



La piel en enfermedades nutricionales, metabólicas y hereditarias

Capítulo 130 :: Alteraciones cutáneas en las enfermedades nutricionales

:: Melinda Jen y Albert C. Yan

DESNUTRICIÓN CALORICOPROTEICA RESUMEN

- Marasmo: causado por deficiencia crónica general de nutrientes y caracterizado por piel seca, laxa y arrugada, con pérdida de grasa subcutánea.
- Kwashiorkor: causado por ingesta inadecuada de proteínas o grasas en el contexto de una dieta continua de carbohidratos; se caracteriza por edema generalizado con dermatosis en “pintura descascarada”.
- La ingesta de leche de arroz durante la lactancia ha originado casos de kwashiorkor en el mundo occidental.
- Debe prestarse particular atención a la prevención del síndrome de realimentación, caracterizado por alteraciones electrolíticas.

La nutrición es la serie compleja de acontecimientos por los que los organismos vivos consumen y asimilan alimentos y otros nutrientes para vivir, crecer y mantener la homeostasis. La nutrición adecuada implica el consumo de macronutrientes clave junto con la ingesta equilibrada de micronutrientes esenciales. Los macronutrientes –com-

puestos por carbohidratos, proteínas y lípidos– son necesarios en grandes cantidades para que el organismo pueda llevar a cabo los procesos metabólicos y aportar el sustrato para la formación y el mantenimiento de la estructura celular. En cambio, los micronutrientes son vitaminas y minerales que, si bien son necesarios para una buena salud, se requieren en cantidades relativamente pequeñas. Como los seres humanos no pueden sintetizar estas moléculas, sobreviene enfermedad clínica cuando existen alteraciones de ese equilibrio –la mayoría de las veces por deficiencia de nutrientes–, pero también por desequilibrio de los elementos nutritivos consumidos o, menos frecuentemente, por exceso de nutrientes.

Gracias al mejor conocimiento de la función de la dieta en la salud y al advenimiento de los suplementos nutricionales, flagelos de larga data como el escorbuto, el beriberi y la pelagra se han convertido, en gran medida, en enfermedades de interés histórico. Aun así, las alteraciones nutricionales continúan siendo problemáticas en países en desarrollo y en contextos de guerra, hambruna y pobreza. En los países industrializados, aún pueden aparecer patologías nutricionales entre los carenciados: indigentes sin vivienda y alcohólicos o los que abusan de otras sustancias. Los individuos en riesgo también son aquellos que presentan alteraciones en su dieta normal por trastornos alimentarios, hábitos dietéticos inusuales o los que reciben nutrición parenteral. Los estados hipercatabólicos, como el cáncer, el sida, la enfermedad hepática o renal y ciertos estados patológicos, por ejemplo el síndrome carcinoideo, pueden causar deficiencias nutricionales aun con una ingesta normal,

debido a los mayores requerimientos metabólicos. Pueden producirse pérdidas excesivas de nutrientes como consecuencia de la menor absorción secundaria a enfermedad digestiva, como fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o después de una cirugía gastrointestinal. Quienes reciben medicación por períodos prolongados, como anticonvulsivos o antibióticos, pueden presentar alteraciones en la utilización de nutrientes cuando sus medicamentos interfieren en la absorción gastrointestinal y en el metabolismo normal. Defectos metabólicos genéticos de base, deficiencias de enzimas, enfermedad hepática o interacciones fármaco-nutriente también pueden alterar la utilización de nutrientes. En cambio, los síndromes de exceso de nutrientes suelen ser el resultado del excedente dietético o del consumo terapéutico iatrogénico.

Como los macronutrientes y los micronutrientes tienen una participación intrínseca en múltiples vías bioquímicas, los trastornos nutricionales pueden provocar alteraciones extracutáneas. Además, los individuos con deficiencia de un nutriente pueden padecer también otras deficiencias concomitantes. La evaluación adecuada del paciente con una presunta enfermedad nutricional debe comenzar con una anamnesis detallada de la ingesta alimentaria y de la medicación, una revisión de los antecedentes personales y familiares, además de la inspección cuidadosa de la piel, con especial atención en el estado del cabello, las uñas y las mucosas. Si bien determinadas manifestaciones cutáneas pueden ser patognomónicas de ciertos trastornos nutricionales, es más frecuente que los hallazgos físicos no sean de valor diagnóstico. El análisis de laboratorio de las concentraciones de nutrientes en sangre y orina puede ser útil, pero la escasa correlación con los niveles tisulares limita su utilidad. Los estudios radiológicos también permiten corroborar enfermedades como escorbuto, raquitismo o beriberi. La mejoría clínica después del tratamiento de reemplazo puede representar el mejor o el único medio de confirmar el diagnóstico clínico de algunas deficiencias nutricionales. Este capítulo revisa las manifestaciones clínicas importantes observadas en enfermedades nutricionales.

MACRONUTRIENTES

DESNUTRICIÓN CALORICOPROTEICA

EPIDEMIOLOGÍA. La desnutrición constituye una preocupación médica de carácter global. Las Naciones Unidas estiman que 1.020 millones de individuos de todo el mundo presentaban desnutrición en 2009.¹ Según la aproximación más reciente de desnutrición infantil, se calculó que 150 millones de niños menores de 5 años o un cuarto de los niños de este grupo etario presentaban desnutrición. Alrededor de 5 millones de niños menores de 5 años de edad mueren por desnutrición cada año.²

En los países en desarrollo, la desnutrición se debe, la mayoría de las veces, a una ingesta dietética inadecuada, complicada a menudo por enfermedad. La guerra, la hambruna y la pobreza, que pueden deberse a disturbios políticos, desastres naturales, enfermedades infecciosas, factores estacionales y climáticos, insuficiente producción de alimentos, falta de educación, condiciones sanitarias deficientes, prácticas regionales y religiosas, limitan el acceso a la asistencia médica.³ En estos contextos, la alimentación puede estar reducida a dietas de maíz, arroz y –en ciertas ocasiones– porotos, que aportan cantidades inadecuadas de macronutrientes, vitaminas y minerales. En los países occidentales industrializados, como los Estados Unidos, menos

del 1% de los niños de la nación presenta desnutrición caloricoproteica (DCP). Cuando se diagnostica, las etiologías más comunes son: enfermedad crónica, malabsorción, presuntas alergias alimentarias, aversión a la comida, ignorancia nutricional y dietas de moda.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA. El término DCP hace referencia a un espectro de trastornos que describen distintos grados de deficiencia de proteínas y calorías. Se han definido varios subtipos de DCP sobre la base de las deficiencias relativas de ingesta calórica total y de proteínas.

Los niños que padecen marasmo presentan consunción y detención del crecimiento graves, y su peso corporal es menor que el 60% del esperado para la edad. El término marasmo deriva del griego *marasmos*, que significa consunción. Estas alteraciones son el resultado de deficiencias crónicas y globales de nutrientes, a menudo por falta de alimentos. Los niños afectados por kwashiorkor pesan menos que el 60-80% de lo previsto para la edad, en general, como resultado de una alimentación derivada de granos, no acompañada de la cantidad adecuada de proteínas y grasas. Esto puede ocurrir en regiones geográficas donde los granos son más abundantes, pero no porque las proteínas y las grasas sean más costosas. De hecho, el término kwashiorkor deriva de la palabra ghanesa que significa “quien es depuesto”, lo que hace referencia al niño que es destetado para comenzar a consumir una dieta rica en carbohidratos, pero a menudo deficiente en proteínas, cuando nace el siguiente hijo en una familia. El uso exclusivo de bebidas de arroz, llamados productos de “leche de arroz”, como sustituto de fórmulas para bebés –ya sea por su menor coste o por su reconocido carácter hipoalergénico– se ha vinculado a la aparición de kwashiorkor en los Estados Unidos y otros países occidentales.⁴⁻⁶ Una forma híbrida de desnutrición, en la que la detención del crecimiento se asocia con edema, fue denominada kwashiorkor marásmico.

La fisiopatología de estos trastornos también puede conceptualizarse como formas adaptadas e inadaptadas de inanición. En la inanición adaptada (marasmo), la menor ingesta de todos los macronutrientes, en particular carbohidratos, induce supresión de la producción de insulina. En consecuencia, las hormonas catabólicas actúan sin oposición y posibilitan la conversión adecuada de glucógeno a glucosa. En los primeros estadios de la inanición adaptada, sobreviene degradación muscular dentro de las primeras 24 horas, lo que permite liberar glucosa a la circulación sistémica por gluconeogénesis. Más adelante, la degradación de los lípidos genera cuerpos cetónicos, que también pueden ser utilizados por el sistema nervioso central. Esto reduce la necesidad de degradación muscular adicional y la consiguiente síntesis de amoníaco, de manera que se puede preservar la masa corporal magra y cierto grado de síntesis proteica. En estados prolongados de inanición adaptada, sobreviene consunción y, con el transcurso del tiempo, se utiliza la masa corporal magra cuando todas las demás fuentes están agotadas; en ausencia de aporte de otros nutrientes, el organismo muere. En los estados de inanición inadaptada (kwashiorkor), sobreviene un desequilibrio cuando aumenta la ingesta de carbohidratos respecto de la de proteínas y grasas. En este contexto, la producción de insulina no está adecuadamente inhibida. Sin la ingesta concomitantes de grasas y proteínas, la insulina inhibe la síntesis proteica. Se producen hipoproteinemias, edema y diarrea y al no haber síntesis proteica, los individuos afectados no pueden fabricar lipoproteínas, de manera que se acumulan grasas, lo que provoca hígado graso; más importante aún, no se crean las proteínas inmunitarias necesarias, por lo que los individuos se tornan susceptibles a infecciones oportunistas y septicemia que representan las principales causas de mortalidad en estos pacientes.

Si bien los conceptos de inanición adaptada e inadaptada aportan explicaciones convenientes de por qué algunos niños presentan marasmo y otros kwashiorkor, existe cierta controversia. Por ejemplo, se han detectado aflatoxinas con mayor frecuencia en pacientes con kwashiorkor que en aquellos afectados por marasmo.⁷ Asimismo, el rol de la agresión oxidativa y nitrosativa en el kwashiorkor es avalado por datos que muestran que quienes padecen DCP edematosa presentan niveles más bajos de glutatión eritrocítico y antioxidantes plasmáticos totales que los controles sanos.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. La infancia está marcada por períodos de crecimiento y desarrollo rápidos y significativos, y la privación nutricional suele manifestarse por alteraciones de estos patrones normales de crecimiento y desarrollo. El retraso de crecimiento, una manifestación clave en los pacientes con DCP, puede aparecer primero como consunción en la que los pacientes presentan escaso aumento de peso y, con el tiempo, menor velocidad de crecimiento lineal (detención del crecimiento). Se han recomendado diversas determinaciones como marcadores de desnutrición, que incluyen peso corporal y longitud/talla respecto de la edad, índice de masa corporal, perímetro del tríceps o de la parte media del brazo, así como las características de la piel y el cabello.^{9,10} En niños que presentan desnutrición crónica, también puede observarse una evolución subóptima del desarrollo neurológico, mayor susceptibilidad a infecciones y mortalidad más elevada.

Por lo general, el marasmo afecta a lactantes menores de 1 año. Los hallazgos físicos del marasmo incluyen piel seca, delgada, laxa y arrugada, que se debe a la pérdida de grasa subcutánea, con aspecto emaciado (**Recuadro 130-1** y **Fig. 130-1**).¹¹ El crecimiento del cabello se enlentece y el examen puede revelar caída fácil del cabello, con pelo delgado, fino, quebradizo, y alopecia. También puede observarse aumento de lanugo. Asimismo, las uñas pueden mostrar signos de fisuras y alteración del crecimiento.¹² Como el organismo moviliza todos los depósitos endógenos de energía para sobrevivir, se pierde tanto grasa subcutánea como masa muscular. La pérdida de las almohadillas adiposas bucales genera el aspecto envejecido o arrugado atribuido a los niños afectados por marasmo, que se ha denominado desdenosamente como “cara de mono” (**Fig. 130-2**). La pérdida de grasa perianal puede provocar prolapso rectal y la hipotonía de los músculos abdominales, distensión abdominal.¹³ El estreñimiento puede alternar con períodos de dia-



Figura 130-1 Marasmo. Aspecto general en la enfermedad avanzada.

rra, que pueden asociarse o no con infección gastrointestinal concomitante. También se han observado queilitis angular y alteraciones mucosas.¹⁴ A menudo, los pacientes presentan menor temperatura corporal en reposo y bradicardia.

Los signos distintivos del kwashiorkor –denominado también DCP “húmeda” o edematosa– consisten en retraso del crecimiento en asociación con edema y se observan, fundamentalmente, en niños de entre 6 meses y 5 años (véase el **Recuadro 130-2**). A menudo, los niños se encuentran irritables, pero pueden tornarse letárgicos y apáticos. A

RECUADRO 130-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL MARASMO

- Afecta a lactantes < 1 año
- Retraso del crecimiento
- Piel seca, delgada, laxa, arrugada
- Caída del cabello; pelo fino quebradizo; alopecia
- Fisuras y alteración del crecimiento de las uñas
- Pérdida de grasa subcutánea y masa muscular
- Pérdida de grasa bucal (cara de mono)
- Prolapso rectal, distensión abdominal
- Diarrea, estreñimiento
- Queilitis angular



Figura 130-2 Marasmo. “Cara de mono” de un lactante árabe, con piel arrugada y pérdida de grasa subcutánea.

RECUADRO 130-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL KWASHIORKOR

- Afecta a niños de entre 6 meses y 5 años
- Retraso del crecimiento, edema
- Irritabilidad, letargo, apatía
- Dermatitis generalizada en "pintura descascarada", "pavimento agrietado"
- Hiperpigmentación de los brazos y las piernas
- Cambios de color del cabello (tinte rojo → gris-blanco; "signo de la bandera")
- Distensión abdominal



Figura 130-3 Dermatitis en "pintura descascarada" o "pavimento irregular" del kwashiorkor.

diferencia del marasmo, los hallazgos cutáneos son frecuentes en el kwashiorkor. La dermatitis generalizada de la DCP edematosa se ha comparado con una pintura descascarada, con el patrón de fisuras cutáneas que sugieren un pavimento agrietado o irregular (Fig. 130-3). Puede observarse mayor pigmentación de la piel en las superficies extensoras de los brazos y las piernas. A menudo, el cabello modifica su color natural y suele adquirir un tinte rojizo, antes de que la dilución adicional del pigmento dé origen a cabello claro de color gris-blanco (Fig. 130-4B). Si un niño presenta períodos intermitentes de kwashiorkor y menor nutrición, pueden notarse bandas alternantes de color claro y oscuro dentro del tallo del pelo, que se han denominado "signo de la bandera" (Fig. 130-4A). Asimismo, el paciente con kwashiorkor puede tener mayor cantidad de lanugo. Además del edema periférico, una consecuencia directa de la hipoproteïnemia, se advierte distensión abdominal por infiltración grasa del hígado.

Los adultos también pueden estar expuestos a DCP, en particular los que presentan enfermedades crónicas, trastornos alimentarios –como anorexia nerviosa– y los adultos mayores. Se ha estimado que en los pacientes adultos en diálisis la prevalencia de DCP es del 25-50% y se postula que se debe a inanición parcial, con aporte calórico y proteico inadecuados, complicada quizás por una respuesta infla-

matoria sistémica crónica a la diálisis.^{15,16} Se comunicaron casos de DCP de macronutrientes como complicación de la cirugía bariátrica.¹⁷ En los adultos, los signos de DCP pueden ser menos prominentes; se manifiestan en mayor medida por xerosis o ictiosis adquirida y pueden ser el resultado de una disminución de las secreciones de las glándulas sebáceas o de la deficiencia concurrente de micronutrientes.¹⁸ También puede observarse hiperpigmentación en sitios característicos, como las regiones peribucal, periocular y malar. Asimismo, se ha descrito efluvio telógeno difuso, lanugo y cabello delgado, seco, opaco, en la DCP del adulto.¹⁹

PRUEBAS DE LABORATORIO. Las pruebas de laboratorio iniciales recomendadas por la Organización Mundial de la Salud²⁰ en la DCP consisten en la detección sistemática de hipoglucemia, anemia e investigación de posibles enfermedades infecciosas concomitantes. Como los pacientes con DCP presentan un riesgo significativamente mayor de infección grave, son esenciales los análisis de orina para investigar infección bacteriana, el frotis de sangre para detectar parásitos del paludismo y el examen de materia fecal para encontrar sangre, huevos y parásitos. Es necesario practicar intradermoreacciones para tuberculosis. La radiografía de tórax puede revelar signos con-



Figura 130-4 A. Signo de la bandera, en un niño salvadoreño. **B.** Hipomelanización del cabello y la piel.

comitantes de neumonía bacteriana, tuberculosis, insuficiencia cardíaca, raquitismo y fracturas. Los pacientes con kwashiorkor también presentarán hipoproteïnemia, que puede ayudar a orientar el tratamiento y el pronóstico. La evaluación de las concentraciones de electrolitos antes del tratamiento deberá interpretarse con prudencia, puesto que es probable que la realimentación modifique el equilibrio de minerales.

El aumento de los niveles de CD14 soluble se ha relacionado con indicadores de consunción calorícoproteica, como bajo índice de masa corporal y atrofia muscular, además del aumento de la mortalidad en pacientes sometidos a hemodiálisis. El CD14 es un receptor que desencadena activación inmunitaria en respuesta a diversos ligandos, como endotoxinas y productos bacterianos. En los casos de quienes padecen insuficiencia renal crónica, el aumento de CD14 soluble se asocia con elevación de los marcadores de inflamación sistémica, como proteína C reactiva, interleucina 6, fibrinógeno y pentaxina 3 plasmática. Esto sugiere una posible relación entre inflamación crónica, DCP y mortalidad en pacientes tratados con hemodiálisis.²¹

Por lo general, la evaluación histológica es innecesaria, ya que las características clínicas junto con una anamnesis adecuada son de valor diagnóstico. Sin embargo, el examen histológico de la piel revela mayor espesor del estrato córneo, atrofia de la capa granulosa, mayor pigmentación de la capa basal, reducción de las fibras de colágeno y gran cantidad de fibras elásticas. También puede observarse atrofia del pelo, con preservación del aparato de las glándulas sudoríparas.²²

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. (Véase el [Recuadro 130-3](#).)

