

# 17

## INVESTIGACIÓN DE LA ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X COMO PARTE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO

### RESEARCH ON X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY AS PART OF THE POSTGRADUATE PROGRAM

Rosita Elizabeth del Carmen Olivo Torres<sup>1</sup>

E-mail: [ua.rositaolivo@uniandes.edu.ec](mailto:ua.rositaolivo@uniandes.edu.ec)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6474-141X>

Mauricio Fernando Enríquez Grijalva<sup>1</sup>

E-mail: [ma.mauriciofeg83@uniandes.edu.ec](mailto:ma.mauriciofeg83@uniandes.edu.ec)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9200-1305>

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes Ambato. Ecuador.

#### Cita sugerida (APA, séptima edición)

Olivo Torres, R. E. C. del. & Enríquez Grijalva, M. F. (2023). Investigación de la Adrenoleucodistrofia ligada al Cromosoma X como parte del programa de postgrado. *Revista Conrado*, 19(92), 146-154.

#### RESUMEN

La formación postgraduada reviste gran importancia en el desarrollo profesional del personal de salud. Profundizar sobre temas específicos y padecimiento no tan comunes, es una de las ventajas. La Adrenoleucodistrofia es un desorden genético ligado al cromosoma X de forma recesiva originado por un defecto en el gen ABCD1, es una patología peroxisomal, que produce acumulación de ácidos grasos saturados de cadena larga. Es una enfermedad progresiva que se asocia a desmielinización del sistema nervioso central y periférico, insuficiencia suprarrenal, compromiso testicular y acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga. Por lo anteriormente expuesto se propone como objetivo de la investigación: diagnosticar desde el punto de vista docente, la relevancia del estudio de la ALD ligada al X como parte de la formación de postgrado. Para cumplir el objetivo, se emplearon métodos teóricos y empíricos. Se obtuvo como resultado se obtuvo que la mayoría de los docentes consultados considera que resulta pertinente y la mejor opción para la profundización en el estudio de la Adrenoleucodistrofia, los estudios de postgrado. Entre las razones brindadas se encuentra que se debe investigar con profundidad entre los profesionales que se encuentran en ejercicio de sus funciones, ya que pueden identificarlo en la realidad.

#### Palabras clave:

Formación de postgrado, Adrenoleucodistrofia, cromosoma X.

#### ABSTRACT

Postgraduate training is of great importance in the professional development of health personnel. Delving into specific topics and not so common conditions is one of the advantages. Adrenoleukodystrophy is a genetic disorder linked to the X chromosome in a recessive way caused by a defect in the ABCD1 gene, it is a peroxisomal pathology, which produces accumulation of long-chain saturated fatty acids. It is a progressive disease that is associated with demyelination of the central and peripheral nervous system, adrenal insufficiency, testicular involvement, and accumulation of very long-chain fatty acids. Due to the above, it is proposed as a research objective: to diagnose from the teaching point of view, the relevance of the study of X-linked ALD as part of postgraduate training. To meet the objective, theoretical and empirical methods were used. It was obtained as a result that most of the teachers consulted consider that it is pertinent and the best option for deepening the study of Adrenoleukodystrophy, postgraduate studies. Among the reasons given is that it should be investigated in depth among the professionals who are in the exercise of their functions, since they can identify it.

#### Keywords:

Postgraduate training, Adrenoleukodystrophy, X chromosome

## INTRODUCCIÓN

En las personas, las estructuras cognitivas representan de forma organizada las experiencias previas, pues funcionan como esquemas activos para filtrar, codificar, categorizar y evaluar la información que reciben de alguna experiencia relevante de aprendizaje. (Casasola, 2020; Glejzer, 2017). En su gran mayoría los estudiantes valoran que adquieren más competencias técnicas a través de los conocimientos basados en problemas reales y también les posibilita descubrir otros, por ellos mismos (Gil-Galván, 2018) por lo que resulta importante incorporar como parte del proceso de enseñanza aprendizaje, la vinculación con entidades del entorno y que a su vez los profesionales de estas instituciones a pesar de ser graduados de nivel superior, también requieren actualizarse y continuar su formación como parte de programas de postgrado.

Las personas desarrollan de forma permanente conocimientos, habilidades, destrezas y nuevas competencias que le han permitido realizar un mejor uso de las herramientas, recursos y tecnologías que tiene a su alcance, surgiendo así la necesidad de capacitarse. Esta acción de mejoramiento constituye un complemento de la educación formal y permite mejorar el rendimiento de una organización en beneficio de la sociedad. (Soto & Egas, 2012)

El conocimiento de aspectos conceptuales como el pensamiento teórico, la idealización de la actividad práctico-objetiva, de la reproducción es necesario, pero no suficiente para llegar a una práctica educativa que lleve al desarrollo. Se impone establecer las interrelaciones entre ellos, interrelaciones de naturaleza compleja y dialéctica que en su aplicación y desarrollo permiten los necesarios saltos cualitativos, verdaderos indicadores del desarrollo en el estudiante, como expresión de las nuevas formaciones psicológicas producto de esa enseñanza aprendizaje que tiene en cuenta al desarrollo como fin de la educación en cualquier nivel (Fernández et al., 2016).

