



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACIÓN  
ESCUELA DE IDIOMAS MODERNOS  
ÁREA: TRADUCCIÓN

IMPORTANCIA DE LA DOCUMENTACIÓN (USO DE RECURSOS  
ELECTRÓNICOS) EN EL PROCESO DE TRADUCCIÓN DEL CAPÍTULO  
145 "NIEMANN-PICK DISEASE TYPE C: A LIPID TRAFFICKING  
DISORDER."

Br. Génesis Fabiola Briceño Alfonzo

Caracas, septiembre de 2017



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACIÓN  
ESCUELA DE IDIOMAS MODERNOS

IMPORTANCIA DE LA DOCUMENTACIÓN (USO DE RECURSOS  
ELECTRÓNICOS) EN EL PROCESO DE TRADUCCIÓN DEL CAPÍTULO  
145 "NIEMANN-PICK DISEASE TYPE C: A LIPID TRAFFICKING  
DISORDER."

Br. Génesis Fabiola Briceño Alfonzo  
Trabajo presentado ante la  
Universidad Central de Venezuela para  
optar al título de Licenciada en Traducción

Tutor Académico: Prof. Sancho Araujo  
Tutor Institucional: Dr. Humberto Mejías

Caracas, septiembre de 2017

**APROBADO EN NOMBRE DE LA UNIVERSIDAD  
CENTRAL DE VENEZUELA POR EL SIGUIENTE  
JURADO EXAMINADOR:**

---

Tutor  
Prof. Sancho Araujo

---

Jurado

---

Jurado

Caracas, a los      días de      (   )

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, sin Él este trabajo no hubiese podido realizarse.

A mi padre, aquel ángel que desde el cielo sé que se encuentra contento con la realización de mi TEG.

A mi madre, quién siempre me ha apoyado en cada una de las decisiones que he tomado y me ha impulsado a siempre dar lo mejor de mi.

A mi hermanita, Leidy, quién siempre está a mi lado y me ayuda al momento de tomar decisiones.

A mi tutor, Sancho Araujo, quién con sus correcciones me ha mostrado que no siempre debemos quedarnos con la primera opción sino buscar hasta lograr lo mejor.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE HUMANIDADES Y EDUCACIÓN  
ESCUELA DE IDIOMAS MODERNOS  
ÁREA: TRADUCCIÓN

IMPORTANCIA DE LA DOCUMENTACIÓN (USO DE RECURSOS  
ELECTRÓNICOS) EN EL PROCESO DE TRADUCCIÓN DEL CAPÍTULO  
145 “NIEMANN-PICK DISEASE TYPE C: A LIPID TRAFFICKING  
DISORDER.”

Br. Génesis Briceño Alfonzo  
Tutor Académico: Prof. Sancho Araujo  
Tutor Institucional: Dr. Humberto Mejías

## RESUMEN

Palabras clave: Traducción, documentación, textos especializados, medicina, recursos electrónicos.

Con el gran número de avances tecnológicos que se han logrado es imprescindible que estos sean utilizados para así poder realizar el proceso de traducción de una manera más fácil y que su resultado sea, por ende, de mayor fiabilidad. Este trabajo pretende ilustrar cómo el uso de recursos electrónicos (páginas web, bases de datos terminológicos, diccionarios electrónicos) es totalmente necesario durante el proceso de la traducción de textos especializados, en especial los textos médicos. Para poder lograrlo, se tomó como ejemplo la traducción del capítulo 145 “Niemann-Pick disease type C: A lipid trafficking disorder”, parte de la pasantía realizada dentro del hospital Victorino Santaella para el departamento del área de pediatría y estudiantes de posgrado.

## ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos	iv
Resumen	v
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: LA PASANTÍA	3
1.1 La institución	3
1.1.1 Breve reseña histórica del Hospital Victorino Santaella	3
1.1.2 Objetivos de la institución	4
1.1.3 Organigrama de la institución	4
1.1.4 Estructura del Departamento de Pediatría	5
1.1.5. Funciones y objetivos más resaltantes del Departamento	5
1.2 Desarrollo de la pasantía:	5
1.2.1 El encargo	5
1.2.1.1 Exigencias/Especificaciones	7
1.2.1.2 Destinatarios	7
1.2.2. Objetivos propuestos	7
1.2.2.1 Objetivo general	7
1.2.2.2 Objetivos específicos	8
1.2.3 Actividades desarrolladas	8
1.2.4 Recursos utilizados	9
CAPÍTULO II: BASES TEÓRICAS	10
2.1 Traducción y texto	10
2.2 Textos generales y textos especializados	12
2.3 Textos médicos	17
2.4 Estilo	17
2.5 Documentación	20
2.6 Recursos electrónicos para la traducción	25

2.6.1 Uso de recursos electrónicos para la traducción médica	26
<b>CAPÍTULO III:</b>	
<b>PRESENTACIÓN DE LA TRADUCCIÓN REALIZADA</b>	<b>30</b>
3.1 Descripción del texto origen (TO)	30
3.1.1 Registro	30
3.1.2 Tipología textual	31
3.2 Texto meta (TM)	34
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS: USO DE RECURSOS ELECTRÓNICOS DENTRO DE LA TRADUCCIÓN DE TEXTOS MÉDICOS</b>	<b>90</b>
4.1 Recursos electrónicos en la traducción de textos médicos	90
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>105</b>
5.1 Conclusiones	105
5.2 Recomendaciones	106
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>107</b>
Anexos	
Texto Origen	111

## INTRODUCCIÓN

Actualmente vivimos en un mundo lleno de avances científicos y culturales que permiten mejorar nuestro estilo de vida. La manera en que nosotros como población nos acercamos a dichos avances es mediante la traducción, ¿cómo podría ser esto cierto? Pues la traducción es esa área que permite la creación de un puente entre los avances científicos y las personas por el simple hecho de que prácticamente dichos avances provienen de un idioma extranjero. Al ser esto cierto, el traductor tiene una gran responsabilidad pues debe poder transmitir un sentido correcto sin interferencias. Para ello, debe no solo conocer los idiomas en contacto sino poder trabajar con recursos electrónicos que le faciliten el trabajo por realizar.

Estas herramientas que el traductor utiliza ya no son solo diccionarios en físico o algunas páginas oficiales puesto estas, al ser usadas, solo hacen que el proceso de traducir sea más lento y un poco engorroso. Así como se realizan avances en diferentes áreas, también existen avances en el área de recursos electrónicos que facilitan el proceso de documentación, y en sí, el proceso de traducción. Según Recorder y Cid (2004): «Tradicionalmente, la documentación y la traducción vienen manteniendo numerosos vínculos y, de hecho, cada una de ellas actúa como ciencia auxiliar para la otra»

El presente trabajo se centra en el uso de recursos electrónicos que serán de gran utilidad para un traductor enfrentado, como en nuestro caso, a un texto especializado. Tal es el caso de Xosé Castro (2004) quién afirma que si bien en 1995 hacía aproximadamente el 10% de sus consultas sobre traducción en Internet, hoy día resuelve el 99% de sus dudas por este medio. Reconoce, además, que el 75% de las obras de referencia que emplea son electrónicas (Internet, CD-Roms, etc).

Estos recursos además de facilitar el trabajo ayudan al traductor a solucionar problemas de diferentes tipos (gramaticales, enciclopédicos, de sentido).

Con el fin de mostrar el uso de recursos electrónicos, dentro de la traducción de textos médicos nos basaremos en la pasantía realizada dentro del Hospital Victorino Santaella ubicado en Los Teques, Estado Miranda. Esta pasantía consistió en realizar una traducción del capítulo 145 “Niemann-Pick Disease Type C: A Lipid Trafficking Disorder” del inglés al español que sería utilizada en el Departamento de Pediatría de dicho hospital así como por los estudiantes de posgrado del hospital quienes necesitan conocimientos sobre esa área pues no existen muchas traducciones en cuanto a la enfermedad de Niemann-Pick. Por ende, la traducción serviría como base para futuros trabajos de posgrado.

Este informe cuenta con cinco (5) capítulos que se encuentran divididos de la siguiente manera. En el capítulo uno (1) se describe la pasantía, se ofrece una breve reseña de la institución donde se realizó, el organigrama de la institución, información sobre el Departamento de pediatría, sus funciones y de la misma manera se explica el desarrollo de la pasantía, el encargo, sus objetivos, destinatarios y recursos utilizados al momento de llevar a cabo el encargo. En el capítulo dos (2) se explican las bases teóricas utilizadas como la traducción y texto, los textos generales y especializados, los textos médicos, el estilo, la documentación así como los recursos electrónicos. En el capítulo tres (3) se realiza una presentación del texto origen, la tipología textual, el género, el registro, la clasificación del texto origen dentro de textos especializados y por último se introduce el texto meta. En el capítulo cuatro (4) se realiza un análisis de la traducción hecha en base a los recursos electrónicos utilizados con el fin de solucionar diferentes problemas encontrados. Para finalizar, en el capítulo cinco (5) se introducen las conclusiones del trabajo así como se ofrece una serie de recomendaciones a tener en cuenta para futuros trabajos de investigación que traten este tema.

# **CAPÍTULO I**

## **LA PASANTÍA**

### **1.1 La institución**

#### **1.1.1 Breve reseña histórica del Hospital Victorino Santaella**

Mejías, (2016) explica que el hospital “Victorino Santaella Ruiz” fue inaugurado durante el gobierno de Carlos Andrés Pérez, quien dando un impulso a las políticas de salud en marca a los planes globales del desarrollo social y económico del país se interesaba en abrir sus puertas a la comunidad tanto Mirandina como para los Valles del Tuy y otras regiones cercanas que esperaban con ansiedad su funcionamiento.

El 16 de noviembre de 1988 se dio inicio a la primera etapa del hospital, después de esto se estableció que su apertura sería formada de manera escalonada y progresiva. Bajo estos lineamientos se dio comienzo a una labor dirigida a la atención de servicios médicos ambulatorios.

En enero de 1992 se da curso a la segunda etapa con la organización y apertura de cuatro departamentos clínicos: pediatría, obstetricia, cirugía y medicina interna, los que contaban ya con área de hospitalización. Por último se abrió el área de hospitalización en emergencia y se formaron los servicios con el personal médico y administrativo del Hospital Policlínico de los Teques, iniciando sus labores como el Hospital General del Edo. Miranda.

Hoy en día el Hospital “Victorino Santaella Ruiz” cuenta con los servicios de hospitalización, RX, nutrición y dietética, pediatría, neonatología, traumatología, cirugía, medicina, odontología, banco de sangre, con capacidad de 480 camas y presta atención medica a los diferentes sectores adyacentes a la capital Mirandina, los Valles del Tuy, Aragua, Dto. Federal entre otros.

### **1.1.2 Objetivos de la institución**

El departamento de pediatría del Hospital Victorino Santaella tiene como objetivo principal el diagnóstico y la cura de enfermedad de aquellos niños que pertenecen a la comunidad de los Altos Mirandinos o que son atendidos dentro de la institución médica.

De la misma manera, un objetivo no menos importante es aquel de concientizar a la población sobre aquellas enfermedades que pueden afectar a niños y cuáles son los posibles tratamientos o medicamentos que pueden tomarse con el fin de evitarlas.

El departamento de pediatría siempre se encuentra en constante movimiento con el fin de obtener conocimientos sobre las enfermedades que pueden afectar a los niños para luego retransmitirlos a la población a través de charlas, conversatorios, publicaciones impresas, carteleras, etc. (Mejías, 2016)

### **1.1.3 Organigrama del Hospital Victorino Santaella**

La conformación técnica-administrativa del hospital la constituye la dirección, sub-dirección, área administrativa, área asistencial, médica y área de infraestructura física.

Fue concedido de operar con la modalidad de departamentización, los departamentos de atención médica son: obstetricia, ginecología, pediatría, medicina, cirugía, traumatología, emergencia y medicina crítica, servicios auxiliares y de diagnóstico.

Los departamentos generales son: enfermería, epidemiología, nutrición y dietética, odontología, promoción social, registros estadísticos, farmacia, laboratorio y banco de sangre. (Mejías, 2016)

#### **1.1.4 Estructura del Departamento de Pediatría**

El Departamento de Pediatría del hospital Victorino Santaella no presenta divisiones internas. El jefe de dicho departamento es el Dr. Humberto Mejías quien trabaja con un número de pasantes, residentes bajo sus órdenes. El mismo doctor Mejías explica que él es el jefe del área de posgrado del hospital y por ende, se encarga de trabajar con aquellos tesistas quienes optan por un título dentro del área. (Mejías, 2016)

#### **1.1.5 Funciones y objetivos más resaltantes del Departamento de Pediatría**

Según lo expresado por el Dr. Mejías, el departamento de Pediatría del Hospital Victorino Santaella tiene como función y/o objetivos, el diagnosticar y tratar a los pacientes de Los Teques así como zonas aledañas para poder curarlos. Además, en el mismo departamento, existe el objetivo de estudiar enfermedades relacionadas al área de pediatría para así tener un vasto conocimiento de temas que podrían afectar en un futuro. (Mejías, 2016)

### **1.2 Desarrollo de la pasantía**

#### **1.2.1 El encargo**

Al comenzar su trabajo, el traductor debe realizar una serie de pasos con el fin de determinar específicamente aquello que debe realizar. Para esto, lo primero es definir las características más resaltantes del encargo. Según Vermer (1978) el encargo, en cuanto a la actividad traductológica, es “un grupo de especificaciones con las que trabaja el traductor para producir el texto de llegada. El encargo puede provenir de un cliente o de una tercera

persona a manera de requerimientos o instrucciones explícitas. En este caso, el traductor como 'experto' debe contribuir hacia su desarrollo.”

Al conocer lo que es el encargo y sus características es importante que el traductor conozca cuáles son las especificaciones que el trabajo debe poseer. Estas especificaciones las ofrece el cliente, la persona que se encarga de entregar el encargo a realizar. Nord (1997) profundiza un poco más sobre la posición del cliente al momento de entregar un encargo:

El encargo especifica (a veces nada más que implícitamente) las cualidades que el producto final del proceso traductor debe tener para cumplir los fines comunicativos ideados por el iniciador: la lengua (o, como en el caso de lenguas como el portugués, el castellano, el inglés y otras, la variedad lingüística) en que debe estar escrito, el destinatario o los destinatarios a los que se dirigirá el texto, el medio por el que se transmitirá al destinatario (oral o escrito, y si escrito, por fax o por publicación en periódico, revista especializada, antología científica etcétera), el lugar y la fecha previstos para su publicación o recepción. (P.104).

Para el desarrollo de la pasantía se presentó el siguiente encargo: el Doctor Humberto Mejías, Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Victorino Santaella solicitó la traducción de inglés a español del TO (Texto Origen) “Niemann-Pick disease type C: A lipid trafficking disorder.” El uso que se le daría al texto meta sería netamente académico pues el doctor además de ser especialista en el área de pediatría dentro del hospital se encarga de la cátedra de estudios de posgrado. La necesidad de traducción de este libro se basa en que los estudiantes requieren material bibliográfico en español sobre esta enfermedad pues en la actualidad no existe ninguna bibliografía parecida. Además, es importante destacar que hace varios años se realizó un diagnóstico cercano a la enfermedad de Niemann-Pick aquí en Venezuela y la falta de conocimientos sobre la misma solo obstaculizó el proceso de reconocimiento.

### **1.2.1.1 Exigencias/Especificaciones**

Al entregar el TO, el tutor institucional explicó que se requería una traducción al español del texto manteniendo el mismo nivel terminológico que presenta el texto original. Es decir, se requiere un texto que mantuviese la misma función comunicativa y el mismo género textual.

El doctor además recordó que el texto sería usado por estudiantes de posgrado quienes ya tienen conocimientos sobre el área así que es necesario usar la terminología apropiada.

### **1.2.1.2 Destinatarios**

El texto se encuentra dirigido principalmente a estudiantes de posgrado quienes necesiten material bibliográfico sobre esta enfermedad para realizar futuras investigaciones. Sin embargo, el texto será almacenado dentro de una biblioteca a la que tendrán uso diferentes especialistas en el área (no solo estudiantes); así que el público al que va dirigido son médicos, especialistas y estudiantes de posgrado del área de pediatría.

## **1.2.2. Objetivos propuestos**

### **1.2.2.1 Objetivo general**

- 1) Traducir del inglés al español el texto “Niemann-Pick disease type C: A lipid trafficking disorder” de Patterson, Marc. C, Vanier, Marie T y colegas.

### **1.2.2.2 Objetivos específicos**

Al llevar a cabo este trabajo, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- 1) Resolver los principales problemas de traducción que aparezcan al llevar a cabo el encargo.
- 2) Realizar una traducción que transmita el sentido original de sus autores y siga las reglas de redacción propias del texto especializado (texto médico).

### **1.2.3 Actividades desarrolladas**

La pasantía duró desde marzo de 2016 hasta julio del mismo año, en esta fecha se realizaron diferentes actividades con el fin de cumplir con lo establecido en el cronograma. Se realizaron diferentes lecturas del TO con el fin de comprender el sentido del autor y, de no comprender la terminología, realizar una búsqueda de dichos términos; así mismo, se realizó una lectura de textos paralelos que hablasen de la misma área, específicamente de las enfermedades lisosomales y la enfermedad de Niemann-Pick; luego, mano a mano con el tutor institucional se comenzó la traducción del TO con el fin de comprender cual era la terminología específica necesaria para el TM (Texto Meta). A pesar de comenzar la traducción, siempre se chequearon textos paralelos con el fin de dilucidar cualquier proceso o término desconocido. Al realizar la traducción previa, se visitaron diferentes sitios webs que se encargan de almacenar información sobre medicina tanto en inglés como en español, esto con el fin de poder resolver problemas presentes de manera eficiente. De la misma manera como se realizaron entrevistas con el tutor institucional, también se realizaron con el tutor académico, quién explicó la manera idónea de solucionar problemas de redacción y fluidez en cuanto a textos de género especializado, específicamente, textos médicos. Al terminar

la traducción, se pautaron reuniones con el tutor institucional y tutor académico con el fin de revisar exhaustivamente la traducción para que así la misma cumpliera con las exigencias requeridas por el tutor institucional y se cumplieran parte de los objetivos propuestos para el trabajo.

#### **1.2.4. Recursos utilizados**

Durante la traducción del encargo se utilizaron diferentes recursos que permitieron realizar un trabajo eficiente y que cumpliera con los estándares requeridos: uso de computador, aplicaciones, diccionarios *online* tanto bilingües como monolingües, una gran serie de sitios webs especializados en el área de medicina (los cuales se nombrarán más adelante), textos paralelos y consultas con el tutor institucional.

## CAPÍTULO II

### BASES TEÓRICAS

#### 2.1 Texto y traducción

Al momento de llevar a cabo un trabajo de traducción lo primero que el traductor tiene a su mano es un texto. Según el DRAE, un texto es un “enunciado o conjunto coherente de enunciados orales o escritos.” Asimismo, según Chueca (2003) “el texto es, por tanto, una unidad de la lengua en uso dentro de un contexto de situación.” Chueca expande así el concepto de texto a no solo un enunciado sino a una unidad de lengua que forma parte de un contexto.

Es de gran importancia aquí nombrar el aporte de Bernárdez (1994) quien plantea la idea de texto como “aquel objeto lingüístico dotado de coherencia”. Según Bernárdez un texto no es solo un enunciado que forma parte de un contexto, sino que además de todas esas características, el texto también debe poseer coherencia.

