.3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas	20
4.3.4. Diagnóstico.....	25
4.3.5. Manejo y tratamiento de la enfermedad	27
5. Conclusiones	38
6. Bibliografía	39
7. Anexos	39
I) Factor de impacto de las revistas utilizadas.	44

II) Esquema ilustrativo de los enzimas afectados en los distintos tipos de glucogenosis.....	46
III) Clasificación de las glucogenosis en función del órgano que se encuentre principalmente afectado	47
IV) Diagnóstico diferencial para GSD-I.	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del glucógeno.....	8
Figura 2. Proceso de degradación del glucógeno	10
Figura 3. Proceso de síntesis de glucógeno	12
Figura 4. Regulación hormonal del metabolismo del glucógeno durante el ayuno o el ejercicio.	14
Figura 5. La degradación del glucógeno citosólico se activa por Ca^{2+}	15
Figura 6. Regulación hormonal del metabolismo del glucógeno en situación posprandial o durante el descanso	16
Figura 7. Esquema de las principales rutas anabólicas y catabólicas de G6P en los órganos gluconeogénicos, hígado, riñón e intestino	18
Figura 8. Diferencias en el Complejo G6P/G6PT en las GSD-Ia y GSD-Ib.....	20
Figura 9. La G6P como intermediario metabólico central de varias vías metabólicas	21
Figura 10. Proceso de diagnóstico para GSD-I..	26

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla comparativa de la cantidad de almidón de maíz crudo (g/kg/toma).....	30
Tabla 2. Tabla comparativa de la tasa de infusión de glucosa (mg/kg/minuto) para la nutrición enteral nocturna.	31
Tabla 3. Alimentos permitidos, limitados y desaconsejados para pacientes con GSD-I. .	33

RESUMEN

Las glucogenosis son un conjunto heterogéneo de enfermedades metabólicas hereditarias producidas por alteraciones en los genes que codifican para los enzimas que intervienen en la síntesis o degradación del glucógeno. En concreto, la glucogenosis de tipo I (GSD-I), está producida por alteraciones en los genes G6PC o SLC37A4 que dan lugar a deficiencias del enzima G6Pasa (GSD-Ia) o del sistema de transporte G6PT (GSD-Ib), respectivamente. El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica que permita obtener una visión global con información actualizada sobre las glucogenosis y realizar un estudio más amplio sobre la glucogenosis GSD-I o enfermedad de Von Gierke.

La GSD-I afecta principalmente al hígado, aunque también pueden producirse alteraciones en otros órganos como el riñón o el sistema inmune (GSD-Ib). A largo plazo, estas alteraciones pueden dar lugar a complicaciones graves, por lo que un diagnóstico precoz es el punto más importante para un tratamiento adecuado. El tratamiento es fundamentalmente dietético y tiene como objetivo principal prevenir las hipoglucemias y mantener un control metabólico óptimo. Para ello, es necesario evitar periodos de ayuno mediante la pequeña ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono complejos, la utilización de almidón de maíz crudo y/o el soporte nocturno con dextrosa mediante perfusión continua. También pueden emplearse fármacos para tratar las patologías asociadas a GSD-I. El asesoramiento por un dietista-nutricionista dentro del equipo multidisciplinar es fundamental para el adecuado manejo dietético-nutricional de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

“glucogenosis”, “enfermedades por almacenamiento del glucógeno”, “enfermedad de von Gierke”, “tratamiento GSD-I”, “diagnóstico GSD-I”, “fisiopatología GSD-I”, “dieta GSD-I”

ABREVIATURAS

AECOM: Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo

AEEG: Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis

AEP: Asociación Española de Pediatría

AG: ácidos grasos

AH: adenomas hepáticos

AMPc: AMP cíclico

CHC: carcinoma hepatocelular

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras

G1P: glucosa-1-fosfato

G6P: glucosa-6-fosfato

G6Pasa: glucosa-6-fosfatasa

G6PT: proteínas transportadoras de la glucosa-6-fosfato

GAA: α -glucosidasa ácida

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

GP: glucógeno fosforilasa

GPa: glucógeno fosforilasa a

GPb: glucógeno fosforilasa b

GS: glucógeno sintasa

GSa: glucógeno sintasa a

GSb: glucógeno sintasa b

GSD: enfermedad de almacenamiento del glucógeno (de sus siglas en inglés “glycogen storage disease”)

GSD-I: glucogenosis tipo I

GSK3: glucógeno sintasa quinasa 3

HCO: hidratos de carbono

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

MCT: triglicéridos de cadena media

NGS: secuenciación de nueva generación

PEG: gastrostomía endoscópica percutánea

PhK: fosforilasa quinasa

Pi: ortofosfato

rAAV: adenovirus recombinantes

RDA: ingesta dietética recomendada

RPP: ruta de las pentosas fosfato

RR: rango de referencia

TH: trasplante hepático

UDP-glucosa: uridina difosfato-glucosa

1. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno (GSD), también llamadas glucogenosis, son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias que se encuentran dentro de las denominadas enfermedades raras. La incidencia del conjunto de las glucogenosis en Europa, Canadá y Estados Unidos se estima entre 1/20.000 y 1/40.000 habitantes. Según la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG), la incidencia de las glucogenosis en Europa se estima en 1/20.000-25.000 recién nacidos vivos. Las glucogenosis más frecuentes son las de tipo I, III, IX, II, V, VII con una incidencia de 1/100.000 habitantes (1–3) cada una. Esta incidencia podría estar subestimada ya que algunas personas pueden tener una forma muy leve que nunca llegue a ser diagnosticada, los síntomas pueden confundirse con otras enfermedades más frecuentes u otras formas pueden provocar la muerte súbita fetal o neonatal y no diagnosticarse. Para poder realizar un buen diagnóstico es necesario tener la enfermedad presente.

Es importante destacar que el tratamiento adecuado de las glucogenosis requiere un diagnóstico precoz. Varias de las glucogenosis (tipo I, III, VI, IX, O y V) requieren un tratamiento nutricional dirigido a mejorar el control metabólico y la sintomatología de los pacientes. El fin último del tratamiento es mejorar notablemente la calidad y la esperanza de vida de los pacientes con GSD. Actualmente, también se está investigando sobre nuevos tratamientos que permitan corregir las alteraciones genéticas que dan lugar a estas enfermedades, como la terapia génica.

Por todo ello, consideramos conveniente realizar una recopilación del conocimiento actual que reúna los aspectos más importantes de este grupo de enfermedades, tratando con mayor profundidad la glucogenosis hepática de tipo I (GSD-I) o enfermedad de Von Gierke, debido al importante papel de la dieta en el tratamiento de los pacientes afectados, poniendo de relieve la importancia de los profesionales en Nutrición Humana y Dietética como parte de los equipos multidisciplinares que se requieren para tratar estas enfermedades.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este TFG es realizar una revisión bibliográfica que permita obtener una visión global con información actualizada sobre las glucogenosis y realizar un estudio más amplio sobre la glucogenosis GSD-I o enfermedad de Von Gierke.

Objetivos específicos

- Describir las principales características y rutas metabólicas del glucógeno.
- Conocer las principales deficiencias enzimáticas y las alteraciones metabólicas asociadas a los distintos tipos de glucogenosis.
- Profundizar en las características bioquímicas y fisiológicas de la glucogenosis hepática GSD-I o enfermedad de Von Gierke.
- Analizar los principales criterios de diagnóstico para GSD-I.
- Indicar los tratamientos nutricionales y farmacológicos que se están aplicando a los pacientes con glucogenosis de tipo I (Enfermedad de Von Gierke).
- Revisar la información sobre algunos ensayos clínicos del tratamiento nutricional de la hipoglucemia nocturna.
- Proporcionar información sobre los nuevos tratamientos que se encuentran en investigación como la terapia génica.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos consultando la base de datos de **PubMed**. La búsqueda se realizó inicialmente con la opción de búsqueda avanzada y utilizando como estrategia de búsqueda: (**von gierke disease**[MeSH Terms]) OR (**GSD-I treatment**[MeSH Terms]) OR (**GSD-I diagnosis**[MeSH Terms]) AND (**glycogen storage disease**[MeSH Major Topic]). Al comienzo se obtuvieron 1191 referencias. Tras la aplicación de los criterios de inclusión (se restringió a los últimos 10 años y para estudios en humanos) se obtuvieron 195 referencias. De los artículos obtenidos, se seleccionaron aquellos que estaban relacionados directamente con los objetivos planteados en este trabajo y que correspondían a revisiones y artículos de investigación publicados en revistas científicas de prestigio indexadas en el Journal Citation Reports (anexo I - Factor de impacto de las revistas utilizadas.). Para seleccionar los artículos más interesantes, en primer lugar, se realizó la lectura del abstract de cada artículo y, posteriormente, en los casos necesarios, de los artículos completos. Se han priorizado los artículos publicados en los últimos 5 años para obtener la evidencia más reciente y la información más actualizada posible, aunque cuando se ha encontrado escasa información se ha recurrido al rango de los últimos 10 años. Finalmente, fueron incluidos 25 artículos para desarrollar los contenidos sobre las glucogenosis y la enfermedad de Von Gierke.

Más adelante también se consultaron algunas citas correspondientes a autores que aparecían en las revisiones y que aportaban información relevante. Asimismo, se incluyeron 3 artículos pertenecientes a dos bases de datos (GeneReviews® y StatPearl); ambas pueden encontrarse en PubMed. Por último, también se consultaron libros e información útil recogida de asociaciones y organizaciones profesionales dedicadas al tratamiento y difusión de los avances científicos en relación con las enfermedades innatas del metabolismo.

Para la parte de la introducción sobre la estructura y el metabolismo del glucógeno, se realizó una búsqueda utilizando las bases de datos de PubMed y Google Scholar, incluyendo las siguientes palabras clave: “glycogen storage diseases”, “glycogenesis”, “glycogen metabolism” y se consultaron 2 libros de referencia.

Finalmente, para la realización total del trabajo se utilizaron 31 artículos, 3 libros y se consultaron las siguientes asociaciones profesionales: la Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) y la asociación Española de Pediatría (AEP).

4. DESARROLLO

4.1. EL GLUCÓGENO

4.1.1. COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA

La glucosa es el sustrato energético más importante para el ser humano, sin embargo, no puede almacenarse en forma libre dado que en altas concentraciones puede alterar el equilibrio osmótico de la célula con el riesgo de provocar un daño o muerte celular. Para evitarlo, la glucosa se almacena en forma de glucógeno, un homopolímero grande y ramificado que no es osmóticamente activo y que permite movilizar la glucosa de forma rápida cuando el consumo de energía es necesario. El glucógeno es el polímero más común en el cuerpo humano, encontrándose principalmente en el hígado y en el músculo (10% frente a 2% en peso, respectivamente). Sin embargo, la concentración total es mayor en el músculo esquelético ya que éste tiene una masa mucho mayor (4).

El glucógeno se almacena en forma de grandes gránulos citosólicos en las células hepáticas y musculares. La partícula elemental del glucógeno se denomina partícula β y consiste en unos 55.000 residuos de glucosa con unos 200 extremos no reductores. Las

partículas β se asocian entre sí formando rosetas α , cada roseta contiene entre 20 y 40 partículas β . Los gránulos del glucógeno son agregados complejos de glucógeno y proteínas; el componente proteico está constituido por los enzimas que sintetizan y degradan el glucógeno, así como por las proteínas que regulan la actividad de estos enzimas (5). Los gránulos de glucógeno se organizan en forma de capas concéntricas de cadenas de glucosa a las que se denominan niveles. Se ha establecido un tamaño máximo teórico para un gránulo β independiente en 42 nm, lo que equivaldría a 12 niveles. Sin embargo, el diámetro del gránulo de glucógeno puede variar desde aproximadamente 10 a 44 nm de diámetro (6). La mayor parte de los residuos de glucosa están unidos por enlaces O-glucosídicos en posición α -1,4, pero también existen ramificaciones cada diez residuos aproximadamente, que están unidas por enlaces α -1,6 y tienen una longitud de 12-14 residuos de glucosa. Las cadenas interiores de la partícula de glucógeno tienen dos ramificaciones (α -1,6) cada una; sin embargo, las cadenas del nivel exterior no están ramificadas (Figura 1) (5).

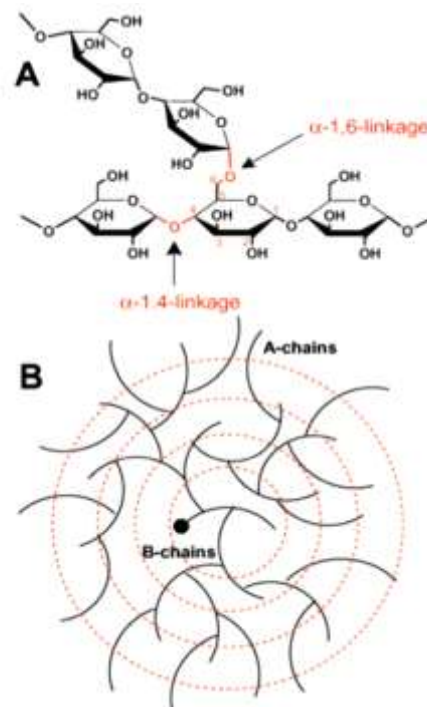


Figura 1. Estructura del glucógeno. A) Enlaces entre las moléculas de glucosa que forman el polímero de glucógeno. B) Modelo de organización de la partícula de glucógeno.

Fuente: Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, Tagliabracci VS. Glycogen and its metabolism: Some new developments and old themes. *Biochem J* [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Apr 29] 1;441(3):763-87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945249/>

4.1.2. METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

El metabolismo del glucógeno comprende las rutas de reacciones enzimáticas implicadas en el almacenamiento y la liberación de glucosa; estas rutas metabólicas están estrictamente reguladas en el hígado y en el músculo, que son los principales órganos que almacenan glucógeno. La glucosa liberada a partir de la degradación del glucógeno puede seguir tres destinos distintos: I) glucosa libre en sangre para el mantenimiento de la glucemia, II) glucosa como sustrato para la glucólisis y III) glucosa como sustrato en la ruta de las pentosas fosfato para generar NADPH y ribosas. En el músculo, el glucógeno es utilizado como fuente de energía rápida para el metabolismo tanto aeróbico como anaeróbico y se agota rápidamente durante el ejercicio vigoroso. Sin embargo, el glucógeno hepático sirve como reserva de glucosa para otros tejidos cuando no hay glucosa disponible en la dieta (5).

4.1.2.1. Degradación del glucógeno

La degradación del glucógeno almacenado en el hígado y el músculo ocurre a través de dos rutas metabólicas distintas, una es citosólica y la otra lisosomal. El proceso metabólico mediante el cual se lleva a cabo la degradación del glucógeno en el citosol se denomina **glucogenólisis** y la degradación que se produce en el lisosoma se denomina **glucofagia o glucogenólisis lisosómica** (5).

El primer paso para la degradación del glucógeno en el citosol consiste en la liberación de glucosa-1-fosfato (G1P). La **glucógeno fosforilasa (GP)** es el enzima responsable de romper el polímero de glucógeno mediante fosforólisis, reacción que consiste en la adición de ortofosfato (P_i) en los extremos no reductores de la molécula de glucógeno liberando G1P. Esta reacción requiere del coenzima piridoxal fosfato, un derivado de la piridoxina (vitamina B6) (4).