A nivel global la investigación científica se ha expandido progresivamente, sin embargo, la cantidad de médicos que participan en esta actividad ha reducido su número debido a la creciente sobrecarga de trabajo de la práctica misma y en la progresiva especialización disciplinar que por defecto tiende a excluir como prioridad la formación específica en investigación científica. En el transcurso de la formación de pre y postgrado, los médicos al investigar no solo perfeccionan la toma de decisiones diagnósticas, sino que también mejoran el modo de brindar las orientaciones terapéuticas y los cuidados a los pacientes (Vergara-Barra et al., 2019).

Por lo anteriormente descrito, se impone el estudio y profundización en áreas específicas, la Adrenoleucodistrofia ligada al X (ALD-X) es la más común de las patologías peroxisomales. Se trata de un trastorno metabólico caracterizado por una alteración desmielinizante peroxisomal, que conduce a una acumulación anormal de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGSCML) en el plasma y en los tejidos (Viteri-Rodríguez et al., 2022). Presenta una incidencia en torno a 1/17 000-20 000 recién nacidos varones y es responsable de hasta el 10% de los casos de insuficiencia suprarrenal (ISR) en varones (Arroyo-Toscano et al., 2011).

La Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X) fue descrita por primera vez por Siemerling y Creutzfeldt en 1923, y se llamó enfermedad de Addison-Schilder. El mecanismo de herencia recesivo ligado al cromosoma X había sido propuesto por Fanconi en 1963. Blaw propuso el nombre de adrenoleucodistrofia en 1970, que fue aceptado; posteriormente, en 1975, Schaumburg y colaboradores presentaron una revisión de aspectos clínicos y patológicos de 49 casos publicados hasta entonces y 17 casos nuevos (Turk et al., 2020).

La ALD-X es un trastorno genéticamente determinado (Figura 1), ligado al cromosoma X, recesivo. La base bioquímica está en un defecto en la beta oxidación peroxisomal de los ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGSCML) mayores de 22 carbonos. La incapacidad de metabolización de AGSCML favorecería la acumulación anormal a nivel hístico. En el sistema nervioso central, al integrarse a los lípidos complejos que forman la mielina, se iniciaría un proceso de desestabilización con desmielinización y degeneración, las que se cree que involucran reacciones inmunológicas. En la corteza suprarrenal, los AGSCML son mal sustrato para hidrolasas y su acúmulo lleva a disfunción y muerte celular, con la consiguiente disminución de la producción de esteroides activos (Delgadillo, Quispe, et al., 2006).

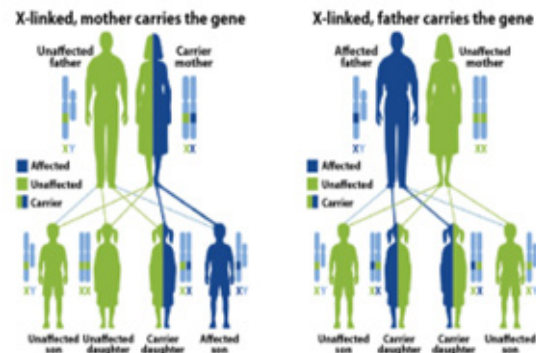


Figura 1: Genética de la Adrenoleucodistrofia.

Tomado de: Marc Engelen, Rachel Salzman, (CSO, The Stop ALD Foundation) & Stephan Kemp. <https://adrenoleukodystrophy.info/clinical-diagnosis/facts-on-ald>

La ALD ligada al X ocurre cuando la mielina, o la sustancia grasa protectora que rodea las células nerviosas, se descompone. Es el resultado de una mutación de un gen específico, ABCD1 (Moser et al., 2007). Los niños con ALD a menudo inician con una vida normal, posteriormente pueden desarrollar insuficiencia suprarrenal e inflamación cerebral a lo largo de su vida. El monitoreo y tratamiento temprano para ALD es esencial, ya que muchos síntomas son tratables si se detectan a tiempo (Engelen et al., 2012).

En la medida en la que la enfermedad progresa aparecen nuevos déficits neurológicos, como apraxia, astereognosia, alteración auditiva, disminución de la agudeza visual, hemiparesia (Posada et al., 2021). La mayoría de los niños tienen insuficiencia suprarrenal y en algunos su característica es la piel hiperpigmentada por acumulación de hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Es notoria la rápida progresión con discapacidad severa entre los 6 meses y 2 años y su esperanza de vida oscila entre los 5 y 10 años luego del diagnóstico (Gómez et al., 2018).