El texto es una unidad de la lengua en uso dentro de un contexto de situación (independiente de su extensión) y presenta una disposición de elementos formales en función del propósito que se persigue través del mismo. Bernárdez (op. cit., p. 23)

En este caso, Bernárdez extiende el concepto de texto a una unidad de lengua que forma parte de un contexto pero de la misma manera presenta diferentes elementos formales cuyo objetivo es hacer cumplir el propósito original del texto en cuestión.

Al tratar el tema de los elementos formales que son parte de un texto, Bernárdez (op. cit.) también especifica cuáles son las propiedades originales de un texto con el fin de que la comunicación emisor-receptor sea efectiva:

- 1) La adecuación: los textos deben estar bien contruidos desde el punto de vista comunicativo.
- 2) La coherencia: la propiedad inherente a todo texto que nos hace que éste sea percibido como la unidad comunicativa y no como la sucesión inconexa de enunciados.
- 3) La cohesión: la manifestación lingüística de la coherencia. Un texto está cohesionado cuando hay mecanismos lingüísticos que revelan la relación coherente de sus partes.
- 4) Corrección (o gramática).
- 5) Estilística.
- 6) Presentación.

A través de estos conceptos se ha podido ejemplificar la ampliación que se hace desde un concepto básico de texto como un enunciado, hasta pasar a un enunciado dentro de un contexto determinado llegando así a un enunciado dentro de un contexto que debe tener una serie de propiedades con el fin de que el sentido pueda transmitirse del emisor al receptor.

Ahora bien, de la misma manera en que es importante conocer el concepto de texto pues esto es lo primero que el traductor recibe. Además, es importante conocer lo qué es la traducción. La traducción ha sido siempre vista como aquella profesión que representa un puente entre las culturas. El traductor es todo profesional que se encarga de llevar un mensaje de un idioma a otro con el fin de que diferentes culturas puedan conocerse. Y esto es cierto, pero, además de esto, ¿qué es la traducción?

Newmark (1988) define el proceso de traducción como “la transferencia del significado de un texto de una lengua a otra, teniendo en cuenta principalmente el significado funcional relevante” (p. 53). Según el concepto de Newmark, podemos ver la traducción como el simple trabajo de tomar un mensaje en un idioma y transferirlo a otro, manteniendo siempre su sentido.

Por su parte, Seleskovitch y Lederer (1984) afirman que la traducción es una actividad cuyo objetivo es “transmitir el sentido de los mensajes que contiene un texto.” Estas autoras además añaden que traducir es “un acto de comunicación y no de lingüística.”

También es importante señalar el concepto de Hatim y Mason (1990, citados en Hurtado Albir, 2001), para ellos la traducción es “un proceso comunicativo que tiene lugar en un contexto social” (p.38). Hatim y Mason ya no solo parten del concepto de traducción simple sino que le añaden el hecho de ser un proceso comunicativo que se realiza dentro de un contexto.

Desde otra perspectiva, Delisle y Bastin (2006) diferencian la traducción como una simple actividad y el proceso de traducción como una “serie de operaciones intelectuales”. Con esto, Delisle y Bastin nos reafirman que el proceso de traducción requiere de una serie de operaciones que el traductor debe llevar a cabo con el fin de poder realizar su trabajo de manera eficiente.

Estas diferentes apreciaciones son importantes para poder comprender qué es la traducción y qué es lo que el traductor debe conocer con el fin de poder llevar a cabo su trabajo. Además, nos acercan aún más al proceso de traducción. Para la realización de este TEG, nos basaremos en el concepto de Hatim y Mason (1990) quienes nos explican que la traducción es “un proceso comunicativo que tiene lugar dentro de un contexto social,” pues la traducción que se llevará a cabo es un proceso que pretende comunicar un mensaje, dentro de un contexto social, a saber el grupo de médicos y estudiantes del área de pediatría del hospital Victorino Santaella.

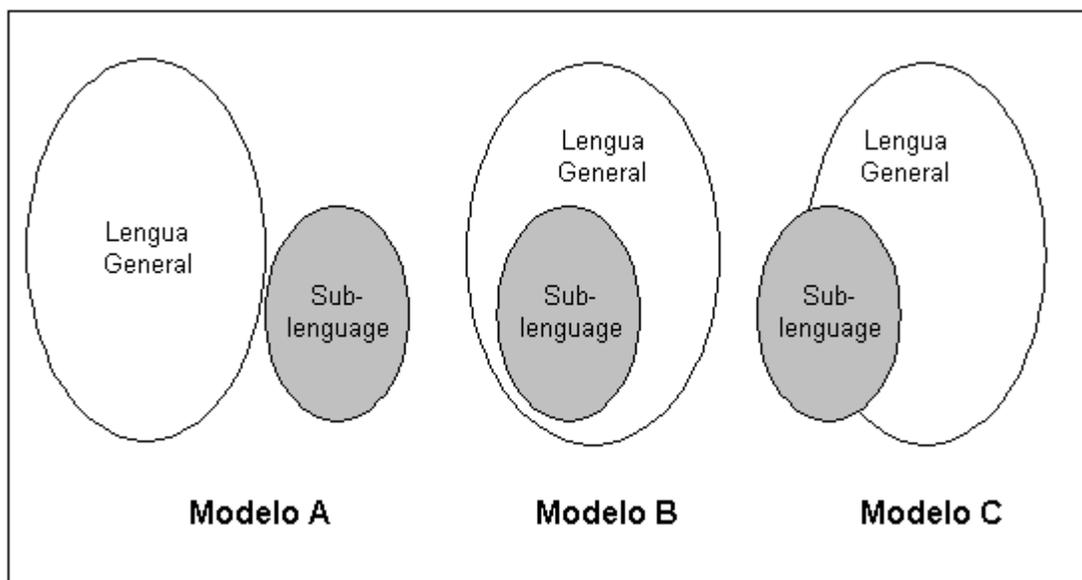
## **2.2 Textos generales y textos especializados**

Después de que el traductor recibe el texto, este debe reconocer si se enfrenta a un texto general o especializado. Este tipo de diferenciación demostrará cuán ardua debe ser su labor de documentación pues los textos especializados representan un desafío de traducción aún mayor.

Cabré (1993) señala que una lengua general es aquella que se constituye por una diversa línea de subcódigos que los hablantes utilizan “en función de sus modalidades dialectales” y que se seleccionan con el fin de

cubrir las necesidades de un texto. Por otra parte, define que las lenguas de especialidad se conforman por un “conjunto de subcódigos -parcialmente coincidentes con el subcódigo de la lengua común- caracterizados en virtud de unas peculiaridades ‘especiales’” (p. 21)

Con el fin de delimitar aún más la diferencia entre lengua general y lengua de especialidad, Ahmad et al. (1995) proponen el siguiente formato que une las diferentes posturas actuales que existen en cuanto a la posición de la lengua general y de especialidad.



Según la posición de estos autores, el modelo C es el que mejor define la relación entre ambas lenguas. Tal ejemplo es Deville (1989) quien afirma que la lengua general y especialidad no deben verse como entes separados o como que la lengua especializada no forma parte completamente de la lengua general sino que existe una "fusión de un subconjunto de la lengua de la lengua general con un grupo de elementos específicos propios".<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Original en inglés: "merging of a subset of the general language with a set of specific elements of its own".

Lehrberger (1986) explica que existen seis factores que ayudarían a definir las lenguas de especialidad:

- 1) temática específica;
- 2) restricciones léxicas, sintácticas y semánticas;
- 3) reglas gramaticales "anómalas";
- 4) alta frecuencia de aparición de determinadas construcciones;
- 5) estructura textual;
- 6) uso de símbolos específicos.

Estas lenguas de especialidad funcionan con el fin de que los especialistas de diferentes áreas puedan comunicarse con la terminología apropiada dentro del ámbito profesional. Por ejemplo, cuando un médico necesita hablar con otro médico utiliza una terminología específica que pertenece solo a esa área determinada del saber. Este tipo de lengua especializada dentro de un área también se conoce como tecnolecto, discurso de especialidad o incluso Lenguas para Fines Específicos.

Ya con anterioridad se mostró el concepto con el que Cabré (1993) define estas lenguas de especialidad, así mismo, es importante nombrar las características que según ella son importantes al definir estas lenguas:

- 1) Las temáticas especializadas, pues son esos temas los que definen las lenguas y como se desenvuelven.
- 2) Las situaciones comunicativas, que la mayoría del tiempo son formales (entre especialistas).
- 3) Las características lingüísticas, textuales, pragmáticas. Esta última hace que las lenguas de especialidad puedan ser definidas como un subconjunto de la lengua general.
- 4) Los usuarios, quienes son aquellos que poseen conocimientos sobre el área. Cuando se habla de usuario, se debe distinguir entre emisor del mensaje y receptor del mismo, sin embargo ambos deben poseer conocimientos sobre dicha área. Cabré (op. cit).

Con relación a la definición de Cabré (1993) de lenguas de especialidad es importante destacar que no es la única autora que ha definido esta área. Por ejemplo, Bungarten (1980) explica que este lenguaje propio surgió por la

necesidad de los especialistas de expresar y comprender el sentido original de un mensaje. Para Bungarten, "[...] la lengua de la ciencia o el lenguaje de una disciplina científica forma solamente una especie de los lenguajes especializados (Fachsprachen) [...]" (pp. 113-144)

Asimismo, Jumpselt citado en Maillot (1997) explica que "el lenguaje de la ciencia es una mezcla de la lengua común y de elementos del lenguaje técnico" (p. 150), es decir, el lenguaje científico o especializado es aquel que se caracteriza por poseer tanto lenguaje común, el usado normalmente por la población, así como poseer lenguaje técnico, aquel usado por profesionales de un área específica. Por su parte, Delisle et al. (1999) definen el lenguaje especializado como un subsistema de la lengua constituido por la terminología y los recursos propios de un campo especializado.

Martin (1997) señala que este tipo de lenguaje no es uno solo. De él existe una clasificación y es el lenguaje científico-técnico y el argot o jerga. Estos lenguajes se caracterizan por su léxico, número de usuarios y situación comunicativa en los que se desenvuelven. Los textos que usan lenguaje científico-técnico son aquellos que pertenecen a las disciplinas científicas y el argot/jerga trata los textos escritos dentro de lenguajes familiares, por ejemplo, estudiantes.

Estas lenguas de especialidad, a su vez, se subdividen en diferentes niveles dependiendo de su abstracción. Hoffmann (1987) realizó una clasificación de dichas lenguas dividiéndolas según las características que poseen.

Cuadro 1: Cuadro de Hoffmann (op. cit.) para la caracterización de los textos especializados.

	<i>Nivel de abstracción</i>	<i>Forma lingüística</i>	<i>Ámbito</i>	<i>Participantes en la comunicación</i>
A	Más elevado	símbolos artificiales para elementos y relaciones	Ciencias fundamentales teóricas	científico <=> científico

B	Muy elevado	símbolos artificiales para elementos; lenguaje general para las relaciones (sintaxis)	Ciencias experimentales	científico (técnico) <=> científico (técnico)
C	Elevado	lenguaje natural con terminología especializada y sintaxis muy controlada	Ciencias aplicadas y técnicas.	científico (técnico! directores científico-técnicos de la producción material
D	Bajo	lenguaje natural con terminología especializada y sintaxis relativamente libre	Producción material	directores científico-técnicos de la producción material <=> maestros <=> trabajadores especializados
E	Muy bajo	lenguaje natural con algunos términos especializados y sintaxis libre	Consumo	representantes del comercio <=> consumidores <=> consumidores

Fuente: Cabré (2002).

Después de realizar una lectura de los diferentes conceptos que surgen en cuanto a las lenguas de especialidad, y con el fin de caracterizar el texto usado dentro de la pasantía, es importante retomar el concepto de Desliste et al. (1999) pues el lenguaje de especialidad es aquel que forma parte de la lengua general y se encuentra constituido por una terminología específica y recursos propios de un área especializada del saber. Asimismo, Cabré (1993) define lo que son las lenguas de especialidad, subconjuntos de una lengua general que se caracterizan por tener aspectos específicos que sirven con el fin de cubrir necesidades especiales dentro del proceso de comunicación.

Dentro del cuadro clasificatorio de Hoffman sobre los textos de especialidad, el texto usado dentro de la pasantía se clasificaría como C, pues presenta un lenguaje natural pero aún así posee una terminología sumamente especializada.

### **2.3 La traducción de textos médicos**

La traducción de textos médicos representa un área de la traducción con gran relevancia actual pues la mayoría de los avances que se hacen en el área médica son en inglés y el público que necesita esos conocimientos, tanto en español como de otros idiomas, es muy grande. Van Hoof (2001) explica que la traducción médica así como la religiosa, es una de las ramas con más trascendencia dentro de la traducción.

Cuando se habla de los avances del área médica a través de los años es de gran importancia señalar el aporte de Sournia (1974) pues en uno de sus trabajos describe que “los médicos repiten una y otra vez que su ciencia ha evolucionado más en los últimos 30 años que en los últimos 30 siglos.”<sup>2</sup>

Después de todos estos avances, la situación cambió. El desarrollo de áreas como por ejemplo la medicina genética y nuevos tratamientos terapéuticos lograron que la población que se beneficiaría aumentara de manera vertiginosa.

Y es a partir de este aumento de la población que se beneficiaría de estos avances que surgió, además, un aumento de la necesidad de la traducción. Esto a su vez se debe a que prácticamente la mayoría de esos avances provienen de una lengua meta (inglés) y necesitan ser llevados a otros idiomas, como es el caso del español.

### **2.4 Estilo**

En cuanto a la traducción de un texto, es importante destacar el estilo con el que el traductor reescribe ese nuevo mensaje, el texto meta. Para

---

<sup>2</sup> Original en francés: Les médecins répètent souvent que leur science a plus évolué pendant les trente dernières années que pendant les trente siècles précédents.

ello, diferentes autores han conceptualizado el estilo de traducción. Por ejemplo, Darbelnet y Vinay a finales de los años 50 publicaron un libro titulado *Stylistique comparée du français et de l'anglais. Méthode de traduction*.

Los autores plasmaron la idea de traducción directa (literal) y traducción indirecta (oblicua). Con estos conceptos trataron de explicar que en algunos casos es posible transmitir un mensaje de una lengua origen mediante algunas categorías (traducción directa), pero en otras ocasiones sería imposible el hecho de transponer ciertos “efectos estilísticos” en la lengua meta.

Según ellos, existen siete procedimientos de traducción con el fin de poder distinguir y transmitir estos efectos:

- 1) transliteración.
- 2) préstamo-transferencia.
- 3) traducción literal.
- 4) transposición.
- 5) modulación.
- 6) equivalencia.
- 7) adaptación.

Nida (1964), centrándose en el discurso y la respuesta del lector en cuanto al estilo, explica:

Los estándares de aceptabilidad estilística para diversos tipos de discurso difieren radicalmente de un idioma a otro. Lo que es totalmente apropiado en español, por ejemplo, puede resultar prosa inaceptablemente preciosista en inglés, y la prosa inglesa que admiramos por su solemnidad y eficacia parece a menudo insípida y anodina en español. Muchos literatos españoles celebran la florida elegancia de su idioma, mientras que la mayoría de los ingleses prefieren el realismo audaz, la precisión y el movimiento (p. 68).

Sin embargo Hatim y Mason (1995) critican la posición de Nida, pues, el hecho de separar el estilo del significado solo logrará “negar el acceso del lector al mundo del texto de la lengua de origen.” Ellos creen que el hecho de separar ambos conceptos en el resultado de la lengua meta solo hará que exista un cambio en el sentido original del mensaje que se quería transmitir.

Con el fin de poder aclarar su posición en cuanto al tema de la traducción y estilo de los textos, Nord (1989) explica que:

El estilo de un texto se refiere a la manera en que la información se presenta al recipiente. El término no se utiliza aquí en un sentido evaluativo [...]. Ni es entendido como medio para definir una “desviación” de la convención o la norma literaria o estilística, ya que esto significaría que puede haber textos “desprovistos de estilo” [...]. Este concepto de estilo es puramente descriptivo. Se refiere a las características formales del texto, independientemente de si estas responden a normas y convenciones o están determinadas por la intención del emisor. En ambos casos, el estilo de un texto dice algo sobre el emisor y su actitud y envía ciertas pre-señales al recipiente respecto a cómo (por ejemplo, en qué función) debería ser recibido el texto (p. 52).

De esta manera, Nord aclara que el estilo del texto es la manera en que la información se presenta. El estilo, así mismo, define las características del emisor del texto y la manera en que ese mismo texto debería ser recibido por sus receptores.

Hatim y Mason (1990) explican como debería ser la forma de un texto:

La forma de un texto de origen puede ser característica de las convenciones de la lengua de origen, pero sus variaciones respecto a las normas de la lengua de destino pueden ser tantas que verter dicha forma oscurecería inevitablemente el mensaje o el sentido del texto. Así que, ¿cómo, cuándo y en qué medida está justificado que el traductor se aleje del estilo? (p. 39).

Con el fin de aclarar el tan debatido tema del estilo, Hatim y Mason además definen lo que debería ser el estilo de un texto como “el resultado de las elecciones motivadas del autor”. Teniendo esto en cuenta, los efectos estilísticos serían, pues, “atribuibles a las intenciones del productor del texto” y el traductor debería intentar recuperarlos.

## **2.5 La documentación**

El proceso de documentación es de suma importancia para el traductor pues le permite tener un amplio conocimiento del área que debe traducir logrando así resolver cualquier problema ya sea sobre la cultura del texto o sobre términos particulares.

Según Hurtado (2001) esta capacidad de documentación “ocupa un lugar central en el conjunto de las competencias, ya que permite al traductor adquirir conocimientos sobre el campo temático, sobre la terminología y sobre las normas de funcionamiento textual del género en cuestión” (p. 71). De esta manera, Hurtado nos informa sobre la carga positiva que tiene el proceso de documentación sobre el traductor y en qué manera facilita el proceso de traducción.

Teniendo esto en cuenta, se puede evidenciar que la documentación es de gran ayuda para el traductor con el fin de resolver cualquier duda de comprensión sobre el texto origen o de expresión en el texto meta. En este sentido, Nord (1989) nos explica que el traductor

[...] necesita una serie de conocimientos (profesionales, temáticos, lingüísticos y culturales de las dos culturas entre las que va a mediar y también traductológicos en el sentido más amplio de la palabra). Si le faltan esos conocimientos, tiene que emplear los métodos investigativos adecuados para conseguirlos o completar los pocos que tenga. (p.106).

Por ello, es importante que el traductor al recibir el texto para traducir realice una lectura primaria con el fin de definir cuales son los conocimientos que ya posee y así establecer qué debe fortalecer con el fin de poder llevar a cabo su trabajo.

Cuando se trata de problemas de conocimiento de traducción, Hurtado Albir (2001) informa que los problemas que se le pueden presentar a un traductor a la hora de realizar su trabajo son las siguientes:

Cuestiones de tipo cultural, temático y enciclopédico, problemas referentes a la dificultad de la documentación o el uso de herramientas informáticas y problemas pragmáticos relacionados con las intenciones de los autores, las características de los destinatarios y el contexto dentro del que se realiza la traducción.