Hay que tener en cuenta que el enzima GP solo es capaz de escindir enlaces α -1,4 pero no enlaces α -1,6. Por tanto, dado que el glucógeno contiene ramificaciones aproximadamente cada 10 residuos en posición α -1,6, este enzima va a dejar de romper enlaces cuando llegue a un residuo terminal situado a cuatro residuos del punto de ramificación. Es decir, el enzima fosforilasa se detiene tras la liberación de seis moléculas de glucosa. Es entonces cuando va a intervenir un enzima denominado desramificante, que tiene dos actividades enzimáticas capaces de reestructurar el glucógeno, estas actividades son la **transferasa** y la **α -1,6 glucosidasa** (4).

En primer lugar, el enzima transferasa va a trasladar un bloque de tres residuos a la rama lineal, de forma que solo queda un residuo de glucosa unido por enlace α -1,6. En segundo lugar, el enzima α -1,6 glucosidasa es el encargado de hidrolizar este enlace con la liberación de una molécula de glucosa (Figura 2). Como desenlace de esta serie de reacciones se obtiene la molécula de glucógeno reestructurada en forma de glucógeno lineal sin ramificaciones, de forma que el enzima GP puede continuar con la degradación del glucógeno (4).

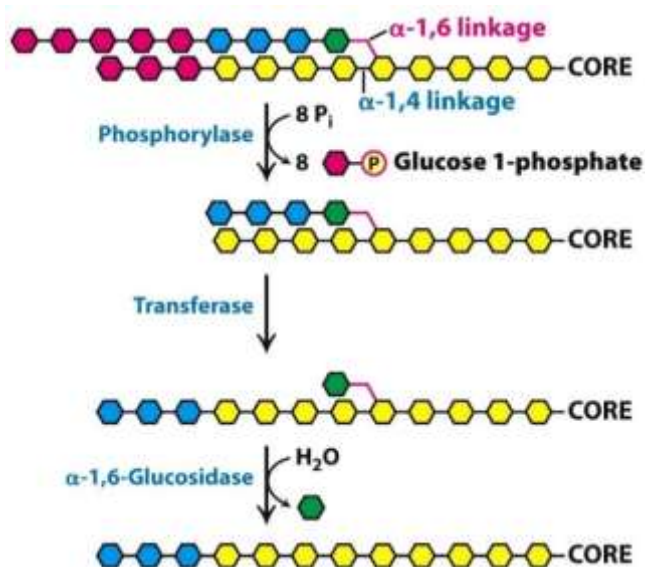


Figura 2. Proceso de degradación del glucógeno. En primer lugar, la GP rompe enlaces α -1,4 de cada ramificación liberando G1P (rojo), dejando una longitud de 4 residuos. A continuación, la transferasa desplaza un bloque de 3 glucosas hasta una cadena lineal. Finalmente la α -1,6 glucosidasa rompe el enlace α -1,6 liberando glucosa (verde).

Fuente: Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Bioquímica con aplicaciones clínicas. 7th ed. Reverté; 2013.

A continuación, la **fosfoglucomutasa** transforma la G1P en glucosa-6-fosfato (G6P) mediante el intercambio de un grupo fosforilo. Por último, es necesario mencionar que el hígado y el músculo van a utilizar la G6P de forma distinta: el músculo va a retener la G6P para la obtención de ATP para consumirlo durante el ejercicio; en cambio, el hígado necesita liberar glucosa a la sangre para mantener los niveles de glucosa sanguínea constantes y proveer a los demás órganos de ésta, sin embargo, la G6P no puede abandonar el hígado al ser incapaz de atravesar la membrana plasmática (4). Por ello, en el hígado se encuentra un enzima muy importante denominado **glucosa-6-fosfatasa** (G6Pasa) que se encarga de hidrolizar la G6P dando lugar a glucosa libre y P_i .

El enzima glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) se encuentra en el retículo endoplasmático, de tal forma que la G6P debe ser transportada desde el citosol hasta aquí para ser

hidrolizada (6). Para ello, en este proceso intervienen una serie de transportadores miembros de la familia SLC37 que son intercambiadores de G6P/Pi asociados al retículo endoplasmático: SLC37A1, SLC37A2, SLC37A3 y SLC37A4. Tres de los cuatro miembros, SLC37A1, SLC37A2 y SLC37A4, funcionan como antiportadores de G6P ligados a Pi que catalizan los intercambios G6P:Pi y Pi:Pi. La actividad de SLC37A3 es desconocida. SLC37A4, más conocido como el transportador G6P (G6PT), se ha caracterizado funcional y estructuralmente, y es el miembro de la familia mejor caracterizado (7). Conocer la función del enzima G6Pasa y G6PT es importante porque sus alteraciones dan lugar a la glucogenosis tipo I o enfermedad de Von Gierke, la cual se va a tratar ampliamente a lo largo de este trabajo.

Como ya se ha comentado anteriormente, el glucógeno también se degrada en el lisosoma. El glucógeno es captado por el lisosoma mediante un proceso de autofagia y en el interior es degradado por el enzima **α -glucosidasa ácida (GAA)**. El enzima GAA actúa en los extremos no reductores de la molécula de glucógeno e hidroliza los enlaces α -1,4, liberando unidades de glucosa. La deficiencia de GAA en el músculo da lugar a un tipo de glucogenosis denominada enfermedad de Pompe, que se genera como consecuencia de la acumulación de glucógeno en los lisosomas. Esta ruta de degradación del glucógeno lisosomal representa el 5% en el músculo y el 10% en el hígado de la cantidad total de glucógeno degradado (6).

4.1.2.2. Síntesis de glucógeno

La síntesis de glucógeno o glucogénesis requiere de uridina difosfato-glucosa (UDP-glucosa), una forma activada de la glucosa que se sintetiza a partir de la G1P y UTP en una reacción catalizada por la **UDP-glucosa pirofosforilasa**.

Posteriormente, la **glucógeno sintasa (GS)**, cataliza la transferencia de glucosa desde UDP-glucosa a una cadena en crecimiento. La GS puede añadir residuos solamente si la molécula de polisacárido contiene ya más de cuatro residuos, de manera que la GS requiere de la presencia de un cebador. La **glucogenina** (una glucosiltransferasa) es el enzima encargado de actuar como cebador para comenzar la síntesis de glucógeno y catalizar las etapas iniciales de esta síntesis.

A continuación, al igual que ocurría con la GP, la GS sólo puede actuar sobre enlaces α -1,4, de modo que un **enzima ramificante** catalizará la transferencia de un bloque de aproximadamente 7 residuos hacia un lugar más interior en la molécula de glucógeno

que se está sintetizando, conformando un polímero ramificado (Figura 3) (4). La ramificación del glucógeno es importante dado que se crea una estructura esférica y ramificada que garantiza la solubilidad y crea una superficie hidrofílica necesaria para reducir la presión osmótica ejercida por cada gránulo de glucógeno (6).

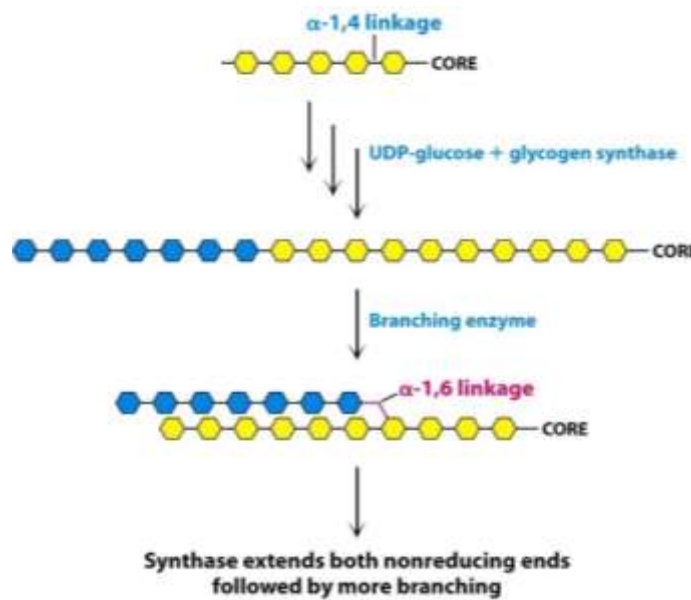


Figura 3. Proceso de síntesis de glucógeno. La GS añade residuos de glucosa en los extremos no reductores, formando enlaces α -1,4. Las ramificaciones se forman mediante el enzima ramificante que transfiere un oligosacárido de 7 residuos (azul) y forma un enlace interno α -1,6.

Fuente: Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Bioquímica con aplicaciones clínicas. 7th ed. Reverté; 2013.

4.1.3. REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

La regulación del metabolismo del glucógeno es compleja y requiere de una **regulación recíproca entre dos rutas que son antagónicas**. Los dos enzimas más importantes en la regulación de la degradación y la síntesis del glucógeno son la GP y la GS, respectivamente. La actividad de estos enzimas se encuentra regulada mediante dos mecanismos: I) la **regulación alostérica** por medio de la cual las actividades enzimáticas se ajustan para cubrir las necesidades de la célula y, II) la **regulación hormonal** que permite ajustar el metabolismo del glucógeno a las necesidades del conjunto del organismo. Además, hay que tener en cuenta que la regulación del metabolismo del glucógeno es diferente en el tejido muscular esquelético y en el hígado, dado que tienen funciones diferentes (4).

4.1.3.1.Regulación alostérica del metabolismo del glucógeno

En el músculo, la actividad de la **GP** está controlada por una regulación alostérica que depende de la carga energética de la célula muscular. La GP es un enzima dimérico con dos formas: glucógeno fosforilasa a (GP_a) generalmente activa (forma fosforilada) y glucosa fosforilasa b (GP_b) generalmente inactiva (forma desfosforilada). La forma más común en el músculo esquelético es la GP_b, la cual, se activa cuando se dan altas concentraciones de AMP, como ocurre durante la contracción muscular (el músculo se contrae y el ATP se convierte en AMP). Por tanto, el ATP actúa como regulador alostérico negativo. De la misma manera, la G6P favorece el estado inactivo de la GP. Por el contrario, en el hígado, la forma más común es la GP_a (forma activa), debido a que su principal función es mantener constantes los niveles de glucosa en sangre (4).

Por otro lado, la **GS** también puede existir en dos formas: la glucógeno sintasa a (GS_a) generalmente activa (desfosforilada) y la glucógeno sintasa b (GS_b) inactiva (fosforilada). La GS_a puede ser fosforilada en 3 residuos de serina del extremo carboxilo por la **glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3)**, convirtiéndose en GS_b (inactiva). La GS_b, en el músculo, se encuentra regulada alostéricamente por glucosa-6-fosfato que favorece la desfosforilación y por tanto la activación del enzima. En el hígado, la insulina desencadena la activación de la GS bloqueando GSK3 (8).

4.1.3.2.Regulación hormonal del metabolismo del glucógeno

La adrenalina y el glucagón indican la necesidad de degradar el glucógeno a través de cascadas amplificadoras de señales que llevan a la fosforilación reversible de enzimas y a cambios en su actividad catalítica. La **adrenalina** es secretada por la glándula suprarrenal y estimula de manera importante la degradación de glucógeno en el músculo y en menor medida en el hígado. El hígado, en cambio, es más sensible al **glucagón**, hormona secretada en las células α del páncreas, cuando disminuye la glucemia (situación muy común en estados de ayuno) (4).

En primer lugar, la adrenalina y el glucagón se unen a receptores de la membrana plasmática de las células diana. La adrenalina se une a receptores β -adrenérgicos del músculo y el glucagón se une a receptores específicos de glucagón en el hígado. Esta unión activa proteínas G que a su vez activan la adenilato ciclasa que cataliza la formación del segundo mensajero AMP cíclico (AMP_c) a partir de ATP. Elevadas concentraciones de AMP_c activan la proteína quinasa A, la cual induce un cambio en la GP_b (menos activa) a

la GP_a (más activa). Esta reacción de conversión es catalizada por la **fosforilasa quinasa (PhK)** que promueve la formación de GP_a al añadirle un grupo fosforilo, de forma que se activa la GP, dando lugar a la degradación del glucógeno (Figura 4).

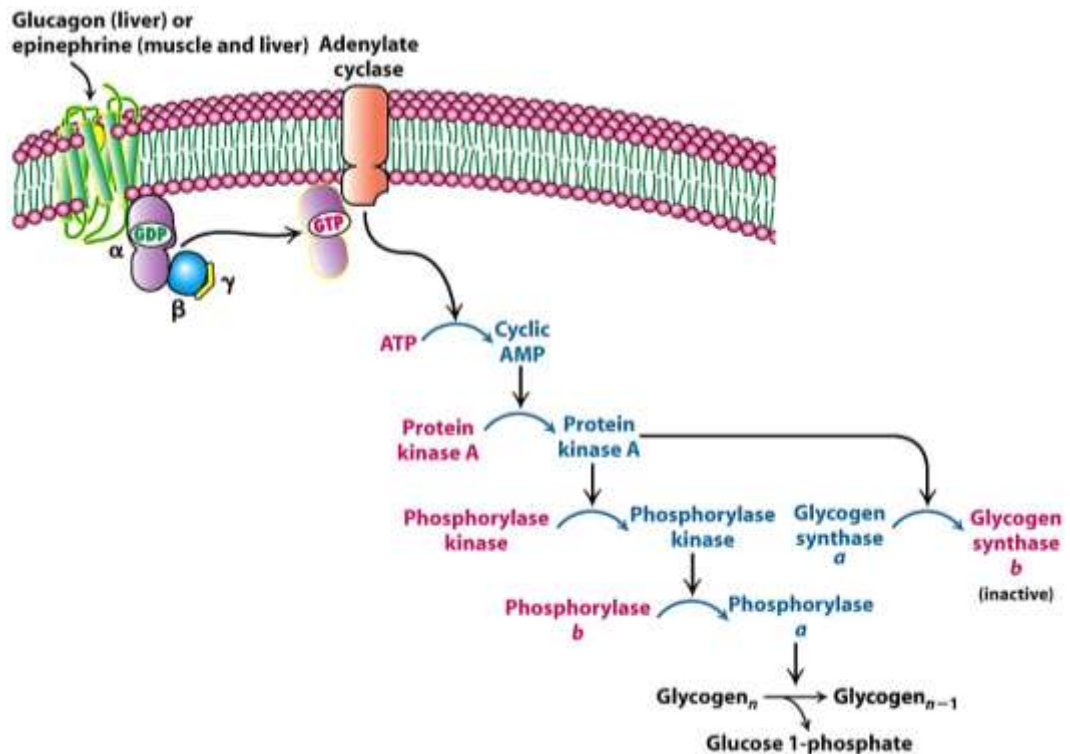


Figura 4. Regulación hormonal del metabolismo del glucógeno durante el ayuno o el ejercicio. Glucagón y adrenalina se unen a receptores de la membrana celular y desencadenan una cascada de transducción de señales mediada por AMPc, que conduce a la activación mediante fosforilación de la GP y la inactivación la glucógeno sintasa.

Fuente: Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Bioquímica con aplicaciones clínicas. 7th ed. Reverté; 2013.

Cabe mencionar, que la glucogenólisis citosólica se ha asociado con el retículo endoplásmático y sarcoplásmático, donde el complejo glucogenolítico, formado por la GP y la PhK, vincula la utilización de glucógeno con liberación de calcio. Cuando la adrenalina se une a los receptores de las células musculares, induce la liberación de Ca^{2+} , activando parcialmente la PhK, que fosforila la GP_a, promoviendo la degradación del glucógeno y la liberación de G1P (Figura 5) (4).