Tratamiento. Los pacientes con DCP grave suelen requerir hospitalización debido a los riesgos concurrentes de hipoglucemia, hipotermia, deshidratación y sepsis. Los individuos que no están despiertos ni reactivos pueden requerir hiperalimentación intravenosa durante los primeros estadios del tratamiento; es muy importante evitar la rehidratación excesiva rápida, dado el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Suele preferirse la realimentación con sales de rehidratación oral que contienen una mezcla de electrolitos esenciales, al menos hasta que remita la diarrea, o las fórmulas fortificadas cuando éstas puedan ser toleradas. Como los niños con desnutrición grave presentan inmunosupresión relativa, puede considerarse antibióticoterapia empírica en el momento del ingreso por presunta sepsis y debe tratarse de modo adecuado cualquier infección identificada.²⁰

RECUADRO 130-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DESNUTRICIÓN CALORICOPROTEICA

- Acrodermatitis enteropática
- Dermatitis atópica
- Dermatitis seborreica
- Histiocitosis de células de Langerhans

DEFICIENCIA DE ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES RESUMEN

- Función: fluidez de la membrana celular, mediadores inflamatorios y formación de gránulos laminados en el estrato córneo.
- Fuentes: aceite de pescado y aceite vegetal.

EPIDEMIOLOGÍA. En los seres humanos, son infrecuentes los estados naturales de deficiencia de ácidos grasos esenciales (AGE). Los casos de déficit se deben a ingesta inadecuada, malabsorción o pérdida excesiva. En el pasado, la nutrición parenteral era una causa común de deficiencia de AGE; pero gracias a la introducción de suplementos lipídicos durante la nutrición parenteral en 1975, su incidencia disminuyó de manera sustancial. La deficiencia de AGE puede representar un riesgo para los pacientes con escasa ingesta dietética, como alcohólicos e individuos con anorexia nerviosa, o para aquellos que presentan cuadros de malabsorción, como patología biliar, enfermedad inflamatoria intestinal y después de una cirugía gastrointestinal (p. ej., cirugía bariátrica); puede ser una de las principales etiologías de la erupción observada en pacientes con fibrosis quística.²³ Los recién nacidos prematuros con bajo peso presentan depósitos inadecuados de AGE y corren un riesgo particular.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA. Los AGE representan un grupo de ácidos grasos poliinsaturados de 18, 20 o 22 carbonos que no pueden ser sintetizados *de novo* por el organismo humano. La serie ω -3 de ácidos grasos se encuentra en los aceites de pescado y deriva del ácido α -linoleico. La serie ω -6 se halla en aceites vegetales y deriva del ácido linoleico.¹¹ El ácido linoleico y el ácido α -linoleico son los dos AGE que sirven como precursores de otros AGE y, por consiguiente, deben ser obtenidos de la ingesta dietética. En las membranas celulares, los AGE aumentan la insaturación de las lipoproteínas para modular la fluidez de la membrana celular. El ácido araquidónico, un derivado del linoleico, se convierte en prostaglandinas, eicosanoides y leucotrienos. En la epidermis, el ácido linoleico contribuye a la formación de gránulos laminares en el estrato córneo. Por lo tanto, los AGE desempeñan una serie de funciones clave para mantener la homeostasis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Las manifestaciones cutáneas de la deficiencia de AGE son xerosis, eritema escamoso difuso y erosiones intertriginosas asociadas. Puede notarse una deficiente cicatrización de las heridas, púrpura traumática secundaria a fragilidad capilar, uñas quebradizas y alopecia. Asimismo, los individuos afectados pueden demostrar hiperpigmentación o hipopigmentación del cabello ([Recuadro 130-4](#)). Los signos extracutáneos incluyen infiltración grasa del hígado, mayor susceptibilidad a la infección, menor respuesta inmunitaria y retraso del crecimiento.

PRUEBAS DE LABORATORIO. En los estados de deficiencia de AGE, las concentraciones de ácido linoleico son bajas y las enzimas que normalmente convierten ácido linoleico

RECUADRO 130-4 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA DEFICIENCIA DE ÁCIDOS GRASOS LIBRES

- Xerosis
- Eritema escamoso, erosiones intertriginosas
- Púrpura traumática, mala cicatrización de heridas
- Uñas quebradizas, alopecia
- Hiperpigmentación e hipopigmentación del cabello

en ácido araquidónico utilizan ácido oleico para crear un producto derivado anómalo. Por lo tanto, la evaluación de laboratorio muestra disminución de las concentraciones de ácidos linoleico y araquidónico y aumento de las concentraciones plasmáticas de un intermediario anormal, el ácido 5,8,11-eicosatrienoico. Las determinaciones que documentan una mayor relación ($\geq 0,2$) de este intermediario respecto del ácido araquidónico son de valor diagnóstico en la deficiencia de AGE.

TRATAMIENTO. Si bien la aplicación tópica de aceites de semilla de girasol y cártamo, que contienen ácido linoleico, puede mejorar las manifestaciones clínicas cutáneas de la deficiencia de AGE²⁴, la absorción por vía tópica es impredecible²⁵ y el tratamiento óptimo suele consistir en suplementos intravenosos de AGE. Para prevenir la deficiencia de AGE, éstos deben representar el 1-2% del total de calorías diarias.²⁶

MICRONUTRIENTES

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

VITAMINAS LIPOSOLUBLES RESUMEN

- Vitaminas A, D, E, K.
- La deficiencia de vitamina A es la causa más común de ceguera infantil prevenible en el mundo.
- La carotenemia se debe al depósito del exceso de caroteno no convertido en vitamina A en la luz intestinal, en el estrato córneo.
- El conocimiento de la función completa de la vitamina D todavía se encuentra en evolución.
- Se recomienda suplementos de vitamina D en lactantes alimentados exclusivamente a pecho y en otros cuya ingesta oral o exposición al sol sean inadecuadas.
- La enfermedad hemorrágica del recién nacido se debe a deficiencia de vitamina K y puede manifestarse por un espectro hemorrágico, desde equimosis hasta hemorragia intracraneal.

VITAMINA A (RETINOL)

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA. La vitamina A es una vitamina liposoluble importante para la función de los fotorreceptores retinianos, la proliferación epitelial y la queratinización. Desde el punto de vista clínico, los dos metabolitos más importantes de la vitamina A son el retinal, que es un componente clave para la generación de rodopsina, y el ácido retinoico, que regula la diferenciación celular.²⁷ La ingesta dietética diaria de vitamina A deriva de fuentes vegetales y animales. Las fuentes vegetales son las verduras de hoja verde oscuro, el aceite de palma rojo y frutos de colores brillantes, como papaya, mango, zanahoria, tomates, damascos y cantalupos. En las plantas, puede hallarse el precursor de la vitamina A, β caroteno, como un complejo bimolecular del carotenoide conocido como retinal. Después, el retinal puede ser reducido a retinol en las células de las vellosidades intestinales. Las fuentes animales de vitamina A son: yema de huevo, hígado, pescado, leche fortificada y otros productos lácteos. En las fuentes animales, la vitamina A se encuentra en forma de ésteres de retinilo, que luego son hidrolizados a retinol en la luz intestinal y, más tarde, será absorbido por las células de la mucosa intestinal. Todo el retinol, alcohol de vitamina A, es esterificado a ésteres de retinilo en la mucosa intestinal, liberado al torrente sanguíneo unido a quilomicrones y transportado al hígado para ser almacenado. Allí, el retinol se puede almacenar como ésteres de retinilo; cuando es necesario, esta forma de depósito puede ser convertida en retinol para unirse a la proteína transportadora de retinol y a la transtretina para circular por todo el organismo.

Deficiencia de vitamina A

Epidemiología. La deficiencia de vitamina A (DVA) puede producir complicaciones cutáneas y oculares. De hecho, es la causa más frecuente de ceguera prevenible en niños, según la Organización Mundial de la Salud. Asimismo, la DVA se ha asociado con defectos de la inmunorregulación.

Etiología y patogenia. Las principales causas de DVA continúan siendo la ingesta inadecuada, los estados de malabsorción de grasas y la enfermedad hepática. En los Estados Unidos, puede detectarse ingesta inadecuada en individuos con trastornos alimentarios, dietas restrictivas y enfermedad crónica. Como la vitamina A es liposoluble, los cuadros relacionados con malabsorción de grasas, como patología pancreática o biliar, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, síndrome de Shwachman-Diamond, fibrosis quística, hepatopatía colestásica, parasitosis intestinal crónica y cirugía de derivación gástrica, pueden predisponer a DVA.

Manifestaciones clínicas. (Véase el Recuadro 130-5) Las primeras manifestaciones de DVA son las alteraciones oculares. El trastorno de la adaptación a la oscuridad (nictalopía) es seguido de xeroftalmia y, como hay descamación de la queratina corneal y crecimiento excesivo de *Corynebacterium xerosis* en la esclerótica, aparecen parches blancos denominados manchas de Bitot. La deficiencia grave puede producir xerosis, úlcera corneal y queratomalacia, causantes de perforación de la córnea, prolapso del iris y ceguera (Fig. 130-5).

Las manifestaciones cutáneas de la DVA se deben a la queratinización anormal. En la deficiencia leve, pueden observarse xerosis y descamación, mientras que la deficiencia más grave puede provocar fisuras cutáneas profundas, denominadas dermomalacia. Puede detectarse metaplasia escamosa de las glándulas salivales, así como de las mucos

RECUADRO 130-5 MANIFESTACIONES DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA A

■ Oculares

- Alteración de la adaptación a la oscuridad
- Xeroftalmia
- Xerosis, úlcera corneal, queratomalacia
- Perforación corneal, ceguera

■ Cutáneas, mucocutáneas

- Xerosis
- Fisuras cutáneas (dermatomalacia)
- Frinodermia

■ Mucosas

- Xerostomía
- Hipotonía
- Hipogeusia

sas nasal y oral, lo que causa xerostomía, hiposmia e hipogeusia. También puede comprometer las mucosas laríngea, bronquial y vaginal.

La frinodermia o “piel de sapo” (de los términos griegos que significan sapo y piel) suele asociarse con DVA. Estas pápulas foliculares queratósicas a menudo aparecen por primera vez en la cara anterolateral de los muslos y posterolateral de los brazos y después se extienden hacia las superficies extensoras de los miembros, los hombros, el abdomen, la espalda, las nalgas, la cara y la zona posterior del cuello (Fig. 130-6). Lucius Nicholas advirtió la relación

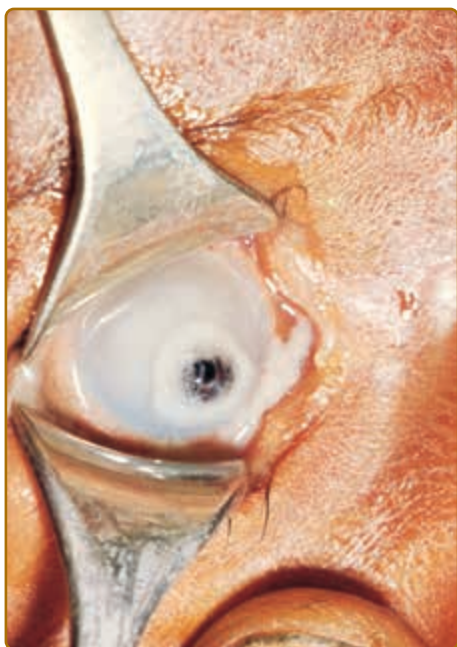


Figura 130-5 Deficiencia de vitamina A, queratomalacia avanzada en un niño árabe de 5 meses. Obsérvese la hiperqueratosis de la piel facial. La concentración sérica de vitamina A era de 2 µg/dL (normal, 20-50 µg/dL).



Figura 130-6 Deficiencia de vitamina A. Hiperqueratosis perifolicular típica del tórax, en un hombre adulto de Tanzania.

entre la foliculitis hiperqueratósica o frinodermia y la DVA en 1933, cuando observó estas manifestaciones cutáneas en trabajadores de África oriental, que presentaban ceguera nocturna y xeroftalmia.²⁸ Si bien se describió originalmente en asociación con DVA, la frinodermia es una manifestación inespecífica que puede detectarse en pacientes con deficiencia de vitaminas del complejo B, vitaminas C, E, así como de ácidos grasos esenciales, DCP y estados de desnutrición general.²⁹

Pruebas de laboratorio. Los niveles de vitamina A pueden medirse en el suero. Por lo general, las concentraciones séricas normales oscilan entre 20 y 50 µg/dL. Recientemente, la evaluación de la hidrólisis de retinoil glucurónido a ácido retinoico ha demostrado ser promisorio como prueba adyuvante para DVA. El retinoil glucurónido es una forma hidrosoluble de vitamina A, que no es absorbido ni hidrolizado a ácido retinoico en seres humanos con concentraciones suficientes de vitamina A. El hallazgo de ácido retinoico en el suero durante 4 horas después de la administración oral de retinoil glucurónido se correlacionó con una concentración sérica baja de retinol.³⁰

Tratamiento. El aporte diario recomendado (ADR) de vitamina A es de 1.000 a 5.000 UI y los individuos más jóvenes requieren una ingesta más baja de vitamina A. El tratamiento aconsejado en la DVA consiste en 100.000-300.000 UI de vitamina A diarias hasta la resolución de los síntomas y la normalización de las concentraciones séricas.

Intoxicación por vitamina A. (Véase también el Capítulo 228)

Epidemiología. En 1856, Elisha Kent Kane publicó su obra de dos volúmenes *Arctic Explorations*, que incluía relatos de intoxicación por vitamina A que se produjeron después de que su equipo ingirió hígado de oso polar durante su expedición. Más adelante, la sustancia tóxica del hígado de oso polar se identificó como vitamina A. Desde esa época, los estudios han mostrado que el hígado de los animales contiene cantidades excepcionalmente altas de vitamina A.

La intoxicación por vitamina A se debe a la ingesta excesiva de vitamina A y puede ser aguda o crónica. La intoxicación aguda sobreviene cuando se ingieren cantidades excesivas en un período de varias horas o días. Por lo general, se observa cuando la ingesta supera 20 veces el ADR en un niño o 100 veces en un adulto. La intoxicación crónica es secundaria a la ingesta diaria de vitamina A preformada superior a 25.000 UI durante más de 6 años o superior a 100.000 UI durante más de 6 meses. Los niños parecen ser más sensibles a la ingesta de vitamina A que los adultos. Los individuos con máximo riesgo de intoxicación son los que toman derivados sistémicos de la vitamina A para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, como acné, psoriasis e ictiosis. La otra población en riesgo comprende a los seguidores de las modas de alimentos y vitaminas, que consumen grandes cantidades de suplementos de vitamina A de venta libre.³¹ Hubo dos episodios notables de intoxicación por vitamina A: en la década de 1950, cuando se agregaron suplementos de vitamina A a las fórmulas para lactantes, y en la década de 1970, cuando se indicaban altas dosis de vitamina A para tratar diversas patologías dermatológicas.³²

Recientemente, se han estudiado derivados de la vitamina A en la quimioprevención de carcinomas queratinocíticos, como espinocelulares y basocelulares. Un gran estudio controlado, aleatorizado, ciego, de adultos mayores con antecedentes de carcinomas queratinocíticos en los 5 años previos al inicio de dicho estudio comparó la crema tópica de tretinoína al 0,1% con placebo. De manera sorprendente, la investigación se suspendió 6 meses antes de su finalización debido a un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad por todas las causas en el grupo que recibió tretinoína respecto del grupo que recibió placebo.³³ El análisis de este mayor riesgo se vio limitado por su carácter post hoc y sugiere que se requieren más estudios para esclarecer esta asociación.

Manifestaciones clínicas. (Véase el [Recuadro 130-6](#)). Los individuos con deficiencia aguda de vitamina A tienen piel seca, escamosa, con grandes zonas de descamación, además de fisuras de los labios y los ángulos de la boca. Otros signos y síntomas son: cefalea, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, visión borrosa, seudotumor cerebral, mialgias y artralgias. En los adultos, una manifestación cutánea temprana de intoxicación crónica por vitamina A es la sequedad de los labios, que puede progresar a piel seca, escamosa, pruriginosa difusa, con descamación de palmas y plantas, alopecia, hiperqueratosis folicular e hiperpigmentación de la

cara y el cuello. También pueden presentarse anorexia, fatiga y pérdida de peso. Cabe destacar que la hiperqueratosis folicular puede observarse tanto en la DVA como en la intoxicación por vitamina A.

En los niños, la intoxicación crónica se manifiesta por cabello grueso con alopecia difusa, piel gruesa con exfoliación generalizada, hiperpigmentación y queilitis exfoliativa. Puede presentarse un seudotumor cerebral que causa cefalea y papiledema, y en los lactantes, protrusión de la fontanela. Las alteraciones esqueléticas son comunes en la intoxicación por vitamina A y pueden producir retraso del crecimiento por cierre prematuro de las epífisis y fracturas óseas espontáneas. Los mecanismos postulados para los hallazgos óseos patológicos observados en la intoxicación por vitamina A consisten en antagonismo entre las vías de señalización intracelular mediadas por vitamina A y por vitamina D e interacciones con las hormonas reguladoras del calcio.^{19,31}

Pruebas de laboratorio. Los hallazgos de laboratorio en pacientes con hipervitaminosis A consisten en un aumento de los niveles de calcio y fosfatasa alcalina. Esta alteración de la homeostasis del calcio puede inducir calcificación de tendones, ligamentos y partes blandas. El depósito del exceso de vitamina A en el tejido adiposo y la fibrosis perisinusoidal del hígado, que suele provocar cirrosis, constituyen los efectos más significativos de la intoxicación por vitamina A a largo plazo.

Tratamiento. Casi todos los síntomas de intoxicación por vitamina A remiten después de suspender la ingesta excesiva de vitamina, con excepción de la cirrosis hepática y las consecuencias del seudotumor cerebral.

Carotenemia y carotenodermia

Epidemiología. Si bien la hipervitaminosis A es una enfermedad que produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, la ingesta excesiva de caroteno provoca un trastorno benigno caracterizado por pigmentación amarillo-anaranjada de la piel. En 1919, el cuadro fue descrito como "carotenemia" por Hess y Meyers, quienes informaron una relación entre la pigmentación amarilla de la piel y el aumento de las concentraciones séricas de caroteno.³⁴ Durante la Primera y la Segunda Guerra Mundial, fue más frecuente observar carotenemia debido al desplazamiento de una dieta basada en carnes a otra con mayor predominio de verduras, a causa de la escasez de alimentos.