Con el fin de superar esos problemas que impiden que se lleve a cabo el proceso de traducción, el uso de los llamados “textos paralelos” es de suma importancia para conocer el estilo y terminología apropiada sobre el área a traducir en la lengua meta. Para ello, Nord (1997) describe los textos auxiliares como “textos de los que se pueden sacar las informaciones necesarias para producir buenas traducciones que sirvan para cumplir las funciones comunicativas deseadas” y los textos paralelos como “dos (o más) textos auténticos originados en culturas distintas, pero en situaciones comunicativas que muestran el mayor número posible de variables constantes”

Sin embargo, el uso de textos paralelos no es la única solución posible ante un problema de traducción. Es por ello que muchos autores han especificado sobre la etapa de traducción. Cid y Perpinyà (2013) explican que el traductor debe guiarse por una serie de etapas de documentación que les permitirán realizar su trabajo sin problemas, dichas etapas de traducción son las siguientes:

1) Informativa: relacionada con el conocimiento de las clases de fuentes generales y especializadas.

2) Procedimental: tiene que ver con el dominio de sistemas, métodos y estrategias de búsqueda para encontrar la información de manera eficiente.

3) Plano Tecnológico: deben comprender y manejar las tecnologías de la información y comunicación.

4) Evaluación: capacidad crítica de selección de los recursos fiables y aptos para satisfacer la necesidad informativa.

Por ello, se puede definir que no existe un solo problema al momento de traducir un texto, el traductor debe tener en cuenta que existen muchos problemas a resolver. El proceso de documentación permite al traductor conocer el área a traducir y así tener una base para futuros trabajos.

Kelly (2007) establece una clasificación en la que, dentro de esta macro competencia, se encuentran las competencias comunicativa y textual, cultural, temática, instrumental, psicofisiológica, interpersonal y estratégica.

En el presente trabajo, siendo de índole especializado en el área de textos médicos, hay dos competencias que son de suma importancia. Estas competencias son la temática y la competencia instrumental.

Antes de definir la relación de estas competencias con el TEG, debemos conocer un poco el significado de las mismas.

La competencia temática, también llamada enciclopédica, es una de las principales competencias que el traductor debe adquirir pues se basa en los conocimientos sobre un tema que influirá en el proceso traductológico. Según Hurtado Albir (2001) está formada por los siguientes elementos: conocimientos sobre la traducción; conocimientos biculturales; conocimientos enciclopédicos (del mundo en general); y conocimientos temáticos (de ámbitos específicos). Sobre esto, Kelly (2005) especifica que: "El problema que enfrentan la mayoría de los cursos de pregrado es que es prácticamente imposible ofrecer formación en un campo especializado y en

traducción al mismo tiempo y dentro de los confines de un título de licenciado”<sup>3</sup> (p. 42).

Tomando en consideración esta competencia, es posible darse cuenta de que el traductor debe poseer amplios conocimientos sobre el tema a tratar; por ello la competencia temática es una de las principales por expandir. Sin embargo, el conocimiento de esta competencia no debe ser superficial. Mayoral Asensio (1997-1998), afirma que:

El nivel de comprensión suficiente para la traducción especializada [...] se acerca más al concepto de comprensión pasiva (comprensión del hecho por sí mismo, sin integrarlo en el conocimiento general del mismo que posee el traductor) que al concepto de comprensión activa (comprensión que permite la integración del hecho en el conocimiento general del mismo que posee el traductor y el uso de ese conocimiento como parte integral de su conocimiento del mundo) (p. 142-143).

En cuanto a la segunda competencia que el traductor especializado debe poseer encontramos la competencia instrumental. Esta competencia se basa en la adquisición de conocimientos a través de los medios que el traductor tiene a su disposición, estos medios pueden ser: diccionarios bilingües o monolingües, manuales, bancos terminológicos y recursos electrónicos. Cabe destacar que el desarrollo de este TEG se basará en el uso de recursos electrónicos para la traducción de textos médicos.

Según Hurtado Albir (2001) esta competencia se forma por los siguientes aspectos: conocimiento y uso de las fuentes de documentación de todo tipo; conocimiento y uso de las nuevas tecnologías; conocimiento del mercado laboral y del comportamiento del traductor profesional.

---

<sup>3</sup> Original en inglés: “The problem faced by most undergraduate training courses is that it is practically impossible to offer training in a specialized field and in translation at the same time and within the time confines of a standard degree”

Es importante que el traductor domine esta competencia, pues, con el auge de nuevas tecnologías, debe conocer cuales son las fuentes que puede visitar y cuales no, con el fin de ampliar sus conocimientos sobre diferentes áreas. Monzó Nebot (2008) explica que

[...] El traductor comercia con un conocimiento altamente especializado y para que, en la mediación, ese bien tan preciado no pierda valor deberá asegurarse la precisión tanto en la comprensión de lo que recibe como en la comprensión y expresión de lo que produce. En este proceso, será indispensable la (in)formación. Lo que el traductor no conozca deberá encontrarlo, y lo que conozca le permitirá ahorrarse un tiempo precioso que podrá dedicar a elaborar y desarrollar sus conocimientos previos sobre el caso concreto con el que trabaja y sobre otros vacíos de (in)formación (p. 757).

Es necesario recordar que la documentación es un proceso que ayuda a resolver problemas de diferentes temas. El uso de una documentación correcta permitirá que se realice una traducción de calidad que transmitirá el mensaje original de un autor sin ninguna interferencia. No es coincidencia que López Ciruelos (2004) exponga que “la calidad de una traducción es el grado de similitud entre los significados del texto terminal y el original, y el grado de ajuste entre el texto terminal y las normas lingüísticas del idioma de destino” (p. 10)

Dentro del proceso de documentación, debemos incluir también el uso de diccionarios en físico, aquellos que siempre han prevalecido como principal fuente de información durante mucho tiempo.

Según Mediavilla, P. (2015) “Los diccionarios son una obra de referencia muy importante terminológicamente hablando y suele ser la primera a la que acude el traductor. Constituyen un catálogo o colección de unidades léxicas definidas o explicadas de algún modo, que se disponen en un orden determinado, generalmente alfabético. Existen numerosas tipologías de diccionarios: según el número de lenguas, el material

registrado, la ordenación de las entradas, la extensión y formato del inventario, el soporte...” (p. 14)

Entre los diferentes tipos de diccionarios que existen, debemos nombrar dos que son los principales. En este caso, tenemos los diccionarios monolingües y bilingües. Los diccionarios monolingües son aquellos que poseen información en un solo idioma, generalmente usados para buscar definiciones dentro del proceso de traducción.

Por otro lado, los diccionarios bilingües son aquellos que poseen información en dos idiomas y cuyo uso específicos es buscar una palabra que aparece en el TO y conseguir su equivalente en un TM.

Actualmente, con el fin de documentarse antes y durante el proceso de traducción, el traductor ya no solo hace uso de diccionarios monolingües o bilingües puesto que el uso de los recursos electrónicos se han convertido en una herramienta eficaz y fácil de usar que permite que la traducción sea mucho más rápida y fácil con mayor calidad.

## **2.7 Recursos electrónicos para la traducción**

Con el auge de nuevas tecnologías, el proceso de traducción ha cambiado completamente. El uso de recursos electrónicos con el fin de traducir ha hecho este proceso aún más fácil.

Los recursos electrónicos no son solo documentos sino son todos aquellos elementos que pueden ser consultados a través de computadoras, laptops, tabletas, teléfonos inteligentes, aplicaciones, páginas web y plataformas.

Según Guerrini (1999) los recursos electrónicos aparecieron por el crecimiento de la tecnología y el apego de la población a la misma, por lo tanto, es imposible definir el ámbito en que se aplican las normas y cuanto duran debido a ese desarrollo continuo.

Estos recursos electrónicos presentan diferentes tipos de información, entre las que se pueden clasificar:

- 1) Datos: información que se almacena en forma de números, letras, imágenes, gráficos, etc.
- 2) Programas: Entre ellos se comprenden los códigos informáticos que se utilizan para cumplir ciertas funciones.
- 3) Datos y programas: Es la combinación de ambos con el fin de cubrir ciertas necesidades especiales.

A través de las actualizaciones de la tecnología, estos recursos electrónicos seguirán aumentando en número y tipos permitiéndose así que los traductores hagan su trabajo con aún más facilidad que antes. Sin embargo, es necesario tener una concepción clara de ellos y no confundirlos como solo un documento que se encuentra en la web.

Como se explicó con anterioridad, los recursos electrónicos son todos aquellos elementos que se encuentran disponibles a través de medios electrónicos (laptops, computadores, teléfonos inteligentes) en forma de portales web, aplicaciones, plataformas, etc.

### **2.7.1 Uso de recursos electrónicos para la traducción médica**

A través de la realización de este TEG se pretende demostrar que en la traducción de textos médicos existe un incremento en el número de recursos electrónicos que se visitan con el fin de realizar una documentación apropiada y conseguir mejores soluciones. A continuación se mostrará una serie de sitios que fueron visitados con el fin de solucionar diferentes problemas que aparecieron durante el proceso de traducción.

1. <http://healthfinder.gov/>

Este es un portal web que ofrece información terminológica sobre diferentes enfermedades así como posibles tratamientos para las mismas. Aunque la información que solo aparece en el mismo es en inglés, como base para conocer estructuras y terminología del texto meta, es excelente.

2. <http://www.sciencedirect.com/>

Este sitio web permite obtener acceso a un gran número de publicaciones, artículos, capítulos de libros sobre medicina en inglés. Permite acceder a las informaciones publicadas de manera gratuita.

3. <http://www.healthcarefreeware.com/>

Este sitio, además de ofrecer información terminológica sobre diferentes enfermedades, permite al usuario localizar diferentes términos y mostrar sus significados así como área específica en el que se usa.

4. <http://www.lexicool.com/>

Este portal web posee enlaces a diccionarios especializados bilingües y multilingües en el área de medicina. Como por ejemplo, el Diccionario terminológico de oftalmología elaborado por docentes del Hospital Clínico de Barcelona y el Hospital Xeral de Galicia. Al entrar en el portal, te permite escoger la combinación de idiomas a utilizar en el diccionario. Lexicool ofrece una base de 8.000 diccionarios y más de 70 idiomas.

5. <http://www.fisterra.com/>

Fisterra es un sitio web Español dirigido por profesionales en el área de la medicina. Ofrece una gran grama de información en cuanto a guías clínicas, imágenes, bases de datos sobre medicamentos en diversas lenguas (tanto como monolingües como bilingües y multilingües). Aunque es un sitio web pago, ofrece una prueba gratuita por 7 días, la cual permite conseguir información detallada sobre diferentes temas.

6. <http://amedeo.com/>

Amedeo es un portal sobre literatura médica. Basta con inscribirse en la página web y definir cuál es el tema de preferencia y ellos se encargan de enviar a través correo electrónico artículos relacionados al tema escogido.

Ofrece terminología especializada en inglés sobre diferentes temas, claramente médicos.

7. <http://www.medicinenet.com/script/main/hp.asp>

MedicineNet es un portal web que sirve como base de datos sobre terminología especializada médica. A través de MedicineNet se puede seleccionar un término y conseguir su significado así como definir su origen.

8. <http://www.cosnautas.com/librorojo.html>

El Libro Rojo de Fernando Navarro es una importante referencia en cuanto a traducciones del área médica de inglés a español. Por primera vez se encuentra de forma online y solo basta con registrarse en el sitio para poder acceder a las informaciones.

9. <http://www.dorlands.com/wsearch.jsp>

Dorland es un diccionario médico en inglés avalado por más de 110 años de experiencia en el área de terminología específica en el área de medicina. En el sitio web puedes buscar entre términos y sus definiciones dependiendo del área específica.

10. <http://alfama.sim.ucm.es/isishtm/enfispo/>

Enfispo es una plataforma que recoge artículos, publicaciones que pertenecen a la Biblioteca de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología de la Universidad Complutense de Madrid. El sitio web contiene un gran número de artículos de diferentes temas médicos.

11. <http://stedmansonline.com/public/LearnMore.aspx?resourceID=Medical>

Stedman es un diccionario que existe de manera online y en físico. Recoge más de 107.000 términos médicos junto a su significado. Dicho sitio

posee un acceso con prueba gratis con el fin de evidenciar las herramientas que posee.

12. [http://www.buromedicos.com/glosarios\\_medicos.htm](http://www.buromedicos.com/glosarios_medicos.htm)

Buró médico es una plataforma que comprende glosarios y diccionarios del área médica específicamente para traductores. En dicha plataforma puede obtener acceso a diferentes glosarios y diccionarios de diferentes áreas específicas médicas tanto en español como en inglés.

13. <http://www.tremedica.org/glosarios/siglas/>

Tremedica es un sitio web ideal para traducciones del área médica pues recoge siglas, abreviaturas, acrónimos y símbolos utilizados en los textos médicos. Este sitio forma parte de Cosnautas, de Fernando Navarro, experimentado traductor médico español. Con solo registrarse de manera gratuita podrá tener acceso a él.

14. <http://accessmedicine.mhmedical.com/index.aspx>

Access Medicine es un sitio web que recoge noticias, artículos, publicaciones, archivos multimedia sobre textos médicos en inglés.

## CAPÍTULO III

### PRESENTACIÓN DE LA TRADUCCIÓN REALIZADA

#### 3.1 Descripción del texto origen

La pasantía se llevó a cabo dentro del Hospital Victorino Santaella, específicamente para el área de posgrado de dicho hospital bajo el Doctor Humberto Mejías. Se trataba de una traducción de inglés a español del capítulo 145: Niemann-Pick Disease Type C: A Lipid Trafficking Disorder. En dicho capítulo, se hacía una breve introducción a la enfermedad de Niemann-Pick así como su historia y desarrollo, para después informar sobre las enfermedades lisosomales, causas, consecuencias. Durante el desarrollo se explica la investigación actual que se lleva a cabo por diferentes científicos con el fin de dar una clara identificación del gen NPC-1. Para terminar dicho capítulo, sus autores dan una breve explicación sobre el diagnóstico tanto bioquímico como molecular de la enfermedad además de una explicación sobre el tratamiento que se ha realizado y los resultados que han obtenido.

##### 3.1.1 Registro

Al hablar del TO es importante describirlo usando los tres aspectos básico de todo texto en lo que es el registro (campo, tenor y modo).

Con el fin de informar sobre las diferentes partes del texto, una de las características primordiales en nombrar es el registro. Según Catford (1965) en cuanto a registro “hablamos de una variedad correlacionada con el rol social del actor en una ocasión dada”<sup>4</sup> (p. 55).

---

<sup>4</sup> Original en inglés “we mean a variety correlated with the performer’s social role on a given occasion”

En cuanto a registro, se debe explicar que se divide en tres partes diferentes:

1. Campo,
2. Modo y
3. Tenor.

Una manera fácil de diferenciar estas características según Hatim y Mason (1990) son las siguientes: el campo es lo que sucede dentro del texto, el modo es el medio que se utiliza para llevar a cabo el texto y el tenor es la relación que existe entre el emisor del texto y el receptor del mismo.

Otra definición importante que se ha realizado sobre el registro es la de Trosborg (1997) en la que define el registro como “un grupo abierto-cerrado de variedades (estilos) de idiomas típicos de campos de ocupación”<sup>5</sup>

Según estos conceptos, se puede definir que el texto con el que se trabajó encaja dentro de las siguientes características. El campo del texto es el médico pues se trata de una enfermedad y sus diferentes características. El modo utilizado es textual pues es una publicación escrita realizada por especialistas con el fin de dar explicaciones sobre diferentes temas médicos y enfermedades, abriendo paso a que las personas obtengan conocimientos técnicos. Asimismo, su tenor es formal puesto que el lenguaje usado es formal entre profesionales del área médica y los datos ofrecidos son veraces y provienen de fuentes confiables.

### **3.1.2 Tipología textual**

---

<sup>5</sup> Original en inglés: “an open-ended set of varieties (or styles) of language typical of occupational fields”

En cuanto a las tipologías textuales, Hatim y Mason (1997) especifican que “un texto concreto solo puede servir a un propósito retórico al mismo tiempo” (p. 92). Desde su punto de vista desarrollan con profundidad el concepto planteado por Werlich (1979) quien clasificó los textos en cinco grandes grupos como lo son:

1. Textos descriptivos,
2. Textos narrativos,
3. Textos expositivos,
4. Textos instructivos y
5. Textos argumentativos.

Con esta información, Hatim y Mason dividen las tipologías textuales en argumentativas, expositivas (que junta los tres primeros grupos de Werlich) y exhortativas o instructivas.

Dentro de la categoría de textos expositivos, Hatim y Mason (1997) los subdividen en textos expositivos con solo conceptos, expositivos con descripción de objetos o situaciones y textos expositivos con narración de acciones y situaciones.

Al nombrar estas categorías presentadas por Hatim y Mason, se puede explicar que el texto que se presentará en el TEG pertenece al grupo expositivo con descripción de situación puesto que el texto usado presenta o expone un tema, en este caso la enfermedad de Niemann-Pick y sus diferentes características y además describe diferentes situaciones, en este caso, por ejemplo, los diferentes diagnósticos de la enfermedad, mapeo del gen NPC-1, tratamientos, cuadro sintomático, etc.

Sobre las funciones del lenguaje, es necesario nombrar a Jakobson quien basándose en la apreciación de Bühler sobre funciones del lenguaje le agregó más funciones, pues según él, el trabajo estaba incompleto. Según

Jakobson (1963) las funciones del lenguaje se dividen de la siguiente manera:

1. Función informativa: Es aquella función primordial que establece una relación entre el referente y el mensaje que se quiere ofrecer.

2. Función emotiva: Esta función se centra en el emisor y se manifiesta a través del uso del lenguaje afectivo o connotativo.

3. Función apelativa o conativa: Esta función se centra en el receptor. Con el uso de la función apelativa se busca crear una respuesta o acción del emisor.

4. Función metalingüística: Esta función se centra en la lengua. Se utiliza para aclarar un mensaje o definir la lengua.

5. Función poética: Esta función se centra en el mensaje. Con el fin de que el mensaje cumpla propósitos estéticos, se usan recursos estilísticos.

6. Función fática: Esta función se orienta en el canal de comunicación entre el emisor y receptor. El fin de esta función es concretar el intercambio de información entre ambas partes del sistema comunicativo.

Conociendo la clasificación de Jakobson, se puede evidenciar que el texto médico con el que se trabaja cumple una función apelativa pues el texto intenta emitir un mensaje y hacer que el receptor obtenga conocimientos en cuanto a esta enfermedad que afecta a un público infantil en su mayoría, pero de la misma manera logra afectar a población joven y adulta. Cabe destacar que el texto va dirigido a un público con conocimientos sobre dicha área, puesto que son médicos que realizan o realizarán posgrado en el área pediátrica.