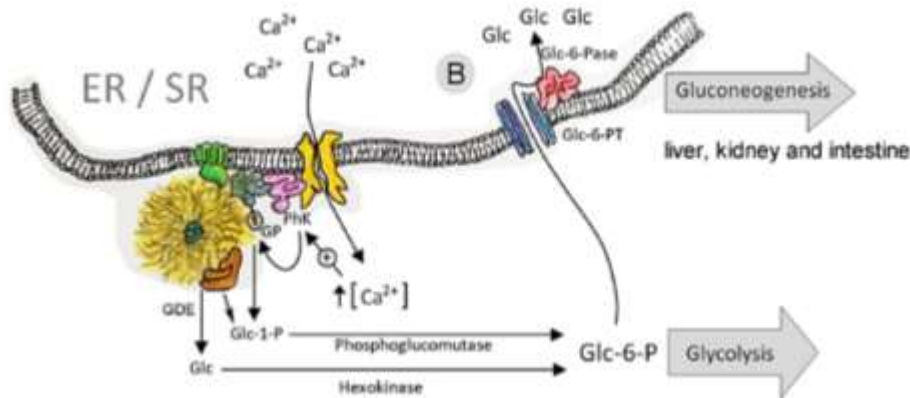


Figura 5. La degradación del glucógeno citosólico se activa por Ca^{2+} . La adrenalina induce la liberación de Ca^{2+} . Altas concentraciones de calcio activan la PhK y la GP, promoviendo la glucogenólisis.

Fuente: Prats C, Graham TE, Shearer J. *The dynamic life of the glycogen granule.* J Biol Chem [Internet]. 2018 May [cited 2020 Apr 29];293(19):7089-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29483195/>

Por otra parte, para evitar un gasto innecesario de glucógeno una vez cubiertas las demandas energéticas, se requieren mecanismos para bloquear este sistema mediante la desfosforilación e inactivación de la PhK y la GP. Por ello, la cascada de traducción de señales cesa inmediatamente cuando la hormona deja de secretarse. Además, las **fosfodiesterasas** que siempre se encuentran presentes en las células reconvierten el AMPc a AMP. Por último, la **fosfatasa 1** inactiva la PhK mediante desfosforilación, convirtiendo la GPa en su forma inactiva, de modo que se detiene la degradación del glucógeno. La fosfatasa 1 también elimina el grupo fosforilo de la GSb para convertirla en su forma más activa, acelerando la síntesis del glucógeno (4).

Por último, es necesario hacer mención a la **insulina**, que estimula la síntesis del glucógeno tanto en el hígado como en el músculo, promoviendo un aumento del número de transportadores de glucosa en la membrana plasmática y la activación de la GS. En el hígado, cuando se administra glucosa, la cantidad de GPa hepática (forma activa) disminuye drásticamente, mientras que la cantidad de GSa (forma activa) aumenta, conduciendo a la síntesis de glucógeno. En el músculo, tanto la insulina como el ejercicio aumentan la absorción de glucosa a través de GLUT4, aumentando los niveles de G6P y proporcionando la activación directa de la GS (5). Además, la insulina se une a receptores específicos y desencadena una cascada de señalización que activa varias proteínas quinasas que conducen a la fosforilación e inactivación de GSK3, evitando la fosforilación de la GS. Hay que aclarar que el estado activo del enzima es desfosforilada y por tanto, se promueve la síntesis de glucógeno (Figura 6) (8).

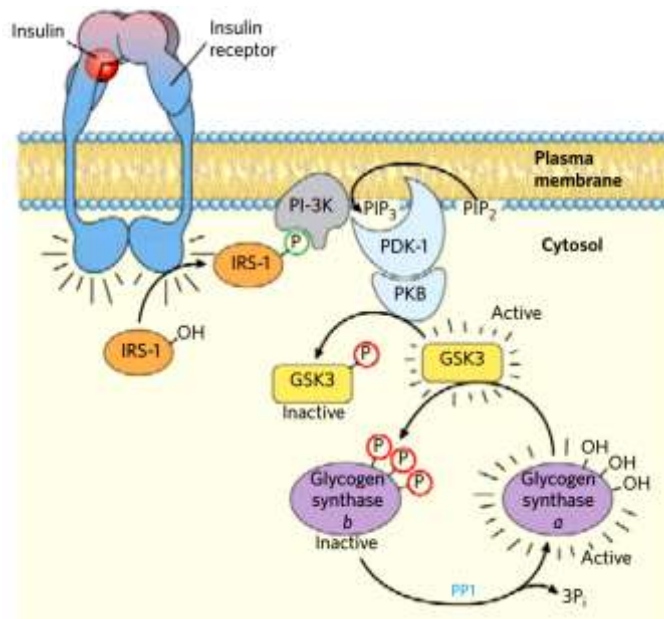


Figura 6. Regulación hormonal del metabolismo del glucógeno en situación posprandial o durante el descanso. La insulina se une a receptores de la membrana celular y desencadena una cascada de transducción de señales que activa varias proteínas quinasas que conducen a la fosforilación e inactivación de GSK3, promoviendo el estado activo de la glucógeno sintasa.

Fuente: Nelson D, Cox M. *Lehninger Principios de Bioquímica. 7th ed. Omega; 2018.*

4.2. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ALMACENAMIENTO Y LA MOVILIZACIÓN DEL GLUCÓGENO: GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS, MUSCULARES Y MIXTAS.

Las mutaciones que afectan a los genes que codifican para los enzimas que intervienen en la síntesis o degradación del glucógeno, derivan en un conjunto heterogéneo de enfermedades hereditarias, casi en su totalidad de carácter autosómico recesivo, denominadas **glucogenosis**. Estas enfermedades suponen alteraciones en el metabolismo que pueden originar: I) un excesivo acúmulo tisular de glucógeno de características normales, II) un acúmulo de glucógeno de estructura anómala o III) una ausencia en su producción. Por esta razón, las principales afecciones médicas que aquejan a estos pacientes se producen como resultado de la acumulación de glucógeno y de la incapacidad de liberar glucosa a sangre de manera adecuada (9).

En función del enzima que se encuentre afectada las consecuencias clínicas y bioquímicas serán diferentes, dando lugar a los distintos tipos de glucogenosis conocidas. Actualmente, se **clasifican en 14 tipos principales**, aunque algunos de ellos contienen varios subtipos (Ej. GSD-IX que se divide en 4 subtipos: IXa, IXb, IXc y IXd). Los distintos tipos se pueden denominar en función de tres criterios: I) por números romanos

en función del orden histórico en el que fueron descubiertos (Ej. glucogenosis tipo I), II por el enzima afectado (Ej. déficit de glucosa-6-fosfatasa) o III) por el nombre del autor que describió la enfermedad por primera vez (Ej. enfermedad de Von Gierke). En el anexo II se puede ver un esquema ilustrativo de los enzimas y las rutas metabólicas afectadas en los distintos tipos de glucogenosis.

La **incidencia** general de todas ellas en Europa, Canadá y Estados Unidos se estima entre 1/20.000 y 1/40.000. Las glucogenosis más frecuentes son las tipo I, III, IX, II, V, VII dado que suponen un 95% del total (10). Además, existen diferencias de frecuencia entre los grupos étnicos, por ejemplo, la glucogenosis tipo I es más frecuente en personas de ascendencia judía asquenazí, mientras que la tipo VI es más común en la población menonita en comparación con la población general (11).

La clínica suele ser multisistémica, aunque la localización predominante de los depósitos de glucógeno determina su sintomatología. Los órganos diana de la enfermedad son fundamentalmente el hígado, el músculo esquelético, el corazón, el riñón y, en ocasiones, el sistema nervioso central. En general, se pueden distinguir tres grandes grupos de glucogenosis: **glucogenosis hepáticas, musculares y mixtas/sistémicas** en el caso de que se vean afectados varios órganos. Las glucogenosis hepáticas se caracterizan como norma general, por cursar con hipoglucemia en ayunas sin hiperinsulinismo, hiperlactatemia y hepatomegalia; mientras que las glucogenosis musculares fundamentalmente se caracterizan por cursar con elevación de la creatina quinasa y presentar intolerancia al ejercicio y rabdomiólisis o debilidad muscular sin rabdomiólisis (12).

Debido a la heterogeneidad de este grupo de enfermedades metabólicas, no es extraño destacar que cada una de ellas cursa con una edad de aparición, síntomas y morbimortalidad muy variados, pudiendo encontrar desde formas benignas (como ocurre en la glucogenosis tipo VI o enfermedad de Hers) hasta otras que requieran un tratamiento continuado y vigilancia estrecha por las complicaciones que suponen (como en la glucogenosis tipo I o enfermedad de Von Gierke) (9). La clasificación y características individuales de cada uno de estos déficits enzimáticos se recoge en la tabla del anexo III.

Se ha comprobado que el control metabólico deficiente es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones a largo plazo (13). En concreto, en las glucogenosis hepáticas, el tratamiento primordial es el nutricional y está dirigido al control metabólico mediante la prevención de complicaciones que puedan surgir, consiguiendo así mejorar la

morbimortalidad y la calidad de vida de los pacientes. Por el contrario, para las glucogenosis musculares no existe un tratamiento específico, siendo éste muy variado. El tratamiento puede ir desde recomendaciones nutricionales hasta recomendaciones a la hora de hacer ejercicio, como ocurre en el caso de la glucogenosis de McArdle, donde se recomienda un entrenamiento aeróbico moderado (10).

4.3. GLUCOGENOSIS TIPO 1 (GSD-I) O ENFERMEDAD DE VON GIERKE.

La enfermedad de Von Gierke o también conocida como el déficit de glucosa-6-fosfatasa, glucogenosis tipo I (GSD-I) o glucogenosis hepatorenal es una enfermedad metabólica rara de herencia autosómica recesiva que representa el 25-30% de todas las glucogenosis (10) y cuya incidencia en la población general es de 1/100.000, mientras que en la población judía asquenazí es de 1/20.000, siendo una prevalencia estimada 5 veces mayor en comparación con el resto de la población (3,14). La GSD-I está provocada por deficiencias en el sistema de la G6Pasa, el cual tiene dos componentes: el enzima G6Pasa, y la G6PT (Figura 7) (15).

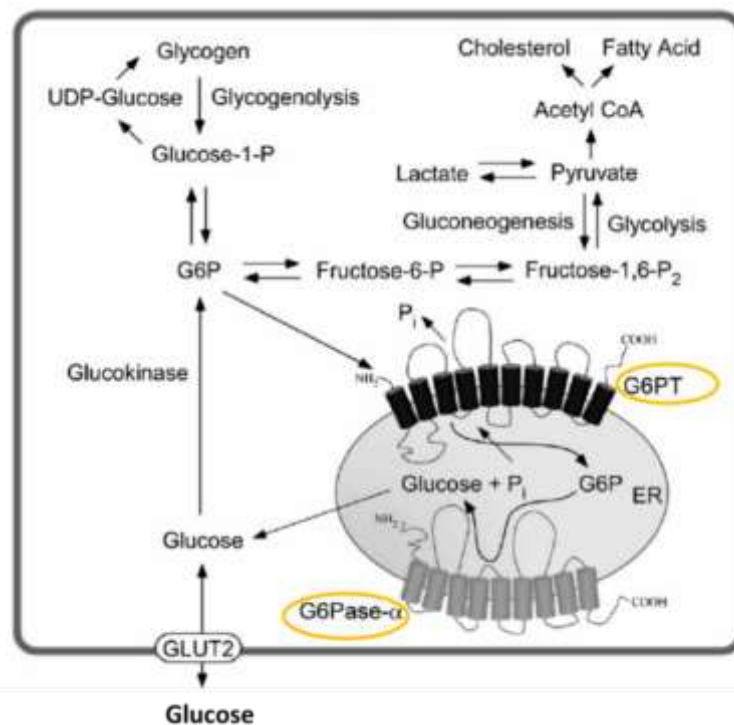


Figura 7. Esquema de las principales rutas anabólicas y catabólicas de G6P en los órganos gluconeogénicos, hígado, riñón e intestino. La etapa final de la glucogenólisis y la gluconeogénesis es la hidrólisis de G6P en el retículo endoplásmico mediante el complejo G6P/G6PT. En las GSD-I no funciona el complejo G6P/G6PT y no se libera glucosa.

Fuente: Chou JY, Mansfield BC. The SLC37 family of sugar-phosphate/phosphate exchangers. *Curr Top Membr* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Apr 29]; 73:357-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745989/>

4.3.1. HISTORIA

La enfermedad de Von Gierke fue diagnosticada por primera vez en 1928 por Van Greveld (1), y descrita histológicamente en 1929 por Von Gierke tras revisar los informes de la autopsia de dos niños cuyos hígados y riñones contenían cantidades excesivas de glucógeno. En 1952, Cori y Cori descubrieron que era la ausencia del enzima G6Pasa lo que causaba la enfermedad de Von Gierke. Posteriormente, en 1978, Narisawa et al. descubrieron una variante nueva de esta glucogenosis que denominaron como “glucogenosis Ib” y que estaba causada por una deficiencia de la G6PT, aunque la actividad G6Pasa era normal (16).

4.3.2. SUBTIPOS DE GSD-I Y MUTACIONES EN LOS GENES

Se pueden distinguir dos subtipos clínicos en la GSD-I:

I) El subtipo Ia

Las glucogenosis GSD-Ia están producidas por el déficit en el enzima G6Pasa, el cual resulta de mutaciones en el gen G6PC situado en el cromosoma 17q21. Se han descrito al menos 86 mutaciones que causan enfermedades en el gen G6PC (16). Este es un sistema enzimático multicomponente localizado en la membrana del retículo endoplásmico que ayuda a catalizar la reacción terminal de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, hidrolizando G6P a glucosa y fosfato inorgánico en los hepatocitos y células renales (14). El subtipo Ia supone el 80% de las glucogenosis de tipo I.

II) El subtipo Ib

Las glucogenosis GSD-Ib están producidas por un defecto en la G6PT. Resulta de mutaciones en el gen SLC37A4 situado en el cromosoma 11q23.3. Se han descrito al menos 82 mutaciones que causan enfermedades en el gen SLC37A4 (16). Esta proteína ayuda a transportar la G6P a la luz del retículo endoplasmático desde el citoplasma. Se expresa de manera ubicua en tejidos como el hígado, los riñones, el intestino grueso, el intestino delgado, el músculo esquelético y, en menor medida, el cerebro y el corazón, a diferencia de la G6Pasa. La deficiencia del transportador de G6P impide que ésta cruce la membrana microsomal para la hidrólisis y la producción de glucosa (14). El subtipo Ib supone el 20% de las glucogenosis de tipo I (Figura 8).

Se han descrito otros dos tipos más raros (Ic e Id) que se originan por deficiencia de enzimas transportadoras del fosfato inorgánico y la glucosa libre respectivamente, pero aún no son totalmente distinguibles del subtipo Ib, por lo que existen controversias en

cuanto a su categorización y, por tanto, desde el punto de vista clínico solo se consideran relevantes el tipo Ia y el Ib (17).

