



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Editorial

## Errores innatos del metabolismo y anestesia; tan lejos y sin embargo tan cerca

## Inborn errors of metabolism and anesthesia; so far, yet so close

Juan Carlos Ibla (MD)\*

Asistente de Anestesiología Cardíaca, Children's Heart Institute, Children's National Medical Center; Profesor asistente en Anestesiología y Pediatría, Universidad George Washington, Washington D.C., Estados Unidos

La historia de las enfermedades de almacenamiento de glucógeno (EAG) comienza en los años veinte con la fascinante descripción anatómica de individuos que presentan la combinación de hipertrofia orgánica y severos trastornos metabólicos durante la lactancia<sup>1</sup>. Las primeras observaciones en este grupo de pacientes por Van Creveld, VonGieke y Pompe abrieron el camino hacia comprender un nuevo grupo de enfermedades de la niñez caracterizadas por la incapacidad inherente de lograr una «combustión completa del glucógeno». La falta de acceso del organismo a la energía liberada por la degradación del glucógeno resulta en su acumulación en los tejidos; en algunos casos se limita al hígado y a los riñones, mientras que en otros al corazón y a los músculos periféricos. Resulta admirable que en aquel entonces se reconociera que esta condición era en realidad un conjunto de anomalías heterogéneas de etiología compleja y sin tratamiento previsible. Las conclusiones brillantes a las que llegaron estos investigadores en los primeros días, con información muy limitada, se corroboraron posteriormente con el descubrimiento de cuáles eran los pasos necesarios para la síntesis y la degradación del glucógeno<sup>2</sup>.

En la actualidad, casi un siglo más tarde, mucho se sabe acerca de la deficiencia enzimática específica de todas las EAG conocidas y las consecuencias metabólicas en caso de no administrarse tratamiento. Sin embargo, el diagnóstico preciso de las EAG implica un examen detallado de los signos y síntomas y la selección de pruebas bioquímicas y genéticas idóneas. Esto podría llegar a ser especialmente desafiante en neonatos y en lactantes de corta edad en quienes la naturaleza insidiosa de la enfermedad no ofrece un cuadro claro de su

etiología precisa. En la práctica clínica, es rutinario evaluar al neonato antes de la cirugía cuando se sospecha una anomalía metabólica, en combinación con hallazgos neurológicos vagos o una función miocárdica anormal. Aun ante un diagnóstico confirmado de una EAG en un neonato y la necesidad de una cirugía de urgencia, la pregunta que debe formularse el anestesiólogo es: ¿cómo impedir las complicaciones severas que inducen los anestésicos y el estrés metabólico de la cirugía? La respuesta no es fácil. Nuestra literatura y experiencia con anestesia en la mayoría de las EAG se limita a reportes aislados, bien sea de complicaciones severas o de una evolución «sin novedades» en una amplia gama de condiciones clínicas.

Por ejemplo, en la descripción de John M. Cox, una serie de casos publicada en 1968, 12 pacientes (EAG I y III) recibieron anestesia general, 10 de ellos para una biopsia abierta de hígado y 2 para amigdalectomía. Si bien es cierto que en la mayoría de los casos se describió una evolución sin novedad al recibir ciclopropano, éter por goteo o halotano, un paciente (EAG I) presentó paro cardíaco y no se pudo reanimar, presumiblemente por arritmia ventricular<sup>3</sup>. La EAG I o enfermedad de Von Gierke es la más común de estas patologías, con una incidencia anual de 1/50.000-100.000 nacimientos, y se manifiesta entre los 3 a 4 meses de edad con síntomas de hipoglucemia, temblores, convulsiones y apnea. Normalmente, la glucosa-6-fosfatasa es un sistema multienzimático que cataliza el último paso de la gluconeogénesis y la glucogenólisis al convertir la glucosa-6-fosfato en glucosa y fosfato inorgánico. En la EAG I se han descrito múltiples defectos en la misma cascada enzimática. Por ejemplo, se han diagnosticado función anormal de: a) glucosa-6-fosfato hidrolasa (EAG Ia); b) glucosa-6-fosfato

\* Autor para correspondencia: 111 Michigan Avenue, N.W., Washington, DC 20010, United States.

Correo electrónico: jibla@cnmc.org

0120-3347/\$ – see front matter © 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.  
http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2013.09.005

translocasa (EAG Ib); c) translocasa por fosfatasa inorgánica (EAGD Ic), y d) translocasa por glucosa inorgánica (EAGD Id) en base a ensayos bioquímicos, lo cual sugiere que la enfermedad de Von Gierke es un grupo de variantes enzimáticas defectuosas. Resulta interesante que a nivel genético los pacientes con EAG presentan mutaciones en el gen de la glucosa-6-fosfato hidrolasa, mientras que el resto de variantes de la EAG I (b, c y d) acusan mutaciones en el gen de la glucosa-6-translocasa<sup>4</sup>. Esto destaca las complejas interacciones bioquímicas y genéticas en las EAG que resultan en una función enzimática clínicamente anormal que está lejos de comprenderse a cabalidad. Como tal, la respuesta individual de las variantes de la EAG I a los anestésicos será difícil de predecir con certeza.