### **3.2 Texto Meta (TM)**

## Capítulo 145: Enfermedad Niemann-Pick Tipo C: Un desorden en el tráfico de lípidos



### PARTE 16: DESÓRDENES LISOSÓMALES

#### Capítulo 145: Enfermedad Niemann-Pick Tipo C: Trastorno en el tráfico de lípidos.

Marc C. Patterson, Marie T. Vanier, Kinuko Suzuki, Jill A. Morris, Eugene Carstea, Edward B. Neufeld, Joan E. Blanchette-Mackie, Peter G. Pentchev

#### Resumen

1. La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NP-C) es una lipidosis autosómica recesiva con síntomas proteínicos clínicos, distinguida bioquímicamente por un error único en el tráfico celular de colesterol exógeno que se asocia con la acumulación lisosómica de colesterol no esterificado. La mayoría de pacientes con este fenotipo se asocian genéticamente al cromosoma 18, el foco de la enfermedad Niemann-Pick tipo 1 gen (NPC1). NPC1 es un gen recién determinado cuyo producto, predicho, de proteína contiene entre 13 y 16 dominios transmembrana y un dominio de esterol de detección con homologías a Patched, HMG-CoA reductasa y proteína de unión a elemento regulador del esterol [SREBP] proteína activadora a través del clivaje (SCAP). Una región designada al dominio NPC, conservada en levadura, nematodos, y el ratón, contiene una cremallera de leucina. NP-C es distinta en los niveles clínicos, bioquímicos y moleculares de la lipidosis de esfingomielinina primaria (tipos de enfermedad de Niemann-Pick de un tipo de enfermedad [NP-A] y de Niemann-Pick B [NP-B], respectivamente), con el que se tradicionalmente se ha agrupado. La Niemann-Pick tipo D (NP-D) es

alélica con NP-C y debe considerarse como un fenotipo variante asociado con un aislado genético, en lugar de una entidad distinta. Un pequeño grupo de pacientes pertenecen a un segundo grupo de complementación genética que no está asociado al cromosoma 18. Se cree que estos individuos tienen mutaciones en un gen designado provisionalmente gen de Niemann-Pick tipo 2 (NPC2).

2. Las manifestaciones clínicas de NP-C son heterogéneas. La mayoría de los pacientes con NP-C tienen una enfermedad neurológica progresiva, aunque el daño hepático es prominente en ciertos casos y puede ser letal en algunos. El fenotipo “clásico” se caracteriza por hepatoesplenomegalia variable, oftalmoplejía supranuclear vertical, ataxia progresiva, distonía, y demencia. Los niños desarrollan esta enfermedad en la infancia y mueren en la segunda o tercera década. Otros fenotipos incluyen presentaciones con ascitis fetal, enfermedad mortal del hígado en etapa neonatal, aparición temprana infantil con hipotonía y retraso en el desarrollo motor y variantes de adultos en los que predominan la enfermedad psiquiátrica y la demencia.
3. La NP-C es panétnica. Los aislamientos genéticos han sido descritos en Nueva Escocia (anteriormente la enfermedad de Niemann-Pick tipo D) y el sur de Colorado. Los estudios de complementación han arrojado la existencia de dos grupos distintos. Alrededor del 95 por ciento de los pacientes se relacionan al cromosoma 18q11, y por lo tanto a NPC1; el resto se cree que tienen mutaciones en un segundo gen, NPC2 designado provisionalmente.
4. La NP-C tiene una prevalencia estimada de aproximadamente 1: 150.000, lo que es un fenotipo más común que la NP-A y NP-B combinadas. Es probable que la verdadera prevalencia de la enfermedad se haya subestimado debido a la terminología confusa, la falta de una prueba diagnóstica definitiva antes del descubrimiento de las anomalías de tratamiento de colesterol celular, y el no reconocimiento de los fenotipos clínicos.
5. Las células espumosas o histiocitos azul marino se encuentran en muchos

tejidos. Estas células no son específicas de la NP-C y pueden estar ausentes, en particular en los casos en que no hay visceromegalia. Se pueden identificar características inclusivas (cuerpos citoplasmáticos polimorfos) en la piel y biopsias conjuntivales. El almacenamiento neuronal con globo citoplasmático y una variedad de inclusiones está presente en todo el sistema nervioso. También se observan los ovillos neurofibrilares, meganeuritos y esferoides axonales.

6. En la mayoría de los casos de la NP-C, el defecto molecular primario reside en NPC1. El colesterol no esterificado, esfingomiélin, fosfolípidos, y glicolípidos se almacenan en exceso en el hígado y el bazo. Los glicolípidos suben al cerebro, el objetivo principal de esta enfermedad. No hay un aumento evidente en el colesterol en el cerebro humano NP-C o en sus modelos animales. La deficiencia de la esfingomiélinasa parcial, observada sólo en células cultivadas (y nunca en los leucocitos o tejidos sólidos), representa una variable, consecuencia secundaria de secuestro de colesterol lisosomal. Los fibroblastos cultivados muestran un trastorno único de procesamiento de colesterol celular, en el que las respuestas homeostáticas retrasadas a la carga de colesterol exógeno son impares en asociación con la acumulación de colesterol en los lisosomas.
7. El diagnóstico de la NP-C requiere tanto de la documentación de un patrón característico de tinción de filipina en colesterol así como de la medición de esterificación de colesterol celular en cultivos de fibroblastos durante la captación de LDL. Los candidatos para tales ensayos se identifican principalmente por la presentación clínica con o sin hallazgos de apoyo de pruebas neurofisiológicas y biopsias de tejido. Existe una considerable variabilidad en el grado de deterioro del tráfico de colesterol en la NP-C. En consecuencia, el diagnóstico prenatal se ha restringido a familias en las que se detectan las anomalías bioquímicas. El diagnóstico molecular ofrecerá una alternativa deseable en familias en las que las mutaciones en la NPC1

han sido identificadas en el caso índice.

8. El tratamiento sintomático de las convulsiones, distonía y cataplejía es efectivo en muchos pacientes con la NP-C. Los regímenes de combinación de fármacos han demostrado reducir los niveles de colesterol en plasma y hepáticos en pacientes con NP-C. No hay evidencia de que dicha terapia altere la progresión de la enfermedad en seres humanos o modelos murinos.
9. Los modelos animales con características clínicas, patológicas y bioquímicas que se asemejan a la NP-C se han descrito en dos especies de ratones, así como perros bóxer y gatos. El ortólogo murino de NPC1 se muta en modelos C57BLKS/J y BALB/c.

Desde la última edición de este texto, se han producido grandes avances en la comprensión de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NP-C). Los estudios de complementación han demostrado que el fenotipo NP-C resulta de mutaciones en dos genes distintos. El gen asociado con el grupo de complementación más pequeño, con quizás 5 por ciento de los pacientes NP-C, aún no ha sido identificado. Este gen ha sido designado provisionalmente como NPC2.

El gen NPC1 fue clonado en 1997, y demostró de manera concluyente que la NP-C y la lipidosis de esfingomielina (enfermedad de Niemann-Pick tipo A y B [NP-A y NP-B, respectivamente]) son entidades distintas a nivel molecular, lo que confirma su anterior separación en términos clínicos y bioquímicos. Además, se determinó que la NP-C es alélica con Niemann-Pick tipo D (NP-D), lo que justifica la eliminación de NP-D como una entidad separada de NP-C.

Además de proporcionar una nueva herramienta para la investigación de la homeostasis celular, la identificación de NPC1 también proporcionará un nuevo medio de investigación de la aún mal comprendida patogénesis de la neurodegeneración en NP-C. Este último objetivo es una condición

necesaria para el desarrollo de una terapia eficaz para este trastorno neurológico devastador.

En el presente capítulo (a) se traza la evolución histórica de la NP-C; (b) se caracterizan sus diversas y diferentes manifestaciones clínicas; (c) se definen sus lesiones celulares únicas; (d) se describen y evalúan diversos procedimientos diagnósticos; (e) se discuten las posibles estrategias terapéuticas; y (f) se especula sobre el papel de NPC1 en el tráfico celular de lípidos.

## **HISTORIA**

La primera descripción reconocible de la NP-C apareció en la revisión de Crocker y Farber de la enfermedad de Niemann-Pick en 1958. Hasta entonces, la enfermedad de Niemann-Pick se restringía a los lactantes cuyos síntomas correspondían a la descripción original de Niemann de la enfermedad neurodegenerativa infantil con hepatoesplenomegalia. Crocker y Farber basaron su diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en la presencia de células espumosas y el aumento de los tejidos esfingomiélin, incluyendo por tanto los niños con enfermedad neurológica indolente o ausente en esta categoría. Todas las características neurológicas clásicas de NP-C estaban presentes en su paciente 15, dichas funciones eran, la parálisis supranuclear vertical, ataxia, distonía, demencia, cataplejía, disartria, espasticidad y convulsiones. También describieron varias presentaciones diferentes de NP-C, incluyendo ictericia neonatal prolongada con la muerte en la infancia (paciente 2), hipotonía y retraso en el desarrollo motor (paciente 9), organomegalia aislado (paciente 10), convulsiones (paciente 13) y problemas de aprendizaje y conducta en la escuela (paciente 14).

Crocker más tarde clasificó la enfermedad de Niemann-Pick en cuatro grupos basados en criterios bioquímicos y clínicos. El grupo A (NP-A) incluía a los pacientes clásicos con enfermedad neurodegenerativa que conduce a la muerte en la infancia; grupo B (NP-B) pacientes que tenían organomegalias sin enfermedad del sistema nervioso; el grupo C (NP-C) pacientes que tenían enfermedad neurológica lentamente progresiva y el grupo D (NP-D) que se parecía mucho al grupo C a excepción que se restringía a un genético aislado en Nueva Escocia. Los tejidos no neurales en los dos últimos grupos tenían relativamente menos esfingomielina y más capacidad de almacenamiento de colesterol que el tejido de los pacientes del grupo A y B.

Varios informes en los años sesenta y setenta describen un trastorno ahora claramente reconocible como NP-C. Los diagnósticos incluían lipodosis atípica cerebral, menores enfermedad de Niemann-Pick juvenil, retraso juvenil distónico o sin amaurosis, lipodosis distónica juvenil, hepatitis de células gigantes, lactosilceramida, enfermedad de almacenamiento neurovisceral con oftalmoplejía supranuclear vertical, enfermedad de Neville, Síndrome DAF (paresia ocular inferior, ataxia, células espumosas), lipodosis distónica en adultos y lipodosis neurovisceral en adultos. A pesar de la terminología confusa, las características clínicas resaltantes de la parálisis supranuclear vertical (VSGP), la ataxia, la distonía y la demencia estaban bien descritas y claramente establecieron a la NP-C como un trastorno aparte.

En 1966 Brady y sus colegas demostraron la deficiencia severa de la esfingomielinasa generalizada en la NP-A, un hallazgo que pronto se extendió al tipo B, pero no a los tipos C y D lo que indica que los dos últimos tipos constituyen entidades separadas. Las hipótesis que invocan la carencia de una isoenzima esfingomielinasa específica o de un activador de proteína esfingomielinasa fueron desaprobadas y el concepto de lipodosis de esfingomielina secundaria se vio reforzado por las observaciones de

múltiples sistemas almacenamiento de lípidos en la NP-C. Los estudios de hibridación de células somáticas apoyaron el concepto de NP-C como una entidad separada. En 1982, se llegó a un consenso en Praga para separar las formas esfingomielinasa deficientes (NP-A y NP-B) de las otras formas de la enfermedad de Niemann-Pick (NP-C y NP-D).

En 1984, la observación revolucionaria de Pentchev y sus colegas de la esterificación celular defectuosa del colesterol derivado exógenamente en el modelo murino BALB/c de la enfermedad condujo al descubrimiento de una lesión idéntica en NP-C y otra demostración de anomalías únicas de transporte intracelular de colesterol derivado de LDL con el secuestro de colesterol no esterificado en los lisosomas en la enfermedad (ver "Fisiopatología"). A partir de entonces, el concepto de la NP-C pasó de ser un trastorno del almacenamiento primario de esfingomielina a una lipidosis primaria de colesterol. Las estrategias basadas en anomalías de tráfico de colesterol facilitaron el diagnóstico precoz de pacientes. El mapeo del gen murino *spm* al cromosoma 18 y la posterior corrección de la lesión metabólica en fibroblastos murinos mutantes por cromosoma humano 18 facilitaron los estudios en asociación con la enfermedad humana. La heterogeneidad genética, con dos grupos de complementación, se demostró en NP-C mediante hibridación combinada celular y estudios de vinculación. El gen presente en más de 95 por ciento de los pacientes (NPC1) se ha asignado a 18q11. El progreso definitivo se logró con el aislamiento del gen NPC1 y su ortólogo murino.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La NP-C es una enfermedad con manifestaciones variables que se pueden presentar en cualquier momento de la vida intrauterina hasta la edad adulta (véase la Tabla 145-1). Las manifestaciones pueden ser principalmente hepáticas, neurológicas o psiquiátricas. Los pacientes con

NP-C pueden así presentarse ante perinatólogos, pediatras, médicos de familia, hepatólogos, gastroenterólogos, neurólogos, internistas o psiquiatras, los que deben estar familiarizados con esta enfermedad.

### **Enfermedad de Niemann-Pick tipo C clásica**

El paciente "clásico" NP-C es el producto de un embarazo normal; cerca de la mitad de estos niños tienen ictericia neonatal transitoria. Aunque el desarrollo en la primera infancia sucede por lo general sin complicaciones, el niño puede catalogado como con mal comportamiento al entrar en la guardería o escuela. Pueden pasar muchos años antes de que sea evidente que el niño lentamente sufre de demencia. Mientras tanto, el niño es etiquetado como torpe y sufre caídas frecuentes hasta que se reconozca la ataxia. Se puede notar parpadeo o paresia vertical con caída de cabeza. En este momento, puede aparecer cataplejía gelástica con manifestaciones tan sutiles como movimiento de la cabeza o tan dramáticas como el colapso con lesiones. La disartria, la disfagia y el babeo son causa de los problemas de aprendizaje que perjudican la comunicación y expone al niño al ridículo. La distonía se manifiesta en primera instancia con la postura de la mano o pie al caminar o correr y poco a poco se generaliza. Las convulsiones parciales, generalizadas o mixtas pueden comenzar en la infancia o más adelante. El aumento del volumen del hígado o el bazo a menudo se detecta por primera vez en la primera infancia y por lo general tiende a disminuir con el paso del tiempo. En al menos 10 por ciento de los pacientes, nunca se detecta hepatoesplenomegalia.

En los niños se observa aumento de la discapacidad física e intelectual hasta finales de la infancia y adolescencia pudiendo llegar a utilizar silla de ruedas lo cual afectaría su capacidad de continuar en la escuela. Los trastornos psiquiátricos incluyendo la psicosis pueden coincidir con el inicio de la pubertad. La disfagia severa pone en peligro la nutrición y la vía aérea superior está poco protegida. En muchos casos, la espasticidad

o rigidez (o ambos) constituye un cuidado de enfermería adicional. La muerte por complicaciones pulmonares se produce en la adolescencia o la edad adulta temprana.

### **Antecedentes sobre desórdenes lisosomales**

Poco después del descubrimiento de la anomalía metabólica en la enfermedad de Gaucher, se hizo una recomendación para examinar los posibles beneficios de la terapia de reemplazo enzimático para pacientes con problemas de deficiencia de enzima hereditaria. Se inició la búsqueda de una fuente adecuada de las enzimas necesarias. Debido a la posibilidad de sensibilizar a los destinatarios con una proteína extraña, se trató de evitar la administración de una enzima que se descubrió a partir de una fuente no humana. Con el tiempo se me ocurrió que el tejido de la placenta humana podría ser un material de partida adecuado y se empezó a realizar un esfuerzo por aislar la glucocerebrosidasa, enzima deficiente en pacientes de Gaucher.

Debido a su alta hidrofobicidad y a la falta de experiencia en el manejo de dicha proteína, se encontró mucha dificultad en la obtención de cantidades útiles de la enzima requerida. Finalmente, se obtuvo una pequeña cantidad de glucocerebrosidasa suficientemente purificada y esta se administró a un paciente con la enfermedad de Gaucher tipo 3 y una segunda con el tipo 1 de la enfermedad de Gaucher. Hubo una reducción del 26% de la glucocerebrosidasa en el hígado de ambos pacientes, así como una notable reducción en la cantidad de glucocerebrosidasa asociado a los hematíes circulantes en los receptores. Otro gran retraso se encontró ante el beneficio clínico consistente de la terapia de reemplazo enzimático que se demostró en un grupo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

El lisosoma y sus partes constituyentes, lo que se ha denominado como el sistema lisosomal mayor, constituyen una red importante de regulación metabólica en las células eucariotas. Este sistema incluye flujos de

transporte de enzimas secretoras recién sintetizadas y otras proteínas hacia los lisosomas, flujos endosomales y retosomales que contribuyen a la transducción de señales y procesamiento relacionado, flujos autofágicos que entregan material intracelular para la degradación de los lisosomas y corrientes de salvamento que facilitan la salida de los productos de degradación lisosomales a otros sitios en la celda de la reutilización. Además, tenemos mecanismos proteolíticos adicionales que operan en paralelo cercano, tales como el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS), que ayuda a la rotación eficiente de las proteínas. El coordinador central de esta extraordinaria red intracelular es en última instancia el mismo lisosoma, un orgánulo unido a la membrana ácida que funciona para degradar y volver a procesar una amplia gama de material celular. Las enzimas hidrolíticas localizadas en el lumen lisosomales son óptimamente activas a un pH ácido y tienen la capacidad de degradar la mayoría de las macromoléculas, incluyendo proteínas, carbohidratos, lípidos, ARN y ADN. Tras descomponer este material, los aminoácidos, azúcares, glicolípidos simples, colesterol y nucleótidos resultantes son recuperados mediante su transporte a través de las membranas lisosomales con la ayuda de las proteínas transportadoras específicas para la entrega a otros orgánulos celulares y membranas para uso posterior en los procesos biosintéticos. Aunque tradicionalmente se representa como una cámara de conexión, este papel en el reciclaje de precursores moleculares muestra la importancia del círculo completo lisosomal. En su conjunto, el sistema mayor lisosomal funciona entonces en el centro de la homeostasis metabólica celular. Con el reciente descubrimiento de un gen global red de regulación denominado CLEAR (Lysosomal Expression and Regulation) y su factor de transcripción de genes maestro EB (TFEB), muchos de los componentes del sistema mayor lisosomal han resultado estar vinculados en el nivel de transcripción. De hecho, estos estudios establecen aún más el sistema térmico lisosomal como una red altamente eficiente y coordinada. Como tal, la función lisosomal

adecuada es esencial ya que las fallas de este sistema conducen, inexorablemente, a consecuencias catastróficas para las células, los órganos y los individuos, con cerca de 60 diferentes tipos de enfermedades lisosomales documentadas hasta la fecha.

### **Gran sistema lisosomal**

Nuestra comprensión del lisosoma y su papel en las células ha evolucionado significativamente desde su descubrimiento por Christian de Duve hace más de 50 años. Este orgánulo y las corrientes o vías constituyentes a los que está unido constituyen un centro de procesamiento y reciclado esencial para todas las células. Aunque cada componente se define típicamente por separado, es importante para conceptualizar las diversas partes que funcionan como un mecanismo celular altamente orquestado.

### **Endocitosis**

La vía endolisosomal consta de las principales corrientes de entrega y maquinaria molecular necesaria para la internalización de la superficie celular y material extracelular que une a las células con su entorno externo. El alcance completo de la complejidad del sistema endocítico continúa evolucionando con la caracterización de diversas formas de endocitosis y la elucidación de los componentes moleculares clave asociados con estas vías. Procesos endocíticos a menudo se agrupan por las características morfológicas de la invaginación de la membrana. La endocitosis mediada por clatrina (CME) se define por depresiones revestidas de clatrina localizadas en la membrana plasmática que internalizan complejos de receptor/carga en vesículas que se ordenan y dirigen a varios lugares intracelulares. En el SNC, las neuronas dependen de CME para el ciclo de los receptores de neurotransmisores que regulan las señales y plasticidad neuronal dependiente de la actividad. La endocitosis independiente de clatrina también se ha descrito y más a menudo se produce en invaginaciones similares a un

frasco a lo largo del plasmalema llamado caveolas. Las caveolas son microdominios de membrana plasmática de vida larga compuestas de caveolinas, colesterol, esfingolípidos, incluyendo glicosfingolípidos (GSL) y esfingomielina, proteínas ancladas a GPI y varias proteínas receptoras. Tales estructuras de membranas especializadas que son finalmente procesadas por el sistema endolisosomal juegan un papel crítico como plataformas para la señalización celular y como reguladores de componentes lípidos dentro del plasmalema.