El perfil anormal de AGSCML en sangre es el análisis más usado con fines diagnósticos. Estos AGSCML se acumulan en la zona fascículo y a nivel cerebral, su aumento permite el diagnóstico de esta patología. Su forma clásica infantil conlleva un deterioro neurológico progresivo que aboca a un estado vegetativo (Grau et al., 2019). La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM), ponen en evidencia el compromiso característico de la sustancia blanca.

Actualmente, no existe un tratamiento curativo definitivo. La restricción en la dieta de los AGCML no resulta eficaz, ya que, hoy en día, es conocido que persiste la síntesis endógena. Los pacientes sin clínica neurológica reciben tratamiento con aceite de Lorenzo (Delgado et al., 2006) (mezcla de glicerol trioleato -GTO- y glicerol trierucato -GTE-), que al parecer puede retrasar la progresión de la enfermedad al reducir la síntesis de AGCML por la inhibición competitiva de la enzima responsable de la elongación de los ácidos grasos saturados. Sin embargo, resulta ineficaz para detener el proceso clínico en formas moderadas y graves, y se utiliza como tratamiento preventivo.

El aceite de Lorenzo no detiene la progresión de la enfermedad cerebral una vez que se ha iniciado la desmielinización del cerebro (Zhu et al., 2020). Además, se cree que factores del sistema inmune podrían intervenir en la patogenia de las lesiones cerebrales, por lo que el

trasplante de médula ósea y la terapia génica de células madre de progenitores hematopoyéticos se perfila como el tratamiento de elección para la afectación cerebral precoz y permite estabilizar o remitir las lesiones cerebrales de desmielinización en etapas tempranas, sin ser eficaz en fases avanzadas (Ma et al., 2021).

Dadas las particularidades de este padecimiento, se propone como objetivo de la investigación diagnosticar desde el punto de vista docente, la relevancia del estudio de la ALD ligada al X como parte de la formación de postgrado.

## MATERIALES Y MÉTODOS.

### Investigación bibliográfica.

En esta investigación se realizó una búsqueda de información actualizada en bases de datos electrónicos como Scielo, PubMed, Biblioteca virtual de la salud, Google Académico entre otros, se tomó en cuenta artículos científicos de relevancia médica dentro de la comunidad científica. Se utilizó como criterios de búsqueda “Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X”, “insuficiencia suprarrenal” “desmielinización”, “los ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGSCML)” con un período de búsqueda entre 2019 y 2022, sin embargo, se admitieron algunas publicaciones clásicas en la literatura médica debido a su relevancia para la revisión.

La selección de las publicaciones se dio ya que revisten importancia en el estudio del desorden genético y también porque representan una información actualizada y de investigación científica seria. Las publicaciones que se excluyeron se deben a que se encuentran desactualizadas en el tiempo. 15 documentos cumplieron estos criterios por lo que se tomaron en cuenta para esta revisión bibliográfica, en idiomas inglés y español.

**Técnica de observación:** técnica por la que se crea una correspondencia específica e intensiva entre el investigador y los actores sociales, de los que se obtienen datos que luego se resumen para desarrollar la investigación (Flores, 2014).

**Entrevistas:** se prepararon entrevistas estructuradas dirigidas a la obtención de información sobre la problemática real y emitir las posibles soluciones, para obtener conclusiones válidas y sustentar los resultados.

**Población:** universo de individuos a contemplar para el estudio

**Muestra:** cantidad representativa de la población Fórmula 1 en estudio a determinar:

Fórmula 1

$$n = \frac{N\sigma^2 Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2 Z^2} \quad (1)$$

Dónde:

n = el tamaño de la muestra.

N = tamaño de la población.

desviación estándar de la población que, generalmente cuando no se tiene su valor, suele utilizarse un valor constante de 0,5.

Z = valor de nivel de confianza, del 95%.

e = es el margen de error máximo que se admite es de 5%

Analítico – sintético: Por medio de este se descompone el todo en aspectos específicos para comprender la estructura; facilitó la observancia para entender los componentes. Este método implica la síntesis, es decir la unión de los elementos dispersos para conformar un componente total. (Mellado, 1974)

Inductivo – deductivo: Este método de investigación permite un razonamiento lógico. Mientras el método inductivo parte de premisas específicas para llegar a aspectos generales, el método deductivo es lo opuesto, pues parte de lo genérico hasta llegar a los aspectos particulares. Sin embargo, ambos métodos son esenciales en la construcción del conocimiento. (Newman, 2006)

Histórico – lógico: Estos métodos permiten la construcción de la investigación a partir de los elementos históricos que construyen la investigación para comprender los elementos esenciales de la misma y su evolución histórica. (Rivero, 2017)

## RESULTADOS

La adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ALD) es un desorden neurometabólico letal caracterizado por una desmielinización cerebral o degeneración axonal en la médula espinal, insuficiencia adrenal y acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), principalmente C26:0. Esta acumulación se observa sobre todo en el sistema nervioso central, las glándulas adrenales y plasma. La enfermedad se produce como consecuencia de mutaciones en el gen ABCD1 que provocan la pérdida de función de la proteína ALD, la cual participa en el transporte de AGCML al interior del peroxisoma, donde se degradan por  $\beta$ -oxidación.