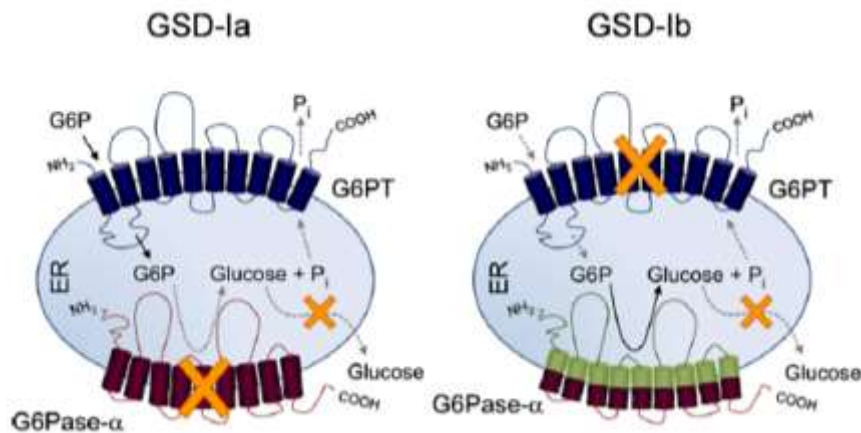


Figura 8. Diferencias en el Complejo G6P/G6PT en las GSD-Ia y GSD-Ib. En la GSD-Ia está afectado el enzima G6Pase-α y en la GSD-Ib el transportador G6PT.

Fuente: Chou JY, Mansfield BC. The SLC37 family of sugar-phosphate/phosphate exchangers. Curr Top Membr [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Apr 29];73:357-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745989/>

4.3.3. FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad puede presentarse en el periodo neonatal, aunque en la mayoría de los casos los síntomas comienzan a los 3-6 meses de edad con **hipoglucemias sin cetosis** en ayunas y distensión abdominal provocada por la **hepatomegalia**. Los síntomas de hipoglucemia generalmente empiezan a aparecer cuando aumenta el intervalo entre comidas, como ocurre cuando el bebé comienza a dormir durante toda la noche o cuando una enfermedad interrumpe los patrones normales de alimentación (16). Generalmente los niños no tratados también presentan otros signos característicos como **facies de muñeca con cara y mejillas redondas** y retraso en el desarrollo y crecimiento que da lugar a **baja estatura**. El fenotipo clínico es similar en la GSD tipo Ia y Ib, solo que este último también se presenta con neutropenia y disfunción de neutrófilos que puede derivar en la presencia de infecciones recurrentes y enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

La GSD-I es una de las glucogenosis más severas, si no es diagnosticada y tratada a tiempo, debido a que tanto la glucogenólisis como la gluconeogénesis están afectadas, dando lugar a una alteración en la homeostasis de la glucosa cuya consecuencia más directa es la **hipoglucemia y el acúmulo de G6P**. La G6P actúa como un centro que conecta varias vías metabólicas: la glucólisis, la ruta de las pentosas fosfato (RPP), la síntesis de glucógeno y la lipogénesis de novo (Figura 9). La incapacidad de hidrolizar G6P a glucosa

en el hígado, impidiendo el último paso de la gluconeogénesis, conduce a un aumento de las actividades de las otras vías metabólicas de G6P. Esto se refleja en las alteraciones bioquímicas y fisiológicas observadas en GSD-I que incluyen **hipoglucemia en ayunas, hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperlactatemia, nefromegalia y hepatomegalia** por la acumulación de glucógeno. La hepatomegalia frecuentemente está agravada por la acumulación de lípidos en el hígado. A diferencia del resto de los tipos de GSD hepáticos (0, III, VI, IX y XI) que se asocian con hipoglucemia cetótica en ayunas, esta suele cursar sin cetosis.

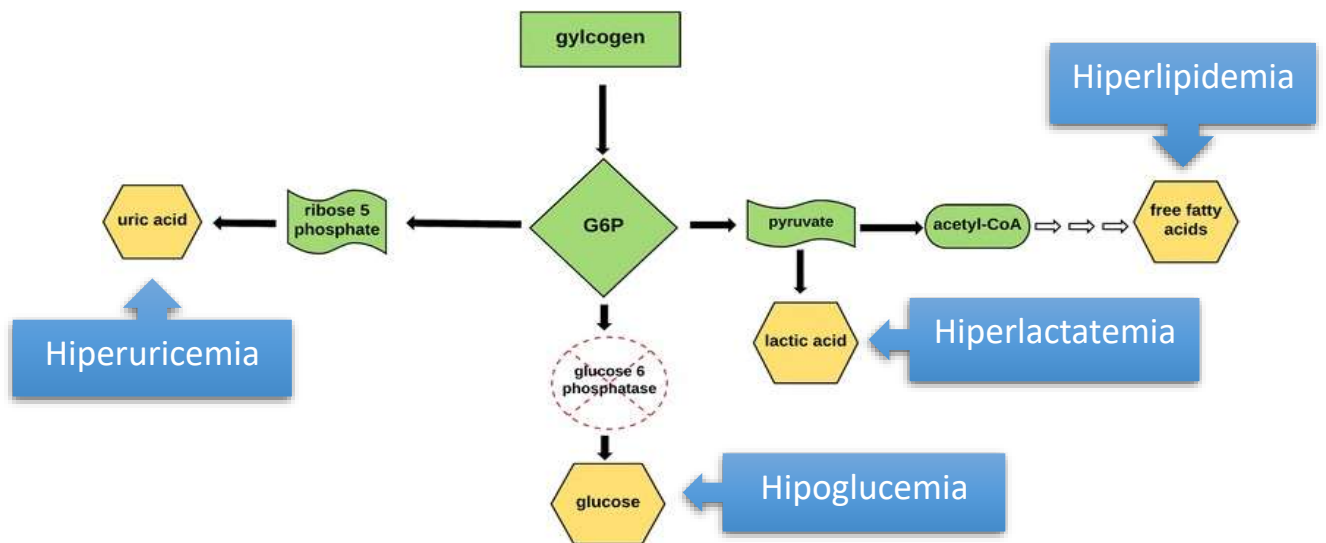


Figura 9. La G6P como intermediario metabólico central de varias vías metabólicas. La incapacidad de hidrolizar G6P a glucosa en el hígado, impidiendo el último paso de la gluconeogénesis, conduce a un aumento de las actividades de las otras vías metabólicas de G6P.

Fuente: Rajas F, Gautier-Stein A, Mithieux G. Glucose-6 phosphate, A central hub for liver carbohydrate metabolism. *Metabolites* [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Mar 20] 1;9(12): 282. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950410/>

En pacientes adultos con GSD-Ia se ha observado una producción endógena de glucosa residual y una mayor tolerancia al ayuno que durante la infancia; esto podría deberse a un aumento en la utilización de la vía de degradación lisosomal del glucógeno dependiente de GAA con el envejecimiento. En este sentido, los resultados de estudios recientes realizados en ratones con deficiencia en el enzima G6Pasa indican que se produce un aumento de la degradación del glucógeno en el lisosoma (18).

A continuación, se revisan con más detalle alguna de las complicaciones clínicas a corto y largo plazo más importantes en pacientes con GSD-I.

4.3.3.1. Alteraciones lipídicas

Las alteraciones lipídicas más frecuentemente observadas en pacientes con GSD-I son la **hipertrigliceridemia** y la **hipercolesterolemia** que conducen al desarrollo de **esteatosis hepática**. El exceso de G6P se convierte en ácidos grasos (AG) a través de la lipogénesis de novo utilizando el acetil-CoA y el NADPH generados por el aumento de la glucólisis y la RPP respectivamente. El acetil-CoA da lugar a malonil-CoA que, por un lado, es el precursor para la biosíntesis de los AG y, por otro lado, es inhibidor de la palmitoiltransferasa I, por lo que se reduce el transporte a la matriz mitocondrial, disminuyendo drásticamente la oxidación mitocondrial de AG para obtener energía. Además, se produce un aumento del flujo de AG desde el tejido adiposo hasta el hígado para su utilización como fuente de energía alternativa a los AG sintetizados de novo a partir de G6P, produciendo la hiperlipidemia y agravando la esteatosis hepática. Por otra parte, el citrato producido en el ciclo de Krebs puede transportarse al citosol, convertirse de nuevo en acetil-CoA y servir como sustrato para la síntesis de AG y colesterol (19,20). Todos estos factores, junto con una dieta desequilibrada y un control metabólico subóptimo, contribuyen a la hiperlipidemia observadas en GSD-I. Otras complicaciones menos frecuentes relacionadas con la hiperlipidemia son el desarrollo de **pancreatitis** y la aparición de **xantomas eruptivos** a largo plazo (16).

4.3.3.2. Afectación hepática

Se ha observado que la **hepatomegalia** por acumulación de glucógeno es un trastorno habitual en pacientes con GSD-I. La hepatomegalia disminuye con la edad, mientras que aumenta la aparición de **adenomas hepáticos** (AH). Los AH pueden tener potencial transformación maligna en **carcinoma hepatocelular** (CHC), lo que supone un problema importante en estos pacientes. La elevación de enzimas hepáticas es poco frecuente, aunque se puede ver al inicio de la enfermedad (16). Un estudio reciente que investigó la reprogramación metabólica que tiene lugar por la deficiencia hepática de G6Pasa (21), mostró que esta deficiencia conduce a un aumento de la glucólisis y de la RPP, lo que puede contribuir a la hepatocarcinogénesis, dado que la G6P puede ser utilizada para sintetizar ribonucleótidos y AG, que pueden soportar la alta tasa de proliferación de células cancerosas. Además, el incremento de la RPP contribuye a la supervivencia de las células cancerosas al generar un aumento de NADPH, cofactor de la glutatión reductasa que da como resultado una mayor producción del glutatión reducido, un antioxidante que desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del estado redox

y la supervivencia de células cancerosas. Por otra parte, hay un incremento de la glucólisis hepática y de la fosforilación oxidativa mitocondrial, generando altos niveles de ATP que se requieren para el metabolismo de las células cancerosas. A esto se suma que las células cancerosas producen ATP celular predominantemente a través de la glucólisis aeróbica, un fenómeno conocido como el efecto Warburg (21). Todos estos mecanismos pueden conducir a la supervivencia de las células cancerosas y la progresión a cáncer hepatocelular en pacientes con GSD-I (15). Es importante destacar que la restauración de la expresión hepática de G6Pase normaliza todas las alteraciones metabólicas asociadas, lo que sugiere que la terapia génica podría ser el tratamiento más adecuado para corregir estas anomalías metabólicas y prevenir el desarrollo de AH y CHC (21).

4.3.3.3. Afectación renal

Dado que la G6Pasa también se encuentra en los riñones, se produce un acúmulo de glucógeno en los mismos, tanto a nivel del túbulo proximal como distal, dando lugar a **nefromegalia y disfunción en ambos túbulos**, pudiendo progresar a **insuficiencia renal**. (15,21). La disfunción de los túbulos proximales conduce a **acidosis tubular renal tipo II**, dado que no se reabsorbe de forma adecuada el bicarbonato, y la disfunción tubular distal se asocia con **hipercalciuria e hipocitratúria**. La hipocitratúria parece ser especialmente importante, dado que el citrato es el quelante natural del calcio, y los pacientes con GSD-Ia se vuelven notablemente deficientes durante la pubertad, por ello la suplementación con citrato ha sido exitosa en la prevención de la calcificación renal (22). Otras complicaciones asociadas al daño renal serían la alteración del aclaramiento de creatinina, la **hipertensión sistémica** y la aparición de quistes renales que pueden derivar en **cáncer renal** (14).

4.3.3.4. Afectación hematológica

Entre las alteraciones hematológicas más frecuentes que se producen en GSD-I se incluyen la anemia y la disfunción plaquetaria que da lugar a defectos en la coagulación. Por una parte, aunque la causa de la **anemia** en GSD-I puede ser multifactorial, se ha observado que la anemia está fuertemente relacionada con la presencia de adenomas hepáticos dado que esta anemia se resuelve espontáneamente después de la resección del adenoma o el trasplante de hígado (23). En pacientes con GSD-Ib, la anemia también se asocia con la presencia y gravedad de la EII. Por otra parte, en GSD-I, se ha descrito un defecto de coagulación atribuido a la **disfunción plaquetaria** adquirida. Algunos pacientes con GSD-I tienen características que sugieren un defecto similar a la enfermedad de Von

Willebrand con tiempos de sangrado prolongados, disminución de la adhesividad plaquetaria y agregación anormal. Algunos estudios han sugerido que las infusiones de glucosa y nutrición parenteral total corrigieron el tiempo de sangrado y la función plaquetaria in vitro en pacientes con GSD-I, lo que sugiere que los defectos de la coagulación eran secundarios a anomalías metabólicas (16).

4.3.3.5. Osteopenia

Las fracturas frecuentes y la evidencia radiográfica de osteopenia son comunes en pacientes con GSD-I. Se ha establecido que la etiología de la mineralización ósea anormal es multifactorial, incluyendo la ingesta insuficiente de calcio debido a la falta de productos lácteos en la dieta, la deficiencia de vitamina D, las frecuentes hipoglucemias e hiperlactatemia. Todo ello supone un **mayor riesgo de osteoporosis y fracturas** en estos pacientes. Sin embargo, cuando el control metabólico óptimo se combina con la suplementación adecuada de calcio y vitamina D, se logran densidades óseas normales (22,24).

4.3.3.6. Afectación del sistema inmune en GSD-Ib

Los trastornos inmunes, como la **neutropenia** y la **disfunción de neutrófilos** son desordenes comunes en pacientes con **GSD-Ib**. Los mecanismos moleculares subyacentes aún no se han dilucidado, sin embargo, se piensa que la neutropenia puede estar causada por una apoptosis aumentada de neutrófilos. También se ha observado que los pacientes con GSD-Ib presentan alteraciones en el estallido respiratorio, quimiotaxis, movilización de calcio, fagocitosis y migración de neutrófilos, lo que deriva en la disfunción de los mismos. Recientemente, se descubrió que el G6PT podría desempeñar también un papel tanto en las funciones de las células T CD4⁺ como en la proliferación y diferenciación de las células madre mesenquimatosas humanas (25).

En relación con el trastorno inmune, los niños con GSD-Ib son propensos a tener complicaciones orales, como **ulceración recurrente de la mucosa, gingivitis y enfermedad periodontal progresiva**. La gran mayoría de los pacientes con GSD-Ib que manifiestan neutropenia también desarrollan **EII**, pueden tener **infecciones recurrentes** y un alto porcentaje de pacientes puede llegar a desarrollar **autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo** (16,25).

4.3.3.7. Otras manifestaciones

Otras manifestaciones menos frecuentes, aunque también importantes, que pueden darse en pacientes con GSD-I en un contexto de control metabólico ineficiente son la aparición de **gota** en relación con la hiperuricemia, **hipertensión pulmonar**, **afección neurológica** en pacientes con hipoglucemias recurrentes, **diarrea**, **hiperpnea** debida a la acidosis láctica y, en mujeres, **ovario poliquístico** y menstruaciones irregulares. No se ha observado disminución de la fertilidad (14,16).

4.3.4. DIAGNÓSTICO

Con anterioridad a la década de 1970, la esperanza de vida era limitada puesto que la mayoría de los niños con GSD-I morían en el periodo neonatal o durante la infancia. No obstante, gracias a los avances en el diagnóstico y el manejo médico-dietético, el pronóstico ha mejorado notablemente. Actualmente, los niños pueden convertirse en adultos sanos e incluso se han producido embarazos exitosos en mujeres con GSD-I, por tanto, el diagnóstico rápido y preciso es el punto más importante para el tratamiento adecuado. Sin embargo, hay que tener presente que el diagnóstico de GSD-I a veces es complicado dado que hay características comunes con otro tipo de enfermedades que cursan con características similares como puede ser la GSD-III (16,24) (ver anexo IV-Diagnóstico diferencial para GSD-I). Por ello, establecer un protocolo de diagnóstico es muy importante para prevenir diagnósticos erróneos.