La vía canónica endocítica progresa a lo largo de un gradiente creciente de lumen-ácido de los endosomas tempranos retrógradamente llevados desde la membrana plasmática a los cuerpos multivesiculares o endosomas tardíos y finalmente a lisosomas localizados en el área perinuclear. Al desviarse de este camino, los endosomas tempranos pueden ser reclutados de nuevo a la membrana plasmática o para otros orgánulos como endosomas de clasificación/reciclaje. Estas corrientes divergentes permiten el reciclaje y la re inserción de los receptores de la superficie celular, la entrega de la señalización ligandos por toda la célula y la internalización de los componentes de la membrana que serán reorganizados. Tales procesos cuidadosamente orquestados y sus eventos de transducción de señal relacionada pueden ser interrumpidos en las enfermedades del sistema lisosomal en los que los componentes de la endocitosis incluyendo el colesterol y los GSL en los que se acumulan. Si bien esta acumulación se asocia típicamente con los endosomas tardíos y lisosomas, según estudios recientes, ha surgido lo que sugiere la participación adicional de los primeros compartimentos endosomales aumentando la probabilidad de que las consecuencias de la enfermedad lisosomal se extiende mucho más allá del propio lisosoma.

## Autofagia

Además de vías endocíticas, las corrientes autofágicas se alimentan en el lisosoma y participan en la selección de material intracelular incluyendo orgánulos decadentes, proteínas de larga vida y patógenos para la degradación. La autofagia, que a menudo se activa tras el estrés de hambre, se divide en tres subtipos distintos: microautofagia, la autofagia mediada por chaperonas (CMA) y macroautofia, definidas por el método de entrega de sustrato a los lisosomas. La microautofagia implica la inmersión directa de material citosólico por el lisosoma, ya sea por invaginación directa de la membrana lisosomal, o extensiones en forma de brazo proyectado, que secuestra material en vesículas intralisosómico. La CMA es selectiva para proteínas monoméricas solubles que contienen el motivo de señalización péptido Lys-Phe-Glu-Arg-Gln (KFERQ).

## Salvamento

Los productos de degradación resultantes del procesamiento lisosomal deben eliminarse de manera eficiente desde el orgánulo para la utilización en otro lugar de la célula. Este proceso de recuperación implica numerosas proteínas de la membrana lisosomal que actúan como transportadores, incluyendo cistinosina, sialina, transportador de cobalamina y la proteína NPC1. Por ejemplo, un defecto en el salvamento de la cobalamina (también conocida como vitamina B12) conduce a la enfermedad cobalamina tipo F, un trastorno caracterizado en niños mediante la anemia megaloblástica, retraso del crecimiento y déficit neurológico. La incapacidad de cobalamina para dejar el lisosoma y entrar en el citosol significa que no está disponible para la conversión en la enzima cofactores metilcobalamina y adenosilcobalamina, que son críticos para múltiples procesos metabólicos. Otro ejemplo de compromiso de salvamento implica la reutilización de productos de degradación lisosomal directamente en las vías sintéticas en el aparato de Golgi y en otras partes de la célula. En Niemann-Pick tipo C (NPC), la falta

de la proteína NPC1 y el compromiso resultante en la salida de colesterol no esterificado a otros sitios en la célula se sabe que causa aumentos compensatorios en la síntesis de colesterol y un fenómeno similar que implica glicosfingolípidos (GSL) puede ocurrir después de secuestro de gangliósidos GM2 y GM3. Después de la síntesis en el aparato de Golgi y el transporte a la membrana plasmática, el GM1 y otros gangliósidos complejos son eventualmente endocitados y degradados convirtiéndose en lisosomas. El salvamento de gangliósidos simples (por ejemplo, GM2 y GM3) de lisosomas y su transporte de vuelta al aparato de Golgi permite la producción eficiente de gangliósidos complejos sin la necesidad de completar la síntesis de novo de ceramida. Incluso en otra enfermedad lisosomal causada por defectos en la degradación en lugar de egreso, tales como la enfermedad de Sandhoff donde la acumulación de GM2 seguido de la ausencia de, hexosaminidasa, las neuronas de manera similar puede ser privada de este precursor para la síntesis de gangliósidos complejos. La reutilización de los componentes moleculares simples derivados de la degradación lisosomal sería favorable energéticamente sobre la síntesis completa de de novo. Lo que el almacenamiento puede provocar en términos de consumo de energía de la célula y el procesamiento de regulación alterada sólo ahora está empezando a ser explorado en profundidad. Por lo tanto, mientras que las enfermedades lisosomales han sido históricamente consideradas como estados de exceso de material no degradado, es lógico suponer que también son posiblemente enfermedades de deficiencia en el que los componentes críticos por múltiples vías metabólicas se encuentran en cantidad reducida.

### **Sistema de ubiquitina-proteasoma (UPS)**

Además de las vías de alimentación directamente en y fuera de los lisosomas, el sistema lisosomal incluye mecanismos funcionalmente afines en el mantenimiento de control de calidad proteolítica, a saber, los UPS. Como la vía de degradación primaria para las proteínas de vida corta más

solubles, el UPS desempeña un papel fundamental en los procesos de regulación celular, incluyendo el sistema de la degradación asociado al retículo endoplasmático (ERAD). El sistema ERAD es responsable de convertir proteínas aberrantes mal formadas inmediatamente después de su cambio sirviendo así como un control de calidad de punto de verificación. Además, se ha determinado que el UPS coordina la proteólisis con el sistema autofágico/lisosomal en ciertos casos. Por ejemplo, la inhibición de UPS promueve la regulación al alza de macroautofagia en un aparente esfuerzo para reorientar y sostener eficiente degradación de proteína a través del lisosoma. Además, el UPS y los sistemas autofágicos/lisosomales dependen de varias de las mismas moléculas clave, de manera más notable, ubiquitina y p62, orientación selectiva de sustratos para la degradación. Esta complementación es limitada puesto que el UPS sólo tiene la capacidad de degradar proteínas monoméricas que han sido correctamente desplegadas y alimentadas en el núcleo catalítico del proteasoma, mientras que la macroautofagia es capaz de una degradación mayor de los orgánulos y proteínas oligomerizadas. En estados de enfermedad lisosomal en las que la capacidad de degradación de los lisosomas se ve afectada, es concebible que el UPS se pueda emplear para compensar la carga proteolítica, aunque es en gran parte desconocida la maquinaria molecular y la secuencia de eventos que participan en esta diafonía. Por último, no está claro si existe un umbral de edad en el que el UPS pueda llegar a ser demasiado abrumador, quizá contribuye al estrés ER causando por tanto el fracaso proteolítico completo en estados de enfermedad lisosomal.

### **Enfermedades lisosomales**

Después de más de medio siglo de reconocimiento y clasificación clínica, se conceptualizaron enfermedades de almacenamiento lisosomal como trastornos resultantes de deficiencias en hidrolasas lisosomales individuales seguido por la acumulación posterior de un sustrato específico para la

enzima. Hoy en día, se sabe que las enfermedades lisosomales incluyen casi 60 enfermedades monogénicas con una frecuencia combinada de aproximadamente 1: 7.000 nacidos vivos. Se sabe que es causada por deficiencias no sólo en hidrolasas lisosomales, sino también en otras proteínas lisosomales y no lisosomales incluyendo enzimas, proteínas no enzimáticas solubles y las proteínas asociadas a la membrana críticas para la función apropiada del sistema mayor lisosomal. La categorización de los trastornos lisosomales no es completamente sencilla ya que varias enfermedades exhiben solapamiento significativo de características patológicas, material de almacenamiento, etc. Sin embargo, a menudo se prefiere la agrupación de enfermedades lisosomales basada en la naturaleza tradicional bioquímica del material de almacenamiento primario; estas incluyen las lipidosis, mucopolisacaridosis (MPS), glucogenosis, ceroidolipofuscinosis neuronales (NCL), Mucopolisacaridosis (MLS), glucoproteinosis y otros (ver clasificación en el capítulo 5).

En general, la mayoría de las enfermedades lisosomales afectan a los niños. La edad de comienzo y curso clínico puede variar considerablemente pero casi todas las enfermedades lisosomales tienen un inicio retardado no congénito y su curso progresivo en última instancia conduce a la muerte prematura. A pesar de que nuestra comprensión de las bases genéticas, moleculares y bioquímicas de estos trastornos ha avanzado en los últimos años todavía hay muchas lagunas en nuestro entendimiento en cuanto a los mecanismos patogénicos y la reversibilidad del daño celular inducida por la enfermedad. Algunas de las cuestiones más importantes en este sentido se relacionan con el cerebro.

Participación del SNC: A la complejidad de la enfermedad lisosomal, se puede añadir una amplia implicación sistémica de múltiples tejidos y órganos. La presentación clínica a menudo implica el hueso, músculo, hígado, riñón y bazo, mientras que cerca de dos tercios de estos trastornos también exhiben un amplia deterioro neurológico (ver Capítulo 2). La discapacidad intelectual,

demencia, convulsiones, déficits del sistema motor, la discapacidad visual y la pérdida de audición son manifestaciones comunes asociadas a varias enfermedades lisosomales. El curso clínico y anatomopatológico lógico progresivo presente en estos trastornos destaca el papel indispensable de los lisosomas, especialmente en las neuronas post-mitóticas que son predominantemente afectados. Curiosamente, esta vulnerabilidad se manifiesta de una manera altamente especificada con diferentes subtipos neuronales y las regiones del cerebro que muestran cambios fisiopatológicos distintos.

Uno de los fenómenos más desconcertantes asociados con la enfermedad lisosomal es la neurodegeneración. Mientras que muchos de estos trastornos exhiben algún grado de pérdida neuronal modelada, la pregunta sigue siendo por qué algunas neuronas parecen más vulnerables a este destino que otras y qué efecto tiene la neurodegeneración sobre el curso de la enfermedad. Un tema común asociado en el deterioro del sistema motor es la muerte de la célula de Purkinje (PC). La muerte de la PC en ratones con NPC comienza temprano y progresa en patrón a la parte posterior del lóbulo dentro del cerebelo. Esta pérdida de células es grave y casi total con la excepción evidente de lóbulo X (lóbulo floculonodular en los seres humanos) donde PCs se conservan bien. Notablemente, los patrones casi idénticos de pérdida de PC se producen en un amplio espectro de enfermedades lisosomales, incluyendo la mucopolisidosis tipo IV y la gangliosidosis. También hay que señalar que en el caso de la enfermedad de NPC, tanto PC como las neuronas cerebrocorticales exhiben extenso almacenamiento patológico de colesterol y gangliósido, sin embargo a diferencia de la degeneración PC, la muerte neuronal cortical a menudo no es tan evidente en las primeras etapas de la enfermedad.

La inflamación del SNC es una característica adicional de enfermedades lisosómicas que en muchos casos se ha demostrado que son espacial y temporalmente correlacionadas con la disfunción neuronal y la

neurodegeneración. De particular interés es cómo esta respuesta de protección inicial a la enfermedad puede llegar a ser perjudicial con inducción crónica, en última instancia conduce a daño secundario y la exacerbación de los procesos patógenos. En el cerebro normal, la microglia desempeña un papel esencial en su mantenimiento íntimamente acoplado a la función neuronal. Como el macrófago residente del SNC, la microglia también es crítica para el mantenimiento de la sinapsis, axón y la columna vertebral limpiando desechos extracelulares y células apoptóticas, el glutamato y la regulación del factor trófico y sondeando su entorno para las desviaciones homeostáticas en el entorno extracelular. Por el contrario, durante la enfermedad/lesión proliferan microglia activas, y, junto con la infiltración de macrófagos, pueden generar componentes citotóxicos incluyendo las especies reactivas del oxígeno, óxido nítrico y citoquinas pro-inflamatorias. Los macrófagos y la microglia exhiben estados morfológicos alterados en muchas enfermedades lisosomales, mientras que los astrocitos activados son también una importante característica que contribuyen al paisaje patológico en el SNC. Algunos NCLs, gangliosidosis, MPS, NM y la enfermedad de Gaucher neuropática exhiben características neuroinflamatorias. Un estudio en ratones de la enfermedad de Sandhoff demostró que la activación microglial precede a la muerte celular neuronal y que el trasplante de médula ósea mejora la expansión de la microglia y la neurodegeneración. Curiosamente, sin embargo, esta mejora no coincidía con ninguna disminución significativa en el almacenamiento de GM2 gangliósidos, lo que sugiere que la activación microglial es un componente significativo de la muerte neuronal independiente de almacenamiento. Como tal, el uso de medicamentos anti-inflamatorios para el tratamiento de las enfermedades lisosomales puede ser una estrategia terapéutica relevante para proveer beneficios. Futuros esfuerzos que se lleven a cabo para descifrar las funciones de protección de la activación microglial y la inflamación de eventos estimulantes patógenos y para determinar la ventana

temporal para el uso de medicamentos anti-inflamatorios en el tratamiento de estados de enfermedad lisosomal, serán importantes.

### **Almacenamiento intracelular**

Desde que H. G. Hers planteó el concepto de enfermedad lisosomal, el material de almacenamiento intracelular ha sido una característica definitoria de estos trastornos. Como la complejidad de esta característica patológica ha evolucionado mucho más allá de la del original patrón de única enzima/única teoría de sustrato, la investigación se ha centrado en la comprensión de cómo el almacenamiento contribuye a cascadas de patógenos. Es necesario aclarar la relación entre almacenamiento primario y secundario. El almacenamiento primario puede ser definido como la acumulación lisosomal de componentes bioquímicos que se acumulan como resultado directo de un fallo de la degradación dentro de, o a la salida de los productos de degradación del sistema lisosomal. El almacenamiento secundario es material de acumulación de compromiso posterior en función lisosomal. Sin embargo, dado un número de enfermedades lisosomales causadas por las proteínas de función desconocida o mal entendido, sin embargo, la clasificación de material de almacenamiento específico como primario o secundario continúa evolucionando. El almacenamiento neuronal se encuentra a menudo en las regiones perinucleares de la pericarion, aunque puede extenderse en las dendritas y el axón. Grandes inflamaciones en esta última se conocen como meganeuritos (descritas más adelante).

En su forma más simple, la acumulación de material de almacenamiento primario probablemente afecta aún más la capacidad de degradación de los lisosomas y por lo tanto exacerba la acumulación de componentes de almacenamiento secundario en un ciclo perjudicial. Aún más compleja es la cuestión de cómo el almacenamiento puede afectar el sistema lisosomal en su conjunto a través de este tipo de eventos en expansión. Estos incluyen el

caso de la regulación del pH lisosomal, la coordinación adecuada de los eventos de fusión entre autofagosomas, endosomas y lisosomas, la transducción de señales sin cesar a lo largo de la vía endocítica y salvamento lisosomal eficaz y adecuado para la regulación de los procesos biosintéticos. Al igual que la neurodegeneración selectiva, las diferencias en almacenamiento también pueden ocurrir en distintas poblaciones neuronales con especificidad regional. Por ejemplo, en ratones con mucopolisidosis (ML) IV, diferentes gangliósidos se acumulan en todo el SNC; en el hipocampo, sin embargo, los gangliósidos parecen estar confinados a regiones específicas, el almacenamiento de GM3 se produce en la región CA3, mientras GD3 se encuentra sólo en las regiones CA1-CA2. Aun se desconoce lo que representa dependiente de la región.

La determinación de si el almacenamiento lisosomal per se es una causa fundamental de la disfunción neuronal sigue siendo una cuestión importante. Estudios en la enfermedad NCL no han demostrado correlación directa entre la acumulación de saposinas A y D y la subunidad c de la sintasa mitocondrial ATP (SCMAS) y pérdida neuronal (Figura 1.2). De hecho, el almacenamiento en la patología NCL y otras enfermedades lisosomales típicamente prevalece mucho antes de la aparición de cualquier fenotipo de comportamiento en modelos animales. Del mismo modo, las neuronas en muchas enfermedades lisosomales presentan significativa patología de almacenamiento temprano y aún sobreviven por períodos prolongados de tiempo (décadas) lo que sugiere que la acumulación no es inmediatamente citotóxica. Sin embargo, esto no significa que las neuronas siguen siendo funcionalmente normales. De hecho, como se describe a continuación, dada la presencia de afección metabólica y de axonal, anormalidades dendríticas, es muy probable que las neuronas afectadas no estén funcionando de manera óptima incluso desde puntos de tiempo tempranos en el proceso de almacenamiento. A la larga, la presencia de tales neuronas malfuncionales en redes naturales dadas se anticiparía para alcanzar un punto de inflexión

en un nivel sistemático, con la enfermedad clínica surgiendo como resultado, incluso en la ausencia de neurodegeneración Frank. Tales déficits clínicos se solidificarían, y posiblemente empeorarían, con la muerte de las neuronas que participan en estos circuitos neuronales. Es esencial comprender estos temas con el surgimiento de nuevas terapias que pueden rescatar el fenotipo de almacenamiento mucho después de que se ha establecido, pero antes de la muerte de neuronas. Curiosamente, la terapia de reducción de sustrato, ya sea dirigida a la inhibición de la biosíntesis de GSL en gangliosidosos, o al aumento de la salida de colesterol y los GSL en la enfermedad de NPC, ha demostrado ser eficaz en el retraso de la aparición clínica y el aumento de vida útil. Estos estudios indican claramente que la reducción de almacenamiento es beneficiosa en los trastornos lisosomales, pero revelan poco acerca de la relación precisa entre disfunción del cerebro y el almacenamiento.

### **Fenotipos Alternativos**

El perfil clínico “clásico” representa entre 50 y 60 por ciento de los casos NP-C. Se han descrito múltiples presentaciones alternas.

Se describieron cuatro niños con ascitis fetal; sólo uno sobrevivió el primer año. Dos de ellos murieron de insuficiencia hepática y el otro de fallas respiratorias. Células espumosas fueron encontradas en el intersticio pulmonar de este paciente y en otro paciente con falla hepática neonatal progresiva. Un niño presentó a los 4 meses síntomas respiratorios. Otros casos se han descritos con afección pulmonar. Se sugirió un enlace entre este fenotipo agresivo pulmonar y el grupo complementario 2.

La mitad de los pacientes con NP-C tienen ictericia colestásica neonatal, que es generalmente autolimitada; en tanto que 10 por ciento de los casos de NP-C, se produce insuficiencia hepática terminal sin síntomas neurológicos. Se reportó que la NP-C es la segunda causa genética más común de

enfermedad hepática en la infancia en el Reino Unido, después de la deficiencia de antitripsina  $\alpha_1$ . La ictericia neonatal sin enfermedad hepática evidente puede anunciar un curso clínico más agresivo, con anomalías neurológicas que aparecen en los primeros 4 años de vida. En casos excepcionales, la disfunción neurológica no es evidente hasta la adolescencia.