Como antioxidantes, los carotenoides también se han estudiado en la prevención del cáncer. Es importante señalar que los suplementos de β -caroteno de 20-30 mg por día se asoció con mayor riesgo de cánceres de pulmón y gástrico.^{35,36} Los suplementos de β -caroteno también se relacionan con un riesgo más elevado de cáncer de próstata agresivo.³⁷ Estudios en animales sugieren que el exceso de carotenoides puede aumentar la señalización del AMP cíclico y provocar efectos deletéreos en las vías de agresión oxidativa, que inducen un alto riesgo de tumores malignos.^{38,39}

Etiología y patogenia. Los carotenos no se sintetizan en forma endógena y provienen de la ingesta de alimentos ricos en dichos compuestos. Los carotenos vegetales se convierten en vitamina A en el tubo digestivo, pero alrededor de un tercio son absorbidos directamente. Varios factores pueden incidir en la absorción de carotenos, como las concentraciones de hormona tiroidea, lipasa pancreática, como así también el contenido de grasas y fibras de la dieta. Los pacientes hipotiroideos presentan un aumento de las concentraciones de caroteno, debido a la menor conversión en

RECUADRO 130-6 MANIFESTACIONES DE LA INTOXICACIÓN POR VITAMINA A

- Piel seca, escamosa, con descamación
- Descamación de palmas y plantas, hiperqueratosis folicular
- Queilitis, fisuras de los labios y los ángulos de la boca
- Alopecia
- Anorexia, náuseas, vómitos
- Mialgias, artralgias
- Visión borrosa, seudotumor cerebral
- Alteraciones esqueléticas: cierre prematuro de las epífisis, fracturas óseas espontáneas

retinol. La lipasa pancreática y los ácidos biliares digieren el caroteno, de manera que una deficiencia de estas enzimas por disfunción pancreática o biliar aumenta las concentraciones de carotenos. Pisar, cocinar y hacer puré con las frutas y las verduras aumenta la disponibilidad de carotenos, ya que las membranas celulares se rompen durante el proceso. La fibra de la dieta disminuye la absorción. Como el caroteno es liposoluble, una comida rica en grasas aumenta la absorción. Los pacientes con cuadros que inducen hiperlipidemia, como diabetes mellitus, síndrome nefrótico e hipotiroidismo, también están más predispuestos a desarrollar carotenemia, debido a una relación lineal entre la cantidad de β -lipoproteína y caroteno. En los pacientes que presentan hipotiroidismo y enfermedad hepática, la alteración de la conversión de caroteno en vitamina A contribuye aún más a la carotenemia. Algunos individuos que padecen anorexia nerviosa pueden presentar carotenemia por mayor ingesta de verduras. Otros grupos expuestos a carotenemia son los que siguen las modas alimentarias, los que toman un exceso de suplementos nutricionales, algas marinas desecadas (nori), zanahorias y papayas y los lactantes que consumen gran cantidad de puré de verduras.⁴⁰⁻⁴²

Manifestaciones clínicas. La ingesta excesiva de carotenos no causa hipervitaminosis A, ya que la conversión de caroteno en vitamina A en la mucosa intestinal no es lo suficientemente rápida como para generar cantidades de vitamina A que produzcan toxicidad.

El caroteno se deposita en el estrato córneo por su alto contenido de lípidos. La coloración amarilla de la piel secundaria a carotenemia se denomina carotenodermia. El caroteno se excreta por las glándulas sebáceas y por el sudor, de manera que la pigmentación amarilla aparece primero en la cara, sobre todo en los pliegues nasolabiales y la frente, y después progresa para manifestarse en forma difusa, con mayor intensidad en palmas y plantas. La pigmentación es particularmente notable con luz artificial. Cabe destacar que la carotenodermia, a diferencia de la ictericia, respeta las mucosas, al igual que las escleróticas.

Pruebas de laboratorio. La carotenemia no se produce hasta que los niveles sanguíneos triplican o cuadruplican las concentraciones normales, superiores a 250 $\mu\text{g/dL}$, y se detecta alrededor de 4-7 semanas después del inicio de una dieta rica en carotenoides.

Tratamiento. El tratamiento consiste en suspender la ingesta excesiva de carotenos; la carotenodermia suele desaparecer a medida que disminuye el consumo de carotenos.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D (CALCITRIOL)

Etiología y patogenia. La vitamina D es esencial para la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo. Actúa sobre el tubo digestivo para aumentar la absorción del calcio y el fosfato de la dieta, estimula la mayor resorción ósea de calcio y fosfato e impulsa el aumento de la reabsorción de calcio y fosfato en los túbulos renales.

Los seres humanos obtienen vitamina D de dos fuentes: 1) aporte dietético y 2) síntesis en la piel por exposición a luz ultravioleta. Las fuentes dietéticas habituales de vitamina D son: leche fortificada, aceite de pescado y pescados como salmón, sardina, arenque, atún y bacalao y camarón. También puede sintetizarse en la epidermis a partir de la molécula precursora 7-dehidrocolesterol (provitamina D3) por acción de luz ultravioleta en el rango de 290-320 nm. Después, la provitamina D3 experimenta la isomerización espontánea, dependiente de la temperatura, a vitamina D3

(colecalciferol), que ingresa en los capilares de la dermis. En este punto, la vitamina D3 endógena se une con la vitamina D2 exógena (ergocalciferol) y son hidroxiladas en el hígado a 25-hidroxivitamina D. Esta molécula llega al riñón donde vuelve a ser hidroxilada para formar vitamina D madura (1,25-dihidroxivitamina D, conocida también como calcitriol).

El trastorno más común del metabolismo de la vitamina D es el raquitismo por deficiencia de vitamina D, que se debe a un menor aporte dietético de esta vitamina. También merecen mencionarse varias causas genéticas de raquitismo. Se describieron dos tipos de raquitismo dependientes de la vitamina D. El tipo I representa un defecto autosómico recesivo de la vitamina D-1 α -hidroxilasa renal que, por consiguiente, se trata con suplementos de 1,25-hidroxivitamina D. El tipo II, denominado también raquitismo hereditario resistente a la vitamina D, se debe a una rara resistencia autosómica recesiva de los órganos terminales a concentraciones fisiológicas de vitamina D. Los suplementos con altas dosis de 1,25-hidroxivitamina D y calcio pueden superar esta resistencia.

Un gran interés respecto del efecto multisistémico de la vitamina D ha estimulado numerosos estudios. La evidencia indica que la deficiencia de vitamina D se asocia con aumento de la presión sistólica⁴³ y de las concentraciones en ayunas de glucosa e insulina,⁴⁴ mayor riesgo de enfermedad cardiovascular,⁴⁵⁻⁴⁷ de fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas⁴⁸ y de la mortalidad por cáncer de colon.⁴⁹ La tasa de mortalidad por todas las causas es más alta en los individuos con deficiencia de vitamina D que en aquellos que presentan concentraciones normales de dicha vitamina.^{47,50} Investigaciones sobre la función de la vitamina D en el sistema inmunitario han indicado que ésta participa en la respuesta inmunitaria innata. La activación de los receptores semejantes a toll (TLR) desencadena la expresión del receptor de vitamina D y de vitamina D-1-hidroxilasa, que promueve la activación de los macrófagos.⁵¹ Una baja concentración de vitamina D conlleva un mayor riesgo de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.⁵²

En la actualidad, se sigue diagnosticando raquitismo por deficiencia de vitamina D. Los grupos expuestos son aquellos con dieta inadecuada, malabsorción y menos exposición a la luz solar. Esto incluye a los ancianos o debilitados que han reducido la exposición al sol o la ingesta de vitamina, los pacientes tratados con anticonvulsivos, aquellos que presentan malabsorción secundaria a cirugía digestiva, enfermedad celíaca o patología pancreática o biliar, quienes padecen insuficiencia renal crónica, los individuos de piel oscura que residen en zonas con escasa exposición al sol y los bebés que solo reciben leche materna sin suplementos de vitaminas.

Un resurgimiento reciente del raquitismo por deficiencia de vitamina D ha instado a evaluar mejor los grupos de riesgo. Una revisión de 166 casos de raquitismo en los Estados Unidos, entre 1986 y 2003, mostró que la mayoría de ellos se produjo entre los 5 y los 54 meses. El 83% era afroamericano o de raza negra y el 96% recibía lactancia materna.⁵⁵

Estos resultados destacaron que los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, en especial aquellos de piel oscura, pueden requerir suplementos de vitamina. En respuesta al aumento continuo de casos de raquitismo por deficiencia de vitamina D, la American Academy of Pediatrics (Academia Estadounidense de Pediatría) definió, en 2003, tres poblaciones que deben recibir suplementos de vitamina D (200 UI): 1) todos los lactantes amamantados, a menos que reciban 500 mL/día de fórmula o leche fortificada, 2) todos los lactantes no amamantados que tomen menos de

500 mL/día de fórmula o leche fortificada, 3) niños y adolescentes que no se exponen con regularidad al sol, que no ingieren al menos 500 mL de leche fortificada por día o que no toman un multivitamínico con, al menos, 200 UI de vitamina D.⁵⁶

El raquitismo por deficiencia de vitamina D se ha asociado con ictiosis congénitas, como ictiosis laminar,⁵⁷⁻⁵⁹ eritrodermia ictiosiforme no ampollar,⁶⁰ ictiosis ligada al cromosoma X⁵⁸ e hiperqueratosis epidermolítica.⁶¹ Los factores que contribuyen a la deficiencia de vitamina D son: la falta de exposición al sol, la pérdida transepidérmica excesiva de calcio, la síntesis defectuosa de vitamina D en la piel afectada y la menor absorción intestinal de calcio secundaria al tratamiento con retinoides sistémicos.

Dado el movimiento para alentar el uso de pantallas solares, ha habido preocupación respecto de la deficiencia secundaria de vitamina D. En teoría, el uso regular de la cantidad recomendada de pantalla solar puede reducir las concentraciones de 25-hidroxivitamina D, pero con la aplicación real de cantidades inadecuadas de estos agentes y la tendencia a una mayor exposición al sol de los individuos que los utilizan, no parece haber una repercusión significativa sobre la incidencia de deficiencia de vitamina D.⁶²

Al mismo tiempo, parece que solo se requiere una exposición limitada a la luz solar para producir cantidades adecuadas de vitamina D3. En los pacientes con tipo cutáneo II de Fitzpatrick, se ha calculado que solo 5 minutos de sol del mediodía de verano, 2-3 veces a la semana, induce una producción adecuada de vitamina D para satisfacer los requerimientos fisiológicos (véase también el Capítulo 90).^{63,64}

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clásicas de raquitismo por deficiencia de vitamina D son de carácter esquelético (Cuadro 130-7). La deficiencia de calcio y fósforo induce escasa calcificación de los huesos nuevos, lo que determina desgaste y ensanchamiento de las metáfisis. Esto puede observarse en las uniones costocondrales de la región anterior de las costillas, que crean el bien conocido “rosario raquíutico”. La escasa calcificación de los huesos del cráneo provoca craneotabes, un reblandecimiento de los huesos craneales que produce una sensación de pelota de ping-pong a la palpación. A medida que los huesos se debilitan, no pueden soportar el peso del niño; por lo tanto, se produce un arqueamiento lateral progresivo de los miembros inferiores. Otras manifestaciones pueden ser: prominencia frontal, ensanchamiento de las muñecas, escoliosis, hipotonía, fracturas, defectos de piezas dentarias y, rara vez, convulsiones hipocalciémicas o tétanos. Los primeros signos radiológicos de raquitismo son ensanchamiento del

cartílago de crecimiento y borramiento de la unión epifisaria y metafisaria. Si la enfermedad progresa, se producen deformidades del cartílago de crecimiento, como ahuecamiento, separación, formación de espolones corticales y punteado. Las corticales óseas impresionan más delgadas y se observa osteopenia generalizada.

Una manifestación potencialmente fatal de la deficiencia de vitamina D es la miocardiopatía dilatada. En un informe de 16 casos británicos, tres lactantes murieron y otros seis fueron reanimados con éxito de un paro cardiorrespiratorio.⁶⁵ Cabe destacar que la miocardiopatía responde a los suplementos de vitamina D, que pueden inducir resolución completa.⁶⁵⁻⁶⁷

El raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II también se ha asociado con manifestaciones cutáneas clínicamente indistinguibles del síndrome de atriquia generalizada, que se debe a mutaciones del gen *hairless*.^{68,69} En ambos cuadros, los pacientes afectados nacen con pelo. Sin embargo, en el término de algunos meses, se pierde el pelo del cuero cabelludo y del cuerpo, con excepción de cejas y pestañas. Es típico que aparezcan en la cara y el cuero cabelludo pequeñas pápulas y quistes, que representan estructuras pilosas rudimentarias anómalas. Estos quistes suelen mostrar desintegración de los dos tercios inferiores de la unidad folicular. Si bien las características cutáneas –sobre todo, alopecia y quistes– son idénticas desde el punto de vista fenotípico e histológico, éstas son entidades clínicas diferentes (Cuadro 130-1).

Pruebas de laboratorio. Además de los signos clínicos y radiológicos de raquitismo, el examen de laboratorio puede ser útil. El aumento de fosfatasa alcalina y las bajas concentraciones de 25-hidroxivitamina D suelen ser indicadores útiles de deficiencia de vitamina D. En los primeros estadios del raquitismo, aumentan las concentraciones de parathormona, pero este mecanismo compensador se torna inadecuado si persiste la deficiencia.

Tratamiento. El valor diario recomendado de vitamina D es de 5-10 µg. El tratamiento consiste en reposición oral con dihidroxivitamina D, además de una dieta rica en calcio. Los suplementos de 200-400 µg de vitamina D por día hasta la resolución de los síntomas, alrededor de 2-3 meses más tarde, suelen ser adecuados.¹⁷⁶ El tratamiento adicional puede incluir exposición cuidadosa al sol.

RECUADRO 130-7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL RAQUITISMO

- Rosario raquíutico
- Craneotabes, prominencia frontal
- Arqueamiento lateral de los miembros inferiores
- Ensanchamiento de las muñecas, escoliosis, fracturas
- Defectos dentales
- Rara vez, convulsiones hipocalciémicas

CUADRO 130-1

Comparación entre raquitismo resistente a la vitamina D y atriquia generalizada

Raquitismo resistente a la vitamina D	Atriquia generalizada
Cromosoma 12q14	Cromosoma 8p12
Mutaciones del receptor de vitamina D (dedo de Zn)	Mutaciones del gen <i>hairless</i> humano (dedo de Zn)
Falta de respuesta de los órganos terminales a la vitamina D	Defecto del remodelado catágeno
Atriquia con pápulas y formaciones miliarias; + cejas/pestañas	Atriquia con pápulas y formaciones miliarias; + cejas/pestañas
Alopecia entre 1 y 3 meses de edad	Alopecia entre los 40 días y 4 meses de edad

Se puede recurrir a otras dos modalidades terapéuticas en los casos de raquitismo hepático que no responde al suplemento oral de vitamina D, debido a la disminución de sales biliares intraluminales. El succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol (TPGS), una vitamina E hidrosoluble que forma miscelas en bajas concentraciones, aumenta la absorción de vitamina D y resultó exitoso en ocho casos pediátricos de raquitismo hepático. Estos pacientes mantuvieron concentraciones adecuadas de vitamina D mientras continuaban con suplementos de TPGS y vitamina D, sin aumento de los niveles de vitamina E.⁷⁰ Promover la síntesis cutánea de vitamina D mediante radiación ultravioleta permitió tratar con éxito dos casos de raquitismo hepático secundarios a hepatitis crónica por citomegalovirus y al síndrome de Alagille.⁷¹ También se trató con luz ultravioleta a un hombre asiático con escasa ingesta dietética de vitamina D.⁷²

VITAMINA E (TOCOFEROL). La vitamina E rara vez produce estados patológicos por deficiencia o exceso. Está presente en aceites y mantecas, así como en diversos cereales fortificados, verduras de hoja verde oscuro, legumbres, nueces, paltas y pescados pequeños –como arenques y sardinas.⁷³ Como es una vitamina liposoluble, la ingesta excesiva puede aumentar los efectos de los fármacos anticoagulantes, lo que provoca púrpura y propensión a la hemorragia.⁷⁴ Los estados de deficiencia son raros. Sin embargo, la ataxia por deficiencia aislada de vitamina E (ADVE) es un trastorno neurodegenerativo espinocerebeloso poco habitual y grave, con herencia autosómica recesiva. Los pacientes con mutaciones de la proteína de transferencia de α -tocoferol son incapaces de transferir en forma adecuada α -tocoferol de los lisosomas a las lipoproteínas, lo que ocasiona una predisposición al estrés oxidativo en las células afectadas.⁷⁵⁻⁷⁷

DEFICIENCIA DE VITAMINA K (FITONADIONA)

Etiología y patogenia. La vitamina K es un cofactor necesario en la carboxilación de los residuos glutamato de los factores de coagulación II, VII, IX y X, y las proteínas C y S. La vitamina K de la dieta, filoquinona, se encuentra en verduras de hoja verde, ciertas legumbres, porotos de soja, cereales e hígado de vaca. La filoquinona es transportada activamente en la porción distal del intestino delgado. Alrededor del 50% de la vitamina K del organismo se obtiene de estas fuentes dietéticas y la otra mitad es sintetizada por la flora intestinal como menaquinonas, que se absorben en forma pasiva en la porción distal del intestino delgado y en el colon.

El término vitamina K deriva de la palabra alemana *Koagulationsvitamin*, que se traduce literalmente como “vitamina coagulante”. A principios del siglo XX, Henrik Dam de Dinamarca descubrió un “factor antihemorrágico” que revertía los trastornos hemorrágicos inducidos por la dieta en pollos. En 1943, Edward Doisy y Henrik Dam recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por su trabajo independiente sobre el aislamiento de la vitamina K.

Manifestaciones clínicas. La deficiencia de vitamina K induce alteración de la coagulación y hemorragia que, en

los recién nacidos, se denomina enfermedad hemorrágica del recién nacido (EHRN). Los recién nacidos presentan una propensión particular a la deficiencia de vitamina K, debido a la escasa transferencia transplacentaria, el bajo aporte dietético y el intestino estéril. La EHRN se divide en formas de presentación temprana y tardía. La incidencia de la EHRN temprana es de 0,25-1,7% y causa hemorragia imprevista en la primera semana de vida en un individuo, por lo demás, sano. Puede manifestarse por equimosis, cefalohematomas o hemorragias nasal, subgaleal, umbilical, intestinal o intracraneal. La *American Academy of Pediatrics* define la EHRN tardía como hemorragia inesperada secundaria a deficiencia grave de vitamina K en lactantes de 2-12 semanas de edad, que son alimentados fundamentalmente con leche materna y que no recibieron profilaxis neonatal con vitamina K o ésta fue inadecuada.⁷⁸ La deficiencia de vitamina K después del período neonatal es rara, pero puede deberse a malabsorción, enfermedad hepática, aporte dietético inadecuado o medicamentos. Se observa malabsorción de grasas en enfermedades como ileítis regional, esprúe tropical, enfermedad celíaca, fibrosis quística, insuficiencia pancreática y obstrucción biliar. La administración de antibióticos puede provocar deficiencia de vitamina K, al modificar las poblaciones de la flora intestinal normal. Los agentes cumarínicos interfieren en la vitamina K epóxido reductasa, una enzima importante para reciclar la vitamina K inactiva a su forma activa. Otros fármacos que pueden alterar el metabolismo de la vitamina K son: anti-convulsivos (fenitoína), rifampicina, isoniazida, salicatos en altas dosis, colestiramina y cefalosporinas.^{11,79} La deficiencia de vitamina K en niños mayores y adultos puede manifestarse por púrpura, equimosis, gingivorragia, hemorragia digestiva, genitourinaria y retroperitoneal.