El **diagnóstico prenatal** es posible mediante el análisis molecular de amniocitos o células vellosas coriónicas en los casos en los que se conoce que los padres portan una mutación genética o han tenido un hijo, hermano o pariente anterior afectado por la enfermedad (14).

Los principales etapas del protocolo de diagnóstico se esquematizan en la Figura 10.

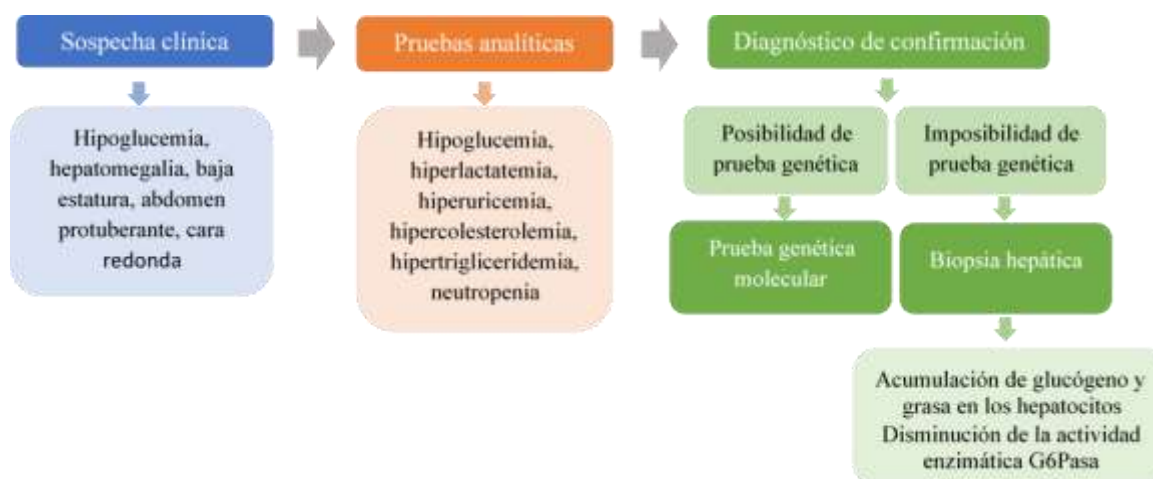


Figura 10. Proceso de diagnóstico para GSD-I. Este proceso comprende 3 etapas: I) observar alteraciones en el desarrollo y síntomas clínicos, II) Detectar alteraciones bioquímicas mediante pruebas analíticas y III) Confirmar el diagnóstico mediante una prueba genética y/o una biopsia hepática.

Fuente: Elaboración propia

4.3.4.1. Sospecha clínica y determinaciones bioquímicas

Como ya hemos comentado la GSD-I se presenta con frecuencia con hipoglucemia, hepatomegalia y baja estatura en bebés. Para poder diagnosticar la enfermedad correctamente, cuando el paciente presenta estos síntomas, es necesario realizar pruebas analíticas. Los resultados de las determinaciones bioquímicas que son consistentes con el diagnóstico de GSD-I son:

- **Hipoglucemia** (glucemia <60 mg/dL; rango de referencia (RR): 70-120 mg/dL),
- **Hiperlactatemia** (lactato en sangre > 2.5 mmol/L; RR: 0.5-2.2 mmol/L),
- **Hiperuricemia** (ácido úrico en sangre > 5.0 mg/dL; RR: 2.0-5.0 mg/dL),
- **Hipercolesterolemia** (colesterol > 200 mg/dL; RR: 100-200 mg/dL),
- **Hipertrigliceridemia** (triglicéridos > 250 mg/dL; RR: 150-200 mg/dL) y,
- **Anormalidades en neutrófilos en GSD-Ib** (3,14).

4.3.4.2. Biopsia hepática

Las biopsias **solo deben realizarse** cuando no existe la posibilidad de hacer un diagnóstico mediante pruebas genéticas moleculares dado que es una prueba invasiva (3). La biopsia hepática permite, por un lado, **observar la cantidad y distribución del glucógeno y grasa en los hepatocitos** y, por otro lado, la **actividad del enzima** afectado. En pacientes con GSD-I se observa una distensión de los hepatocitos por el glucógeno y la grasa con una distribución uniforme. La cantidad de glucógeno acumulada puede ser normal o solo moderadamente incrementada y las vacuolas lipídicas son grandes y

numerosas. En la mayoría de los individuos con GSD-Ia, la actividad del enzima G6Pasa es inferior al 10% de la normal, sin embargo, pueden darse casos raros de individuos afectados con una mayor actividad enzimática y manifestaciones clínicas más leves (3,16).

4.3.4.3. Pruebas genéticas moleculares

Se han utilizado muchos métodos moleculares para diagnosticar GSD-I. La mayoría se han basado en la detección de mutaciones dado que es uno de los mejores métodos de diagnóstico. Se han identificado mutaciones exclusivas en el gen G6PC o G6PT1 de pacientes GSD-I de raza caucásica, hispana, china/japonesa/coreana y judía, lo que sugiere un origen genético separado para algunas mutaciones relacionadas con distintas poblaciones étnicas (17). Las pruebas moleculares de detección de mutaciones génicas utilizadas para el diagnóstico de GSD-I son diversas, pero una de las más utilizadas es **la secuenciación de nueva generación (NGS)** que proporciona un diagnóstico preciso, tiene alta sensibilidad y la tasa de detección es casi del 100%. Por lo tanto, el NGS puede considerarse como la técnica “*gold estándar*” en combinación con signos bioquímicos y clínicos (17).

4.3.5. MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Hoy en día no existe cura para la enfermedad, por lo que el tratamiento de GSD-I está restringido a enfoques paliativos dirigidos a mejorar y prevenir las manifestaciones clínicas. El manejo de la enfermedad es esencialmente dietético, aunque también es común el uso de fármacos para el tratamiento o prevención de las complicaciones asociadas. Actualmente, se están estudiando nuevas vías de tratamiento como la terapia génica, el trasplante de hepatocitos o el trasplante de médula ósea en enfermos con GSD-Ib. A diferencia de otras glucogenosis como la GSD-II o enfermedad de Pompe, no hay tratamiento de sustitución enzimática para GSD-I.

El tratamiento debe incluir la atención de un **equipo multidisciplinar** especialista en metabolismo y familiarizado con los problemas médicos asociados con el manejo a largo plazo de personas con GSD. Como mínimo debería incluir: un **especialista médico en metabolismo** que sea capaz de monitorizar y orientar sobre los problemas médicos actuales y futuros, como la aparición de AH o los problemas renales; un **nutricionista especialista en metabolismo** que proporcione la adecuada atención dietético-nutricional; **personal de atención médica** como enfermeros, consejeros genéticos, y otros asistentes médicos; y **trabajadores sociales y psicólogos**, entre otros (14).

4.3.5.1. Tratamiento dietético

El tratamiento de GSD-I es fundamentalmente dietético. Los objetivos del tratamiento dietético son:

1. **Prevenir las hipoglucemias y mantener un control metabólico**, dado que está asociado a la presencia y gravedad de las complicaciones.
2. **Garantizar el crecimiento y desarrollo** de los pacientes.
3. **Evitar el sobrepeso y la obesidad** que puede aparecer como efecto secundario de la terapia con almidón de maíz crudo y la nutrición enteral.

Muchos de los parámetros bioquímicos como la hiperlactatemia y la hipertrigliceridemia mejoran de forma paralela a la normalización de las glucemias. Se ha visto que la concentración de lactato en sangre aumenta cuando la glucemia disminuye por debajo de 4,4 mmol/L (19) por lo que se ha establecido que se debe intentar mantener una glucemia preprandrial de >70-75 mg/dl (>4 mmol/L).

Para prevenir las hipoglucemias se deben seguir unas pautas generales:

- **Evitar periodos de ayuno** mediante la pequeña ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono complejos y almidón de maíz crudo de forma frecuente (cada 2-4h).
- El **soporte nocturno** con hidratos de carbono (HCO) mediante perfusión continua en pacientes que lo necesiten (9). Durante la infancia el tratamiento debe ser intensivo, ya que las hipoglucemias son más graves y frecuentes. A medida que los pacientes se hacen adultos la tolerancia al ayuno mejora, los requerimientos de glucosa son menores y se puede flexibilizar el aporte de HCO (9,26).
- **La monitorización de la glucemia** mediante mediciones de glucosa capilar o dispositivos de medición continua. Estos controles pueden ayudar a ajustar el aporte de HCO y los horarios de alimentación a las necesidades de cada individuo, evitando así las hipoglucemias, el sobretratamiento y sobrepeso. Además, hay pacientes que experimentan episodios de hipoglucemia asintomática, de forma que el control de la glucosa es un elemento esencial para evaluar la calidad del tratamiento. Aumentar la frecuencia del autocontrol de la glucosa sigue siendo un objetivo importante de la educación y motivación del paciente (27).

Para el control metabólico crónico, la **concentración de triglicéridos** se considera el parámetro más útil, debido a que tanto la glucemia como las concentraciones de lactato fluctúan rápidamente, los enzimas hepáticos aumentan solo ligeramente antes del inicio del

tratamiento dietético y se normalizan rápidamente, y el tratamiento con alopurinol puede influir en las concentraciones de ácido úrico (19). El **riesgo de complicaciones** parece aumentar después de que los triglicéridos se elevan por encima de 370 mg/dL (22).

En cuanto al aporte de macronutrientes, se recomienda una mayor cantidad de HCO en la dieta, con una distribución de macronutrientes respecto al valor calórico total de **60-70% de HCO, 10-15% de proteínas y 10-15% de lípidos** (9,16).

4.3.5.1.1. Nutrientes de la dieta

A) Hidratos de carbono

1) Indicaciones generales sobre la ingesta de hidratos de carbono en niños y adultos.

- Se deben **priorizar** los alimentos que contengan **HCO complejos** en forma de almidón como el arroz, el maíz, la patata y el pan integral (9). El consumo de alimentos de alto índice glucémico puede parecer la opción fácil para algunos pacientes, pero puede conducir a padecer problemas a largo plazo como el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina, lo que conducirá a una protección parcial contra la hipoglucemia, pero a una mayor incidencia de otras enfermedades (26,27).
- La ingesta de **galactosa (lactosa), sacarosa y fructosa (sorbitol) está limitada o restringida** debido a que empeoran la hepatomegalia y los trastornos metabólicos como la hiperlactatemia dado que su metabolismo depende de la actividad de la G6Pasa (10,23). Esto puede tener un gran efecto en la ingesta de alimentos como frutas, azúcar de mesa y productos lácteos dando lugar a posibles déficits de micronutrientes y vitaminas (26). Sí se permite la ingesta de verduras, preferiblemente las de bajo contenido en azúcar. Aun así, no hay consenso sobre las cantidades permitidas de estos alimentos, lo que puede llevar a preinscripciones dietéticas incorrectas. Sí se ha visto que en niños mayores y adultos, la ingesta de lácteos puede ser más flexible, aunque debe limitarse a un vaso de leche desnatada, un yogur o unos 40g de queso al día (3,9).
- El consumo de **almidón de maíz crudo (maicena) para evitar la hipoglucemia durante el ayuno nocturno** está ampliamente extendido y ha permitido mejorar la morbimortalidad de los pacientes con GSD-I desde su uso en 1980 (16). Este polímero de glucosa no cocinado se libera y absorbe más lentamente que el almidón de otros cereales y permite mantener los niveles adecuados de glucemia durante un tiempo prolongado de 6-8 horas. Las recomendaciones han de estar en consonancia con un consumo equivalente a la tasa estimada de producción endógena de glucosa durante el ayuno, por ello el tratamiento debe ser individualizado (9,26) (ver tabla 1).

La dosis de maicena se puede establecer calculando la tasa de producción de glucosa basal utilizando la siguiente fórmula (23):

$$y = 0.0014x^3 - 0.214x^2 + 10.411x - 9.084$$

Donde, y = mg/kg/min de glucosa; x = peso en kg

La toma de almidón de maíz crudo puede tener **efectos secundarios**, los más comunes son diarrea transitoria, meteorismo y distensión abdominal (9,23) .

Tabla 1. Tabla comparativa de la cantidad de almidón de maíz crudo (g/kg/toma)

Grupos de edad (meses y años)	American guideline (2014)(16)	GeneReviews® (2016)(14)	Protocolo AECOM (2018)(28)	Protocolo AEP (2010)(29)
1-3 a	1,6 g/kg cada 3-4h	1.6 g/kg cada 4h	1,5-2,5 g/kg	1-1,5 g/kg cada 4h
3-6 a			1,75-2,5 g/kg	1,0-2,0 g/kg cada 4-6 h
6-14 a	1.7-2.5 g/kg cada 4-5h	1.7-2.5 g/kg cada 6h	1,75-2,5 g/kg	1,0-1,5 g/kg cada 6h
>14 a			1,5 g/kg	1,0-1,5 g/kg cada 6h
Adultos			Algunos pueden necesitar 1.7-2.5 g/kg antes de acostarse	Sin determinar

Fuente: Elaboración propia.

- Cabe destacar que recientemente se ha introducido una nueva formulación de almidón de liberación más prolongada: el **almidón de maíz modificado**, comercializado bajo el nombre de *Glycosade*. Esta nueva fórmula consiste en un almidón con mayores puntos de ramificación, por lo que su digestión es aún más lenta y permite mantener la normoglucemia por más tiempo (hasta 7-10h), evitando las hipoglucemias nocturnas y dejando al paciente dormir durante toda la noche sin necesidad de soporte nocturno. Dado que se evita la dosis de almidón de maíz en la mitad de la noche, pueden producirse menos episodios de hipoglucemia y deberían mejorar el cumplimiento en adolescentes y adultos jóvenes. En un ensayo donde se estudió el uso de almidón de maíz modificado (30), se concluyó que los pacientes se beneficiaron al evitar la dosis nocturna mientras se mantenía el control metabólico, por lo que los resultados son prometedores para mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, se necesitan más estudios sobre su uso diurno y en niños más pequeños.
- Aparte del almidón de maíz crudo, para lograr períodos de ayuno tolerables por la noche se puede utilizar **alimentación artificial nocturna por goteo gástrico** continuo o una

combinación de ambas (31). En la tabla 2 se recogen las cantidades de glucosa recomendadas para la nutrición enteral nocturna en función de la edad de los pacientes incluyendo las recomendaciones del protocolo AECOM (28) y el protocolo AEP (29).

Tabla 2. Tabla comparativa de la tasa de infusión de glucosa (mg/kg/minuto) para la nutrición enteral nocturna.

Grupos de edad (meses y años)	American guideline (2014)(16)	GeneReviews® (2016)(14)	Protocolo AECOM (2018)(28)	Protocolo AEP (2010)(29)
0-8 m	8-10mg/kg/min	8-10mg/kg/min	7-9mg/kg/min	7-9mg/kg/min
8-12 m			7mg/kg/min	
1-3 a			7mg/kg/min	6-8mg/kg/min
3-6 a			6-7mg/kg/min	6-7mg/kg/min
6-14 a	4-8mg/kg/min	6-8mg/kg/min	5-6mg/kg/min	5-6mg/kg/min
>14 a			5mg/kg/min	5mg/kg/min
Adultos		Sin determinar	Sin determinar	3-4mg/kg/min

Fuente: Elaboración propia.

II) Indicaciones generales sobre la ingesta de hidratos de carbono en lactantes.