Algunos niños presentan hipotonía y retraso en el desarrollo motor antes de los 2 años de edad. Estos niños invariablemente tienen hepatoesplenomegalia, generalmente no llegan a caminar, desarrollan temblor intencional y espasticidad generalizada; mueren entre los 3 y 5 años de edad. No se detecta VSGP. Este fenotipo es más frecuente reconocido en pacientes del sur de Europa, Oriente Medio y África del Norte que en los niños de Estados Unidos. A un niño se le diagnosticó neuropatía periférica sintomática. Otras presentaciones en niños incluyen visceromegalia descubierta en el curso de las enfermedades intercurrentes, cataplexia, con o sin narcolepsia, o un síndrome rígido-acinético. Existe un considerable solapamiento entre estos grupos de aparición temprana.

En contraste con estas presentaciones agresivas, un comienzo insidioso y progresión lenta caracterizan los casos de inicio tardío. Los trastornos cognitivos y psiquiátricos son prominentes y pueden eclipsar otros hallazgos. Shulman y sus colegas revisaron 16 casos de NP-C con inicio en el adulto, incluyendo un nuevo caso propio. La edad de inicio varió de 18 a 59 años (media de 32 años). En el estudio se incluyen disartria (44 por ciento), demencia (31 por ciento), psicosis (25 por ciento), miembro atáxico (25 por ciento), y marcha atáxica (25 por ciento). Durante el curso de la enfermedad, los signos observados incluyen demencia (81 por ciento), ataxia de la marcha (75 por ciento), miembro atáxico (69 por ciento), disartria (56 por ciento), VSGP (56 por ciento), esplenomegalia (50 por ciento), psicosis (38 por ciento), signos extrapiramidales (38 por ciento), signos piramidales (31 por ciento), disfagia (25 por ciento), hepatomegalia (13 por ciento) y convulsiones

(6 por ciento). Un paciente fue descrito con los hallazgos clínicos y de imagen que simula la esclerosis múltiple.

Dos observaciones recientes, bioquímicamente bien documentadas, sugieren la existencia de una variante de NP-C no neuropática (o, alternativamente, con muy tardía aparición neurológica). El primer paciente fue diagnosticado a los 46 años a causa de un agrandamiento del bazo que se rompió en un accidente de tráfico. Otro paciente con esplenomegalia y trombocitopenia fue diagnosticado a los 52 años, después de la esplenectomía (Massenkeil, Harzer, y Vanier, no publicado). Se sabe de otros pacientes, con caso similar, aunque no existe buena documentación al respecto. Esto plantea la cuestión de una posible relación con los pacientes mal definidos reportados como Niemann-Pick tipo E.

### **Síntomas y Signos Específicos**

Ciertas manifestaciones de NP-C merecen comentario aparte. La VSGP es el sello distintivo de esta enfermedad neurológica y ha estado presente en todos los casos juveniles y adultos examinados por un autor (M.C.P.). Se han reportado pacientes de inicio temprano y tardío en los que no se ha encontrado este signo. Aumento de la latencia sacádica, seguido de sutil ralentización de los movimientos sacádicos verticales (arriba o abajo) que comienza en la infancia y pueden ser acompañadas por parpadeo o empuje de la cabeza. Los pacientes mayores se quejan de dificultades al subir o bajar escaleras o que sus ojos se atascan en los extremos de la mirada vertical. La mirada vertical voluntaria se paraliza completamente en las últimas etapas de la enfermedad y los movimientos horizontales del ojo también pueden verse afectados. Se conservan los reflejos oculocefálicos. Algunos síntomas pueden ser pasados por alto sino se buscan específicamente. Las sacadas siempre se deben examinar, además de los movimientos de seguimiento. Para aquellos pacientes cooperativos, resulta útil realizar un estímulo optocinético. Estudios recientes sugieren que VSGP

en NP-C probablemente refleja la disfunción selectiva de las neuronas de ráfaga verticales en el tallo cerebral (véase "patología" a continuación).

Cataplexia por lo general se produce al final de la enfermedad neurológica pero puede ser la manifestación inicial. Por lo general, la pérdida del tono postural es desencadenada por risas (cataplejía gelástica) y las caídas resultantes pueden conducir a lesiones repetidas. Este síntoma también se correlaciona con la enfermedad del tallo cerebral.

### **EPIDEMIOLOGIA Y GENÉTICA CLÍNICA**

La NP-C muestra una herencia autosómica recesiva. La heterogeneidad clínica dentro de las familias es limitada, excepto cuando un hermano tiene una forma colestásica rápidamente mortal y otro hermano aun después de mostrar signos neurológicos. Existen pocos datos disponibles en la epidemiología de NP-C, pero la enfermedad es claramente multiétnica. Se han descrito dos cepas genéticas, acadios franceses en Nueva Escocia (anteriormente NP-D) e hispanoamericanos en el sur de Colorado. Sus fenotipos, aunque variables, son indistinguibles de otros pacientes con NP-C. En un estudio en el condado de Yarmouth, Nueva Escocia se encontró una incidencia de 1 por ciento de NP-C y se estima que la frecuencia portadora sea entre un 10 y un 26 por ciento (95 por ciento límites de confianza). La enfermedad es aparentemente mucho menos común en la población general. Una prevalencia de aproximadamente 1/150.000 nacidos vivos se ha estimado en Francia, Alemania Occidental y el Reino Unido a partir del número de casos diagnosticados en un período de 15 años (M.T.V.). En esos países, NP-C parece más frecuente que la NP-B y NP-A combinados. La prevalencia de NP-C, sin duda, ha sido subestimada en el pasado, debido a la confusa terminología, la anterior falta de pruebas bioquímicas específicas y las muchas formas variantes de la enfermedad.

## **PATOLOGIA**

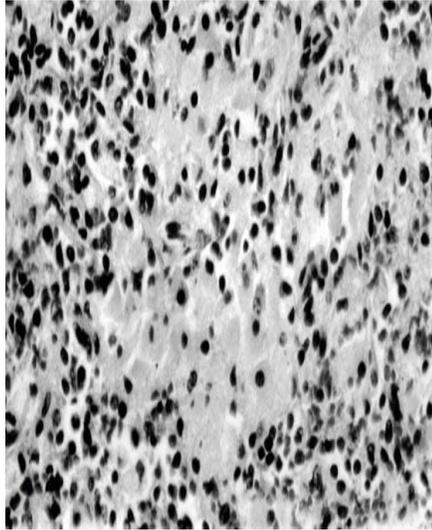
### **Enfermedad humana**

En todas las formas clínicas de NP-C, las características patológicas cardinales son los de la enfermedad de almacenamiento neurovisceral con almacenamiento de células espumosas en los órganos viscerales y una acumulación de materiales de almacenamiento en las neuronas y células gliales en el sistema nervioso. La gravedad de las manifestaciones patológicas varía considerablemente, lo que refleja la heterogeneidad clínica de la enfermedad.

La característica patológica más notable es la esplenomegalia con o sin hepatomegalia asociada. La afectación hepática puede ser prominente en la vida temprana. En la mayoría de los pacientes jóvenes o adultos no se observa hepatomegalia o linfadenopatía. Desde el punto de vista histopatológico se distinguen dos tipos distintos de células, las células espumosas (macrófagos) e histiocitos azul marino que se ven en las preparaciones de médula ósea. También se producen formas intermedias. Estas células se tiñen de forma variable con el Azul Luxol Rápido (LFB), Ácido peryodico schiff (PAS) y manchas de Sudán Negro, y son fuertemente positivas con la reacción de Schultz para el colesterol y la fosfatasa ácida. Las células espumosas e histiocitos azul marino son visibles en el bazo (fig. 145-1), amígdalas, ganglios linfáticos, hígado y pulmón. Estas células tienden a agruparse en la pulpa roja del bazo y dentro de las sinusoides en el hígado. Se puede encontrar microvacuolación en los hepatocitos. La patología hepática suele ser más evidente en los casos de aparición temprana, en la que han sido reportados transformación de células gigantes de los hepatocitos ("hepatitis de células gigantes"), colestasis o ambos. En algunos casos infantiles, se ha reportado afectación pulmonar severa que causa la muerte por insuficiencia respiratoria. Se descubrió que tres de estos primeros casos letales de afectación pulmonar pertenecen al grupo 2 de complementación genética rara (ver "Genética Molecular" a continuación). En

los casos de adultos, sólo unas pocas células espumosas pueden encontrarse en la sinusoide hepática sin almacenamiento significativo en los hepatocitos.

Fig. 145-1:

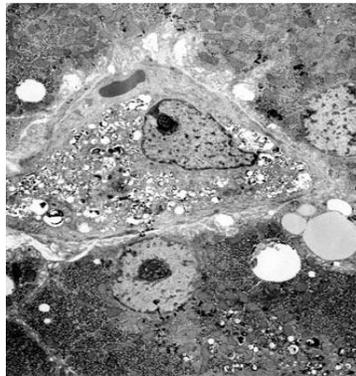


Grupo de macrófagos espumosos en el bazo (H & E, x 520).

Dumontel y colaboradores informaron de la patología de un feto de 20 semanas incluyendo el análisis ultraestructural detallado de células de almacenamiento en el hígado y bazo. Encontraron múltiples lisosomas pleomórficos y estructuras cristalinas de diversas formas que se asemejan a los cristales de colesterol. Las estructuras cristalinas similares no han sido reportadas en casos postnatales de NP-C en los seres humanos, pero se ven en los macrófagos del cerebro e hígado del modelo murino de NP-C (véase "Modelos Animales" a continuación). La implicación patológica de la piel, músculo esquelético y ojo pueden ser sutiles en la preparación histopatológica de rutina, pero inclusiones anormales se pueden encontrar en histiocitos en el nivel ultraestructural. Las inclusiones citoplásmicas son estructuras polimórficas de varias densidades de electrones que consisten en membranas osmiófilicas, concentradas y apiladas, de diferente tamaño y grosor mezclado con múltiples vacuolas de electrones-Lucent (Fig. 145-2 y

145-3). Las inclusiones membranosas pleomórficas similares se pueden también encontrar en las células epiteliales de la conjuntiva, células endoteliales y pericitos, queratinocitos, epitelio del cristalino, células ganglionares de la retina, epitelio pigmentario retiniano, pericitos, células de Schwann, células del músculo liso y fibroblastos. Los histiocitos azul marino contienen inclusiones densas en electrón dispuestas de manera concentrada y granulas de lipofuscina.

Fig. 145-2:



Micrografía electrónica de hígado que muestra numerosas inclusiones en un macrófago (células de Kupffer) en el centro y hepatocitos alrededor ( $\times 8600$ ).

El cerebro es a menudo atrófico, gravemente en pacientes con un curso clínico lentamente progresivo. El almacenamiento neuronal es la patología cerebral más visible (Fig. 145-4). Las neuronas corticales, en particular, grandes neuronas piramidales en las capas profundas de la corteza muestran citoplasma distendido. En preparados de hematoxilina y eosina (H y E), se observan inclusiones granulares de color azul grisáceo pálido o bien vacuolización en el pericarion y los montículos axonales parecen hinchados

Fig. 145-3:

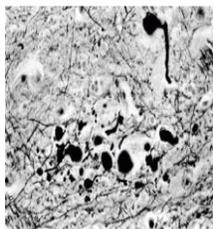
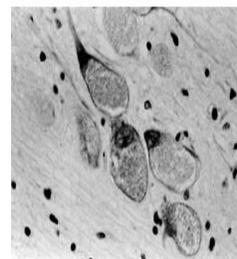


Fig. 145-4:



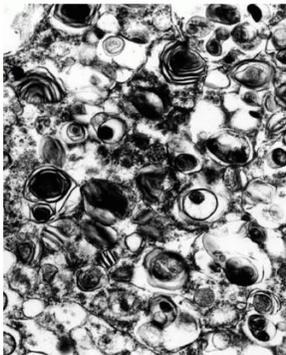
(meganeuritos). Estas inclusiones granulares son teñidas de diferentes formas con PAS y/o LFB pero son negativas o débilmente positivas para la tinción histoquímica para colesterol. En los ganglios basales y el tálamo, las neuronas más grandes tienden a ser más afectadas. El grado del globo citoplásmico neuronal y la distribución del almacenamiento de tales neuronas pueden variar considerablemente en casos individuales. Las preparaciones de Golgi de la corteza cerebral revelan meganeuritos, neuritas ectópicas y distenciones focales irregulares de dendritas de neuronas piramidales afectadas en las capas profundas de la corteza. Estas características son muy similares a los de las neuronas de almacenamiento en los gangliosidosis (véanse los capítulos. 151 y 153). Las pequeñas neuronas piramidales en las capas II, III, y IV son a menudo desprovistas de materiales de almacenamiento. La sustancia blanca cerebral suele ser normal aunque se ha reportado desmielinización con colecciones de macrófagos perivasculares que contienen gránulos sudanofílicos. La distrofia neuroaxonal en forma de esferoides axonales se encuentra en todo el neuroeje, particularmente en el tálamo (Fig. 145-5), núcleo dentado y el mesencéfalo, incluyendo la sustancia negra. De manera variable, el cerebelo se ve afectado por este proceso. En los casos graves, tanto Purkinje como las células granulares se pierden y se reemplazan con gliosis fibrilar denso. La mayoría de las células de Purkinje y células de Golgi sobrevivientes muestran los pericariones distendidos con materiales de almacenamiento. Se puede observar distensión de la cornamenta similar a dendritas de células de Purkinje. Los pericariones de tanto las neuronas anteriores y posteriores del asta en la médula espinal es son distendidos con materiales de almacenamiento. El almacenamiento neuronal es también prominente en el plexo mientérico.

Neuronas de almacenamiento con pericarion balonizado en la sustancia negra (tinción de Nissl,  $\times 520$ ).

Esferoides axonales agrupados en el tálamo (tinción de Bielschowsky, × 520).

Ultraestructuralmente, las inclusiones neuronales consisten en estructuras laminares heterogéneas, llamados cuerpos polimorfos citoplasmáticos (PCB) (Fig. 145-6). Algunas neuronas contienen lisosomas que se asemejan a los cuerpos citoplasmáticos membranosos (PCB) de la gangliosidosis, "cuerpos cebra" o ambos. Se pueden encontrar en algunas neuronas del pericarion cuerpos similares a lipofuscina o compuestos de PCB rodeados por una única membrana. Estos complejos PCB a menudo se asocian con perfiles de membranas lisas dilatadas del aparato de Golgi. La microglía puede estar agrandado y a menudo contiene PCB. También se encuentran inclusiones similares en los hepatocitos (Fig.145-4).

Fig. 145-6:



Micrografía electrónica de inclusiones polimorfas (PCB) en pericarion neuronal (66.600 ×).

Estudios recientes han mostrado que los ovillos neurofibrilares (NFTs) asociados con hilos del neuropilo son hallazgos constantes en los cerebros de pacientes NP-C con un curso clínico prolongado. Estos NFT consisten en filamentos helicoidales apareados (PHF). El filamento helicoidal apareado con tau (PHFtau) en NP-C es similar a la de la enfermedad de Alzheimer (AD). A diferencia de la AD, los NFT en NP-C predominantemente afectan las capas más profundas de la corteza cerebral, el tálamo, los ganglios basales, el hipotálamo, el tronco encefálico y la médula espinal. La corteza entorrinal,

giros orbitarios y circunvolución del cíngulo son comúnmente afectadas. La distribución de NFTs es generalmente paralelo al de las neuronas de almacenamiento agrandados. Los filamentos helicoidales emparejados (PHFs) se encuentran en los pericoriones hinchados así como en los meganeuritos. Sin embargo, las neuronas sin pericarion hinchado pueden contener NFTs. Los NFTs se pueden encontrar en una serie de casos sin Alzheimer, y por lo tanto la presencia de NFTs en casos de NP-C puede simplemente representar una respuesta neuronal no específica a la perturbación metabólica. Sin embargo, la frecuente asociación de un curso clínico prolongado y la presencia de los NFT, incluso en pacientes de 10 años, pueden sugerir que la asociación es más que una coincidencia y refleja la neuropatología única en NP-C.

Los estudios morfológicos de los nervios periféricos son escasos. Se ha observado la degeneración axonal e inclusiones lisosomales unidas a la membrana se han reportado en las células de Schwann, fibroblastos endoneurales, macrófagos, pericitos y células endoteliales.

### **Modelos animales de NP-C**

Se conoce un modelo felino, modelo canino y dos modelos murinos (BALB/c npcih y C57BLKS/Jspm). El ratón C57BLKS/J, también conocido como el ratón "esfingomielinasa", se reclasificó como un modelo de NP-C en lugar de NP-A. Las características microscópicas fotónicas y electrónicas de estos modelos se parecen mucho al NP-C en humanos. Tanto en el modelo canino como en el felino, la infiltración de macrófagos espumosos es extensa en el pulmón, hígado, bazo y ganglios linfáticos. La hepatoesplenomegalia está ausente en el modelo canino.

El almacenamiento neuronal es prominente en todo el cerebro. Las neuronas piramidales corticales en las láminas II, III y V en el modelo felino exhiben formación de meganeuritos con o sin dendritogenesis. La hinchazón axonal o esferoides axonales es muy frecuente en el modelo felino, pero

relativamente leve en el modelo canino. Estos esferoides axonales demuestran inmunoreactividad para la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Una importante pérdida de Purkinje y células granulares se documenta en el cerebelo del modelo canino mientras que las células de Purkinje están relativamente bien conservadas en el modelo felino. La pérdida de mielina segmentaria se observa en las raíces espinales del felino con NP-C.

Dos modelos murinos tienen histopatología casi idéntica. La hepatomegalia no es aparente. Los macrófagos espumosos pueden ser detectados en ratones jóvenes asintomáticos y su número aumenta significativamente con la edad. Estas células espumosas se tiñen positivamente con diferentes lectinas, lo que indica la naturaleza heterogénea del material de almacenamiento. Los macrófagos alveolares de ratones más jóvenes contienen gránulos osmiofílicos densos y estructuras *annulolamellar*, pero en los ratones más viejos las estructuras concéntricas multilamelares grandes se encuentran con más frecuencia. El cerebro de los ratones afectados es más pequeño que los controles, con atrofia del cerebelo y de la región del cerebro medio incluyendo colículo. En ambos modelos murinos, el almacenamiento neuronal y esferoides axonales son muy visibles. En ratones BALB/c npcni, se ha informado la hipomielinización y la degeneración de la mielina, mientras que la mielinización está bien conservada en los ratones C57BLKS/J. En los ratones de más edad, se observa pérdida de células de Purkinje y arborización dendrítica anormal de las células de Purkinje supervivientes. Las características ultraestructurales de estas neuronas de almacenamiento son muy similares a las descritas en felinos y humanos con NP-C y numerosas inclusiones lamelares concéntricas se encuentran en el pericarion. También se observan inclusiones en los astrocitos, oligodendrocitos, microglia y células endoteliales vasculares. La mielinización de las raíces espinales y nervios periféricos parece normal. Sin embargo, las preparaciones de fibra *teased* del nervio ciático muestra

acumulación de ovoides de mielina en prácticamente todas las regiones paranodulares de las células de Schwann en ratones BALB/c npcni, pero se observó que las vainas de mielina son conservadas en ratones C57BLKS/J.