Los resultados presentados en los estudios de esta enfermedad indican que la acumulación de C26:0 es tóxica y produce estrés oxidativo, alteración temprana que subyace a la neurodegeneración en X-ALD. Además, muestran que la ausencia de la proteína ALD correlaciona con una defensa antioxidante deficiente. El estudio indica que el exceso de C26:0 dificulta la fosforilación oxidativa mitocondrial y da lugar a la producción de especies reactivas de oxígeno a través de los complejos de la cadena de transporte de electrones en los fibroblastos de pacientes con X-ALD.

Esto correlaciona con una actividad fosforilativa alterada del complejo V-ATP sintasa, tal y como revelan los ensayos de respirometría de alta resolución realizadas en secciones de médula espinal de ratones. Además, se ha identificado una notoria oxidación en subunidades claves del sistema de fosforilación oxidativa de la mitocondria de dicho tejido en estadios presintomáticos. Asimismo, el exceso de C26:0 provoca oxidación del ADN mitocondrial en fibroblastos de los seres humanos, problema que también se observa en muestras cerebrales de pacientes.

En conjunto, los resultados muestran algunos mecanismos complejos por los cuales el exceso de ácidos grasos dirigidos a los peroxisomas activa un proceso de lesión oxidativa de la mitocondria, dando lugar a una disfunción multifacética en dicho orgánulo. Estos datos son relevantes para la gestión diaria de los pacientes mientras se descubren nuevas terapias para X-ALD.

Ejemplo de caso de estudio: Paciente pediátrico de 2 años, masculino, nacido el 17 de julio del 2009 con los síntomas de cambios en el tono muscular, principalmente espasmos musculares y espasticidad. Producto de tercer embarazo normal de pareja no consanguínea, parto a término normal. Crecimiento y desarrollo normales hasta el inicio de la enfermedad en julio del 2011, presentó cuadro de vómito y diarrea el mismo que implicó ingreso por prescripción pediátrica a centro de salud público de su lugar de residencia para administrar medicamentos hidratantes para reposición de líquidos, por deshidratación severa. Por sugerencia del pediatra se realiza un examen visual de fondo de ojo, que reportó atrofia del nervio óptico en ambos ojos. Lo más evidente en los inicios de la enfermedad fue la irritabilidad, en lo posterior presentó discapacidad auditiva, disminución de la agudeza visual, debilidad en las extremidades, problemas con la coordinación y esporádicas convulsiones. Esta etapa fue extremadamente rápida y devastadora. El paciente afectado perdió la capacidad de comprender el lenguaje y caminar en pocos meses.

El médico pediatra solicita TAC cerebral simple, que arroja la siguiente descripción: "surcos, cisuras y giros conservados, fisura interhemisférica central en la línea media. Los ventrículos laterales anteriores tercero y cuarto se presentan normales, hay moderada dilatación de los ventrículos laterales posteriores. Presencia de áreas simétricas difusas de menor densidad visualizadas en el hemisferio cerebral bilateral con características de enfermedad degenerativa.

Conclusión: Enfermedad degenerativa desmielinización. Leuco distrofia. (Dr. P.S.14.07.2011). Luego de este diagnóstico se remite a la neuróloga pediatra para la respectiva valoración médica y su respectivo tratamiento. Se realizaron análisis hematológicos para determinar la verdadera causa de esta enfermedad. Estos análisis de screening metabólico se enviaron a Alemania para su estudio, cuyos resultados fueron normales en sus inicios. Otros estudios hematológicos a los 6 meses determinaron que presentaba desnutrición, anemia y presencia de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML).

El pediatra manifestó a los padres que los niños con ALD presentan cuadros de alto riesgo de insuficiencia suprarrenal primaria ya que las glándulas suprarrenales no están funcionando bien. Las glándulas suprarrenales (Figura 2 y 3) se localizan en la parte superior de los riñones y están controladas por la glándula pituitaria, que produce ACTH (hormona adrenocorticotrópica). La corteza suprarrenal secreta varios tipos de hormonas, incluyendo los mineralocorticoides (que nivelan el equilibrio de sal en el organismo), los glucocorticoides (cortisol) y los andrógenos. En la ALD, los ácidos grasos elevados de cadena muy larga se acumulan a menudo en la corteza suprarrenal y paran la producción de glucocorticoides, andrógenos y raramente mineralocorticoides.