- Los lactantes pueden ser alimentados mediante **lactancia materna o con fórmulas sin azúcar** a base de soja o con fórmulas sin sacarosa, fructosa o lactosa, enriquecidas con maltodextrina mediante alimentación a demanda **cada 2 a 3 horas**.
- Una vez que el bebé puede dormir más de 3 a 4 horas seguidas, se deben tomar **medidas para evitar la hipoglucemia durante el ayuno nocturno (3)**.
 - **Hasta 6 meses de edad:**
 - Una opción es continuar despertando al bebé cada 3-4 horas y ofrecerle alimentación para controlar la glucemia.
 - Otra opción es utilizar la alimentación enteral durante la noche mediante una sonda nasogástrica o mediante gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) para que siempre haya acceso al tratamiento de la hipoglucemia. Para los pacientes con GSD-Ib y neutropenia, la PEG puede no ser una buena opción debido al riesgo de infecciones recurrentes en el sitio quirúrgico (16).
 - **A partir de 6 meses de edad:**
 - La maltodextrina se puede sustituir por cereales de arroz o almidón de maíz crudo, si es bien tolerado. No hay consenso sobre la edad a la que se debe iniciar el tratamiento con almidón de maíz crudo, dado que la amilasa es necesaria para digerir la maicena y puede no estar presente hasta los dos años, pero a menudo se introduce un ensayo entre las edades de seis meses y un año (3,9).

B) Proteínas

En estos pacientes **no se recomienda una dieta alta en proteínas** dado que se ha relacionado con daño renal y las proteínas no pueden convertirse de forma efectiva en glucosa debido a la actividad limitada de G6Pase (9,12). Las proteínas aportadas deben ser de alto valor biológico, y se recomienda evitar aquellos alimentos con alto contenido graso asociado. Se debe tener en cuenta que la incorporación de una pequeña cantidad de proteínas y lípidos en cada comida ayuda a ralentizar la absorción de glucosa (9).

C) Lípidos

Debe realizarse una dieta con un **perfil cardiosaludable**, pobre en ácidos grasos saturados y rica en monoinsaturados. Dado el alto consumo de HCO, los pacientes con GSD-I pueden tener una dieta baja en grasas por lo que se debe prestar atención a la calidad de la grasa ingerida. Se ha postulado el uso de triglicéridos de cadena media (**MCT**) y **aceite de pescado** para mejorar la hipertrigliceridemia en pacientes con GSD-I. Se han realizado estudios con suplementación de MCT donde se observa que mejoran la acidosis láctica y la hipertrigliceridemia al incrementar la oxidación de ácidos grasos y disminuir la glucólisis, pero hay diferentes indicaciones y tipos de MCT, y no hay seguimiento a largo plazo, por lo que se requieren más estudios para confirmar los beneficios y seguridad de su administración (19,26). Por otra parte, el aceite de pescado demostró reducir los niveles de triglicéridos totales en plasma, el colesterol total en plasma y el LDL, con un aumento concomitante en el HDL (26).

D) Micronutrientes

La redistribución de la ingesta de macronutrientes, así como la falta de ingesta de frutas y lácteos puede provocar déficit de algunos micronutrientes y vitaminas. Dado que estos pacientes apenas pueden consumir lácteos y tienen un mayor riesgo de osteoporosis se debe suplementar el calcio y la vitamina D para cubrir las RDA en función de la ingesta estimada de lácteos. También hay que prestar especial atención al hierro ya que el almidón de maíz interfiere en su absorción. Además, hay que asegurar un adecuado aporte de vitaminas del grupo B dado que el aumento del metabolismo de los HCO necesita suficiente vitamina B₁ (9,26).

4.3.5.1.2. Alimentos de la dieta para el tratamiento de GSD-I

El tratamiento adecuado de la GSD-I requiere un profesional experto en nutrición como parte del equipo multidisciplinar responsable para el manejo médico-dietético, de la GSD-I. Su asesoramiento es fundamental para: I) elaborar el tratamiento dietético adecuado

para cada paciente, II) garantizar una buena alimentación para el correcto crecimiento y desarrollo del paciente, III) asegurar el correcto cumplimiento del tratamiento nutricional en las diferentes etapas de la vida y IV) evitar el sobreatamiento que puede derivar del tratamiento con almidón de maíz y/o la nutrición enteral.

En la Tabla 3 se recogen las indicaciones generales sobre los alimentos que pueden formar parte de la dieta de los enfermos con GSD-I y cuales deben de estar excluidos. Para el tratamiento adecuado de la GSD-I es necesario que el paciente conozca y siga estrictamente estas indicaciones dietéticas.

Tabla 3. Alimentos permitidos, limitados y desaconsejados para pacientes con GSD-I.

ALIMENTOS ACONSEJADOS/PERMITIDOS	ALIMENTOS LIMITADOS	ALIMENTOS DESACONSEJADOS
Bebidas vegetales ¹ enriquecidas en calcio y sin azúcares añadidos, postres sin sacarosa, fructosa ni lactosa	Lácteos desnatados ² , quesos curados	Lácteos enteros, quesos blandos o de untar, yogures bebibles, leche condensada, postres lácteos, helados
Arroz, pan integral, cereales integrales ³	Pan blanco, cereales no integrales	Alimentos que contengan sacarosa: azúcar, zumo de frutas, dulces, bollería industrial, chucherías, mermeladas, siropes, cereales azucarados, miel
Verduras, hortalizas, legumbres	Frutos secos	Frutas, principalmente las de índice glucémico alto ⁴ , frutas en almíbar
Carnes blancas o magras, huevo, pescado azul y pescado blanco	Marisco	Alimentos ricos en grasas saturadas, colesterol o grasas trans: carnes rojas, embutidos, vísceras, productos elaborados de origen animal (mayonesa, mantequilla, manteca, nata...), productos precocinados, margarina
Tubérculos, especialmente la patata cocida fría		
Aceite de oliva	Aceites de semillas como aceite de girasol o de soja	
Edulcorantes: sacarina, aspartamo, ciclamato		Sorbitol, lactitol, maltitol, sacarosa, sucralosa y otros

		edulcorantes con fructosa, sacarosa o galactosa
Agua, té, café, bebidas sin azúcar	Refrescos light	Alcohol, refrescos

Fuente: Elaboración propia

1. *Preferiblemente bebida vegetal de soja por su mayor contenido en proteínas respecto a otras como la bebida vegetal de almendra, arroz o avellana.*
2. *Limitado a un vaso de leche desnatada, un yogur o unos 40 g de queso al día en niños mayores y adultos. Se debe evitar en niños pequeños.*
3. *Es importante tener en cuenta que la técnica culinaria “al dente” puede disminuir la velocidad de absorción.*
4. *Frutas de alto índice glucémico: sandía, melón, dátil, piña, uvas pasas, uvas, papaya, plátanos, kiwi. Existe cierta controversia sobre el consumo de frutas, en SaCyL se permite el consumo de frutas de bajo índice glucémico. Se debe de valorar la tolerancia individual.*

4.3.5.1.3. Ensayos clínicos sobre el tratamiento dietético de las hipoglucemias nocturnas en pacientes con GSD-I

Los resultados corresponden a un estudio publicado recientemente en el que se ha realizado un meta-análisis de los datos obtenidos en distintos ensayos clínicos publicados en 41 artículos (32).

Se realizaron 2 tipos de estudios:

A) Estudio comparado de la alimentación nocturna con almidón de maíz crudo frente a la administración continua de dextrosa. Se seleccionaron 3 ensayos controlados no aleatorios que incluyen 34 pacientes de edades comprendidas entre 3,7-17,9 años.

Los resultados obtenidos indicaron que:

- El almidón de maíz crudo eleva las concentraciones de glucosa en sangre significativamente más que la nutrición artificial nocturna, sin embargo, ambos tratamientos fueron capaces de mantener concentraciones de glucosa en el objetivo (> 4.0 mmol/L).
 - Las concentraciones de lactato después de la alimentación nocturna continua fueron significativamente más bajas que en aquellos que recibieron almidón de maíz crudo.
 - La suplementación con almidón de maíz crudo condujo a un aumento significativo del colesterol total en plasma en comparación con la alimentación nocturna continua, aunque los tratamientos no afectaron diferencialmente a los triglicéridos en plasma.
- **En conclusión**, el almidón de maíz mantiene una glucemia alta por más tiempo y tiene un IG más bajo que la dextrosa utilizada en alimentación continua, pero por otra parte se intuye un peor control metabólico. Sería necesario realizar estudios a

largo plazo para ver si esta diferencia en los niveles de lactato y colesterol es significativa para el desarrollo de complicaciones a largo plazo.

B) Estudio comparado de la administración de almidón crudo estándar con la administración de almidón de maíz modificado. Para su realización se evaluó un ensayo controlado aleatorio cruzado que incluía 12 participantes (14-34 años).

Los resultados obtenidos indicaron que:

- El almidón de maíz crudo modificado mantuvo las concentraciones de glucosa en sangre significativamente más tiempo que el almidón de maíz estándar.
- No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de lactato en sangre entre los grupos de tratamiento.
 - **En conclusión**, el almidón de maíz modificado podría mantener la normogluceemia durante toda la noche sin derivar en un peor control metabólico.

4.3.5.2. Tratamiento farmacológico

- I) Uno de los fármacos más utilizados es el **alopurinol**, un inhibidor de la xantina oxidasa que se utiliza para prevenir la gota cuando la terapia dietética no logra normalizar por completo la concentración de ácido úrico en la sangre, especialmente a partir de la pubertad (14).
- II) Con el objetivo de prevenir la nefrolitiasis y nefrocalcinosis se puede alcalinizar la orina con **suplementos de citrato o bicarbonato**, los cuales también son útiles en caso de acidosis láctica refractaria. En personas afectadas con insuficiencia renal se debe controlar el uso de citrato, ya que puede causar hipertensión e hipercalemia potencialmente mortal. Por ello, los niveles de sodio también deben de ser monitorizados (9,14).
- III) El tratamiento con **inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)** se inicia con el objetivo de prevenir complicaciones renales. El tratamiento debe comenzar si la TFG >140 ml/minuto (indicativo de alteración precoz por hiperfiltrado glomerular), en presencia de microalbuminuria (más de 30 µg albumina/mg creatinina) y en caso de proteinuria (10). Si la presión arterial continúa alta se pueden emplear medicamentos adicionales. Los IECA deben evitarse estrictamente en el embarazo, esto puede producir un empeoramiento de la función renal.
- IV) Para la hiperlipidemia se recomiendan medidas dietéticas, pero se pueden usar **estatinas y/o fibratos** para reducir los triglicéridos y reducir el riesgo de pancreatitis,

aunque generalmente con escasa respuesta. El pronóstico es bueno si se consigue un control metabólico óptimo.

V) También son utilizados los **antifibrinolíticos y la desmopresina** como el tratamiento estándar de individuos con disfunción plaquetaria/enfermedad de Von Willebrand. Sin embargo, la desmopresina debe usarse con precaución debido al riesgo de sobrecarga de líquidos e hiponatremia (14).

VI) Además de los enfoques de tratamiento para GSD-Ia, la única diferencia en GSD Ib incluye abordar la neutropenia y la EII con **G-CSF** para disminuir el número y la gravedad de las infecciones y la inflamación (33). El tratamiento con G-CSF no está exento de efectos secundarios, algunos de los comunes son dolor óseo transitorio, dolores de cabeza y artralgias. Se ha utilizado también el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, pero causó graves efectos adversos, limitando sustancialmente su uso. También uno de los efectos secundarios más importantes que se ha descrito es la esplenomegalia, pero el agrandamiento generalmente es gradual con dosis bajas de G-CSF. La esplenomegalia y el consiguiente dolor abdominal son las características limitantes de la dosis del tratamiento con G-CSF (33).

4.3.5.3. Otras opciones para el tratamiento de GSD-I

4.3.5.3.1. Trasplante hepático

Otra opción terapéutica es el trasplante hepático (TH), el cual en numerosas ocasiones ha mostrado mejorar la tolerancia al ayuno y las anormalidades metabólicas inducidas asociadas con GSD-I. Además, se ha observado una recuperación en el crecimiento en la mayoría de los pacientes con retraso del crecimiento(34). **A pesar de esto, el TH se considera un tratamiento de último recurso** ya que con él no se evitan las complicaciones extrahepáticas como la nefropatía, que a largo plazo puede evolucionar a insuficiencia renal crónica requiriendo diálisis o trasplante de riñón y la insuficiencia renal es una complicación muy común en pacientes con GSD-I que han recibido TH. Todavía no está claro si la insuficiencia renal posterior al trasplante es por la progresión de la enfermedad, una reacción secundaria a un control metabólico deficiente, la toxicidad de la medicación inmunosupresora después del TH o una combinación. Por otra parte, a pesar de que corrige la homeostasis de la glucosa, los efectos sobre la neutropenia y la enfermedad intestinal son variables y menos claros en pacientes con GSD-Ib. No está claro por qué la neutropenia mejora después del reemplazo hepático en algunos pacientes y persiste en otros (34). Es posible que el control metabólico mejorado y el bienestar general

provoquen una disminución de la inflamación, lo que lleva a concentraciones más altas de neutrófilos en la sangre. Algunos pacientes se han beneficiado de un trasplante conjunto de hígado y riñón, pero como comentaba, el trasplante no tiene que ser una prioridad de tratamiento en GSD-I.

4.3.5.3.2. *Trasplante de hepatocitos y trasplante de células madre hepáticas*

A causa de las complicaciones que surgen a largo plazo en pacientes con GSD-I y el riesgo que conlleva la realización de un TH se ha procurado el desarrollo de nuevas terapias para GSD-I que conlleven menos riesgos como son el **trasplante de hepatocitos** o el **trasplante de células madre hepáticas** de un donante sano. En una revisión (34) se identificaron 3 pacientes tratados con trasplantes de hepatocitos en los que la normalización de los parámetros metabólicos se observó en todos los pacientes después del trasplante sin complicaciones relacionadas con la terapia. Sin embargo, estos efectos beneficiosos fueron de corta duración y disminuyeron en cuestión de meses. Estos informes de casos muestran que las terapias basadas en células pueden restaurar la función hepática durante al menos un período limitado, lo que podría ser beneficioso en situaciones agudas que esperan un TH. Por otro lado, el trasplante de células madre puede suponer un beneficio añadido dado que son altamente proliferativas y tienen el potencial de evitar la escasez actual de hígados de donantes mediante expansión *in vitro* o *in vivo* tras el injerto. Además, los trasplantes de células madre hepáticas pueden requerir menos supresión inmune mejorando los efectos secundarios asociados al trasplante de órganos (34).

4.3.5.3.3. *Trasplante de médula ósea*

Dado que las disfunciones mieloides como la neutropenia pueden persistir en GSD-Ib a pesar del TH, se han investigado otras alternativas como el **trasplante de médula ósea**. Recientemente en 2018, Lubna et al. reportaron un caso en el que el trasplante de médula ósea corrige la neutropenia, disminuyendo las infecciones recurrentes, mejorando indirectamente el control metabólico y logrando una mejor calidad de vida, lo que nos sugiere que el trasplante de médula ósea puede ser otra opción para la mejora de las complicaciones mieloides para GSD-Ib (35).