### **Patología en los heterocigotos**

En enfermedades de almacenamiento lisosomal, los heterocigotos suelen ser normales. Sin embargo, se informó de células de médula ósea espumosas e inclusiones en fibroblastos de la piel en el heterocigoto de seres humanos con NP-C. Además, en heterocigotos de felinos se informaron ocasionales inclusiones citoplasmáticas membranosas polimórficas en los hepatocitos, células epiteliales biliares y células de Kupffer.

## **FISIOPATOLOGÍA**

### **Lípidos tisulares**

#### **Hígado y bazo.**

Se observa un patrón de almacenamiento de lípidos complejos, sin que predomine un compuesto, en el hígado y el bazo en NP-C. Además de un moderado (entre dos y cinco veces) aumento de la esfingomielina y el colesterol no esterificado, se acumulan bis (monoglicéridos) fosfato, la pueden ser sutiles. Un almacenamiento de lípidos anormal ya se encuentra presente en el feto y en el hígado fetal, la glucosilceramida se acumula en mayor medida en NP-C que en la enfermedad de Gaucher. Se reportan muchas anomalías lipídicas similares en los modelos murinos y felinos.

#### **Cerebro**

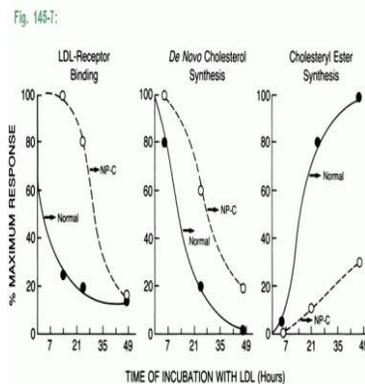
Los lípidos del cerebro han sido analizados en una serie de pacientes con NP-C, sin evidencia de un aumento patológico de colesterol o esfingomielina. En la corteza cerebral, la única anomalía reportada pertenece a los glicolípidos. Las alteraciones más llamativas son un aumento

de glucosilceramida (hasta los niveles observados en el tipo II la enfermedad de Gaucher) y de lactosilceramida al punto de que un caso se describió inicialmente como lactosilceramidosis. Los gangliósidos GM3 y GM2, así como el gangliósido asialo-GM2, son significativamente elevados. Estas alteraciones no están presentes en el cerebro fetal y son bajas en los primeros meses de vida postnatal. En la materia blanca, estas anomalías son menos marcadas, pero se ha observado una disminución de la variación en los lípidos de la mielina. En los casos con inicio infantil y la rápida progresión de la enfermedad neurológica, la severa disminución de los valores de galactosilceramida indica profunda desmielinización. Además, se observan cambios leves en la galactosilceramida de las formas juveniles. Concentraciones de fosfolípidos y colesterol se reducen en proporción al grado de desmielinización. Los hallazgos bioquímicos en el cerebro de humanos con NP-C son paralelos a los reportados para el ratón mutante BALB/c.

### **Lipidosis colesterol celular**

La explicación de la base celular de NP-C se produjo por casualidad en el curso del estudio de los ratones mutantes BALB/c que, en retrospectiva, tenía claras similitudes bioquímicas y patológicas a los humanos con NP-C (ver "Lípidos de tejidos" y "Modelos de animales" anterior). Se demostró una lesión en el procesamiento intracelular de colesterol exógeno en este modelo murino. Esto llevó al descubrimiento seminal que cultivó fibroblastos de NP-C también eran deficientes en su capacidad para sintetizar ésteres de colesterol durante la captación endocítica de LDL y cantidades anormales almacenadas de colesterol no esterificado en un compartimento intravesicular cuando se cultivan en un medio enriquecido en colesterol. Estudios posteriores de varios laboratorios lograron dilucidar de manera más detallada la interrupción en el metabolismo del colesterol intracelular. El tema ha sido revisado por varios autores.

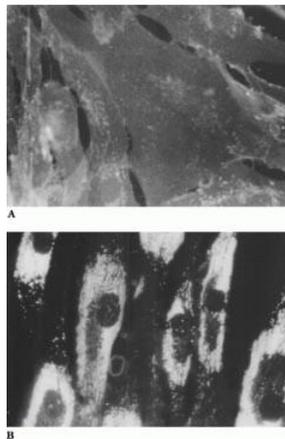
La internalización de las LDL, su posterior transporte a los lisosomas e hidrólisis lisosomal de ésteres de colesterol no se ven afectados en la NP-C. Sin embargo, el colesterol endocitado es secuestrado en los lisosomas y el transporte a la membrana plasmática y el retículo endoplasmático (ER) es retardado. Hay tres principales respuestas homeostáticas en cuanto a la captación celular de colesterol LDL (véase el capítulo 120.): (A) atenuación de la síntesis de colesterol de novo; (B) depresión de la captación de LDL mediada por receptor; y (c) activación de la esterificación del colesterol celular. Todo esto se ve afectado por los fibroblastos de la NPC (Fig. 145-7), pero son normales cuando las mismas células se tratan con 25-hidroxicolesterol. Esto indica que el defecto afecta específicamente al tratamiento de colesterol endocitado y que la capacidad de la célula para responder se encuentra intacta. El colesterol recientemente sintetizado no parece pasar directamente a través del lisosoma y no es afectado por el error de tráfico de esteroides.



Inducción de respuestas homeostáticas de colesterol en cultivos de fibroblastos con LDL. Los fibroblastos y la NP-C normales se cultivaron en el suero deficiente en lipoproteína para activar la vía del receptor de LDL. Las células se estimularon posteriormente con LDL para medir su capacidad para responder a la captación endocítica y acumulación del colesterol derivado de la lipoproteína. (Adaptado de Pentchev et al. Usado con permiso.)

La distribución intracelular de colesterol ha sido objeto de seguimiento con filipin, una sonda fluorescente que forma complejos específicos con colesterol no esterificado. En el medio reducido de colesterol, se observa poca tinción fluorescente filipin en cualquiera de los fibroblastos normales o NP-C. En las células normales, la adición de LDL resulta en medianos en una mejoría la tinción filipin-colesterol de la membrana plasmática y alguna tinción fluorescente de las estructuras intracelulares (Fig. 145-8A). En cambio, la captación de LDL por las células NP-C se caracteriza por la tinción de colesterol filipin de vacuolas perinucleares (Fig. 145-8B), identificadas de manera inmunohistoquímica como lisosomas. Este secuestro lisosomal de colesterol exógeno se asocia con la reubicación deteriorada a la membrana plasmática.

Fig. 145-8:



Localización de colesterol no esterificado teñido con filipin en cultivos de fibroblastos con LDL. Los fibroblastos reducidos en colesterol normal (A) y NP-C (B) fueron cultivados con LDL (50 mg/ml) durante 24 h. Las células se fijaron posteriormente y se tiñeron con filipin para etiquetar con fluorescencia la distribución intracelular de colesterol derivado de LDL. A, en células normales, la acumulación de colesterol se asoció con algunas que se tiñeron de filipin mejoradas en el perineo.

En fibroblastos de control, el colesterol de salida desde los lisosomas puede verse afectado por aminos hidrófobas (U18666A, imipramina, bases

esfingoides naturales), por la progesterona o por inhibidores de la H<sup>+</sup>-ATPasa, tales como bafilomicina. Los dos primeros modelos farmacológicos se han utilizado ampliamente para estudiar el tráfico celular de LDL-colesterol.

Las consecuencias celulares de la lesión NP-C pueden ser rastreadas en este orden: la mutación primaria conduce al secuestro lisosomal de colesterol endocitado, a la inducción retardada de la regulación homeostática y a la lipidosis de colesterol celular. La distribución celular del colesterol sigue la concentración decreciente de gradiente: membrana plasmática a los endosomas a trans-Golgi a cis-Golgi al retículo endoplásmico suave al retículo endoplasmático rugoso. La existencia de este gradiente implica la presencia de mecanismos de tráfico específicos para su creación y mantenimiento. El colesterol exógeno en forma de LDL entra en la célula mediante la captación mediada por receptor y las lipoproteínas de endocitadas están dirigidas a los lisosomas para la hidrólisis de proteínas y ésteres de colesterol. Aun no está bien definido el mecanismo de eflujo de colesterol de los lisosomas y el transporte a otras partes de la célula. La transferencia de colesterol a la membrana plasmática de los lisosomas aparece de manera rápida y constitutiva, pero la ruta de tráfico está aún bajo investigación. Existe evidencia de una vía de la membrana plasmática-independiente de los lisosomas hasta el retículo endoplásmico. Se sugirió la circulación bidireccional entre el lisosoma y la membrana de plasma. La mutación NP-C ha proporcionado pruebas convincentes de que el complejo de Golgi desempeña un papel activo en el transporte del colesterol lisosomal a otras membranas celulares. La tinción de filipin a las células NP-C después de la captación de LDL ha revelado una inusual tinción temprana de colesterol en el aparato de Golgi, además de la acumulación de colesterol lisosomal. La microscopía electrónica de alta resolución de este tipo de células sometidas a citoquímica de congelación-fractura ha demostrado la acumulación de colesterol en las cisternas trans-Golgi y la reubicación de

colesterol deficiente a cisternas cis-media y vacuolas de condensación adyacentes.

Se desconoce si el colesterol se acumula primero en el lisosoma o el complejo de Golgi. Aunque la gran cantidad de colesterol no esterificado endocitado se acumula en los lisosomas, el bloque de tráfico primario en NP-C podría afectar el transporte de colesterol de forma simultánea en varios orgánulos. Alternativamente, el bloque a un paso de transporte obligatorio en el complejo de Golgi podría ser responsable de la acumulación superior de colesterol en los lisosomas. De hecho, la interrupción de este orgánulo por brefeldina A vuelve a dirigir el flujo de colesterol lisosomal de la membrana plasmática al retículo endoplasmático. La distribución anormal de colesterol en el complejo de Golgi, por tanto, puede estar relacionada con el hallazgo de que el movimiento del colesterol lisosomal a la membrana plasmática se retarda en las células NP-C.

A pesar de estos errores documentados en el metabolismo del colesterol celular LDL en células cultivadas, el perfil de lipoproteínas del plasma de los pacientes NP-C es normal. Sin embargo, un estudio reciente informó que el tráfico intracelular de colesterol derivado de LDL también es defectuoso in vivo en estos pacientes. A pacientes varones y controles del mismo sexo se les dio [14C] mevalonato por vía intravenosa, como un trazador de colesterol sintetizado *de novo*, además de [3H] linoleato de colesterilo en LDL para supervisar el esterol derivado de la lipoproteína. La liberación de colesterol no esterificado [14C] en el plasma y la bilis era normal en los controles hechos. Con gran diferencia, la aparición de colesterol derivado de LDL [3H] en el plasma y la bilis fue retrasada en los individuos afectados. La extensión relativa a la que la transferencia de colesterol se retrasó en los tres pacientes NP-C, se correlacionó con el grado en que el metabolismo del colesterol LDL fue afectado en cultivos de fibroblastos derivados de estos mismos individuos. Los datos cinéticos obtenidos de esta forma pueden analizarse mediante un modelado compartimentado para proporcionar una medida de

tanto el tamaño y la rotación de las piscinas de colesterol inducidas por NP-C in vivo. Esto puede proporcionar un punto final medible para las intervenciones terapéuticas, si en realidad el almacenamiento de colesterol extraneural es relevante en la progresión de la enfermedad (ver "Tratamiento" a continuación).

### **Metabolismo de los esfingolípidos**

Los primeros estudios intentaron vincular la mutación NP-C a una deficiencia del catabolismo de esfingomielinina (ver "Historia" más arriba). Los niveles de actividad de la esfingomielinasa son normales o elevados en los tejidos y leucocitos de los pacientes NP-C. En los cultivos de fibroblastos se encuentra la deficiencia parcial de la actividad esfingomielinasa con la degradación disminuida de esfingomielinina exógena, aunque de manera inconsistente. Se ha demostrado de forma convincente que la depresión de la actividad de la esfingomielinasa en fibroblastos cultivados en NP-C es una consecuencia secundaria y reversible de la captura de colesterol excesivo. La actividad de glucosilceramida no disminuye en los tejidos sólidos, pero a menudo muestra deficiencia parcial en células cultivadas. En contraste con pacientes humanos, los tejidos sólidos de los modelos murinos muestran deficiencias parciales de ambos, esfingomielinasa y glucosilceramida.

Los gangliósidos de GM2 se acumulan en los lisosomas de las células cultivadas de pacientes, a pesar de las actividades normales in vitro de hexosaminidasa A. Anteriormente existía evidencia de un aumento de la tasa de biosíntesis y de que la acumulación ocurrió independientemente de la absorción de colesterol LDL. Se sugirió el hecho de que existía un transporte celular alterado de gangliósido GM2 en NP-C como mecanismo para esta observación. Sin embargo, la explicación para el almacenamiento de varios glicolípidos, todos con una cadena de oligosacárido corta, en los tejidos humanos (especialmente el cerebro) sigue siendo difícil de alcanzar, por ende, esta área de investigación permanece activa.

Otra observación interesante es la gran elevación de bases de cadena larga de esfingolípido libre, que se muestra tanto en el modelo de ratón BALB/c así como en los tejidos de los pacientes humanos y células cultivadas, que aparentemente no es modulada por LDL.

### **Otras anomalías bioquímicas**

Una observación que aún no tiene explicación es la inmunorreactividad de ferritina deficiente demostrada en el hígado y el bazo de los pacientes NP-C. Algunas de las características anormales descritas en el modelo de ratón BALB/c, como el aumento de fosfato dolicol o parcial aumento de algunas enzimas peroximas de  $\alpha$ -oxidación y la actividad de la catalasa en el cerebro y el hígado, no se han investigado en los seres humanos. Un paciente NP-C de una familia altamente consanguínea fue descrito con una  $\alpha$ -oxidación peroxisomal defectuosa adicional de sustratos de cadena ramificada, pero la explicación más probable es que el paciente expresaba mutaciones en dos genes independientes. Los ácidos grasos de cadena larga en el plasma estudiados en 6 pacientes NP-C mostraron resultados normales (Vanier, datos no publicados).

Algunas otras anomalías reportadas de manera probable pueden ser las alteraciones en el tráfico de lípidos de la membrana. Se demostró que la cistina se acumula en los lisosomas de tejidos y células cultivadas de tanto el modelo murino BALB/c como el humano NP-C, posiblemente como consecuencia del almacenamiento de colesterol. Otras observaciones hechas por grupos individuales incluyen altos niveles de caveolina-1, expresión observada en el hígado de ratones BALB/c con heterocigoto mutante o fibroblastos de heterocigotos NP-C, procesamiento defectuoso de la apolipoproteína D encontrada en astrocitos del ratón mutante y la disminución de la fluidez de la membrana observada en las células cultivadas a partir del modelo ratón C57BLKS/J y de pacientes humanos.

Dos observaciones sugieren algún deterioro de la señalización celular en NP-C: elevación atenuada de la concentración de calcio citoplásmico después de la captación de LDL y la correlación entre los niveles de esfingosina libres y la inhibición de forbol dibutirato de unión en las células NP-C. Las alteraciones de neurotransmisores (serotonina, glicina, glutamato y GABA) también se han descrito en el cerebelo y la corteza del modelo de ratón BALB/c.

## GÉNETICA MOLECULAR

### Heterogeneidad genética en NP-C

Se observó que los 11 pacientes incluidos en el estudio inicial de hibridación de células pertenecen al mismo grupo de complementación, pero trabajos posteriores revelaron la existencia de un segundo grupo de complementación menor. Una investigación más amplia que incluye un análisis de ligamiento genético estableció de forma definitiva que había dos loci genéticos distintos, responsables de la enfermedad de NP-C. El gen defectuoso en la gran mayoría de las familias NP-C (aproximadamente 95 por ciento) se ha localizado en el cromosoma 18, clonado, y designado *NPC1* (véase "Identificación del gen NPC1" a continuación). El gen *NPC2*, defectuoso en, como máximo, un 5 por ciento de las familias NP-C (sólo seis familias separadas conocidas hasta la fecha), aún no han sido asignadas o identificadas. Los experimentos de cruzamiento y complementación en los modelos murinos BALB/c y C57BLKS/J demostraron que ambos tienen mutaciones alélicas y pertenecen al mismo grupo de complementación como los humanos *NPC1*.

Los fenotipos de pacientes pertenecientes a los dos grupos de complementación se han estudiado a fondo. La mitad de los pacientes en el grupo *NPC2* había sufrido de la forma rara, rápidamente fatal con afectación pulmonar prominente. Aparte de este hecho, la variabilidad en los fenotipos

clínicos y celulares se produjo en ambos grupos, y no se pudo encontrar algún marcador bioquímico específico para uno de los grupos. Esto sugiere de manera contundente que los dos productos génicos respectivos pueden funcionar en tándem o en secuencia.

### Identificación del gen *NPC1*

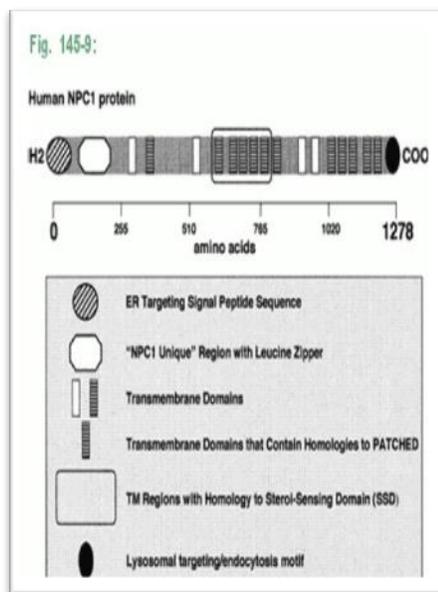
El gen *NPC1* se identificó a través de la clonación posicional humana con la ayuda de los modelos murinos *NP-C*. Los estudios de la *NP-C* humana han sido muy parecidas a las características de la enfermedad del murino. En 1991, los investigadores relacionaron la mutación murina *NP-C* en el modelo de ratón *spm* para el cromosoma 18. Las regiones genómicas humanas que fueron sinténicas al cromosoma 18 de ratón incluyen porciones de cromosomas humanos 5 y 18. Treinta y un familias *NP-C*, rigurosamente diagnosticadas, participaron en un estudio de vinculación que mapea el gen *NP-C* a la región pericentromérica del cromosoma 18. La transferencia de microcelda del cromosoma humano 18 al ratón *NP-C* derivado de células 3T3 dio resultado a la restauración del transporte de colesterol. Los estudios de vinculación en Nueva Escocia sobre la enfermedad de Niemann-pick tipo D localizaron 18q11, lo que confirma que los tipos C y D fueron alélicos.

El intervalo crítico *NP-C* en el cromosoma 18 se perfeccionó a través del examen genético de un pedigrí extendido de ascendencia árabe beduino, que exhibe una amplia consanguinidad, lo que sugiere una mutación monoalélica. Dentro de esta familia, una recombinación genética redujo el intervalo *NPC1* a una región de 1 cm de ruta definida por los marcadores D18S44 a D18S1388. El intervalo de la *NP-C* se caracterizó adicionalmente con un mapa físico de cromosoma artificial de levadura (YAC) que consiste en tres clones genómicos que se solapan. Estos clones genómicos se introdujeron en células CHO mutantes similares a *NP-C* a través de una fusión de esferoplastos. Uno de los tres YAC complementó el fenotipo *NP-C*. Las transcripciones se identificaron en el intervalo definido YAC a través de la

secuencia, el agrupamiento de exones y el análisis de la base de datos. El gen NPC1 se identificó basándose en el análisis de mutación de los individuos afectados, así como la capacidad de rescatar el fenotipo normal con la introducción de la cDNA NP-C en células humanas cultivadas con la NP-C. La identificación de una eliminación principal en el ortólogo murino confirmó el carácter del modelo murino npc1h. La transcripción del NP-C humano clonado era de 4673 pb de longitud.