Pruebas de laboratorio. Como la vitamina K es un cofactor clave en la vía de la coagulación, su deficiencia suele manifestarse por elevaciones del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TP y TTP). Asimismo, se pueden medir las concentraciones séricas de vitamina K.

Si bien la des- γ -carboxiprotrombina (DCP), conocida también como “proteína inducida por ausencia de vitamina K” (PIAVK) anómala, puede ser un indicador sensible de deficiencia de vitamina K, su presencia también se ha vinculado firmemente con ciertos tumores malignos, en particular, carcinoma hepatocelular. En apariencia, las células del carcinoma hepatocelular producen DCP directamente y no como un producto derivado de las bajas concentraciones de vitamina K, que es habitual en pacientes afectados por este carcinoma.⁸⁰

Tratamiento. Tradicionalmente, la profilaxis neonatal consiste en una sola dosis intramuscular de 0,5-1 mg de vitamina K. Se publicaron algunos estudios en los que se ha evaluado la profilaxis con vitamina K oral, pero no existen datos definitivos acerca de su eficacia, su seguridad ni su biodisponibilidad.⁷⁸

El tratamiento de la deficiencia aguda de vitamina K se realiza con plasma fresco congelado para reponer factores de la coagulación. Asimismo, la deficiencia de vitamina K puede tratarse con 5-10 mg/día de vitamina K por vía parenteral o intramuscular, para corregir deficiencias graves.

VITAMINAS HIDROSOLUBLES

VITAMINAS HIDROSOLUBLES
RESUMEN

- Vitaminas del complejo B, vitamina C, biotina.
- Deben administrarse suplementos de niacina en caso de tratamiento con isoniazida, para prevenir la pelagra, que se caracteriza por una dermatitis fotosensible, diarrea, demencia y muerte.
- La vitamina C es un cofactor esencial en múltiples reacciones biológicas, incluida la síntesis de colágeno. La deficiencia provoca escorbuto, que se manifiesta por hiperqueratosis folicular, cabello rizado "en tirabuzón" y diátesis hemorrágica.

EXCESO Y DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁
(TIAMINA)

Etiología y patogenia. Las alteraciones de la tiamina pueden tener implicancias clínicas de amplio espectro, ya que la tiamina es una coenzima esencial para tres enzimas distintas involucradas en la síntesis de NADPH, el metabolismo de los carbohidratos y la síntesis de desoxirribosa y ribosa. La tiamina se utiliza como coenzima de la transcetolasa en la vía de las pentosas fosfato para producir NADPH. El pirofosfato de tiamina actúa como una coenzima de la piruvato deshidrogenasa y la α -cetoglutarato deshidrogenasa, que participan en las reacciones de descarboxilación oxidativa en el metabolismo de los carbohidratos y los aminoácidos de cadena ramificada.

Epidemiología. La tiamina se obtiene de granos enteros, productos de panificación enriquecidos, arvejas y frijoles secos, patatas y pescado. El arroz refinado elimina la cáscara que contiene tiamina y predispone a la deficiencia de esta vitamina.

Los trastornos por exceso de tiamina son sumamente raros. La mayoría sobreviene como resultado de la administración intravenosa por presunta deficiencia de tiamina, en un contexto de alcoholismo crónico. Se ha descrito irritación local en el sitio de la administración intravenosa, prurito generalizado y reacciones anafilácticas o anafilactoides.⁸¹ En ámbitos experimentales, puede sobrevenir neurotoxicidad cuando se administra tiamina directamente en el sistema nervioso central.⁸² Por lo general, los trastornos por exceso de tiamina son, en extremo, infrecuentes en los seres humanos.

El beriberi hace referencia a un estado de deficiencia de tiamina. La palabra, derivada del singalés, significa "debilidad extrema". Se han reconocido los síntomas del beriberi en países del Este de Asia desde hace miles de años, porque el arroz blanco refinado es un ingrediente básico de la dieta. En la década de 1890, la armada japonesa observó que podía erradicarse esta enfermedad si se agregaban carne, pescado y verduras a la dieta.⁸³ El beriberi se convirtió en una epidemia en las Indias Orientales holandesas a fines del siglo XIX. Christian Eijkman formó parte del equipo médico destinado a las Indias Orientales holandesas para estudiar el beriberi. En 1929, Eijkman recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por su trabajo iniciado en 1886 sobre el estudio del efecto del arroz refinado y no refi-

nado en la incidencia de beriberi en pollos. A través de una serie de experimentos en poblaciones de pollos alimentados con distintas dietas e inyectados con diversas bacterias, concluyó que había una correlación directa entre la dieta y el beriberi, pero, como muchos, había atribuido inicialmente la causa a un agente infeccioso inexistente en el arroz refinado. En 1926, Barend Coenraad Petrus Jansen y William Frederick Donath aislaron con éxito la tiamina de cascariillas de arroz y Robert Williams pudo sintetizar la vitamina en la década de 1930.⁸⁴

Manifestaciones clínicas. En los Estados Unidos, la deficiencia de tiamina es rara en la actualidad. Los factores predisponentes a la deficiencia de tiamina en pacientes pediátricos son: nutrición parenteral no suplementada, lactantes amamantados por madres con deficiencia de tiamina, insuficiencia cardíaca congestiva⁸⁵ y desnutrición grave. Los primeros signos son irritabilidad, apatía, inquietud y vómitos. A medida que progresa la enfermedad, pueden aparecer signos neurológicos de encefalopatía de Wernicke, como oftalmoplejía, ataxia, nistagmo y parálisis característica del nervio laríngeo, que provoca afonía, una manifestación clásica del beriberi infantil. Otros síntomas son insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, disnea y cianosis. En 2003, se describió en Israel una serie de lactantes que debutaron con oftalmoplejía como manifestación de encefalopatía de Wernicke, debido a una fórmula de soja para lactantes deficientes en tiamina. Los primeros síntomas fueron vómitos, anorexia, diarrea, letargo, irritabilidad y retraso madurativo. El nistagmo vertical y la oftalmoplejía fueron los principales signos neurológicos. Después del tratamiento, aquellos con enfermedad temprana presentaron recuperación completa, pero quienes padecían la forma grave revelaron complicaciones neurológicas residuales.⁸⁶

El beriberi del adulto se ha clasificado en formas secas y húmedas. El beriberi seco consiste en una neuropatía periférica distal simétrica que afecta los sistemas sensitivo y motor. El beriberi húmedo incluye neuropatía y signos de compromiso cardíaco, como cardiomegalia, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, edema periférico y taquicardia. Rara vez, el beriberi húmedo puede asociarse con hipertensión pulmonar, que es reversible tras la administración de suplementos de tiamina.⁸⁷ En el beriberi húmedo, también se ha observado lengua roja y urente y edema periférico.

Pruebas de laboratorio. El diagnóstico de deficiencia de tiamina se basa en la determinación de tiamina transcetolasa eritrocítica o en la concentración sanguínea de tiamina. El parámetro más fiable es la tiamina transcetolasa eritrocítica antes y después de la estimulación con pirofosfato de tiamina, representada como un porcentaje del efecto del pirofosfato de tiamina (EPFT). Los valores normales son de hasta el 15%.

Tratamiento. Como la tiamina es un cofactor en diversas vías metabólicas, los requerimientos diarios de dicha vitamina se calculan a partir del aporte calórico ideal de un individuo y las recomendaciones actuales son de 0,5 mg cada 1.000 kcal.

El tratamiento de la deficiencia de tiamina puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular u oral. Por lo general, la terapia del beriberi se inicia con tiamina intravenosa o intramuscular, en dosis de 50-100 mg/día durante 7-14 días, seguida de suplementos por vía oral hasta constatar la recuperación total.

DEFICIENCIA DE VITAMINA B₂ (RIBOFLAVINA)

Etiología y patogenia. La riboflavina se descubrió en 1879 como una sustancia fluorescente de color amarillo-verdoso hallada en la leche. Su estructura química se determinó más adelante, en 1933. La riboflavina es utilizada en dos coenzimas, la flavina mononucleótido (FMN) y la flavina-adenina dinucleótido (FAD), que participan, ambas, en reacciones de oxidorreducción de la respuesta celular y la fosforilación oxidativa. Estas dos enzimas intervienen también en el metabolismo de la piridoxina (vitamina B₆). Estudios recientes han sugerido que la deficiencia de riboflavina puede contribuir a aumentar las concentraciones plasmáticas de homocisteína, la alteración del manejo del hierro y la ceguera nocturna.⁸⁸

Por lo general, la riboflavina se obtiene de lácteos, nueces, carne, huevos, cereales enteros y productos de panificación enriquecidos, pescados grasos y verduras de hoja verde. Una pequeña cantidad de riboflavina de la dieta está presente como riboflavina libre; la mayor parte se encuentra como FAD o FMN. La FAD y la FMN de la dieta son hidrolizadas a riboflavina en las membranas del borde en cepillo o los enterocitos. Luego, la riboflavina libre de la luz intestinal es captada por transporte activo en la porción proximal del intestino delgado.

Los estados de deficiencia pueden deberse a una escasa ingesta, una absorción inadecuada y a fototerapia. Los alcohólicos, los adultos mayores y los adolescentes son grupos de riesgo, en cuanto a la deficiencia de riboflavina secundaria a escaso aporte nutricional. Asimismo, la malabsorción que se presenta como consecuencia de una derivación gástrica puede predisponer a los individuos a deficiencia de riboflavina.⁸⁹ En zonas de India, China e Irán, la deficiencia de riboflavina es endémica, como resultado de una dieta basada en cereales no enriquecidos. Los lactantes de madres con deficiencia de riboflavina también están expuestos, ya que las concentraciones de la vitamina en leche materna son proporcionales a las halladas en la madre. Una vez destetados, estos lactantes presentan riesgo adicional si no comienzan a recibir leche. Cuando se complica con DCP, la deficiencia de riboflavina puede agravarse, porque el mecanismo de compensación renal habitual de aumento de absorción de riboflavina está alterado en ese contexto. La fototerapia con luz visible de recién nacidos con ictericia produce fotodescomposición de riboflavina.⁹⁰ Ciertos fármacos también alteran las concentraciones de esta vitamina mediante efectos sobre la absorción o por inhibición metabólica. La clorpromazina y otros agentes tricíclicos inhiben el transporte de riboflavina en el tubo digestivo, lo que predispone a estados de deficiencia.⁹¹ El ácido bórico desplaza la riboflavina de los sitios de unión, aumenta su excreción urinaria e inhibe las enzimas dependientes de riboflavina, lo que contribuye a su deficiencia.⁹²

Manifestaciones clínicas. Los signos de deficiencia aguda de riboflavina son: eritema rojo oscuro, necrólisis epidérmica y mucositis. La gravedad de los síntomas depende de la severidad de la deficiencia⁹³ (Recuadro 130-8).

Los signos clínicos de deficiencia crónica de riboflavina o arriboflavinosis comienzan entre 3 y 5 meses después del comienzo de una dieta inadecuada. Predominan los hallazgos en piel y mucosas. Al principio, la estomatitis angular se manifiesta por pequeñas pápulas en los ángulos de la boca, que aumentan de tamaño y se ulceran antes de evolucionar hacia fisuras maceradas que se extiende en sentido lateral y suelen sangrar (Fig. 130-7). Puede presentarse

RECUADRO 130-8 SIGNOS CLÍNICOS DE LA DEFICIENCIA DE RIBOFLAVINA

Agudos

- Eritema
- Necrólisis epidérmica
- Mucositis

Crónicos

- Estomatitis angular
- Queilosis con eritema, xerosis y fisuras
- Glositis
- Dermatitis similar a la seborreica, que afecta localizaciones típicas, zonas de flexión de los miembros y genitales
- Fotofobia y conjuntivitis

queilosis pronunciada con eritema, xerosis y fisuras verticales de los labios. La glositis temprana muestra papilas linguales prominentes que luego se pierden, y la lengua se torna lisa, tumefacta y de color magenta. La dermatitis generada por la deficiencia de riboflavina se asemeja a la dermatitis seborreica porque compromete los pliegues nasolabiales, las fosas nasales, el puente nasal, la frente, las mejillas y las regiones retroauriculares. También puede afectar los pliegues de flexión de los miembros. Suele observarse taponamiento de las glándulas sebáceas (disfunción sebácea) alrededor de la nariz. La dermatitis puede afectar genitales, con mayor frecuencia y extensión en varones que en mujeres. A menudo, una dermatitis roja, confluyente, costrosa o liquenificada del escroto se extiende para comprometer la cara interna de los muslos. Por lo general, la dermatitis es más severa en zonas de roce o de traumatismo. Los lactantes suelen presentar dermatitis en las regiones



Figura 130-7 Deficiencia de riboflavina. Estomatitis angular con maceración, en un niño árabe. La excreción urinaria de riboflavina estaba disminuida.

inguinales. En individuos mayores, es frecuente que la afección sea más pronunciada en los pliegues y las arrugas faciales. En caso de incontinencia urinaria, pueden afectarse la región perianal y las nalgas. Las manifestaciones cutáneas no se agravan con la exposición a la luz, pero se exacerban con la actividad física intensa. Los signos oculares también son una característica prominente de este trastorno, sobre todo, la fotofobia y la conjuntivitis. El término empleado para describir esta constelación de síntomas es síndrome óculo-buco-genital.

Pruebas de laboratorio. Puede detectarse una anemia normocítica normocrómica. La actividad de la glutatión reductasa eritrocítica puede utilizarse como prueba de detección, pero la prueba con suplementos de riboflavina suele ser el método óptimo para confirmar una deficiencia de dicha vitamina.

Tratamiento. El aporte diario recomendado de riboflavina es de 0,6 mg cada 1.000 kcal. El tratamiento para lactantes y niños con deficiencia es de 1-3 mg/día y para adultos, de 10-20 mg.

DEFICIENCIA DE VITAMINA B₃ (NIACINA)

Etiología y patogenia. La niacina es un cofactor vitamínico que puede provenir de la dieta o puede sintetizarse de manera endógena a partir del aminoácido esencial triptófano. Se encuentra en cereales enteros y productos de panificación enriquecidos, nueces, lácteos, hígado, carne animal, hongos y frijoles secos. La niacina de la dieta se encuentra, principalmente, en forma de nicotinamida-adenina dinucleótido (NAD) y nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADP). El NAD y el NADP son hidrolizados en la luz intestinal para formar nicotinamida, que a su vez puede ser convertida en ácido nicotínico por las bacterias intestinales o absorbida hacia el plasma. Después, la nicotinamida y el ácido nicotínico alcanzan el hígado, el riñón y los eritrocitos, donde vuelven a ser convertidos en NAD y NADP. Estos dos agentes actúan como donantes y aceptores de hidrógeno en reacciones de oxidorreducción involucradas en la síntesis y el metabolismo de los carbohidratos, los ácidos grasos y las proteínas.

La deficiencia de niacina o vitamina B₃ causa pelagra.

Antecedentes históricos. (Véase el DVD)

La pelagra continúa siendo endémica en algunos lugares del mundo, como Sudáfrica, China e India, donde los granos y el maíz todavía son el pilar de la dieta. Los granos y el maíz contienen niacina ligada, de manera que sin hidrólisis alcalina para liberarla, no puede ser absorbida. El sorgo, un tipo de mijo hallado en zonas de la India, contiene niveles adecuados de niacina, pero las grandes cantidades de leucina interfieren en la conversión de triptófano en niacina.⁹⁶ Si bien los mexicanos tienen una dieta basada sobre todo en maíz, la pelagra es relativamente infrecuente, ya que la preparación del maíz incluye el lavado con agua de cal, que libera la niacina presente en forma de complejo.

Como la niacina se absorbe en el tubo digestivo, los trastornos gastrointestinales pueden predisponer a la pelagra. Se observa alteración de la absorción de triptófano y niacina en pacientes con yeyunoileítis, gastroenterostomía, diarrea prolongada, colitis crónica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y gastrectomía subtotal.⁹⁷ Quienes padecen la enfermedad de Hartnup, un raro trastorno autosómico recesivo, presentan síntomas similares a los de la pelagra en la infancia. Esto se debe a un defecto del sistema neutro del borde en cepillo, que provoca malabsorción de aminoácidos,

incluido el triptófano. Los individuos alcohólicos presentan pelagra por una combinación de ingesta deficiente y malabsorción. Las dietas demasiado restrictivas por trastornos alimentarios, por ejemplo anorexia nerviosa, presuntas alergias a alimentos o modas alimentarias, también pueden producir pelagra.

Los pacientes con mayores necesidades metabólicas, como los afectados por el síndrome carcinoideo, pueden presentar pelagra. En general, alrededor de 1% del triptófano se convierte en serotonina, pero en el síndrome carcinoideo, una cantidad excesiva de triptófano, alrededor del 60%, es convertido en serotonina. Debido a esta derivación del triptófano a la producción de serotonina, se dispone de menos triptófano para sintetizar niacina.

Los fármacos también pueden inducir síntomas de pelagra. La isoniazida es un inhibidor competitivo del NAD, debido a sus estructuras similares, y también altera el funcionamiento de la piridoxina, que es esencial para la síntesis de niacina a partir del triptófano. El 5-fluorouracilo impide la conversión de triptófano en niacina y la 6-mercaptopurina inhibe la NAD fosforilasa, con la consiguiente inhibición de la producción de NAD. Otros medicamentos implicados son: fenitoína, cloranfenicol, azatioprina, sulfonamidas y antidepresivos.⁹⁸

Manifestaciones clínicas. La descripción clásica de la pelagra corresponde a las cuatro D: 1) dermatitis, 2) diarrea, 3) demencia y 4) muerte. La dermatitis característica comienza en forma de parches pruriginosos, eritematosos, dolorosos, en zonas expuestas a la luz solar. La piel se torna cada vez más edematosa y varios días más tarde puede presentar vesículas y ampollas que suelen romperse y dejan erosiones costrosas o evolucionan a escamas marrones. Con el tiempo, la piel presenta engrosamiento y forma placas bien delimitadas, queratósicas e hiperpigmentadas. Pueden aparecer fisuras dolorosas en palmas y plantas, que se asemejan a piel de gallina. El dorso de las manos constituye la localización más frecuente y cuando la erupción se extiende en sentido proximal –más del lado radial que del cubital– forma el “guante” de la pelagra (Fig. 130-8A). En la cara, puede observarse una distribución en mariposa cuando se extiende desde la nariz hasta las mejillas, el mentón y los labios. Si la dermatitis afecta la parte superior del tórax y el cuello, se la denomina “collar de Casal” (Fig. 130-8B). En ciertas ocasiones, puede extenderse sobre el esternón para crear una “corbata”. El compromiso mucoso puede manifestarse por queilitis, estomatitis angular, lengua roja y úlceras de las mucosas bucal y vulvar. También pueden encontrarse uñas “mitad y mitad”⁹⁹ (Recuadro 130-9).