Una evaluación más integral de los efectos de la anestesia sobre pacientes con EAG es la que describe la enfermedad de Pompe (EAG II). Para esta patología en particular, se ha descrito de manera consistente en la literatura la presencia de arritmias ventriculares luego de la inducción de la anestesia general, con algunos agentes anestésicos. En la serie de casos presentada por Wang et al.<sup>5</sup>, de un total de 9 pacientes sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos, el 1, el 4 y el 8 de la serie presentaron arritmias ventriculares cuando se expusieron a diferentes agentes anestésicos y no sobrevivieron a la cirugía. Los autores sugirieron que las técnicas anestésicas usuales con propofol o sevoflurano estaban directamente relacionadas con la aparición de arritmias malignas y la posterior muerte del paciente. Este trabajo también sugiere que la estratificación de riesgo preoperatorio en pacientes con la enfermedad de Pompe debe llevar a una evaluación detallada de la masa ventricular izquierda, puesto que los pacientes que fallecieron durante la cirugía presentaban los mayores índices. Desafortunadamente, el riesgo específico de mortalidad para los agentes anestésicos particulares utilizados en estos casos no puede calcularse en base a esta información, debido al pequeño tamaño de la muestra y a la falta de datos fisiológicos cardíacos más detallados.

En la presente edición de la *Revista Colombiana de Anestesiología*, Valencia et al. presentan un estudio retrospectivo que incluye un total de 19 pacientes y la serie más grande de pacientes que se encontró en la literatura en inglés<sup>6</sup> con EAG III y expuestos a anestésicos usuales. Este trabajo no reporta eventos fatales, y solamente 2 pacientes presentaron complicaciones aparentemente vinculadas a la anestesia. Interesantemente, 4 de esos pacientes con EAG III también tenían un cierto grado de cardiomiopatía hipertrófica; sin embargo, no se reportaron arritmias ventriculares durante la evolución de la anestesia. La mayoría de los pacientes recibieron inducción anestésica con sevoflurano o propofol y no se observaron efectos adversos. En este trabajo se concluyó que la baja incidencia de complicaciones se debió en parte al bajo riesgo de los procedimientos quirúrgicos en pacientes que por lo demás eran estables.

Es sorprendente saber cuánto ha avanzado este campo de la medicina, y nuestros conocimientos acerca de las patologías complejas como EAG siguen avanzando. La posibilidad de terapia dirigida con reemplazo de enzimas humanas recombinantes para la mayoría de las EAG es salvadora, pero ciertamente aumenta el nivel de exigencia para el equipo multidisciplinario que debe atender a estos pacientes. Un

mayor número de pacientes afectados por raras deficiencias enzimáticas sobrevivirán por más tiempo y la expectativa de supervivencia después de la cirugía aumentará con los avances en la tecnología. Ahora comprendemos mucho mejor las EAG, pero ¿será que como anestesiólogos entendemos el mecanismo de complicaciones anestésicas en este grupo de pacientes? Un buen ejemplo es la aparición de arritmias ventriculares en EAG II versus EAG III durante la anestesia, estando expuestos a agentes y procedimientos aparentemente similares. No está claro si la fibrilación ventricular en pacientes con EAG II bajo anestesia se produce por hipoperfusión coronaria, hipoxia, vasoconstricción o si se debe a infiltración del glucógeno en el sistema de conducción eléctrica del corazón. ¿Están protegidos los pacientes con EAG III de estos efectos? Adicionalmente, ¿cómo se comparan los pacientes con EAG y cardiomiopatía con los pacientes con cardiomiopatías aisladas en su respuesta cardiovascular a la depresión del miocardio o a los agentes vasodilatadores? Desafortunadamente se desconoce la respuesta y podríamos prever que es necesario desarrollar centros médicos dedicados, con atención centralizada y cobertura de investigación, para brindar guías de seguridad ampliamente aceptadas para el cuidado anestésico de pacientes con EAG.

Entre tanto, en todo paciente diagnosticado con EAG, la evaluación preoperatoria y la planeación deben incluir un conocimiento detallado de la anatomía y la función cardíaca, un cuidadoso análisis de los agentes anestésicos, monitorización intraoperatoria y manejo postoperatorio. Sin embargo, estas consideraciones deben aplicarse a todo paciente pediátrico enfermo en el que se espere una elevada morbilidad. En la época moderna hemos avanzado muchísimo en nuestro conocimiento sobre la etiología exacta de la EAG; sin embargo, queda mucho por aprender acerca de cómo anestesiarse a estos pacientes de manera segura y consistente.

---

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

---

## REFERENCIAS

1. Fernandes J. The history of the glycogen storage diseases. *Eur J Pediatr*. 1995;154:423-4.
2. Cori GT. Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. *Harvey Lect*. 1952;48:145-71.
3. Cox JM. Anesthesia and glycogen-storage disease. *Anesthesiology*. 1968;29:1221-5.
4. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, van Schaftingen E. How many forms of glycogen storage disease type I? *Eur J Pediatr*. 2000;159:314-8.
5. Wang LY, Ross AK, Li JS, Dearmey SM, Mackey JF, Worden M, et al. Cardiac arrhythmias following anesthesia induction in infantile-onset Pompe disease: A case series. *Paediatr Anaesth*. 2007;17:738-48.
6. Berrío Valencia MI, Martínez Ochoa CM, Durango Gómez HC. Complicaciones anestésicas en pacientes con errores innatos del metabolismo sometidos a cirugía no cardíaca. *Rev Colomb Anestesiología*. 2013;41:257-60.