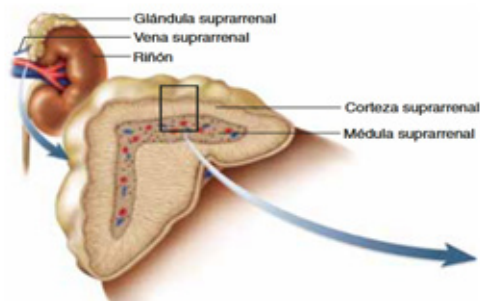


Figura 2. Glándula suprarrenal. Ubicación y anatomía macroscópica. b) Histología. Tomado de: Saladin K. Anatomía Fisiología. La unidad entre forma y función. Sexta Edición. McGraw Hill Education, 2012. <http://ifssa.ddns.net/biblioteca/files/original/16b817b50762226b6bb89cadf544f8b7.pdf>

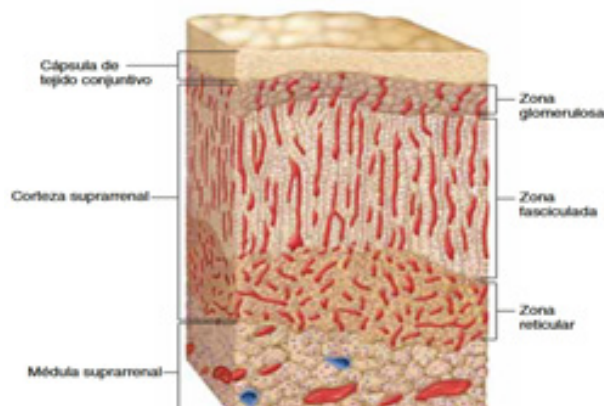


Figura 3. Histología.

Fuente: Saladin (2012).

Veinte y seis días más tarde se realiza una RM simple de cerebro, con el siguiente informe: "Se realizan cortes sagitales, axiales y coronales en secuencias T1, T2 y DP, observándose: Fisura interhemisférica en posición central. Áreas de desmielinización simétrica de la sustancia blanca peritrigonales que se extiende por el esplenio de cuerpo caloso, brazo posterior de las capsulas internas, lóbulos caudales del cerebelo, respetando la sustancia gris perilesional. Sistema cisterno ventricular dentro de los límites normales. Sin signos de alteración del flujo del LCR. El tronco cerebral y el cerebelo no presentan evidencia de alteraciones de señal de origen patológico. La silla, la hipófisis y las estructuras paraselares son normales. No hay hallazgo patológico en zonas de ángulos pontocerebelosos. Áreas hipocámpicas simétricas y sin alteraciones en la intensidad de señal. Disposición normal y neumatización libre de los senos paranasales y las celdillas mastoideas. Conclusión: Hallazgos compatibles con Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. (Dr.M.C.10.08.2011).

Frente a esta realidad, por parte de la neuróloga pediatra tratante se realiza una valoración de fondo de ojo. El mismo que arrojó los siguientes resultados: 1) Reflejos pupilares ausentes y 2) atrofia nervio óptico en los dos ojos. Al mismo tiempo presenta una relativa hipoacusia debido al deterioro neurológico. En el curso de la enfermedad aparece irritabilidad, parálisis progresiva de sus miembros superiores e inferiores. Presentó dificultad para articular las palabras, así como afectación de su crecimiento. El tratamiento sugerido para esta enfermedad por los neurólogos pediatras fue el trasplante de células madre y tratamiento sintomático con medicamentos y fisioterapia para la rigidez y las convulsiones.

En el inicio de la enfermedad se trató con suplementos vitamínicos como complejo B, calcio (Kid cal) para compensar la anemia, estimular el funcionamiento del sistema nervioso para evitar la hipotonía, debilidad, falta de apetito, irritabilidad, fortalecer los huesos. Se sugirió trasplante de células madre, que no se realizó por el avance progresivo de la enfermedad degenerativa y el tratamiento fue sintomático para aliviar la rigidez y la espasticidad, para fortalecer el tratamiento se recomendó fisioterapia. La nutricionista recomendó dieta mediterránea la misma que se suministró diariamente al niño.

En marzo del año 2015 por recomendación del pediatra se hizo una radiografía de caderas cuyas conclusiones fueron: 1. Luxación de caderas bilateralmente. 2. Displasia de caderas a 28 grados bilateralmente. Con estos resultados el médico traumatólogo prescribió suplemento vitamínico como Kid Cal, no recomendó ningún tratamiento quirúrgico ni ortopédico, sólo fisioterapia de estimulación motriz y psíquica, la misma que recibía 3 días a la semana en el Centro de Salud del Cantón Quero hasta el final de su existencia.