Los síntomas gastrointestinales pueden representar los primeros signos de la pelagra. Se han descrito diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y anorexia. Los síntomas neurológicos, como insomnio, fatiga, nerviosismo, apatía, alteración de la memoria y depresión pueden evolucionar hacia psicosis y demencia en estadios posteriores. De no mediar tratamiento, la pelagra provoca la muerte por insuficiencia multiorgánica.

Pruebas de laboratorio. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la clínica y en la rápida respuesta a los suplementos vitamínicos. No obstante, puede recurrirse a la determinación de los metabolitos urinarios de la niacina –N-metilnicotinamida y piridona–, lo que ayuda a establecer el diagnóstico.

Tratamiento. El aporte diario recomendado de niacina es de 15-20 mg de niacina o de alrededor de 60 mg de triptófano exógeno. Se indica tratamiento con 500 mg/día de nicotinamida o ácido nicotínico durante varias semanas. Se

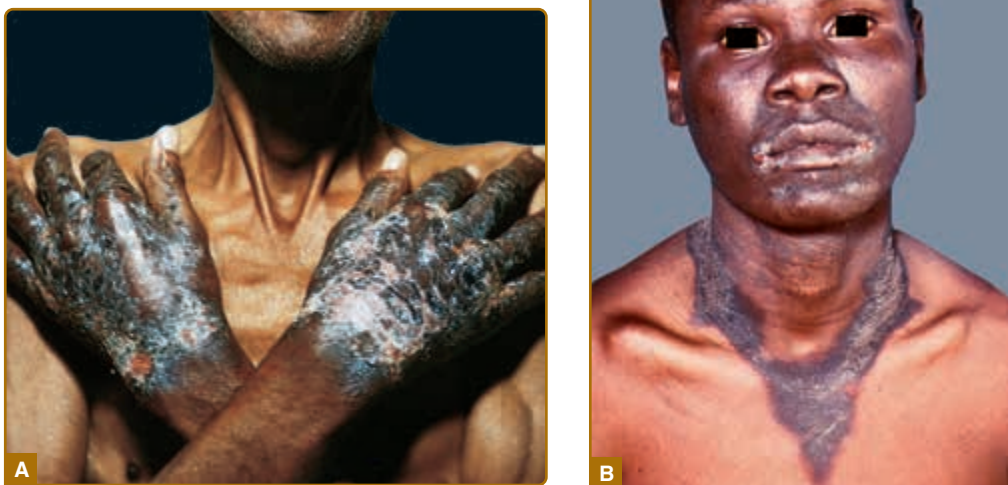


Figura 130-8 Pelagra. Dermatitis aguda. **A.** Lesiones exudativas y costrosas de las manos en "guante". **B.** "Collar de Casal" en el cuello, con compromiso facial.

prefiere la nicotinamida al ácido nicotínico, puesto que éste suele asociarse con cefalea y rubefacción. Los síntomas neuropsiquiátricos pueden remitir después de 24-48 horas de tratamiento, pero la desaparición de las lesiones cutáneas suele demandar 3-4 semanas.¹⁰⁰

DEFICIENCIA DE VITAMINA B₆ (PIRIDOXINA)

Etiología y patogenia. En 1934, Albert Szent-Gyorgi descubrió la deficiencia de piridoxina mientras estudiaba la pelagra en ratas. Esmond Snell identificó las otras dos formas de vitamina B₆ y trabajó mucho para esclarecer las propiedades bioquímicas de estas moléculas a mediados de la década de 1900.

La vitamina B₆ consiste en tres moléculas intercambiables: 1) piridoxina, 2) piridoxamina y 3) piridoxal. Los seres

humanos no pueden sintetizar ninguna de dichas moléculas; pero por fortuna, éstas abundan en productos vegetales y animales. Las carnes, los granos enteros, las verduras y las nueces son las mejores fuentes de vitamina B₆. El procesamiento de estos alimentos puede reducir la cantidad de vitamina disponible. Se absorben por difusión pasiva en el yeyuno y son fosforiladas para ser convertidas en componentes de coenzimas activas. La forma existente más común es el 5-fosfato de piridoxal. La vitamina B₆ se utiliza en múltiples vías, como la descarboxilación y la transaminación de aminoácidos, la gluconeogénesis y la conversión de triptófano en niacina, las síntesis de esfingolípidos, de prostaglandinas y de neurotransmisores. En consecuencia, las características clínicas de la deficiencia de piridoxina pueden superponerse con las de deficiencia de niacina.

Como existe una suficiente disponibilidad de vitamina B₆ en la dieta, la deficiencia pocas veces se debe al aporte inadecuado, pero puede observarse en alcohólicos con ingesta deficiente. Más a menudo, la etiología depende de malabsorción y de la deficiencia inducida por medicación. Los trastornos del intestino delgado, como enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca, pueden interferir en la absorción y provocar deficiencia. Los fármacos que pueden causar deficiencia son: isoniazida, hidralazina, penicilamina y anticonceptivos orales. La isoniazida, la hidralazina y la penicilamina se unen al 5-fosfato de piridoxal para aumentar la excreción o disminuir la actividad de la coenzima.

Manifestaciones clínicas. Por lo general, la intoxicación por vitamina B₆ no provoca manifestaciones cutáneas, aunque puede asociarse con neuropatía periférica.

La presentación clásica de la deficiencia de vitamina B₆ es una dermatitis similar a la seborreica de la cara, el cuero cabelludo, el cuello, los hombros, las nalgas y el periné. Los signos clínicos se superponen con los observados en la deficiencia de niacina, como fotodermatitis, glositis y queilitis. La glositis se manifiesta por enrojecimiento, ardor y ulceración de la lengua, que causa aplanamiento de las papilas filiformes. Otras zonas de la mucosa bucal también se tor-

RECUADRO 130-9 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PELAGRA

- Dermatitis pruriginosa dolorosa de zonas fotoexpuestas
- Puede ser vesiculosa, costrosa y evolucionar hacia placas queratósicas, escamosas
- Dorso de las manos ("guante"), cuello (collar de Casal), dorso de los pies ("polaina" de la pelagra); distribución facial en mariposa
- Estomatitis angular, queilitis, glositis
- Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia
- Insomnio, fatiga, nerviosismo, apatía, alteración de la memoria, depresión, psicosis, demencia

nan rojas y ulceradas, con la consiguiente estomatitis angular y queilosis; también puede aparecer conjuntivitis. Este cuadro causa un síndrome óculo-buco-genital bastante similar al observado en la deficiencia de riboflavina.¹⁰¹ Los signos neurológicos incluyen: somnolencia, neuropatía periférica, parestesias, debilidad y confusión. Otros signos y síntomas son inespecíficos y consisten en náuseas, vómitos, depresión, anorexia y anemia. Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B₆ a menudo se asemejan a las de la pelagra porque se requiere vitamina B₆ para la conversión de triptófano en niacina.

Pruebas de laboratorio. La vitamina B₆ puede investigarse por determinación media del 5-fosfato de piridoxal plasmático. Sus bajas concentraciones plasmáticas indican deficiencia.

Tratamiento. Los aportes diarios recomendados de piridoxina varían según la edad y el sexo. Los adultos de sexo masculino requieren, al menos, 2 mg/día, mientras que las mujeres adultas, 1,6 mg/día y los lactantes, alrededor de 0,3 mg/día. La terapéutica consiste en suspender la medicación desencadenante e iniciar tratamiento de reemplazo con 100 mg de piridoxina al día. Las lesiones orales se resuelven en días; las alteraciones cutáneas y hematológicas, en semanas y los síntomas neurológicos, en varios meses.¹¹

DEFICIENCIA DE VITAMINA B₉ (ÁCIDO FÓLICO)

Etiología y patogenia. El ácido fólico puede hallarse en casi todos los alimentos, en particular en hígado, salvado de trigo y otros cereales, verduras de hoja verde y frijoles secos. El ácido tetrahidrofólico, la coenzima del ácido fólico, es utilizado para transferir un solo carbono en el metabolismo de los aminoácidos, las purinas y las pirimidinas. Las dietas deficientes de los alcohólicos, la malabsorción y los medicamentos pueden producir deficiencia de ácido fólico. Los estados de malabsorción (como enfermedad celíaca, diarrea crónica, posgastrectomía total) y los fármacos antifolatos (como metotrexato, trimetoprima, anticonceptivos orales y pirimetamina) han sido implicados como causas de deficiencia de ácido fólico. Los antiepilépticos fenobarbital y fenitoína también pueden causar esta deficiencia por inducción de enzimas microsómicas hepáticas, que agotan los depósitos de ácido fólico.¹⁰² En los niños, este trastorno puede asociarse con la ebullición excesiva de la leche o una dieta derivada de la leche de cabra, que tiene menor biodisponibilidad de ácido fólico respecto de la leche materna.^{103,104}

Manifestaciones clínicas. Al igual que en la deficiencia de vitamina B₁₂, la manifestación principal es hematológica: neutrófilos hipersegmentados, seguidos de macrocitosis y anemia megaloblástica. También pueden presentarse neutropenia, trombocitopenia, diarrea e irritabilidad. A diferencia de la deficiencia de vitamina B₁₂, la de ácido fólico no se relaciona con síntomas neurológicos.

Las manifestaciones mucocutáneas son: glositis con atrofia de las papilas filiformes, queilitis angular, úlceras mucosas y perirrectales, dermatitis seborreica perineal e hiperpigmentación marrón difusa concentrada en los pliegues palmares y las zonas de flexión.^{105,106}

Pruebas de laboratorio. La anemia macrocítica y

megaloblástica con hipersegmentación de los neutrófilos es sospechosa. El diagnóstico puede confirmarse mediante la determinación de las concentraciones séricas de ácido fólico.

Tratamiento. Por lo general, los suplementos de ácido fólico son curativos. Se recomienda suspender los agentes antifolatos, si están involucrados. Es crucial descartar una deficiencia concurrente de vitamina B₁₂ antes de iniciar el tratamiento de la deficiencia de ácido fólico. Si existe deficiencia de vitamina B₁₂ pero no se la trata, los síntomas hematológicos pueden responder al ácido fólico, aunque habrá progresión de los síntomas neurológicos. El tratamiento consiste en 1-5 mg de ácido fólico por día.

DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁₂ (COBALAMINA)

Antecedentes históricos. (Véase el DVD.)

Etiología y patogenia. La vitamina B₁₂ es una coenzima importante para dos vías bioquímicas en los seres humanos. La primera enzima utiliza metilcobalamina como coenzima de la metiltransferasa para metilar la homocisteína en metionina, que participa en el metabolismo del DNA, las proteínas y los lípidos. La segunda requiere 5'-adenosilcobalamina para catalizar la reacción por metilmalonil CoA mutasa, que convierte el ácido metilmalónico en succinil-CoA, que se utiliza en el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos.

La vitamina B₁₂ se encuentra, fundamentalmente, en productos animales; el hígado, los huevos, la leche, la carne vacuna y las vísceras son fuentes excelentes. El ácido gástrico separa la vitamina B₁₂ de las proteínas de los alimentos, de manera que pueda unirse al factor intrínseco en el duodeno. Este complejo es captado por receptores ileales específicos del íleon terminal. En el enterocito, la vitamina B₁₂ se disocia del factor intrínseco e ingresa en la circulación portal unida a la transcobalamina II para ser transportada hacia los tejidos. Entre el 1 y el 5% de la cobalamina libre se absorbe a lo largo de la pared intestinal por difusión pasiva. El organismo puede almacenar grandes cantidades de vitamina B₁₂, de modo que los síntomas de deficiencia suelen tardar entre 3 y 6 años en aparecer.

Epidemiología. Las causas de deficiencia de vitamina B₁₂ pueden dividirse en tres grupos: aporte inadecuado, malabsorción y otras. Los ancianos y los pacientes psiquiátricos con dietas deficientes, además de los vegetarianos estrictos y sus lactantes amamantados, son los que tienen mayor probabilidad de presentar deficiencia por aporte inadecuado. Los casos relacionados con malabsorción pueden dividirse en cuatro grupos: 1) estados de menor acidez gástrica que dejan más vitamina B₁₂ unida a alimentos (medicación crónica con inhibidores de la bomba de protones y bloqueantes de los receptores de histamina H₂), 2) disminución de factor intrínseco (anemia perniciosa, gastritis atrófica, estado posgastrectomía), 3) la competencia microbiana en el intestino (proliferación bacteriana, infección por *Diphyllobothrium latum*) y 4) la alteración de la absorción (enfermedad de Crohn, enfermedad Whipple, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad celíaca, síndrome del intestino corto). Las otras causas de deficiencia de cobalamina se relacionan con defectos congénitos del transporte o del metabolismo.¹¹⁰

Manifestaciones clínicas. La deficiencia de vitamina B₁₂ se manifiesta fundamentalmente en cuatro sistemas. Al igual que en los casos de deficiencia de ácido fólico, las manifestaciones mucocutáneas son glositis, queilitis angular, despigmentación del pelo e hiperpigmentación cutánea. La glositis se caracteriza por lengua atrófica, roja y dolorosa, con atrofia de las papilas filiformes, que se denomina glositis de Hunter. La deficiencia temprana de vitamina B₁₂ puede causar glositis lineal.¹¹¹ La despigmentación del pelo puede ser localizada o difusa. La hiperpigmentación puede ser difusa y simétrica o consistir en unas pocas manchas dispersas. Por lo general, la mayor concentración se observa en las manos, las uñas y la cara; las zonas afectadas más a menudo son los pliegues palmares, las áreas de flexión y los puntos de presión. Esta hiperpigmentación suele asemejarse a la enfermedad de Addison, pero los pacientes no muestran evidencia de insuficiencia suprarrenal.¹¹²⁻¹¹⁵

Se han postulado tres hipótesis respecto de la fisiopatología de la hiperpigmentación. La vitamina B₁₂ mantiene al glutatión en forma reducida, que es utilizado para regular la tirosinasa, una enzima necesaria para la melanogénesis. En la deficiencia de vitamina B₁₂, la mayor actividad de tirosinasa produce hipermelanosis. Otra hipótesis propuesta es el transporte defectuoso de melanina entre los melanocitos y los queratinocitos. Por último, los cambios megaloblásticos de los queratinocitos por deficiencia de vitamina B₁₂ pueden afectar la distribución de la melanina.^{11,19,114,115}

La importancia de la deficiencia de cobalamina reside en su asociación con las manifestaciones neurológicas, descritas clásicamente, de degeneración combinada subaguda de los cordones dorsales y laterales de la médula. La debilidad generalizada con parestesias progresa hacia ataxia, pérdida simétrica de la sensibilidad a la vibración y propioceptiva, más intensa en los miembros inferiores, que evoluciona a debilidad grave, espasticidad, paraplejía e incontinencia. Otras manifestaciones neurológicas son: apatía, somnolencia, irritabilidad, pérdida de memoria, demencia y psicosis. Los hallazgos neurológicos tempranos pueden preceder a los signos hematológicos.

Pruebas de laboratorio. Los hallazgos hematológicos son similares a los observados en la deficiencia de ácido fólico, con anemia macrocítica y neutrófilos hipersegmentados. La biopsia de médula ósea revela una médula hiperplásica, secundaria a trastornos de la maduración.

La deficiencia se diagnostica mediante la determinación de las concentraciones séricas de cobalamina; los niveles inferiores a 200 pg/mL indican deficiencia definida de B₁₂, mientras que 200-300 pg/mL son valores límite bajos.

Tratamiento. El tratamiento consiste en corregir la causa de la deficiencia y aportar suplementos de vitamina B₁₂. Se ha recurrido a suplementos por vía oral y parenteral. Los primeros pueden indicarse aun a pacientes con anemia perniciosa; éstos requieren dosis mucho más altas de B₁₂ enteral que parenteral, ya que la absorción debe efectuarse a través del mecanismo independiente del factor intrínseco. Los suplementos con cianocobalamina se administran en dosis de 1 mg por semana durante 1 mes. Si persisten los síntomas o si la deficiencia va a significar un trastorno a largo plazo, como en la anemia perniciosa, se recomienda un suplemento adicional de 1 mg de cianocobalamina por mes.

DEFICIENCIA DE VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)

Etiología y patogenia. La vitamina C es un antioxidan-

te y un cofactor esencial en varias reacciones biológicas, como biosíntesis de colágeno, metabolismo de las prostaglandinas, transporte de ácidos grasos y síntesis de noradrenalina. Los seres humanos no pueden sintetizar ácido ascórbico porque carecen de gulonolactona oxidasa, una enzima presente en la mayoría de los demás animales, que convierte la glucosa en ácido ascórbico. Otras especies que requieren ácido ascórbico son: el cobayo, el murciélago de la fruta, y ciertas variedades de peces y aves.

La mayor parte de la vitamina C de la dieta occidental se obtiene de frutas y verduras, como papas, tomates, fresas, cítricos y vegetales verdes. La vitamina C se absorbe en la porción distal del intestino delgado. La mayor parte de la vitamina C de la dieta se absorbe por completo, pero la absorción disminuye a medida que aumenta el aporte dietético. La máxima concentración de esta vitamina se encuentra en la hipófisis, las glándulas suprarrenales, el hígado, los leucocitos y los ojos. La depleción de los depósitos corporales se produce después de 1 a 3 meses de una dieta deficiente.

Como es una vitamina hidrosoluble, el exceso de ácido ascórbico no suele relacionarse con enfermedad significativa. En cambio, la deficiencia de vitamina C constituye una enfermedad de gran importancia clínica y significación histórica: el escorbuto.

Antecedentes históricos. (Véase el DVD.) 