4.3.5.3.4. *Terapia génica*

Aunque el tratamiento dietético actualmente constituye la principal herramienta para paliar los efectos de las glucogenosis hepáticas, el consumo de almidón crudo para evitar las hipoglucemias a largo plazo puede dar lugar a la aparición de complicaciones. Por este motivo se están desarrollando nuevas técnicas de tratamiento como la terapia

génica. Ensayos en ratones han demostrado que la terapia génica con adenovirus recombinantes (rAAV) restaura la expresión hepática de G6Pase, normaliza la homeostasis de la glucosa y previene el desarrollo de AH y CHC. El tratamiento también normaliza la autofagia hepática defectuosa y corrige las anomalías metabólicas en los tejidos hepáticos no tumorales de ratones libres de tumor y con tumor (36). Todo esto puede suponer una reducción en el consumo de almidón de maíz crudo y una mejoría en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, la terapia génica no puede restaurar la expresión de G6Pase en las lesiones ya existentes de AH/CHC y no puede anular ningún tumor preexistente. Por tanto, en un principio la terapia génica previene la iniciación del tumor hepático, pero no reduce la carga tumoral. Además, se ha observado en ensayos con ratones y perros que la expresión transgénica disminuye con el tiempo (36,37). La corrección de la insuficiencia hepática fue estable hasta seis meses en ratones y un año en perros, lo que indica que la administración repetida puede ser necesaria para el tratamiento a largo plazo en humanos. La intervención farmacológica y el régimen dietético dirigido a la mejora de la insuficiencia hepática antes de la administración de la terapia génica demostró una mejora en su eficacia (38).

Dada la prometedora evidencia en modelos animales, a principios de 2018, la FDA aprobó el primer ensayo clínico de terapia génica en Connecticut Children's Medical Center y UConn Health (NCT03517085) (3). El estudio se prevé que finalice en diciembre de 2020.

5. CONCLUSIONES

1. La glucogenosis hepática tipo I o enfermedad de Von Gierke se produce por deficiencias en el enzima G6Pasa (GSD-Ia) o en el sistema de transporte G6PT (GSD-Ib). Es una de las glucogenosis más estudiadas y de las más severas porque tanto la glucogenólisis como la gluconeogénesis están alteradas.
2. Las alteraciones fisiológicas de GSD-I más importantes incluyen hipoglucemia en ayunas, hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperlactatemia, hepatomegalia, nefromegalia y neutropenia (GSD-Ib). A largo plazo, es común la aparición de complicaciones graves como son el desarrollo de adenomas hepáticos, hepatocarcinoma o insuficiencia renal.
3. El diagnóstico precoz es esencial para un tratamiento adecuado de GSD-I. Actualmente el diagnóstico se basa en la observación de síntomas clínicos y estudios bioquímicos junto con pruebas genéticas moleculares.

4. El tratamiento primordial para los pacientes con GSD-I es el nutricional y debe de estar enfocado a evitar periodos de ayuno mediante la ingesta frecuente de alimentos ricos en hidratos de carbono complejos, almidón de maíz crudo y/o el soporte nocturno con dextrosa; así como evitar la ingesta de galactosa, sacarosa y fructosa, valorando la tolerancia individual.
5. La utilización de un almidón de maíz modificado (“Glycosade”) permite mantener la normoglucemia por más tiempo en comparación con el almidón de maíz crudo estándar, evitando las hipoglucemias nocturnas y mejorando la calidad de vida de los pacientes.
6. El tratamiento farmacológico es necesario con bastante frecuencia, tanto para la prevención como para el tratamiento de las complicaciones asociadas.
7. Nuevos tratamientos, todavía en fase experimental, como la terapia génica, permitirían mejorar altamente la calidad de vida de los pacientes con GSD-I, sin embargo, el tratamiento nutricional y farmacológico deben de seguir presentes, dado que podrían mejorar su eficacia.
8. El asesoramiento por un dietista-nutricionista dentro del equipo multidisciplinar responsable del manejo médico-dietético de la GSD-I es fundamental para elaborar el tratamiento dietético adecuado para cada paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Federación Española de Enfermedades Raras [Internet]. [Last Updated 2003 Dec; cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://enfermedades-raras.org/index.php/component/content/article?id=1008>
2. Sueiro Justel J, Ceide Arias JL, Morales Vila A. La glucogenosis tipo I (Enfermedad de Von Gierke). AEEG [Internet]. 2010 [cited 2020 Mar 17]; Available from: http://www.glucogenosis.org/wp-content/uploads/2015/10/guia-tipo_i.pdf
3. Parikh NS, Ahlawat R. Glycogen Storage Disease Type I (Von Gierke Disease). StatPearls [Database on the Internet]. [Last Update 2019 Jan; cited 2020 Mar 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30480935>
4. Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Bioquímica con aplicaciones clínicas. 7th ed. Reverté; 2013.
5. Roach PJ, Depaoli-Roach AA, Hurley TD, Tagliabracci VS. Glycogen and its metabolism: Some new developments and old themes. Biochem J [Internet]. 2012 Jul

- [cited 2020 Apr 29] 1;441(3):763-87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945249/>
6. Prats C, Graham TE, Shearer J. The dynamic life of the glycogen granule. *J Biol Chem* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Apr 29];293(19):7089-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29483195/>
 7. Chou JY, Mansfield BC. The SLC37 family of sugar-phosphate/phosphate exchangers. *Curr Top Membr* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Apr 29];73:357-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745989/>
 8. Nelson D, Cox M. *Lehninger Principios de Bioquímica*. 7th ed. Omega; 2018.
 9. De Luis DA, Bellido D, García PP, Oliveira G, editores. *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo*. 3th ed. Aula Médica; 2017.
 10. Corps D, Valbuena AR, Mesa JM, García JD. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los hidratos de carbono. *Med* [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Mar 20];12(19):1082–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.09.021>
 11. Stone WL, Basit H, Adil A. Glycogen Storage Disease T. *StatPearls* [Database on the Internet]. [Last Updated 2019 Jul; cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459277/>
 12. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Mar 3];6(24):474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331362/>
 13. Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: What have we learned in recent years?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2015 Jul [cited 2020 Mar 3];18(4):415-21. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/117633/>.
 14. Bali DS, Chen YT, Austin S, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. *GeneReviews®* [Database on the Internet]. 2006 [Updated 2016 Aug 25; cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312/>
 15. Gautam S, Zhang L, Arnaoutova I, Lee C, Mansfield BC, Chou JY. The signaling pathways implicated in impairment of hepatic autophagy in glycogen storage disease type Ia. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Mar 3]; 29(5):834-44. Available from: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa007>
 16. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: A practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* [Internet]. 2014 Nov [cited

- 2020 Mar 25];16(11):1–29. Available from: <https://www.nature.com/articles/gim2014128>
17. Beyzaei Z, Geramizadeh B. Molecular diagnosis of glycogen storage disease type I: A review. *EXCLI J* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Mar 25];18:30-46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6449677/>
 18. Hijmans BS, Boss A, van Dijk TH, Soty M, Wolters H, et al. Hepatocytes contribute to residual glucose production in a mouse model for glycogen storage disease type Ia. *Hepatology* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Mar 28];66(6):2042–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28727166/>
 19. Derks TGJ, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2015 May [cited 2020 Mar 28] 16;38(3):537–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4432100/>
 20. Rajas F, Gautier-Stein A, Mithieux G. Glucose-6 phosphate, A central hub for liver carbohydrate metabolism. *Metabolites* [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Mar 20] 1;9(12): 282. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950410/>
 21. Cho JH, Kim GY, Mansfield BC, Chou JY. Hepatic glucose-6-phosphatase- α deficiency leads to metabolic reprogramming in glycogen storage disease type Ia. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Mar 28];498(4):925–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545180>
 22. Damska M, Labrador EB, Kuo CL, Weinstein DA. Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2017 Aug [cited 2020 Mar 19];18:327–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/pedi.12540>
 23. Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Transl Sci Rare Dis* [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Mar 20]; 1(1): 45-72. Available from: <https://content.iospress.com/articles/translational-science-of-rare-diseases/trd006>
 24. Weinstein DA, Steuerwald U, De Souza CFM, Derks TGJ. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis. *Pediatr Clin N Am* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Mar 20]; 65(2): 247-65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29502912/>

25. Sim SW, Weinstein DA, Lee YM, Jun HS. Glycogen storage disease type Ib: role of glucose-6-phosphate transporter in cell metabolism and function. *FEBS Lett* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Mar 20]; 594(1): 3–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31705665>
26. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Mar 28]; 34(3): 621–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491105>
27. Kaiser N, Gautschi M, Bosanska L, Meienberg F, Baumgartner MR, Spinass GA, et al. Glycemic control and complications in glycogen storage disease type I: Results from the Swiss registry. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Mar 28];126(4):355–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30846352>
28. Ross KM, Brown LM, Corrado MM, Chengsupanimit T, Curry LM, Ferrecchia IA, et al. Safety and efficacy of chronic extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease type I. *JIMD Rep* [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Apr 24]; 26: 85–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26303612/>
29. Derks TGJ, Martens DH, Sentner CP, van Rijn M, de Boer F, Smit GPA, et al. Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: Uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Mar 28];109(1):1-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480859/>
30. Gil D, editor. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo*. AECOM [Internet]. 2018. Available from: <https://ae3com.eu/wp-content/uploads/2018/01/protocolos-AECOM-2-ed.pdf>
31. Ruíz M, Gómez L, Sánchez F, Dalmau J, Martínez M. Manejo de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos. *AEP* [Internet]. 2010. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/carbohidratos.pdf>
32. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Mar 28];26(4):329–39. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jhn.12030>
33. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, Kelley ML, Makaryan V, Tran E, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: Outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Mar 28]; 26(1):16-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30451720>

34. Boers SJB, Visser G, Smit PGPA, Fuchs SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type i. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Mar 28];9(1):47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716823>
35. Mehyar LS, Abu-Arja R, Rangarajan HG, Pai V, Bartholomew DW, Rose MJ, et al. Matched unrelated donor transplantation in glycogen storage disease type 1b patient corrects severe neutropenia and recurrent infections. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Mar 28];53(8):1076-78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29515247>
36. Cho JH, Lee YM, Starost MF, Mansfield BC, Chou JY. Gene therapy prevents hepatic tumor initiation in murine glycogen storage disease type Ia at the tumor-developing stage. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Mar 3];42(3):459–69. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jimd.12056>
37. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2015 May [cited 2020 Mar 28];38(3):511–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25288127>
38. Jauze L, Monteillet L, Mithieux G, Rajas F, Ronzitti G. Challenges of Gene Therapy for the Treatment of Glycogen Storage Diseases Type I and Type III. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Mar 28];30(10):1263–73. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/hum.2019.102>

7. ANEXOS

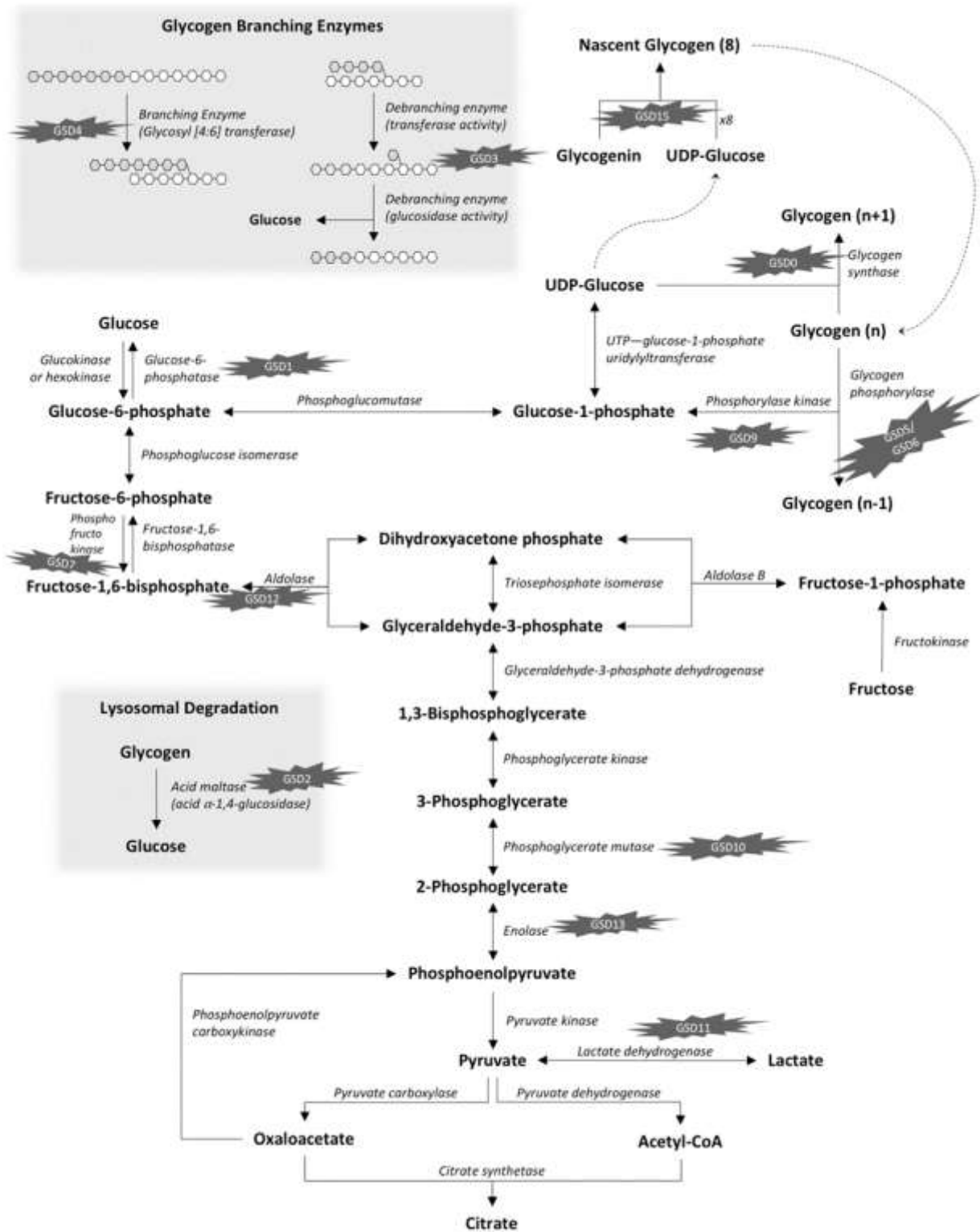
I) FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS UTILIZADAS.