Los primeros días de julio del 2018 por recomendación del pediatra se hizo una radiografía Estándar de Tórax, la misma que presentó los siguientes resultados: Diafragma: de características normales. Corazón: Silueta cardiaca aumentada de tamaño. Pulmones: Campos pulmonares con presencia de patrón complejo por deformidad de la caja torácica con escoliosis de concavidad izquierda, deformidades costales. Infiltrado alveolar para hilar bilateral. Conclusiones: 1. Neumonía. 2. Cardiomegalia. 3. Deformidad de la caja torácica.

Se evidenció insuficiencia suprarrenal aguda, importante deterioro neurológico con hipertonía de tronco y miembros, trastornos deglutorios, emitía sonidos guturales, movimientos involuntarios, frecuentes convulsiones parciales complejas. Se trató la neumonía. Fallece en su domicilio a los 7 años del diagnóstico de ALD-X, realizado en el año 2011.

Guía de entrevista aplicada a los profesores del claustro de la carrera de medicina sobre la inclusión del tema de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x como parte de un programa de postgrado:

Estimado docente, para conocer su criterio a cerca de la inclusión del tema de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x como parte de un programa de postgrado, se le agradece su ayuda con la respuesta a las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la mejor opción para la profundización en la investigación de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x?

2. ¿Considera que la inclusión del tema de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x es pertinente para su estudio como parte de la formación de postgrado?
3. ¿Cuáles son las principales razones para investigar la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x?

Gracias por su colaboración.

Tamaño de muestra: en este caso se decidió aplicar la entrevista a todos los docentes ya que el número no era muy elevado.

Pregunta 1. ¿Cuál es la mejor opción para la profundización en la investigación de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x? Tabla 1, Figura 4

Tabla 1. Respuesta a la pregunta 1 del cuestionario propuesto

| Alternativas | Número de Entrevistados | Porcentaje |
|--------------|-------------------------|------------|
| Pregrado     | 6                       | 26%        |
| Postgrado    | 17                      | 74%        |
|              | 23                      | 100%       |

Fuente: elaboración propia.

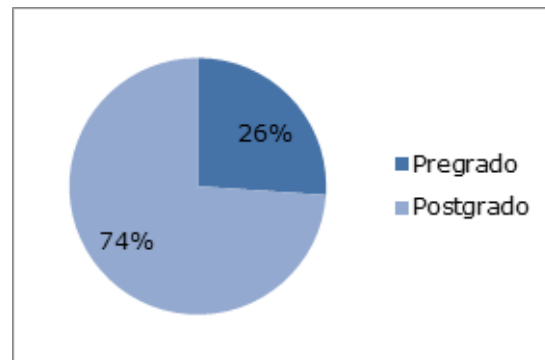


Figura 4. Respuesta a pregunta 1.

Fuente: elaboración propia.

El 74% de los entrevistados consideran que la mejor opción para la profundización en la investigación de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x es la enseñanza de postgrado, mientras el 26% piensa que es más acertado hacerlo durante el pregrado.

Pregunta 2. ¿Considera que la inclusión del tema de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x es pertinente para su estudio como parte de la formación de postgrado? Tabla, Figura 5

Tabla 2. Respuesta a la pregunta 2 del cuestionario propuesto

| Alternativas               | Número de Entrevistados | Porcentaje |
|----------------------------|-------------------------|------------|
| Pertinente                 | 22                      | 96%        |
| No necesario               | 1                       | 4%         |
|                            | 23                      | 100%       |
| Fuente: elaboración propia |                         |            |

Figura 5. Respuesta a pregunta 2.

Fuente: elaboración propia.

Como se aprecia en la representación gráfica de la figura 5, la mayoría de los entrevistados considera que la inclusión del tema de la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x es pertinente para su estudio como parte de la formación de postgrado, mientras solo un 4% piensa que no es necesario.

Pregunta 3. ¿Cuáles son las principales razones para investigar la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x?

Los entrevistados manifestaron que es necesario realizar el estudio de este padecimiento, ya que presenta características específicas para diferentes grupos de interés como género, edad, etc. Su presentación no es frecuente, sin embargo, un diagnóstico oportuno es beneficioso. Los estudios de postgrado brindan la posibilidad de profundizar en casos que se observan como parte de la práctica médica, lo que incrementa el nivel de interpretación de la patología.

## DISCUSIÓN

La forma de presentación más frecuente de ALD-X es la afectación cerebral del niño, con síntomas de inicio como irritabilidad y espasticidad, también vómitos frecuentes, diarrea y fiebre. Esto permite que en los inicios de la enfermedad se piense en un diagnóstico de parálisis cerebral. Además, pérdida completa de la visión y atrofia óptica. Su diagnóstico se sustenta en los estudios y hallazgos que se han realizado en pacientes con este desorden genético en diferentes países.