Etiología y patogenia. Las causas de escorbuto son: aporte insuficiente de vitamina C, mayor requerimiento de vitamina y aumento de las pérdidas. El aporte inadecuado es la causa más común. Los adultos mayores que viven solos pueden tener dietas limitadas como resultado de la pobreza, la inmovilidad, la mala dentadura, el escaso acceso a tiendas de comestibles o la demencia.^{121,122} Los alcohólicos, los que siguen dietas de moda, los individuos con presuntas alergias alimentarias y los pacientes con cáncer pueden tener menor ingesta dietética global o, simplemente, pueden evitar frutas y verduras.¹²³ El escorbuto iatrogénico sobreviene cuando los médicos indican restricciones dietéticas en ciertos cuadros, como colitis ulcerosa, enfermedad de Whipple, úlceras pépticas y reflujo gastroesofágico, o suplementos inadecuados de vitaminas durante la nutrición parenteral. Ciertos fármacos, como aspirina, indometacina, tetraciclina, anticonceptivos orales y corticosteroides y el tabaquismo, aumentan los requerimientos de vitamina C. Se ha descrito escorbuto como una complicación del tratamiento del carcinoma metastásico de células renales con interleucina-2.¹²⁴ La diálisis peritoneal y la hemodiálisis pueden inducir escorbuto, ya que la vitamina hidrosoluble es eliminada durante el proceso de diálisis.¹²⁵ También se ha detectado esta patología en pacientes receptores de trasplantes hepáticos.¹²⁶

La alteración de la síntesis de colágeno es la base de muchas de las manifestaciones cutáneas del escorbuto. Se necesita ácido ascórbico para la hidroxilación de los residuos prolina del procólágeno, que permite la formación de enlaces hidrógeno-hidrógeno en la triple hélice del colágeno maduro. Sin ácido ascórbico, los polipéptidos son inestables y no pueden formar triples hélices. Esto reduce la secreción de colágeno en los fibroblastos, aumenta la solubilidad del colágeno y la inestabilidad de las fibrillas de colágeno. Este colágeno anómalo provoca alteraciones cutáneas, mucosas, de los vasos sanguíneos y del hueso, que constituyen las cuatro H del escorbuto: 1) signos hemorrágicos, 2) hiperqueratosis de los folículos pilosos, 3) hipochondría y 4) anomalías hematológicas (**Recuadro 130-10**).

Manifestaciones clínicas. (Véase el **Recuadro 130-10**).

RECUADRO 130-10 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL ESCORBUTO

■ Piel	<p>Taponamiento queratósico folicular</p> <p>Pelos en tirabuzón</p> <p>Púrpura perifolicular</p> <p>Edema de miembros inferiores con equimosis</p> <p>Mala cicatrización y dehiscencia de heridas</p>
■ Mucosas	<p>Tumefacción, equimosis y hemorragia gingival</p> <p>Gingivitis hemorrágica, necrosis, pérdida de piezas dentarias</p>
■ Otros órganos	<p>Hemorragia intraarticular, subperióstica, intramuscular, rotura de los cartílagos "de crecimiento, arqueamiento de los huesos, depresión del esternón</p> <p>Epistaxis, hematuria, hemorragia digestiva y cerebral</p>

El primer signo cutáneo del escorbuto es la frinodermia: agrandamiento y queratosis de los folículos pilosos, en especial, de la cara posterolateral de los brazos, que se asemeja a la queratosis pilar. El taponamiento queratósico se generaliza y se extiende hacia la espalda, las nalgas, la cara posterior de los muslos, las pantorrillas y las regiones pretibiales. Los pelos de estos folículos pilosos se ensortijan y forman pelos en tirabuzón, debido a la alteración de las uniones transversales de la queratina por enlaces disulfuro. A medida que la enfermedad progresa, los folículos, rojos por la congestión y la proliferación de los vasos sanguíneos circundantes, se tornan purpúreos y, por último, rojos y hemorrágicos (Fig. 130-9). Esta púrpura perifolicular palpable suele localizarse en las piernas. A menudo, el edema de los miembros inferiores se denomina "edema leñoso" y se asocia con dolor y equimosis. Otras manifestaciones cutáneas inespecíficas son xerosis y acné. La cicatrización de las heridas se deteriora e incluso puede ocurrir una dehiscencia de heridas antiguas que comprometen la piel y el hueso, porque se necesita vitamina C para la cicatrización y el mantenimiento de las heridas cicatrizadas. También pueden observarse hemorragias lineales del lecho ungüal (en astilla) y subungueales.

Los signos orales son comunes. La patología gingival se manifiesta por tumefacción, equimosis, sangrado y aflojamiento de los dientes. Las encías interdentes y marginales se encuentran rojas, lisas, tumefactas y brillantes, antes de tornarse de color púrpura y negro y necróticas. Esta gingivitis hemorrágica es secundaria a la mala formación de osteodentina, que da origen a dientes más blandos, proclives a la infección. La gingivitis existente y la mala dentadura predisponen a cuadros más graves, pero los desdentados no presentan gingivitis hemorrágica.

Puede sobrevenir hemorragia en zonas distintas de la piel, la boca y las uñas. La patología ósea es una manifestación frecuente en los niños. La hemorragia puede ser intraarticular, intramuscular y subperióstica. Todo lo anterior puede provocar dolor y rotura de los cartílagos de crecimiento. En la exploración musculoesquelética, se observa arqueamiento de los huesos largos y depresión del esternón



Figura 130-9 Deficiencia de vitamina C, en una adolescente de 18 años después de una cirugía gastrointestinal. Obsérvense los pelos "en tirabuzón" o "en cuello de cisne" asociados con púrpura perifolicular.

con proyección externa del extremo de las costillas. En las radiografías de los miembros, se detectan espolones metafisarios con fracturas marginales (signo de Pelkan), un anillo de mayor densidad alrededor de la epífisis (signos de Wimberger), ensanchamiento de la zona de calcificación provisional (línea blanca de Frankl) y una banda transversal radiolúcida en la metáfisis (línea de escorbuto o zona de Trummerfeld). Puede presentarse hemorragia perióstica. Asimismo, se han descrito epistaxis y hematuria, además de hemorragia cerebral, subconjuntival y digestiva. Manifestaciones como debilidad, cansancio, labilidad emocional, hipocondría, pérdida de peso, artralgias, hipotensión, anorexia y diarrea son hallazgos inespecíficos asociados con deficiencia de vitamina C.

Las causas de la anemia normocítica, normocrómica, son multifactoriales y comprenden pérdida de sangre por hemorragia, hemólisis intravascular, depleción de hierro intracelular y disminución de las concentraciones de ácido fólico.

Pruebas de laboratorio. El diagnóstico del escorbuto se basa en la clínica; pero si existen dudas, la determinación de la concentración leucocítica de ácido ascórbico puede ser útil. Concentraciones inferiores a 75 mg/L indican un estado de deficiencia.

Tratamiento. El aporte diario recomendado de vitamina C es de 40-60 mg de ácido ascórbico. Los síntomas mejoran con rapidez en el término de varios días de iniciados los suplementos de vitamina C. Se administran dosis terapéuticas de 100-300 mg /día de ácido ascórbico hasta que los síntomas se resuelven por completo.

DEFICIENCIA DE BIOTINA

Etiología y patogenia. La biotina es un cofactor esencial para cuatro enzimas de carboxilación: 1) la acetil-CoA carboxilasa, en la síntesis de ácidos grasos y la lipogénesis; 2) la piruvato carboxilasa, en la gluconeogénesis; 3) la propionil-CoA carboxilasa y 4) la 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa. Las dos últimas intervienen en el catabolismo de los aminoácidos.

Los alimentos, como huevos, hígado, leche, cacahuates

(maníes), hongos, chocolates y avellanas son fuentes comunes de biotina. La liberación de biotina de la dieta unida a proteínas depende de la biotinidasa pancreática. La biotina libre difunde a través del intestino para unirse a las proteínas plasmáticas. Como la biotina se encuentra en numerosas fuentes dietéticas y puede ser sintetizada por bacterias entéricas, la deficiencia es infrecuente. En 1941, Paul Gyorgy informó que la avidina de la clara de huevo se unía a la biotina y la inactivaba. Virgil Sydenstricker tomó esta observación e indujo deficiencia de biotina alimentando a voluntarios sanos con dietas ricas en clara de huevo cruda. La avidina, una proteína presente en la clara de huevo, se une a la biotina libre en el intestino, lo que impide la absorción de la biotina de la dieta y la sintetizada. Si bien es una causa infrecuente de deficiencia de biotina, los individuos que siguen dietas de moda, ricas en clara de huevo cruda, pueden estar expuestos a deficiencia.¹²⁷ La deficiencia de biotina puede sobrevenir en caso de nutrición parenteral a largo plazo, sin suplementos de la vitamina.¹²⁸ Los individuos con nutrición parenteral no suplementada y con antibióticos a largo plazo presentan un riesgo particular, ya que los antibióticos erradican la flora entérica productora de biotina.¹²⁹ Los anticonvulsivos, como el ácido valproico, la carbamazepina y la fenitoína, pueden aumentar el catabolismo de la biotina o alterar la función hepática, lo que induce deficiencia de biotina.¹³⁰⁻¹³² En Japón, se informó una serie de casos de deficiencia de biotina secundarios a una fórmula elemental para lactantes sin suplementos de dicha vitamina.^{133,134}

Manifestaciones clínicas. Los síntomas pueden aparecer de 3 a 6 meses después de iniciar la nutrición parenteral sin suplementos o una dieta rica en clara de huevo crudo; pero aparecen antes en los lactantes, debido al mayor requerimiento de biotina para el crecimiento. Las manifestaciones cutáneas son similares a las observadas en la acrodermatitis enteropática (AE) (véase más adelante) y la deficiencia de ácidos grasos esenciales (véase antes) (**Recuadro 130-11**). Por lo general, se observa una dermatitis eritematoescamosa y costrosa, que comienza alrededor de los ojos, la nariz y la boca y progresa para comprometer varias zonas periorificiales, incluso la región perianal. También se han descrito alopecia, conjuntivitis y glositis. Los signos neurológicos son: irritabilidad, letargo, parestesias, hipotonía, retraso madurativo y mialgias. Asimismo, se han comunicado náuseas y vómitos.

Dos metabolopatías congénitas, ambas autosómicas recesivas, que provocan deficiencia múltiple de carboxila-

sas, también alteran el metabolismo normal de la biotina. La forma neonatal (de comienzo temprano) se asocia con un defecto de la holocarboxilasa sintetasa, que cataliza la formación del enlace amida que une la biotina con varias enzimas carboxiladas. Los síntomas aparecen durante las primeras 6 semanas de vida y la enfermedad suele ser fatal. Los pacientes presentan una dermatosis brillante y escamosa, que comienza por el cuero cabelludo, las cejas y las pestañas y puede extenderse para afectar las regiones peribucal, perinasal e intertriginosas. El adelgazamiento del cabello puede progresar hacia la alopecia en parches o total. Asimismo, la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa puede manifestarse por una membrana colodión e ictiosis posterior.¹³⁵ Las manifestaciones neurológicas son comunes y consisten en dificultad para alimentarse y respirar, hipotonía, ataxia, convulsiones, letargo y retraso global del desarrollo. Las alteraciones metabólicas asociadas son acidosis metabólica, hiperamonniemia de leve a moderada, acidosis láctica, cetoacidosis y aciduria orgánica; todo esto puede exacerbarse en caso de enfermedad intercurrente.¹³⁶

La forma juvenil (de la lactancia o de comienzo tardío) se manifiesta después de los 3 meses y es causada por deficiencia de biotinidasa, que en condiciones normales se encuentra en las secreciones pancreáticas y su función es reciclar la biotina endógena y liberar la biotina dietética ligada. Como los síntomas se deben a una deficiencia relativa de biotina, se indican altas dosis suplementarias de dicha vitamina para tratar este trastorno. En la deficiencia de biotinidasa, los niños presentan una dermatitis periorificial eritematoescamosa. Los casos graves muestran lesiones liquenificadas, costrosas y erosionadas, que pueden infectarse por *Candida*. La queratoconjuntivitis, la alopecia total –incluidas cejas y pestañas– y la glositis son signos mucocutáneos asociados. La ataxia, el retraso madurativo, la hipotonía, las convulsiones, la atrofia del nervio óptico, la hipoacusia y los espasmos mioclonícos son manifestaciones neurológicas frecuentes.¹³⁷ La hipoacusia neurosensorial es prevenible gracias al diagnóstico temprano de deficiencia de biotinidasa; pero una vez presente, es irreversible.¹³⁸ En cambio, la encefalopatía metabólica es reversible una vez iniciado el tratamiento adecuado.¹³⁹ Al igual que en la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, se observa acidosis metabólica, acidosis láctica y aciduria orgánica. Las inmunodeficiencias humores y celulares pueden predisponer a infecciones cutáneas y sistémicas.

Pruebas de laboratorio. Si los antecedentes dietéticos no explican el cuadro, se recomienda efectuar una interconsulta, para evaluar metabolopatías congénitas en niños que presentan manifestaciones que sugieren una deficiencia de biotina. Las concentraciones de biotinidasa, aminoácidos séricos, ácidos orgánicos en orina y carnitina pueden ser útiles para diferenciar este trastorno de otras enfermedades metabólicas.

Tratamiento. El aporte diario recomendado aumenta de 30 µg en los recién nacidos a 100-200 µg en los adultos. La deficiencia adquirida se trata con 150 µg de biotina por día, hasta la resolución de los síntomas. Aunque la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa puede tratarse con 10-40 mg de biotina por día para revertir los síntomas cutáneos, las deficiencias neurológicas pueden persistir. Los pacientes con deficiencia de biotinidasa se tratan con 5-10 mg de biotina y muestran una mejor evolución clínica que la observada en la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa.

RECUADRO 130-11 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE BIOTINA Y LA DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE CARBOXILASA

- Dermatitis eritematosa, costrosa, escamosa alrededor de los ojos, la nariz, la boca y en otras regiones periorificiales
- Alopecia, glositis, conjuntivitis
- Irritabilidad, letargo, parestesias, hipotonía, retraso madurativo

MINERALES

MINERALES
RESUMEN

- Las alteraciones cutáneas asociadas con deficiencia de hierro son coiloniquia, uñas en forma de cuchara, pelo quebradizo y sin brillo, estomatitis aftosa y estomatitis angular.
- La acrodermatitis enteropática es un defecto hereditario del transportador intestinal de cinc ZIP4.
- La deficiencia de cinc se manifiesta por una dermatitis eccematosa y erosiva periorificial y acral.
- El nivel de cinc puede evaluarse a través del cinc sérico o la fosfatasa alcalina, una enzima dependiente de cinc.
- La enfermedad de Menkes es un trastorno del transporte intestinal de cobre ligado al cromosoma X y causa ensortijamiento característico del cabello y deficiencias neurológicas.

DEFICIENCIA DE COBRE

Etiología y patogenia. El cobre es un componente esencial de varias metaloenzimas, como tirosinasa y lisiloxidasa. La tirosinasa interviene en la biosíntesis de melanina y la lisiloxidasa desamina la lisina y la hidroxilisina en el primer paso en la formación de los enlaces covalentes del colágeno. Otras enzimas con cobre participan en la producción de catecolaminas, la eliminación de radicales libres y las reacciones de oxidorreducción.

Epidemiología. El cobre se encuentra en pescados, ostras, granos enteros, hígado de vaca y de cerdo, chocolate, huevos y pasas de uva. La deficiencia de cobre es infrecuente, pero puede deberse a desnutrición, estados de malabsorción, nutrición parenteral crónica no suplementada, dietas para lactantes basadas estrictamente en leche de vaca y aporte excesivo de antiácidos, cinc, hierro o vitamina C, que pueden interferir en la absorción. La enfermedad celíaca, la fibrosis quística, la cirugía de derivación gástrica y el síndrome del intestino corto producen malabsorción del cobre de la dieta.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas son hipopigmentación del pelo y la piel, además de alteraciones óseas (osteoporosis, fracturas, reacción perióstica y ensanchamiento de la porción anterior de las costillas). La mieloneuropatía por deficiencia de cobre se manifiesta por pérdida sensitiva y debilidad motora simétricas y progresivas, en los miembros superiores e inferiores.¹⁴⁰⁻¹⁴² Afecta todas las modalidades sensitivas. De no mediar tratamiento, puede existir compromiso del nervio óptico, con pérdida permanente de la visión.¹⁴² Los suplementos de cobre previenen el deterioro neurológico adicional, pero no está garantizada la recuperación funcional.

Pruebas de laboratorio. Pueden observarse anemia microcítica, neutropenia, hipocupremia e hipoceruloplasmínemia. La neutropenia constituye el primer signo de

deficiencia de cobre y el más frecuente; es un parámetro sensible de la adecuación del tratamiento.

Tratamiento. El tratamiento consiste en suplementos dietéticos de cobre.

Cobre y enfermedad de Menkes

Epidemiología. La enfermedad de Menkes, conocida también como enfermedad del pelo ensortijado, fue descrita en 1962 por John Menkes como una enfermedad degenerativa multifocal de la sustancia gris. La conexión entre deficiencia de cobre y enfermedad desmielinizante fue sugerida por primera vez en la década de 1930 por veterinarios australianos, después de observar ataxia en corderos nacidos de madres que pastaban en tierras de pastoreo con deficiencia de cobre. Menkes describió a cinco lactantes de sexo masculino, nacidos en una familia inglesa-irlandesa, que presentaban un síndrome de degeneración neurológica ligado al cromosoma X, cabello peculiar y retraso de crecimiento. La incidencia de enfermedad de Menkes varía entre 1 cada 100.000 y 1 cada 250.000 nacidos vivos.

Etiología y patogenia. El gen de Menkes, MNK, se identificó en el cromosoma Xq13, en 1933. El producto proteico es una ATPasa de tipo P transportadora de cobre, que se expresa en casi todos los tejidos, excepto en el hígado. Las mutaciones de MNK inducen una disminución de las concentraciones de cobre, debido a la alteración de la absorción intestinal y la consiguiente disminución de la actividad de las cuproenzimas.

Manifestaciones clínicas. Los signos clásicos de la enfermedad de Menkes aparecen a los 2-3 meses de edad, aunque los indicadores neonatales son: trabajo de parto pretérmino, cefalohematomas de gran tamaño, hipotermia, hipoglucemia e ictericia. En la enfermedad de Menkes, la facies característica corresponde al aspecto de querubín, con puente nasal deprimido, ptosis y disminución de los movimientos faciales. A los 2-3 meses se evidencia una pérdida de las pautas madurativas, hipotonía, convulsiones y retraso del crecimiento. Se observan alteraciones estructurales del cabello, con aspecto general de pelo corto, escaso, sin brillo, enmarañado y despigmentado. Las cejas presentan la misma apariencia de lana de acero que el pelo del cuero cabelludo. En la microscopia óptica, se observa el típico pelo ensortijado. Asimismo, puede haber monilétrix, angostamiento segmentario del tallo y tricorrexis nudosa, pequeña tumefacción arrosariada del tallo del pelo con fracturas a intervalos regulares. Otras manifestaciones cutáneas son: hiperqueratosis folicular y piel blanda, inelástica, despigmentada, sobre todo en la nuca, las axilas y el tronco. En el examen bucal, puede detectarse un arco palatino alto y retraso de la erupción dentaria (Recuadro 130-12).