Nombre del estudio	Nombre de la revista	Año de publicación	Factor de impacto
The signaling pathways implicated in impairment of hepatic autophagy in glycogen storage disease type Ia	Human Molecular Genetics	2020	4.544
Glycogen storage disease type Ib: role of glucose-6-phosphate transporter in cell metabolism and function	FEBS Letters	2020	2.675
Neutropenia in glycogen storage disease Ib: Outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor	Current Opinion in Hematology	2019	2.864
Molecular diagnosis of glycogen storage disease type I: A review	EXCLI Journal	2019	2.112
Glycemic control and complications in glycogen storage disease type I: Results from the Swiss registry	Molecular Genetics and Metabolism	2019	3.610
Gene therapy prevents hepatic tumor initiation in murine glycogen storage disease type Ia at the tumor-developing stage	Journal of Inherited Metabolic Disease	2019	4.28
Challenges of Gene Therapy for the Treatment of Glycogen Storage Diseases Type I and Type III	Human Gene Therapy	2019	3.855
Glucose-6 phosphate, A central hub for liver carbohydrate metabolism	Metabolites	2019	3.303
The dynamic life of the glycogen granule	Journal of Biological Chemistry	2018	4.106
Matched unrelated donor transplantation in glycogen storage disease type 1b patient corrects severe neutropenia and recurrent infections	Bone Marrow Transplantation	2018	4.674
Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis	Pediatric Clinics of North America	2018	2.266
Hepatic glucose-6-phosphatase-α deficiency leads to metabolic reprogramming in glycogen storage disease type Ia	Biochemical and Biophysical Research Communications	2018	2.705
Glycogen metabolism and glycogen storage disorders	Annals of Translational Medicine	2018	3.689

Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control	Pediatric Diabetes	2017	3.172
Hepatocytes Contribute to Residual Glucose Production in a Mouse Model for Glycogen Storage Disease Type Ia	Hepatology	2017	14.079
Safety and efficacy of chronic extended release cornstarch therapy for glycogen storage disease type I	Journal of Inherited Metabolic Disease Reports	2016	3.970
Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los hidratos de carbono	Medicine	2016	1.804
Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes	Journal of Inherited Metabolic Disease	2015	3.541
Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions.	Journal of Inherited Metabolic Disease	2015	3.541
Hepatic glycogen storage disorders: What have we learned in recent years?	Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care	2015	4.033
The SLC37 family of sugar-phosphate/phosphate exchangers	Current Topics in Membranes	2014	3.295
Liver transplantation in glycogen storage disease type I	Orphanet Journal of Rare Diseases	2014	3.358
Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: A practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics	Genetics in Medicine	2014	7.329
Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis	Journal of Human Nutrition and Dietetics	2013	2.074
Dietary treatment of glycogen storage disease type Ia: Uncooked cornstarch and/or continuous nocturnal gastric drip-feeding?	Molecular Genetics and Metabolism	2013	2.827
Glycogen and its metabolism: Some new developments and old themes	Biochemical Journal	2012	4.654
Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I	Journal of Inherited Metabolic Disease	2011	3.577

Fuente: elaboración propia a partir de datos obtenidos del Journal Citation Reports

II) ESQUEMA ILUSTRATIVO DE LOS ENZIMAS AFECTADOS EN LOS DISTINTOS TIPOS DE GLUCOGENOSIS.



Fuente: Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Mar 3];6(24):474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331362/>

III) CLASIFICACIÓN DE LAS GLUCOGENOSIS EN FUNCIÓN DEL ÓRGANO QUE SE ENCUENTRE PRINCIPALMENTE AFECTADO.

Nomenclatura	Enzima/ Transportador afectado	Gen (cromosoma)	Tejido afectado	Incidencia	Edad de aparición	Consecuencia	Bioquímica	Síntomas clínicos	
GLUCOGENOSIS FUNDAMENTALMENTE HEPÁTICAS									
Enfermedad de Von Gierke	Ia	Glucosa-6- fosfatasa	G6PC (17q21)	Hígado y Riñón	Incidencia: 1/100.000- 1/20.000 (población judía asquenazí)	Neonatal, infancia	Acumulación de glucógeno y grasa en el hígado, estructura normal	Hipoglucemia sin cetosis, hiperlactatemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, disfunción plaquetaria	Hepatomegalia, nefromegalia, retraso en el crecimiento, baja tolerancia al ayuno, osteopenia y/o osteoporosis, cara redonda, epistaxis. adenomas hepáticos
	Ib	Glucosa-6- fosfato translocasa	SLC37A4 (11q23)					Igual que tipo Ia junto con neutropenia	Igual que tipo Ia junto con disfunción del sistema inmune
IX	a1	Fosforilasa b kinasa hepática (subunidad alfa)	Ligada al Cromosoma X (Xp22.13)	Hígado y/o eritrocitos	Desconoci- do (aprox.50 casos)	Cualquier edad, más común en varones	Acumulación de glucógeno	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, enzimas hepáticas elevadas e hipercetosis en ayunas que se resuelven con la pubertad	Hepatomegalia, retraso del crecimiento y del desarrollo motor que desaparecer en la edad adulta. Se están reportando algunos casos más graves
	a2		PHKA2 (16q12)	Hígado	1/100.000				
IXc	Subunidad gamma de la fosforilasa kinasa	PHKG2 (16p11.2)	Hígado y testículos	1/100.000	Primera infancia	Acumulación de glucógeno	Hipoglucemia recurrente, enzimas hepáticas elevadas e hiperlactatemia con cetosis severa en ayunas	Hepatomegalia que progresa a cirrosis y enfermedad hepática en etapa terminal; retraso motor; hepatoesplenomegalia, daño tubular y debilidad muscular	

Nomenclatura		Enzima/ Transportador afectado	Gen (cromosoma)	Tejido afectado	Incidencia	Edad de aparición	Consecuencia	Bioquímica	Síntomas clínicos
Enfermedad de Hers	VI	Glucógeno fosforilasa hepática	PYGL (14q21- q22)	Hígado	1/1.000 (en población menonita)- 1/100.000	Infancia	Acumulación excesiva de glucógeno	Hipoglucemias leves o ausentes, hipertransaminase mia e hiperlipidemia moderadas e inconstantes	Puede haber formas benignas, aunque puede darse hepatomegalia y retraso del crecimiento
Oa		Glucógeno sintasa	GYS2 (12p12.2)	Hígado	20 casos descritos	Infancia	Disminución de las reservas de glucógeno, cantidad de glucosa sanguínea baja	Hipoglucemia cetótica tras ayuno (sin hepatomegalia), hipercetonemia, hiperglucemia tras las comidas, altos niveles de alanina	Fatiga matinal, pueden ser asintomáticos
GLUCOGENOSIS CON AFECTACIÓN MUSCULAR									
Enfermedad de Pompe	II	α -glucosidasa ácida	GAA (17q25)	Músculos esqueléticos y respiratorios	1/57.000 para la forma tardía 1/40.000 para la forma infantil	Cualquier edad	Acumulación de glucógeno muy incrementada	Niveles elevados de aminotransferasas en sangre y creatina quinasa (CK)	<u>Forma infantil:</u> miocardiopatía; debilidad muscular, distrés respiratorio, hipotonía <u>Forma de inicio tardío:</u> debilidad musculoesquelética, atrofia con afectación de la musculatura
Enfermedad de McArdle	V	Miofosforilasa	PYGM (11q13)	Músculo	1/100.000- 1/167.000	Infancia	Cantidad moderadamente incrementada (subsarcoplásmico)	Elevación de CK, mioglobinuria y disfunción renal	Intolerancia al ejercicio, debilidad muscular y calambres aliviados si hay descanso, y rhabdomiólisis inducida por el ejercicio e insuficiencia renal por mioglobinuria y rhabdomiólisis

Nomenclatura		Enzima/ Transportador afectado	Gen (cromosoma)	Tejido afectado	Incidencia	Edad de aparición	Consecuencia	Bioquímica	Síntomas clínicos
Enfermedad de Tarui	VII	Fosfofructoquinasa muscular	PFKM (12q13)	Músculo	<1 / 1 000 000	Infancia	Cantidad incrementada (subarcolémico)	Hemólisis compensadora (e hiperucemias)	Fatiga en el ejercicio, intolerancia al ejercicio muscular, gota
Ob		Glucógeno sintasa muscular		Músculo corazón	10 casos conocidos	Infancia	Cantidad disminuida de glucógeno	Sin determinar	Fatiga muscular, intolerancia al ejercicio, síncope de esfuerzo recurrente, miocardiopatía hipertrófica, muerte súbita cardíaca sin cardiomiopatía
IXd		Fosforilasa-quinasa muscular	PHKA1 ligada al cromosoma X (Xq13.1.)	Músculo	7 casos conocidos	Adolescencia, edad adulta	Acumulación de glucógeno	Puede cursar con mioglobinuria	Mialgia, calambres, fatiga
X		Fosfoglicerato mutasa	PGAM2 (7p13)	Músculo	15 casos descritos	Sin determinar	Deposito leve de glucógeno	CK elevada, mioglobinuria	Calambres musculares, rabdomiólisis
XI		Lactato deshidrogenasa	LDHA (1p15.1)	Corazón y músculo	12 casos conocidos	Infancia	Afectación de la glucólisis en el músculo	CK elevada, lactato y mioglobinuria	Fatiga muscular, dolor y rigidez uterina durante el embarazo y el trabajo de parto
XII		Aldolasa A	ALDOA (16p11.2)	Músculo	<10 casos	Neonatal	Sin determinar	Anemia hemolítica, mioglobinuria	Anemia, miopatía y/o déficit intelectual, puede producir rabdomiólisis fatal
XIII		Beta-enolasa	ENO3 (17p13.2)	Músculo	3 caso	Edad adulta	Alteración de la glucólisis	CK levemente elevados	Intolerancia al ejercicio, mialgia y rabdomiólisis recurrente
XIV		Fosfoglucomutasa	PGM1 (1p31.3)	Músculo	22 caso	Neonatal, Infancia	Alteración de la glucosilación	Hipoglucemia intermitente	Úvula bífida, con o sin paladar hendido al nacimiento, asociada a retraso del crecimiento, hepatopatía con incremento de los niveles séricos de aminotransferasa, miopatía

Nomenclatura		Enzima/ Transportador afectado	Gen (cromoso- ma)	Tejido afectado	Incidencia	Edad de aparición	Consecuencia	Bioquímica	Síntomas clínicos
XV		Glucogenina	GYG1 (3q24)	Corazón y músculo	<20 casos	Infancia	Disminución de depósitos de glucógeno en músculo esquelético y acumulación de glucógeno anómalo en músculo cardíaco	Sin determinar	Miopatía, cardiomiopatía y / o arritmias resultantes
GLUCOGENOSIS CON AFECTACIÓN MIXTA									
Enfermedad de Cori- Forbes	III	α -1,6 glucosidasa (enzima desramificante)	AGL (1p21)	Hígado y el músculo	1/100.000	Infancia	Cantidad incrementada, ramificaciones externas cortas	Hipoglucemia sin acidosis, cetosis en ayunas, hipertrigliceridemia e hipertransaminase- mia	Hepatomegalia, retraso en el crecimiento y convulsiones, debilidad muscular lentamente progresiva, hipotonía muscular, la miocardiopatía hipertrofica
				Solo en hígado					
Enfermedad de Andersen o amilopectinosis	IV	Enzima ramificante del glucógeno	GBE1 (3p12)	Hígado	1/600000- 1/800.000	Cualquier edad	Cantidad normal, estructura normal con puntos de ramificación limitados	Coagulación anormal Deposición de material similar a la amilopectina en diversos órganos	Cirrosis progresiva a insuficiencia hepática y muerte en la primera infancia, falta de crecimiento y hepatoesplenomegalia
				Sistema neuromuscu- lar					Hipotonía, atrofia muscular, miopatía, miocardiopatía, disfunción del SNC y SNP
IXb		Fosforilasa b Kinasa (subunidad beta) Hepática y muscular	PHKB (16q12.1)	Hígado y los testículos	1/100.000	Cualquier edad	Acumulación de glucógeno en el hígado	Hipoglucemia y actividad enzimática reducida	Hepatomegalia predominante, baja estatura observada en la primera infancia y, a veces, además, debilidad muscular e hipotonía

Nomenclatura		Enzima/ Transportador afectado	Gen (cromosoma)	Tejido afectado	Incidencia	Edad de aparición	Consecuencia	Bioquímica	Síntomas clínicos
Enfermedad de Fanconi- Bickel	XI	GLUT2	SLC2A2 (3q26.2- 3q27)	Hígado y riñones	<200 casos	Infancia, Neonatal	Normal o depósito difuso de glucógeno	Falta de crecimiento, poliuria, acidosis metabólica normo o hipopotasémica, hipoglucemia en ayunas e hiperglucemia postprandial, utilización de galactosa	Raquitismo, osteoporosis, hepatoesplenomegalia, puede darse pubertad retardada

Fuente: *Elaboración propia**

*Para la obtención de los datos de la tabla me he basado en la siguiente bibliografía:

1. Corps D, Valbuena AR, Mesa JM, García JD. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los hidratos de carbono. Med [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Mar 20];12(19):1082–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.09.021>
2. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Mar 3];6(24):474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331362/>
3. Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Bioquímica con aplicaciones clínicas. 7th ed. Bioquímica. I. Stryer. 2013.

IV) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA GSD-I.

Enfermedad	Similitudes con GSD-I	Diferencias con GSD-I
GSD-0	Hipoglucemia en ayunas	Ausencia de hepatomegalia, hiperglucemia postprandrial, hiperalaninemia y cetosis en ayunas
GSD-III	Hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas, ↑ AST y ALT, hiperlipidemia	La hipoglucemia suele ser menos grave y el paciente puede tener cetosis grave; ausencia de hiperlactatemia e hiperuricemia; ↑ AST, ALT más evidente que en GSD-I; compromiso del músculo cardíaco y esquelético con concentraciones de ↑ CK en GSD-IIIa
GSD-IV	Hepatomegalia, ↑ AST y ALT, PT prolongado y baja albúmina en estadio avanzado de la enfermedad.	Falta de hipoglucemia hasta enfermedad hepática terminal; tiempo de protrombina comúnmente prolongado en GSD-IV; ↑GGT
GSD-VI	Hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas, ↑ AST y ALT, hiperlipidemia	La hipoglucemia generalmente ocurre solo durante el ayuno y se asocia con hipercetosis; GSD-VI puede ser menos grave, sin embargo, en algunos pacientes hay hipoglucemia significativa; el lactato en sangre es normal pero puede haber elevaciones posprandiales.
GSD-IX	Hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas, ↑ AST y ALT, hiperlipidemia; algunos pacientes raros tienen una disfunción tubular renal proximal (forma ligada al X)	La hipoglucemia es típicamente menos severa, generalmente ocurre solo durante el ayuno y se asocia con hipercetosis; el lactato en sangre es normal; pero puede haber elevaciones posprandiales, la acidosis metabólica es rara; algunos pacientes desarrollan fibrosis hepática que puede progresar a cirrosis en casos más raros
GSD-XI	Hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas y cetosis, ↑ AST y ALT, a Disfunción tubular renal tipo fanconi (glucosuria, proteinuria, fosfaturia, aminoaciduria generalizada)	Hiperglucemia posprandial; síntomas gastrointestinales (diarrea crónica por malabsorción de carbohidratos); raquitismo hipofosfatémico; estatura baja significativa
Alteraciones en la gluconeogénesis (e.j. déficit de fructosa-1,6-bifosfatasa)	Hepatomegalia, hipoglucemia en ayunas e hiperlacticacidemia, ↑ ácido úrico, AST y ALT	Hipoglucemia después de un ayuno más prolongado (por ejemplo, durante la noche) o durante una enfermedad intercurrente con una ingesta reducida de carbohidratos
Enfermedad hepática primaria(e.j. deficiencia de α-1- antitripsina, hepatitis)	Hepatomegalia, ↑ AST y ALT	Falta de hipoglucemia en ayunas e hiperlactacidemia

<p>Otras: Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Niemann-Pick B</p>	<p>Hepatomegalia y esplenomegalia, falla de crecimiento, hiperlipidemia</p>	<p>Falta de hipoglucemia en ayunas, esplenomegalia significativa; células de almacenamiento características de la enfermedad, otras características como afectación ósea y pulmonar</p>
<p>Intolerancia hereditaria a la fructosa</p>	<p>Hepatomegalia, ↑ AST y ALT</p>	<p>Síntomas gastrointestinales, daño hepático y renal a largo plazo, PT prolongado, hipoalbuminemia, elevación de la bilirrubina y disfunción tubular proximal; hipoglucemia provocada por la ingesta de fructosa; mejora de los síntomas con restricción de fructosa</p>

Fuente: Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: A practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med [Internet]. 2014 Nov [cited 2020 Mar 25];16(11):1–29. Available from: <https://www.nature.com/articles/gim2014128>