Se pudo evidenciar que numerosos análisis de pacientes con ALD-X ha permitido ver que en más del 85% de los casos los síntomas neurológicos preceden a los de insuficiencia adrenal, pero 85% de ellos tienen al menos una respuesta disminuida del cortisol a la ACTH para el diagnóstico. Los pacientes presentan al inicio signos clínicos de compromiso adrenal, zonas hiperpigmentadas de piel y mucosas, expresión de ACTH elevada que se confirma con la paraclínica. El nivel de ACTH basal elevada con

cortisolemia en rango normal bajo, confirma una insuficiencia suprarrenal primaria (Posada et al., 2021).

La insuficiencia adrenal primaria es una característica clínica muy importante en los pacientes con ADL-X. Se caracteriza por niveles elevados de ACTH y bajos niveles de cortisol, los pacientes pueden presentar hiperpigmentación y tiene una presentación variable en los pacientes entre el 50 y el 100%. En un estudio prospectivo de una cohorte de niños neurológicamente presintomáticos, se encontró que el 80% tenían evidencia bioquímica de insuficiencia adrenal silente lo que ejemplifica la importancia de buscar y tratar en conjunto con Endocrinología los pacientes con insuficiencia adrenal, teniendo en cuenta de que puede ser el primer hallazgo de la enfermedad. Inclusive existe un fenotipo de esta enfermedad que sólo se manifiesta con insuficiencia adrenal primaria (Zhu et al., 2020).

Tanto la TAC como la RNM habitualmente presentan imágenes de compromiso de sustancia blanca, pues aparecen áreas de desmielinización simétrica de la sustancia blanca peri-trigonales que se extienden por el esplenio de cuerpo calloso, brazo posterior de las capsulas internas, lóbulos caudales del cerebelo, respetando la sustancia gris perilesional. La RNM es superior a la TAC en cuanto a la sensibilidad para demostrar el compromiso de la sustancia blanca (Campistol, 2017).

El diagnóstico de ALD-X se confirma demostrando niveles anormalmente altos de AGSCML en sangre. Excepcionalmente se han publicado casos con perfil de AGSCML en plasma normal y anormal en cultivo de fibroblastos. Estos ácidos grasos se han visto elevados incluso en la sangre del cordón umbilical de los varones afectados y permiten también la detección de mujeres portadoras.

En aquellas mujeres en situación de riesgo en los que la dosificación de AGSCML fue normal, es conveniente efectuarla en un segundo tejido como puede ser en cultivo de fibroblastos para disminuir las posibilidades de falsos negativos. El avance de las técnicas de genética molecular ofrecería herramientas más precisas para la detección de portadoras y el diagnóstico prenatal y postnatal.

La ALD-X es una enfermedad progresiva en la que una vez que se hacen manifiestos los síntomas neurológicos, el deterioro es rápido. El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas neurológicos y la etapa vegetativa es de 7 años. Los neurólogos pediatras sugieren el trasplante de médula ósea alogénico como tratamiento específico para un paciente en etapa muy temprana de su enfermedad. En etapa experimental se decía que hay la terapia

génica. En definitiva, no hay un tratamiento que cambie el curso del compromiso neurológico en los pacientes.

## CONCLUSIONES

La presente investigación permitió arribar a las conclusiones siguientes:

La mayoría de los docentes consultados considera que resulta pertinente y la mejor opción para la profundización en el estudio de la ADLX, los estudios de postgrado. Entre las razones brindadas se encuentra que dado la rareza de su aparición es prudente que se investigue con profundidad entre los profesionales que se encuentran en ejercicio de sus funciones, ya que pueden identificarlo en la realidad. Es de vital importancia recabar una detallada información genealógica y efectuar la evaluación clínica, neuro imagenológica y/o bioquímica de los individuos en situación de riesgo, para poder clasificarlos y brindar en cada situación particular el asesoramiento genético adecuado.

La Adrenoleucodistrofia, si bien es una entidad rara, debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales en el contexto de pacientes adultos con síndromes neurológicos crónicos progresivos o recurrentes, principalmente mielopatías sin causa clara y en especial cuando existe asociación con insuficiencia suprarrenal o existe algún antecedente familiar. Ligada al cromosoma X presenta una disfunción mitocondrial clave en el inicio de la cascada patológica, aunque esté clasificada dentro del grupo de las enfermedades peroxisomales.

La ADLX es la enfermedad peroxisomal más frecuente, de presentación clínica variable, las posibilidades terapéuticas hoy en día son escasas, y la evidencia con los tratamientos específicos disponibles en adultos es insuficiente. Sin embargo, la posibilidad de tener un diagnóstico traería beneficios, evitando estudios innecesarios, alejando la incertidumbre diagnóstica por parte del médico y del paciente y determinando un pronóstico de la enfermedad a mediano y largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arroyo-Toscano, C., Gonzales-Chumbipuma, W., Barreto-Montalvo, J., Sánchez-Sanguinetti, M., Acosta-Chalcaltana, M., Neyra-Arismendiz, L., Solís-Villanueva, J., & Alva-Pino, C. (2011). Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: enfermedad peroxisomal. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 24(2), 86-89.