Los déficits neurológicos representan la principal morbilidad en este trastorno. Es característica la intensa hipotonía del tronco, con escaso control de la cabeza, mientras puede haber aumento del tono apendicular. También aparece hiperreflexia tendinosa profunda. La succión y el llanto se mantienen enérgicos. Las papilas ópticas están pálidas, con alteración de la fijación visual y el seguimiento con la mirada. La audición sigue siendo normal. La detención del desarrollo tiene lugar en la etapa de sonrisas ocasionales y balbuceo. La mayoría de las veces, las alteraciones óseas afectan los miembros y el cráneo; y con menor frecuencia, el tórax, las vértebras y la pelvis. Éstas incluyen osteoporosis, ensanchamiento metafisario y formación de espolones late-

RECUADRO 130-12 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE MENKES

- Depresión del puente nasal, ptosis y reducción de los movimientos faciales
- Pérdida de las pautas madurativas, hipotonía, convulsiones, hipotermia y retraso del crecimiento
- Cabello con aspecto de lana de acero: corto, escaso, sin brillo, enmarañado y despigmentado. Microscópicamente: pelos ensortijados, tricurixis nudosa
- Hiperqueratosis folicular, piel despigmentada poco elástica en la nuca, las axilas y el tronco
- Paladar arqueado, retraso de la erupción dentaria
- Déficits neurológicos graves
- Alteraciones óseas y renales

rales, osificación de las suturas, reacción perióstica diafisaria, ondulación de las caras posteriores de los cuerpos vertebrales y neoformación ósea subperióstica. Puede haber compromiso renal, con hidronefrosis, hidrouréter y divertículos vesicales. La elongación y la tortuosidad de numerosos vasos grandes inducen una arteriopatía grave, que es una causa frecuente de muerte a los 3-4 años.

Pruebas de laboratorio. El diagnóstico se realiza por medio de la anamnesis, la exploración física y las menores concentraciones de ceruloplasmina y de cobre.

Tratamiento. El tratamiento temprano con histidinato de cobre ha dado buenos resultados; incluso las pautas neuro-madurativas son normales, en algunos casos. El inicio del tratamiento en pacientes mayores puede ser útil para aliviar síntomas, como irritabilidad e insomnio.^{143,144}

SELENIO

Etiología y patogenia. El selenio es un componente esencial de la glutatión peroxidasa, un antioxidante. Se encuentra en mariscos, carne roja, yema de huevo, productos de granos y pollo. La cantidad de selenio disponible en granos de cereales depende del contenido de selenio del suelo donde crecieron. Keshan, China, es una región con bajo contenido de selenio del suelo, donde la deficiencia de selenio en seres humanos es endémica. En estas zonas, existe una deficiencia de selenio en suelo que, además, presenta una intensa erosión de su superficie, lo que ocasiona depleción de oligoelementos.^{145,146}

Deficiencia de selenio

Epidemiología. La deficiencia de selenio se observa, fundamentalmente, en regiones geográficas donde el suelo tiene escaso selenio, pero también puede aparecer en el contexto de dietas restringidas, nutrición parenteral no suplementada, estados de malabsorción y aumento de las pérdidas de dicho mineral.^{147,148}

Manifestaciones clínicas. Se han atribuido dos trastornos a la deficiencia de selenio: 1) enfermedad de Keshan y 2)

enfermedad de Kaschin-Beck. Estas patologías solo se informaron en zonas endémicas de Asia.

La enfermedad de Keshan es una miocarditis multifocal que provoca miocardiopatía fatal fundamentalmente, en mujeres y niños pequeños de regiones endémicas. Se han detectado insuficiencia cardíaca aguda o crónica, cardiomegalia, arritmias y alteraciones electrocardiográficas. También se describieron dolor y debilidad muscular con congestión hepática, adenosis mesentérica, macrocitosis eritrocítica sin anemia y disfunción del páncreas exocrino. En estos pacientes, las manifestaciones cutáneas consistieron en lechos ungueales blancos, similares a los de las uñas de Terry de la cirrosis hepática, e hipopigmentación de la piel y el pelo (seudoalbinismo). Estos signos se resuelven con suplementos de selenio.

La enfermedad de Kaschin-Beck es una osteoartropatía que afecta el cartílago epifisario y articular, además de los cartílagos de crecimiento epifisarios, lo que provoca agrandamiento de las articulaciones y acortamiento de los dedos de las manos y de los pies.

Pruebas de laboratorio. La deficiencia de selenio se diagnostica mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de selenio y de la actividad de la glutatión peroxidasa.

Tratamiento. Se indican suplementos de selenio, tanto para la corrección aguda como para el mantenimiento a largo plazo.

Exceso de selenio

Epidemiología. La intoxicación aguda por selenio puede resultar fatal. Los casos de intoxicación se asociaron con aumento de selenio en el suelo. Marco Polo describió manifestaciones compatibles con intoxicación por selenio en China occidental, durante sus exploraciones en 1295. En la década de 1970, hubo informes de intoxicación por selenio en el condado de Enshi de Hubei, China. La causa de esta toxicidad endémica se debió a la contaminación del carbón con selenio, que en esa época se utilizaba para fertilizar el suelo.¹⁴⁹ Se informaron casos esporádicos de intoxicación por selenio secundarios al aporte excesivo de suplementos.¹⁵⁰ Se documentaron otros casos de intoxicación aguda por selenio tras la ingestión de azul para vidrio (empleado en la fabricación de vidrio de color),¹⁵¹ caldo de selenio (medio de cultivo enriquecido utilizado para aislar bacilos de *Salmonella*) y productos para pulir armas de fuego.¹⁵²

Manifestaciones clínicas. El cabello se torna seco y debilitado, en asociación con una dermatitis exfoliativa del cuero cabelludo, lo que suele producir cabellos quebrados y alopecia. Las uñas también son quebradizas, con estrías horizontales blancas en su superficie. La roturas de la pared ungual puede provocar la caída de la uña. La uña nueva es frágil, está engrosada y su superficie es áspera. Las uñas, el pelo y los dientes pueden adquirir un matiz rojizo. La piel de los miembros y del cuello puede tornarse roja, tumefacta, ampollar y, en ciertas ocasiones, presentar úlceras que curan con lentitud. Se han comunicado síntomas neurológicos de anestesia periférica, hiperreflexia, entumecimiento, convulsiones y parálisis. El paciente puede manifestar náuseas, vómitos, diarrea, aliento a ajo o a leche agria e hiper-salivación. La gastritis hemorrágica corrosiva grave puede evolucionar hacia una úlcera gástrica profunda, después de la intoxicación aguda. La necrosis tubular aguda de los riñones, que puede culminar en insuficiencia renal aguda

con diálisis, constituye una complicación de la intoxicación por selenio.¹⁵³

Pruebas de laboratorio. Puede recurrirse a la investigación del mineral en el plasma para documentar aumento de las concentraciones de selenio.

Tratamiento. El tratamiento consiste en eliminar la fuente de exceso de selenio y en aplicar medidas de sostén para las complicaciones.

MANGANESO

Etiología y patogenia. El manganeso activa la glucosiltransferasa, que participa en la síntesis de glucosaminoglucanos y glucoproteínas, y es utilizado por dos metaloenzimas: 1) la piruvato carboxilasa y 2) la superóxido dismutasa. También se lo encuentra en altas concentraciones en los melanocitos. Los casos informados de deficiencia de manganeso son raros. Se describió deficiencia de este mineral durante un estudio sobre requerimientos de vitamina K, cuando un sujeto del estudio recibió accidentalmente una dieta deficiente en manganeso. El individuo presentó una dermatitis leve, enrojecimiento de su cabello negro, enlentecimiento del crecimiento del cabello y las uñas, además de náuseas y vómitos ocasionales, con pérdida moderada de peso. Una investigación posterior de estados de deficiencia de manganeso no mostró alteraciones del cabello, pero la mitad de los sujetos presentaron miliaria cristalina, que desapareció después de la reposición. La nutrición parenteral sin suplementos adecuados puede inducir deficiencia de manganeso.¹⁵⁴ De modo similar, en los casos de nutrición parenteral con suplementos de manganeso, puede sobrevenir hipermagnesemia, que se relacionó con secuelas neurológicas.¹⁵⁵

HIERRO. El hierro se utiliza en varias vías biológicas, como por ejemplo la síntesis del hemo, reacciones de oxidoreducción y la síntesis de colágeno. Además, es un cofactor de enzimas, como succínico deshidrogenasa, monoaminoxidasa y glicerofosfato oxidasa. Se lo encuentra en carnes rojas, yema de huevo, frijoles secos, nueces, frutas desecadas, vegetales de hoja verde y cereales enriquecidos.

Deficiencia de hierro. La deficiencia de hierro sigue siendo un problema internacional que atraviesa fronteras socioeconómicas y étnicas. Los estados de deficiencia se deben al aporte inadecuado o a la pérdida crónica de sangre. Los grupos de alto riesgo son lactantes, mujeres que menstrúan e individuos con hemorragia digestiva crónica. Los lactantes alimentados con fórmulas fortificadas con hierro presentan riesgo de deficiencia a los 3-6 meses de comenzar a alimentarse con fórmula de vaca, debido al menor contenido de hierro de la leche de vaca.¹⁵⁶

Las alteraciones observadas en la deficiencia de hierro comprometen la piel, las mucosas, el pelo y las uñas (**Recuadro 130-13**). Como consecuencia de la ferropenia moderada, las uñas se tornan frágiles, con relieves longitudinales, laminadas o quebradizas. A medida que progresa la deficiencia, la lámina ungueal se adelgaza, se aplanan y adopta una convexidad en forma de cuchara, denominada coiloniquia. Por lo general, las uñas del dedo índice y el mayor son las más afectadas. Aun después de iniciada la ferroterapia de reemplazo, la coiloniquia se resuelve con lentitud.

El cabello carece de brillo, se encuentra quebradizo, seco y los tallos pilosos muestran estrechamientos focales o separaciones debido, probablemente, a la alteración de la producción de queratina. Se ha descrito heterocromía del

RECUADRO 130-13 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

■ Uñas:	Frágiles, con relieves longitudinales Uñas quebradizas laminadas → adelgazamiento, aplanamiento de la placa ungueal, coiloniquia
■ Cabello:	Sin brillo, seco, tallos pilosos focalmente angostos y separados, heterocromía del cabello negro. Caída del pelo
■ Mucosas:	Estomatitis aftosa, estomatitis angular, glosodinia, atrofia de las papilas linguales
■ Escleróticas azules	
■ Prurito	

cabello negro, con segmentos alternantes de colores marrón oscuro, blanco y plateado. En 1932, Cunningham observó que la deficiencia de hierro se asociaba con caída del cabello, pero Hard fue el primero en mostrar una conexión etiológica entre la anemia ferropénica y la pérdida difusa del pelo.^{157,158} Sin embargo, el rol de la ferropenia en este trastorno sigue siendo un tema controvertido.^{159,160}

Las manifestaciones mucosas consisten en estomatitis aftosa, estomatitis angular, glosodinia y ausencia o atrofia de las papilas linguales. Es probable que las escleróticas azules, que persisten tras la reposición de hierro, se deban a alteración de la síntesis de colágeno. Se ha informado prurito generalizado de intensidad variable en algunos individuos ferropénicos, que a veces se asocia con dermatitis herpetiforme. El síndrome de Plummer-Vinson se relaciona con deficiencia de hierro y afecta, sobre todo, a mujeres de mediana edad con anemia microcítica, disfagia, glositis, coiloniquia y estomatitis angular. Se considera que es un fenómeno precanceroso asociado con carcinoma de la boca o de las vías respiratorias superiores.

En la anemia microcítica, la deficiencia de hierro se diagnostica mediante la determinación de las concentraciones séricas de hierro, ferritina, capacidad de fijación total del hierro y saturación de transferrina, así como por los niveles de protoporfirina libre o de cinc-protoporfirina. El tratamiento consiste en administrar suplementos adecuados de hierro.

Exceso de hierro. La sobrecarga crónica de hierro o hem siderosis, puede asociarse con lesión tisular, que se denomina hemocromatosis. Se observan hiperpigmentación y alteraciones similares a ictiosis de la piel. Los hallazgos relacionados son cirrosis hepática, diabetes mellitus y miocardiopatía.

CINC. El cinc es un micronutriente importante y un componente esencial de numerosas metaloenzimas involucradas en diversas vías metabólicas y funciones celulares, con particular relevancia en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Las concentraciones adecuadas de cinc también son esenciales para la cicatrización de las heridas y para la función de los linfocitos T, los neutrófilos y los linfocitos natural killer. La homeostasis del cinc depende de su absorción

adecuada y del mantenimiento de concentraciones intracelulares y extracelulares apropiadas, así como de su transporte regulado a través de las superficies lumbales. Las fuentes dietéticas de dicho mineral son: carne, pescado, mariscos, huevos, productos lácteos y legumbres; las concentraciones máximas y las formas de mayor biodisponibilidad se encuentran en carnes, pescados y mariscos. Otras verduras, las frutas y los carbohidratos refinados contienen muy poco cinc. Los fitatos (hallados en cereales, legumbres y nueces) y la fibra interfieren en la absorción intestinal de cinc. La leche materna contiene concentraciones muy altas durante los primeros 1-2 meses de la lactancia, con un promedio de 3 mg/L, que más adelante disminuyen. Asimismo, la leche materna tiene un ligando que se une al cinc y aumenta su biodisponibilidad. Si bien la fórmula de leche de vaca presenta altos niveles de este mineral, su biodisponibilidad es significativamente menor que la de la leche materna.

La absorción enteral de cinc tiene lugar en el intestino delgado. Se excreta, sobre todo, a través del tubo digestivo, con las secreciones pancreáticas e intestinales, y en menor medida por la orina mediante complejos formados con aminoácidos libres. En los seres humanos, se identificaron dos familias importantes de proteínas transportadoras de cinc, incluidos los genes *9 ZnT* (transportador de cinc) y los transportadores *15 Zip* (proteínas de tipo *Zrt* e *Irt*).

Si bien el cinc corporal total se deposita fundamentalmente en huesos, músculos, próstata y piel, no existe un libre intercambio del cinc almacenado y las necesidades metabólicas deben satisfacerse a través de un aporte continuo de cinc en la dieta. En el plasma, alrededor del 50% del cinc total forma un complejo con la albúmina, mientras que el resto se une a otras proteínas séricas, como transferrina y α_2 -macroglobulina, o a aminoácidos libres. Puede producirse un descenso transitorio de las concentraciones plasmáticas, en respuesta a enfermedades intercurrentes, cirugía u otros factores de estrés. Los niveles plasmáticos excesivos de cinc impiden la absorción del cobre, quizás por inhibición competitiva de un transportador catiónico divalente en común. Asimismo, la deficiencia de dicho mineral produce alteración de la movilización de los depósitos hepáticos de retinol y se asocia con trastornos de la visión nocturna (nictalopía). Por el contrario, la ingesta excesiva de calcio puede interferir en la absorción normal de cinc, probablemente, también por inhibición competitiva.

Deficiencia de cinc

Epidemiología. La deficiencia de cinc se observa en todo el mundo. Las poblaciones con un riesgo especial son los que presentan síndromes de malabsorción intestinal, hepatopatía, anorexia nerviosa o los que siguen dietas de moda, aquellos afectados por quemaduras cutáneas extensas y síndrome nefrítico. La deficiencia iatrogénica de cinc puede deberse a la nutrición parenteral o enteral prolongada con concentraciones inadecuadas de dicho mineral para satisfacer las demandas metabólicas. Ciertas poblaciones rurales con dietas ricas en fitatos, como se ha comunicado en algunas regiones de Irán, Turquía y la ex-Yugoslavia, también están expuestas a deficiencia adquirida de cinc (DAC).

Etiología y patogenia. La deficiencia de cinc puede ser hereditaria (AE) o adquirida (DAC).

Deficiencia adquirida de cinc. La DAC puede deberse a estados asociados con aporte inadecuado, alteración de la absorción o aumento de la excreción, como embarazo, lactancia, quemaduras cutáneas extensas, dermatosis exfoliativas

generalizadas, dietas de moda, nutrición parenteral, anorexia nerviosa e, incluso, sudoración excesiva. Los síndromes de malabsorción intestinal, como enfermedad inflamatoria intestinal y fibrosis quística, causan alteración de la absorción intestinal del cinc, mientras que el alcoholismo y el síndrome nefrítico provocan mayores pérdidas renales de este mineral. Se informó que la penicilamina produjo deficiencia de cinc en un paciente con síndrome de Wilson. Asimismo, la deficiencia de ornitina transcarbamilasa también se relacionó con deficiencia de cinc.

Acrodermatitis enteropática. La AE es un trastorno hereditario autosómico recesivo, raro, de la absorción de cinc. Estos lactantes presentan un defecto en un transportador intestinal de cinc, la proteína ZIP4 humana, codificada por el gen *SLC39A4*. Las mutaciones de dicho gen impiden la absorción enteral adecuada de cinc.¹⁶¹⁻¹⁶³

Clásicamente, la AE se manifiesta durante la lactancia en el momento de la transición de leche materna a fórmula o cereal, que tienen biodisponibilidad de cinc más baja que la leche materna. Existe una forma de DAC que también puede aparecer durante la lactancia pero, a diferencia de la AE, los lactantes presentan síntomas mientras son amamantados y mejoran después de la transición a fórmula o a alimentos de mesa. Muchos de estos casos informados han correspondido a prematuros, aunque también se produjeron en recién nacidos de término. Se presume que las madres de esos niños tienen un defecto de la excreción mamaria de cinc a la leche materna, lo que hace que a sus hijos les llegue un aporte inadecuado de cinc.^{164,165} En un caso que evaluamos, la deficiencia de cinc de la leche materna se produjo como consecuencia de una ingesta materna excesiva de calcio, que la madre tomaba porque creía que los suplementos de calcio podían aliviar la depresión posparto. Se halló una disminución significativa de las concentraciones de cinc medidas en la leche materna, que se normalizaron al suspender los suplementos de calcio. La determinación de las concentraciones de cinc en leche materna es una herramienta útil y es de valor diagnóstico cuando es inferior a 70 µg/dL.

La AE se presenta poco después del destete en lactantes afectados o durante la cuarta y la décima semana de vida en niños no amamantados. Las manifestaciones clásicas de la AE son alopecia, diarrea, letargo y una dermatitis aguda eccematosa y erosiva, que se localiza preferencialmente en regiones periorificales (peribucal, periocular, anogenital) y acrales (manos y pies) (Recuadro 130-14). Los signos cutá-

RECUADRO 130-14 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA

- Dermatitis eccematosa y erosiva
- Localizada preferentemente en zonas periorificales y acrales
- Alopecia
- Diarrea
- Letargo, irritabilidad
- Quejido y llanto
- Sobreinfección por *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*



Figura 130-10 A. Paciente con acrodermatitis enteropática. Estas manifestaciones clínicas se resolvieron en el término de 2 semanas de iniciados los suplementos de cinc. **B.** Esta erupción costrosa y escamosa, erosiva y bien delimitada, apareció poco después del destete. El niño se encontraba muy irritable, quejoso, lloroso y presentaba diarrea.

neos son muy características y suelen comenzar como una dermatitis eczematosa, simétrica, inespecífica de distribución acral. Con el tiempo, aparecen ampollas y erosiones con un borde periférico costroso típico (Fig. 130-10). Se han descrito parches despigmentados similares al vitiligo.¹⁶⁷ Además del cabello seco y quebradizo, pueden observarse bandas alternantes oscuras y claras, con luz polarizada.¹⁶⁸ Los pacientes también parecen predispuestos a desarrollar infecciones sistémicas, como consecuencia de la alteración de la inmunidad celular y es frecuente la sobreinfección por *Candida albicans* y bacterias, en general *Staphylococcus aureus*. Asimismo, puede presentarse retraso en la cicatrización de heridas, paroniquia aguda, conjuntivitis, blefaritis y fotofobia. La diarrea suele ser importante, pero no sobreviene en todos los casos. De no mediar tratamiento, la enfermedad es fatal.

Deficiencia adquirida de cinc. La DAC aguda secundaria a alteración de la absorción de cinc, aporte inadecuado o pérdidas renales o intestinales excesivas puede producir un cuadro clínico similar al de la AE (véase antes), que también afecta a adultos (Fig. 130-11).

Asimismo, se reconoce una forma crónica o subaguda de deficiencia de cinc. Estos pacientes suelen mostrar deficiencias leves en las concentraciones de cinc (40-60 µg/dL). Las manifestaciones clínicas son: retraso del crecimiento en niños y adolescentes, hipogonadismo en varones, disgeusia, escaso apetito, mala cicatrización de las heridas, adaptación anormal a la oscuridad y alteración cognitiva. Los signos cutáneos, cuando están presentes, suelen ser menos llamativos y consisten, sobre todo, en una dermatitis psoriasiforme que compromete las manos y los pies y, en ciertas ocasiones, las rodillas.



Figura 130-11 Deficiencia de cinc. **A.** Se observan placas de piel seca, escamosa, eczematosa, alrededor de las nalgas. A menudo, las lesiones presentan infección secundaria por *Candida albicans*. **B.** Manos. Los dedos están agrandados y se observan paroniquia y eritema brillante en las falanges terminales.

Pruebas de laboratorio. El patrón de referencia para diagnosticar la deficiencia de cinc es una concentración plasmática baja de dicho mineral. El uso de agujas, catéteres y tubos en ensayo contaminados puede arrojar valores altos erróneos de cinc. Debe evitarse el contacto con tubos de ensayo con tapones de goma, ya que pueden contener cantidades elevadas de cinc. Las concentraciones plasmáticas normales varían entre 70 y 250 µg/dL. La determinación de fosfatasa alcalina sérica –una enzima dependiente del cinc– es otro indicador útil y rápido del estado del cinc, puesto que puede ser baja cuando las concentraciones plasmáticas de cinc son normales o bajas; la fosfatasa alcalina sérica aumenta con el suplementos de cinc, lo que confirma el diagnóstico.

Cuando la concentración plasmática de cinc es dudosa y el diagnóstico es incierto, puede resultar útil la biopsia para histología de rutina. Los signos característicos son hiperplasia psoriasiforme con paraqueratosis confluyente, espongirosis y palidez del área superior de la epidermis, disqueratosis focal y atrofia epidérmica variable. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos; también pueden estar presentes en otras deficiencias nutricionales.

Tratamiento. Es adecuado indicar suplementos de cinc por vía enteral o parenteral. Por lo general, la respuesta clínica es rápida, con mejoría inicial en el término de varios días. Primero desaparecen la irritabilidad y el lloriqueo, luego, mejoran las lesiones cutáneas. Aunque existen varias fórmulas de cinc, la enteral utilizada con mayor frecuencia es el sulfato de cinc. Se recomienda cloruro de cinc como suplemento parenteral.

En los niños, se aconseja administrar entre 0,5 y 1 mg/kg de cinc elemental en una o dos dosis diarias, en caso de deficiencia leve o moderada. Pueden requerirse dosis más altas en la DAC secundaria a malabsorción intestinal. En los adultos, de 15 a 30 mg de cinc elemental al día suelen ser suficientes. Es necesario controlar las concentraciones de cinc durante el tratamiento. Los pacientes con AE precisan terapia de por vida. Quienes padecen DAC pueden necesitar suplementos en grado variable, según la enfermedad de base. Cabe destacar que las concentraciones excesivas de cinc pueden interferir en el metabolismo del cobre.

Intoxicación por cinc. Se ha comunicado intoxicación en caso de exposición a vapores que contienen cinc, intoxicación intravenosa e ingesta de grandes cantidades de dicho mineral. No se producen manifestaciones cutáneas, pero los pacientes pueden presentar vómitos intensos, náuseas, letargo, mareos, neuropatía y deshidratación. Puede causar hipocupremia.

NOMA

NOMA RESUMEN

- Gangrena devastadora de los tejidos blandos y duros de la cara, hallada en los países en desarrollo.
- La desnutrición, las deficiencias vitamínicas y la desregulación inmunitaria crean un medio favorable para esta infección polimicrobiana destructiva, rápidamente progresiva.

RECUADRO 130-15 PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL NOMA

- Progresión rápida de dolor bucal, halitosis, secreción oral purulenta, dolor a la palpación de labios y mejillas
- Estomatitis necrosante que comienza en el margen alveolar y se extiende hacia la superficie mucosa de la mejilla
- Tumefacción y coloración azul-negra de la mejilla → necrosis negra en forma de cono, destrucción tisular y úlcera

EPIDEMIOLOGÍA

El noma (estomatitis ulcerosa necrosante, estomatitis gangrenosa o *cancrum oris*) es una enfermedad gangrenosa devastadora que destruye los tejidos blandos y duros de la cara, y afecta sobre todo a niños de 1 a 4 años. “Noma” proviene de la palabra griega *vorar*, que significa rasguñar o devorar, lo que refleja la rápida progresión de este cuadro.

En 1848, Tourdes fue el primero en definir el noma como:

*una enfermedad gangrenosa que afecta la boca y la cara de niños que viven en malas condiciones de higiene y presentan enfermedades debilitantes, en especial, fiebres eruptivas. Comienza con una úlcera de la mucosa oral, que se extiende con rapidez hacia afuera, destruye los tejidos blandos y duros de la cara, y casi siempre es fatal.*¹⁶⁹

A medida que las iniciativas de salud pública mejoraron las condiciones sanitarias en los países desarrollados, la epidemiología global de noma también se redujo. Por lo general, se ha vuelto un cuadro raro en los países desarrollados y, actualmente, solo predomina en regiones de África, Latinoamérica y Asia. Se informaron epidemias intermitentes de noma en el transcurso de la Primera Guerra Mundial, durante la epidemia de paludismo de 1938 y en la Segunda Guerra Mundial, en los campos de concentración de Belsen y Auschwitz.¹⁷⁰ En respuesta a los informes de organizaciones humanitarias, la Organización Mundial de la Salud declaró al noma una prioridad de salud en 1994. La OMS estima que la incidencia mundial es de 500.000 casos por año, con una tasa de mortalidad del 79%. Se estima que 25.000 niños son afectados cada año en los países en desarrollo que limitan con el Sahara.¹⁷¹ Lamentablemente, es probable que los datos sobre noma subestimen su verdadera incidencia, ya que menos del 10% de los individuos afectados solicita, en realidad, atención médica.⁵³ La alta tasa de mortalidad y la rápida progresión de la enfermedad hacen que muchos pacientes mueran antes de acceder a la atención médica. Además, muchas culturas perciben el noma como una maldición sobre la familia, por lo que los niños afectados suelen ser ignorados u ocultados. Por último, los estilos de vida nómades de muchos pacientes dificultan su registro y seguimiento.

En las últimas dos décadas, se ha observado un aumento de noma en países en desarrollo, en su mayor parte asociado con tratamiento inmunosupresor, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) e inmunodeficiencia combinada grave.⁵⁴

Se considera que el noma neonatal es una entidad relacionada, pero distinta del noma. La descripción original de Ghosal en 1978 consideró 35 recién nacidos prematuros y

de bajo peso, de India, que presentaron lesiones gangrenosas en nariz, párpados, cavidad oral, región anal y genitales. En estos lactantes, se aisló *Pseudomonas aeruginosa* de las lesiones de piel y de muchos de los hemocultivos. Este cuadro casi siempre es mortal. Desde la descripción de Ghosal, la experiencia clínica ha mostrado que los recién nacidos pretérmino y de bajo peso, en especial aquellos con retraso de crecimiento intrauterino grave, son los de máximo riesgo. Por lo general, el agente etiológico es *Pseudomonas*, pero en ciertas ocasiones, se ha aislado *Escherichia coli*, *Klebsiella* y estafilococos. Como la mayoría de los casos de noma neonatal son causados por *Pseudomonas*, algunos han planteado si este cuadro no corresponde, en realidad, a ectima gangrenoso.⁵⁵ Casi todos los casos informados han correspondido a India, China, Líbano o Israel; pero en 2002, se describió uno en los Estados Unidos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La patogenia del noma es una interacción compleja y todavía indefinida entre la infección, la alteración de las defensas del huésped y la desnutrición. El único factor de riesgo conocido es la pobreza. No se han comunicado casos de nomas en niños africanos bien nutridos. En 2002, un estudio epidemiológico en un hospital nigeriano reveló que el 98% de los niños afectados vivía en hogares muy pobres, con un promedio de siete hijos por familia.⁵⁶

La desnutrición y las deficiencias vitamínicas asociadas contribuyen a la patogenia de este cuadro. Las deficiencias de vitamina A, B₆, C y E, así como de los oligoelementos hierro, cinc y los aminoácidos cisteína, metionina, serina y glicina se han identificado como posibles factores contribuyentes a la disfunción inmunitaria de los desnutridos. La hiperfunción suprarrenal en la DCP también ha sido implicada en la depresión de la inmunidad celular y la disminución de la resistencia mucosa. Asimismo, la desnutrición temprana y las infecciones crónicas por destete precoz pueden representar factores predisponentes.¹⁷²

A principios de la década de 1940, Albert Eckstein postuló que la gingivitis necrosante aguda (GNA), una inflamación y una necrosis dolorosas de la papilas interdentes, era la precursora del noma. Planteó que la progresión a estomatitis necrótica y noma se producía, si no se instituía higiene bucal apropiada y antibióticos. La GNA se asocia con mala higiene bucal, estrés y desnutrición. Sin embargo, cualquier úlcera o traumatismo de la mucosa oral, incluso la erupción dentaria y las úlceras víricas, pueden evolucionar a noma.¹⁷³

Los pacientes con noma suele tener antecedentes recientes de infecciones debilitantes, de las cuales las más frecuentes son sarampión y paludismo. Lamentablemente, la relación causal entre infecciones precedentes y noma sigue siendo poco clara. Estudios de Nigeria muestran que la frecuencia de paludismo en regiones septentrionales y meridionales del país es la misma, pero la prevalencia de noma es más alta en el norte que en el sur. El vínculo entre sarampión y noma parece más sólido, pero aun así, esquivo. Las lesiones orales ulcerosas de los pacientes con sarampión constituyen un sitio propuesto para el inicio del noma.¹⁷⁴

El noma es una infección polimicrobiana, y los dos microorganismos aislados con mayor frecuencia son *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium necrophorum*.¹⁷⁵ Otros agentes identificados a menudo son *Tannerella forsythensis*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter*, estreptococos y bacilos gramnegativos. Si bien se aíslan microorganismos de las lesiones de noma, hay una baja probabilidad de transmisión. No se cuenta con informes de brotes en familias ni en pueblos, después de que un niño presenta noma.

La agrupación de casos parece relacionarse más con factores de riesgo en común que con una verdadera transmisión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El prodromo de noma no está bien documentado debido a la presentación tardía en la atención médica y la progresión rápida. A menudo, los padres describen fiebre y apatía. El noma temprano agudo suele debutar con dolor en la boca, halitosis, dolor a la palpación del labio o la mejilla, adenopatías cervicales y secreción oral purulenta. La lesión intrabucal es una estomatitis necrosante que, en general, comienza en el margen alveolar y se extiende a la superficie mucosa de la mejilla. Esta evolución es rápida, de 24-48 horas. Sobreviene tumefacción y coloración azul-negra de la piel que cubre la lesión intrabucal que, con rapidez, se torna necrótica con límites bien definidos. A medida que se ennegrece, esta zona necrótica se expande y adopta una forma cónica clásica, cono gangrenoso con destrucción interna mayor que el compromiso externo (Fig. 130-12). La investigación de laboratorio suele revelar anemia grave, leucocitosis e hipoalbuminemia (véase el Recuadro 130-15).

Las lesiones de noma en vías de curación también son difíciles de tratar, por las extensas cicatrices fibrosas. Estas cicatrices pueden causar estrechez de la boca, mala posición de las piezas dentarias, defectos del habla e, incluso, cierre completo de la boca por contracturas.

TRATAMIENTO. El tratamiento del noma agudo está dirigido a minimizar el daño, pero están contraindicados los procedimientos intrabucales invasivos. Los objetivos clave del tratamiento agudo son:

1. Corrección de la deshidratación y los desequilibrios electrolíticos.
2. Tratamiento de la enfermedad predisponente, es decir, paludismo, sarampión, HIV, TB.
3. Antibióticos: algunos investigadores recomiendan antibióticos de amplio espectro, mientras que otros consideran que el metronidazol es adecuado, porque predominan los microorganismos anaerobios.



Figura 130-12 *Cancrum oris* (noma). Destrucción masiva de la cara de un niño de Tanzania.

4. Higiene bucal con colutorios de digluconato de clorhexidina.
5. Rehabilitación nutricional: oral, enteral o parenteral.
6. Cuidado local de la herida.
7. Fisioterapia: para reducir las estructuras secundarias con cicatrización fibrosa.

Hasta finalizada la fase aguda, no debe practicarse la intervención quirúrgica, que está orientada a restablecer la función y mejorar el aspecto para permitir que los pacientes se reintegren a la sociedad.

CONCLUSIÓN

Los trastornos nutricionales se deben, la mayoría de las veces, a deficiencias de nutrientes; pero también pueden ser secundarios a desequilibrios de nutrientes o, a veces, a exceso de éstos. Como los macronutrientes y los micronutrientes intervienen en múltiples vías bioquímicas, estos trastornos suelen producir manifestaciones clínicas en diversos sistemas orgánicos. La clave para el diagnóstico consiste en estar familiarizado con el espectro de presentaciones clínicas asociadas con estos cuadros y en prestar atención a esta posibilidad al evaluar a pacientes dermatológicos con manifestaciones cutáneas o antecedentes que puedan sugerir una etiología nutricional.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a la doctora Kara N. Shah, por sus contribuciones a este capítulo en ediciones previas.

REFERENCIAS SELECCIONADAS

9. Barnes L: Nutrition and Nutritional Disorders, 14th edition. Philadelphia, WB Saunders, 1992
11. Miller S: Nutritional deficiency and the skin. J Am Acad Dermatol 21:1-30, 1989
12. Prendiville J, Manfredi L: Skin signs of nutritional disorders. Semin Dermatol 11:88-97, 1992
14. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Ovarrubias L: Skin Manifestations of Nutritional Disorders. Malden, MA, Blackwell Publishing Ltd., 2006
18. Strumia R: Dermatologic signs in patients with eating disorders. Am J Clin Dermatol 6:165-173, 2005
19. Ryan A, Goldsmith L: Nutrition and the skin. Clin Dermatol 14:389-406, 1996
33. Weinstock M et al: Topical tretinoin therapy and all-cause mortality. Arch Dermatol 145:18-24, 2009
62. Norval M, Wulf H: Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? Br J Dermatol 161:732-736, 2009
64. Lim H et al: Sunlight, tanning booths, and vitamin D. J Am Acad Dermatol 52:868-876, 2005
97. MacDonald A, Forsyth A: Nutritional deficiencies and the skin. Clin Exp Dermatol 30:388-390, 2005
176. Gartner LM, Greer FR: American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. Pediatrics 111(4):908-910, 2003

 El DVD contiene el listado de referencias y contenidos complementarios

Capítulo 131 :: Alteraciones cutáneas en los trastornos del metabolismo de los aminoácidos

:: Peter H. Itin

Los trastornos congénitos del metabolismo de los aminoácidos son defectos enzimáticos hereditarios que provocan importantes alteraciones en la biología de los aminoácidos.¹ Son, en su mayoría, trastornos autosómicos recesivos. Los aminoácidos son las unidades moleculares que componen las proteínas y todas las proteínas están formadas por diversas combinaciones de 20 aminoácidos naturales específicos.

Las enfermedades del metabolismo de los aminoácidos pueden provocar trastornos multiorgánicos con signos y síntomas de retraso mental y disfunción de muchos otros órganos, incluso la piel y el pelo.² Gracias a técnicas de diagnóstico más complejas, las enfermedades metabólicas han adquirido mayor importancia y se han identificado

numerosas entidades raras, como hiperfenilalaninemias, hipertirosinemias, trastornos del metabolismo de la histidina, de la prolina y la hidroxiprolina, hiperornitinemias, disfunciones de las enzimas del ciclo de la urea, alteraciones del metabolismo de la lisina, de los aminoácidos de cadena ramificada y de los cetoácidos, trastornos de la transulfuración con homocistinuria y homocistinemia, sarcosinemia e hiperglicinemia no cetósica.³

Varias enfermedades producen manifestaciones cutáneas importantes que pueden considerarse un indicio para el diagnóstico (**Cuadro 131-1**). La acrodermatitis acidémica constituye un ejemplo de una manifestación clave de este tipo. Estos pacientes presentan lesiones cutáneas características que son similares a las de la acrodermatitis entero-