Campistol, J. (2017). Orientación diagnóstica de los errores congénitos del metabolismo a partir de la neuroimagen. *Pediátr Panamá*, 46(2)87-92.

Casasola Rivera, W. (2020). El papel de la didáctica en los procesos de enseñanza y aprendizaje universitarios. *Comunicación*, 29(1), 38-51.

Delgadillo, M. A. M., Quispe, O. L. L., Zambrano, O. C., Flores, R. A. T., & Medrano, S. J. M. (2006). Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: una enfermedad huérfana. *Revista Científica Ciencia Médica*, 9(1), 24-25.

Engelen, M., Kemp, S., De Visser, M., van Geel, B. M., Wanders, R. J., & Aubourg, P. (2012). X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet journal of rare diseases*, 7(1), 1-14.

Fernández Vidal, A., Díaz Quiñones, J., & Enrique Vilaplana, S. (2016). El proceso pedagógico de posgrado en la especialización de Medicina General Integral: hacia una praxis sustentada desde el enfoque histórico cultural del desarrollo humano. *Medisur*, 14(4), 447-455.

Flores, R. (2014). *Observando observadores: una introducción a las técnicas cualitativas de investigación social*. Ediciones UC.

Gil-Galván, R. (2018). El uso del aprendizaje basado en problemas en la enseñanza universitaria. Análisis de las competencias adquiridas y su impacto. *Revista mexicana de investigación educativa*, 23(76), 73-93.

Glejzer, C. (2017). *Las bases biológicas del aprendizaje*. Universidad de Buenos Aires.

Gómez Franco, R. & Santana Porras, J. D. (2018). Adrenoleucodistrofia tipo adrenomieloneuropatía en un hombre de 32 años: reporte de caso. *Acta Neurológica Colombiana*, 34(4), 233-238.

Grau, G., Vela, A., Rodríguez Estévez, A., & Rica, I. (2019). Insuficiencia suprarrenal. *Protocolo diagnóstico terapéutico pediátrico*, 1, 205-215.

Ma, C. Y., Li, C., Zhou, X., Zhang, Z., Jiang, H., Liu, H., Chen, H. J., Tse, H.-F., Liao, C., & Lian, Q. (2021). Management of adrenoleukodystrophy: from pre-clinical studies to the development of new therapies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112214.

Mellado, V. C. (1974). Los métodos sintéticos de valoración, análisis y posibilidades. *Revista de Estudios Agrosociales*, (88), 105-121.

Moser, H. W., Mahmood, A., & Raymond, G. V. (2007). X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(3), 140-151.



- Newman, G. D. (2006). El razonamiento inductivo y deductivo dentro del proceso investigativo en ciencias experimentales y sociales. *Laurus*, 12(Ext), 180-205.
- Posada Bustos, S., Charry Lopez, M. L., & Espinosa García, E. (2021). Adrenoleucodistrofia ligada a X: Un caso de presentación aguda cerebral infantil. *Andes pediátrica*, 92(4), 602-608.
- Rivero, J. L. L. (2017). Experiencia de la aplicación del método “histórico-lógico” y la técnica cualitativa “análisis de contenido” en una investigación educativa. *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*, V(1). <https://dilemascontemporaneoseduccionpolitica-y-valores.com/index.php/dilemas/article/view/305>
- Saladin K. (2012). *Anatomía Fisiología. La unidad entre forma y función. Sexta Edición*. McGraw Hill Education. <http://ifssa.ddns.net/biblioteca/files/original/16b817b50762226b6bb89cadf544f8b7.pdf>
- Soto, J., & Egas, P. (2012). Importancia de la capacitación especializada del personal administrativo en el desarrollo de la gestión empresarial. *Yachana Revista Científica*, 1(1).
- Turk, B. R., Theda, C., Fatemi, A., & Moser, A. B. (2020). X-linked adrenoleukodystrophy: pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 80(1), 52-72.
- Vergara-Barra, P. A., Rubí González, P., & Macaya Sandoval, X. (2019). Investigación y habilidades clínicas en la formación de los estudiantes de Medicina. *Humanidades Médicas*, 19(3), 596-606.
- Viteri-Rodríguez, J. A., Enríquez-Grijalva, M. F., Sacancela-Gabilanes, M. P., & Vasconez-Nina, J. A. (2022). Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma x. *Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. Salud y Vida*, 6(3), 597-606.
- Zhu, J., Eichler, F., Biffi, A., Duncan, C. N., Williams, D. A., & Majzoub, J. A. (2020). The changing face of adrenoleukodystrophy. *Endocrine Reviews*, 41(4), 577-593.