La deducción del marco de lectura abierto del gen NPC1 predice una proteína de 1278 aminoácidos con un peso molecular de 142 kDa. Basado en el análisis de secuencia de aminoácidos, la proteína NPC1 se prevé que sea una proteína de membrana integral con 13 a 16 dominios transmembrana putativos (Fig. 145-9). El N-terminal contiene una secuencia de péptido asociada con la orientación al retículo endoplásmico. En el extremo C-terminal, hay una señal destino endocítica/lisosomal (LLNF). Los aminoácidos 73 a 94 comprenden un motivo de cremallera de leucina. Esto se encuentra dentro de una región de los aminoácidos 55 a 165 que tiene una alta homología con otros ortólogos NPC1. Un sitio potencial de fosforilación de la tirosina se encuentra en el aminoácido 506. Las proteínas humanas y de ratón NPC1 tienen 14 sitios potenciales de glicosilación. La proteína humana NPC1 tiene alta homología (porcentaje de identidad/porcentaje de similitud) a otros ortólogos NP-C: ratón (85/93), levadura *Saccharomyces cerevisiae* (34/57), y el nematodo *Caenorhabditis elegans* (30/55).

La NPC1 tiene una extensa homología con parcheado. Esta homología se encuentra dentro de 12 de los 16 dominios transmembrana predichos de la NPC1. El parcheado es la proteína defectuosa en el síndrome del nevo de células basales; también se sabe que está implicado en la vía de señalización de Sonic hedgehog. La importancia de esta homología aún no se ha definido.



### Estructura de la proteína humana NPC1

La proteína NPC1 también tiene homología con otras proteínas que están implicadas en la homeostasis del colesterol. Dentro de una región de cinco transmembrana de los aminoácidos 615 a 797, existe una homología significativa a los dominios de esterol de detección de la HMG-Co A reductasa, que participan en la síntesis de colesterol, y a la proteína de unión al elemento de respuesta a los esteroides (SREBP) escisión de activación proteínas, SCAP, un activador de un factor de transcripción en la biosíntesis de colesterol. Se cree que los dominios de detección de esterol de estas proteínas pueden estar involucrados en su regulación en base a los niveles de esteroides dentro de la célula. No se sabe si el colesterol se une a este dominio.

Por ende, la NP-C es un trastorno panétnico con sólo dos poblaciones fundadoras descritas, los acadios franceses en Nueva Escocia y los hispanoamericanos en Colorado. Fuera de estas poblaciones, estudios en curso en varios laboratorios encontraron que la mayoría de los pacientes tienen mutaciones privadas y son heterocigotos compuestos, que complicarán las correlaciones genotipo/fenotipo. Ocho mutaciones en nueve

individuos no relacionados se definieron para la identificación del gen NPC1, incluyendo dos deleciones, una inserción, y cinco mutaciones de sentido erróneo. Se identificaron las mutaciones en las poblaciones japonesas de 11 familias NP-C no relacionadas, de los cuales 2 son errores de empalma. La mutación en la población de la Acadia francesa de Nueva Escocia ha sido reconocida como una mutación no comprensible.

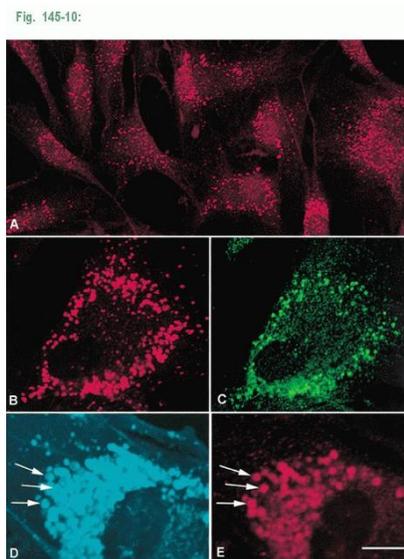
### **Mutaciones en murinos**

La mutación en murino *npcih* es una inserción de una secuencia similar retrotransposon de 824 pb junto a una eliminación de 703-bp de la secuencia genómica que consiste en una secuencia del exón de 44 pb y la secuencia del intrón de 659 pb. La transcripción NPC1 resultante tiene una mutación del marco de lectura dando como resultado una proteína truncada que es un tercio del tamaño de la proteína NP-C, y que excluye a 11 de los 13 dominios transmembrana y el dominio de detección de esterol putativo. La disponibilidad de genotipado aumenta el valor del ratón *npcih* para el estudio de NP-C.

### **INVESTIGACIÓN ACTUAL**

La identificación del gen NPC1 (ver "Genética Molecular" arriba) y su producto proteico se compromete a facilitar la comprensión de los mecanismos que rigen la movilización del colesterol lisosomal y otros aspectos del tráfico intracelular de lípidos. En un estudio, el antisuero policlonal a una región C-terminal (residuos de aminoácidos 1256 a 1274) de la proteína NPC1 se ha utilizado en estudios inmunocitoquímicos para determinar su localización intracelular en fibroblastos cultivados en humanos. Esta distribución segregada de NPC1 y colesterol endocitado en vesículas separadas positivas en lámpara se suprime cuando se añaden los fármacos que bloquean el egreso de colesterol. La adición de la amina hidrófoba U-18666A156 a fibroblastos cultivados durante la captación endocítica de LDL

hace que tanto el colesterol y NPC1 se acumulen en las mismas vesículas positivas en lámpara (Fig. 145-10D y e). Esta relocalización alterada de NPC1 en lisosomas congestionados de colesterol sugiere que las vesículas NPC1 normalmente interaccionan transitoriamente con los lisosomas enriquecidos en colesterol para afectar el traslado de este grupo esterol. Nuevas caracterizaciones de estas vesículas NPC1 sigue siendo un punto focal de la investigación actual.



A, control de fibroblastos humanos incubados con LDL durante 24 h, inmunoteñidos con anticuerpos antipeptido al terminal-C de la proteína NPC1, y vistos con microscopía de fluorescencia confocal. La inmunofluorescencia NPC1 está presente en pequeños gránulos que se distribuyen por todo el citoplasma de las células. B y C control de fibroblastos incubados con LDL durante 24 h e inmunoteñidos con ambos (B) anticuerpos a una glicoproteína de membrana lisosomal.

Estudios recientes en las células NP-C muestran que el defecto celular abarca un error de transporte más global que la determinada alteración del tráfico de colesterol por sí solo. Debido a que una mayoría de colesterol lisosomal se traslada a la membrana plasmática, el encaminamiento

intracelular de colesterol endocitado se puede ver, por lo menos en parte, como el trazado de una vía de vesícula retroendocítica en que los componentes lisosomales son transportados a la membrana plasmática. Esta consideración animó a una reevaluación del defecto de transporte de NP-C. La medición de la salida celular de un fabricante de fase fluida endocitada ([<sup>14</sup>C] sacarosa) se llevó a cabo en control cultivado y fibroblastos de NP-C para estudiar el tráfico a través de esta vía de vesícula retroendocítica. Se observó un retardo perceptible en la pérdida de sacarosa [<sup>14</sup>C] de las monocapas de fibroblastos NP-C. El modelaje cinético compartimentado de los datos sugiere que la diferencia del aclaramiento [<sup>14</sup>C] sacarosa de las células normales y NP-C se puede explicar por el movimiento retardado de un compartimento separado de la vacuola, pero en comunicación directa con los lisosomas maduros. El grado de retraso en el movimiento de la sacarosa a través de este compartimento dirigido NP-C (50 por ciento de lo normal) se aproxima mucho a los retardos medidos en la reubicación de colesterol de los lisosomas a la membrana plasmática en las células NP-C.

Un modelo para la distribución intracelular de colesterol lisosomal puede ser propuesta en base a estos y otros datos. La movilización de la mayoría del colesterol lisosomal a otras membranas es probable que se produzca a través de una vía vesicular mediada porque ambas, perturbaciones específicas por fármacos y transiciones de temperatura críticas que se sabe afectan el tráfico vesicular notablemente suprimen el movimiento de los esteroides. Varias conclusiones se pueden extraer de los estudios de egreso de [<sup>14</sup>C] sacarosa. Los datos refuerzan fuertemente la noción de tráfico de colesterol mediado por la vesícula porque la holgura dependiente de la vesícula es defectuosa en la misma medida como el colesterol en las células NP-C. Las mutaciones NPC1 afectan el tráfico intracelular de dos sustancias tan dispares como la sacarosa y colesterol sugieren que el defecto funcional primario puede apuntar a una vía de tráfico vesicular compartida por estas dos sustancias. Esto, a su vez, sugiere que los metabolitos distintos al

colesterol puede ser que asuman el papel de ofender a metabolitos en las células donde su tráfico entre los lisosomas y las membranas plasmáticas es de gran importancia fisiológica. Tejidos sólidos y células cultivadas en NP-C contienen un perfil heterogéneo de acumular material que incluye varios lípidos, además de colesterol (véase "Lípidos del tejido" más arriba). La posibilidad de metabolitos alternos puede explicar la ausencia de la acumulación de colesterol en el cerebro en seres humanos o animales con NP-C (ver "Lípidos de tejidos" más arriba). El colesterol para la síntesis de mielina parece estar hecho a nivel local, no importado en el cerebro. El cerebro in vivo tiene poca capacidad u oportunidad de metabolizar las lipoproteínas ricas en colesterol, a través de endocitosis mediada por receptor, dirigidas a procesos lisosomales. Por otra parte, la materia gris del cerebro NP-C muestra extensa acumulación de glicolípidos (véase "Lípidos del tejido" más arriba) que son componentes normales de la membrana plasmática y se enriquecen en este órgano. Podría ser concluido que la lesión NP-C conduce a la alteración de tráfico vesicular que a su vez resulta en la acumulación de colesterol en los tejidos periféricos y la acumulación de glicolípidos en el cerebro, donde GM2, en particular, puede desempeñar un papel importante en la patogénesis.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico preciso de NP-C requiere el reconocimiento de los muchos fenotipos clínicos, estrechar el diagnóstico diferencial mediante el uso de pruebas complementarias y confirmación definitiva por pruebas bioquímicas. El gen NPC1 se ha clonado, pero hasta la fecha, la mayoría de los individuos afectados son heterocigotos compuestos con mutaciones privadas. Por lo tanto, el diagnóstico molecular no es una herramienta adecuada para el diagnóstico primario, a pesar de que es una gran promesa para mejoras en el diagnóstico prenatal y la identificación de heterocigotos en las familias probando.

Las presentaciones clínicas conocidas de NP-C son proteicas (véase "Manifestaciones clínicas" más arriba). El diagnóstico diferencial es amplio (véase la Tabla 145-2). Un dilema clínico frecuente es el que plantea la clasificación de los individuos con células hepatoesplenomegalia y espuma en la médula ósea. Tales individuos pueden tener NP-B como también NP-C antes de la aparición de síntomas neurológicos. Esfingomielinasa siempre muestra una actividad normal en los leucocitos de los pacientes NP-C, por lo que este ensayo puede utilizarse para excluir tipos de NPD deficientes en esfingomielinasa. La depresión de fibroblasto esfingomielinasa en NP-C es variable, pero no tan pronunciada como en NP-B. El hemograma, perfil bioquímico, los lípidos plasmáticos, análisis de orina y líquido cefalorraquídeo (células, glucosa y proteína) son normales en NP-C, excepto en pacientes con hiperesplenismo o ictericia colestática.

**Tabla 145-2: Diagnóstico diferencial de NP-C ventana separada**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Diagnóstico alternativo</b>
Ictericia neonatal grave	Atresia biliar, infecciones congénitas, deficiencia de antitripsina- $\alpha$ 1, tirosinemia
Esplenomegalia aislada	Leucemia, linfoma, histiocitosis, enfermedades de almacenamiento (por ejemplo, Gaucher, NP-A, NP-B), infecciones (por ejemplo, la malaria)
VSGP	Gangliosidosis GM2, enfermedades mitocondriales, encefalopatía glicina, enfermedad del jarabe de arce,

	síndrome del mesencéfalo dorsal
Dificultad escolar	Trastorno de déficit de atención, problemas de aprendizaje, crisis de ausencia, otras enfermedades demenciales
Distonía	Distonía idiopática de torsión, distonía sensible a dopa, enfermedad de Wilson, acidopatías orgánicas, aminoacidopatías (por ejemplo, aciduria glutárica tipo 1), gangliosidosis GM2
Demencia	Pseudodemencia (trastorno depresivo), ceroidlipofuscinosis neuronal, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por VIH
Cataplexia	Otros trastornos del sueño, convulsiones, síncope, parálisis periódica

***Modificada con permiso de Schieffmann.***

Imágenes y estudios neurofisiológicos son inespecíficos. Escaneos MRI y CT pueden ser normales o mostrar atrofia, en particular, atrofia cerebelosa. En algunos casos se ha observado los cambios en la sustancia blanca periventricular. Espectroscopia por resonancia magnética (ERM) de protón en 10 pacientes ha mostrado evidencia de afectación cerebral difusa en NP-C, más allá de lo aparente sobre los estudios de imagen de rutina. Los pacientes con NP-C habían aumentado significativamente N-acetil aspartato(NAA)/creatina más fosfocreatina (CRE) ratios en las cortezas

frontal y parietal, semioval centra, y caudado, y aumentó significativamente colina/Cre en la corteza frontal y centra semioval, cuando se compara con los controles. Los autores también observaron una cierta correlación entre los hallazgos ERM de protones y el estadio clínico de la enfermedad como se ha definido anteriormente. Un estudio anterior había incluido un paciente que mostró la pérdida de un pico anormal de lípidos en ERM de protones a los 13 y 19 meses de tratamiento para reducir el colesterol. Debido a diferencias en la técnica, este caso no puede ser fácilmente comparado con la serie más reciente.

El electroencefalograma puede mostrar lentitud difusa o una variedad de descargas epileptiformes. Este último no siempre se correlaciona con la aparición de convulsiones. Tiempos de conducción central pueden ser frenados en potenciales evocados somatosensorial y potenciales. El perfil audiológico, en particular el reflejo acústico, puede proporcionar evidencia de disfunción del tronco cerebral temprano en el curso de la enfermedad. Los cambios en la respuesta auditiva evocada del tronco cerebral comienzan con inversión de la onda V:I amplio radio, seguido de aumento de la onda I a V latencia interpicos, progresando, por último, a la pérdida de formas de onda de retraso.

Varios hallazgos patológicos característicos han sido descritos (ver "Patología" más arriba). Células espumosas e histiocitos azul marino se han detectado en muchos tejidos NP-C, pero son inespecíficos. La imposibilidad de demostrar estas células en las biopsias no descarta el diagnóstico de NP-C. Se han reportado casos en los que la biopsia de médula ósea fue inicialmente poco reveladora, sólo mostraba celdas de almacenamiento cuando la prueba se repitió años después. Los estudios ultraestructurales de las biopsias de tejido son más específicos que la microscopía de luz, y pueden apoyar fuertemente el diagnóstico de NP-C. En los casos de aparición temprana en el que se realiza una biopsia de hígado, el diagnóstico

de NP-C con rapidez puede ser confirmado usando tan poco como 5 mg de tejido congelado analizado por cromatografía en capa fina de los lípidos.

### **Diagnóstico bioquímico**

El diagnóstico de la NP-C ya no debe basarse solo en resultados histopatológicos o lípidos del tejido. El descubrimiento de procesamiento anormal del colesterol LDL ha establecido el fundamento de las pruebas bioquímicas específicas. Las pruebas se realizan generalmente en cultivos de fibroblastos, aunque se han utilizado linfocitos. Hasta la fecha, el diagnóstico se logra mejor mediante la demostración concomitante de (a) la acumulación de colesterol no esterificado intralisosómico como se muestra por un patrón característico de la fluorescencia perinuclear intensa después de la estimulación con el medio y la tinción de LDL enriquecidas con filipin (Fig. 145-8B), y (b) anormal homeostasis intracelular de colesterol tal como se define por una esterificación alterada del colesterol inducida LDL. La mayoría de las líneas celulares NP-C (aproximadamente 80 por ciento) expresa profundas alteraciones de la homeostasis del colesterol (fenotipo clásico bioquímico), pero algunos tienen cambios más suaves, especialmente en su capacidad de esterificación (fenotipos intermedios y alternativos). La prueba filipin es más sensible que los ensayos de esterificación de colesterol en la detección de pacientes con el fenotipo variante. La tinción de filipin también aumenta la especificidad porque el deterioro de la esterificación de colesterol se puede encontrar en otros trastornos tales como la deficiencia de ácido lipasa, hipercolesterolemia familiar y la enfermedad de células I. El patrón filipin en la enfermedad de células I es anormal, pero se puede diferenciar de NP-C en manos expertas. En la experiencia de un autor (M.T.V.), se puede ver un ligero almacenamiento de colesterol lisosomal en las células de pacientes con esfingomielinasa con deficiencia y diferentes tipos de la enfermedad de Niemann-Pick.

En investigaciones exhaustivas, no se ha observado una correlación estricta entre la gravedad de la alteración en la homeostasis del colesterol intracelular y el fenotipo clínico, especialmente en las formas infantil y juvenil de inicio tardío. Se ha reportado una tendencia para los pacientes adulto al mostrar un fenotipo bioquímico "variante". Por otro lado, un fenotipo bioquímico consistente siempre se ha observado dentro de un sibship.

Más de la mitad de los heterocigotos obligados ensayados muestran un nivel de acumulación de colesterol lisosomal inducido por LDL y, posiblemente, de la esterificación del colesterol intermedio entre individuos normales y homocigotos afectados. Las anomalías en algunos casos pueden ser tan pronunciadas como en algunos pacientes "variante". Los heterocigotos restantes se superponen con los controles. Por lo tanto, no es posible usar esta estrategia para la detección de portadores NP-C generalizado. Las células típicas de almacenamiento en la médula ósea o inclusiones en biopsias de piel se han reportado en algunos padres de niños con NP-C.

Se han demostrado anomalías marcadas proporcionadas (fenotipo clásico) en el caso índice, en este caso, se pueden utilizar pruebas similares para la detección prenatal de fetos afectados utilizando células cultivadas de las vellosidades coriónicas o células del líquido amniótico. Debido a que algunos heterocigotos pueden mostrar alteraciones significativas, se aconseja un estudio previo de ambos padres. En el verano de 1998, al menos 150 embarazos de riesgo habían sido controlados en nuestros laboratorios y en los de los Dres. D. Wenger, M. Ziegler, A. Fensom, y O. Van Diggelen.

El análisis de los lípidos en una biopsia de hígado congelado (ver "Lípidos del tejido" más arriba) es generalmente de diagnóstico, pero en ocasiones puede ser concluyente. La deficiencia parcial de la actividad esfingomielinasa en los fibroblastos de piel cultivados es inespecífico e inconstante. Quitinasa se ha encontrado ligeramente elevado en plasma en

varias enfermedades lisosómicas, aunque se observan elevaciones marcadas de valor diagnóstico sólo en la enfermedad de Gaucher. La utilidad de esta enzima como un marcador de enfermedad es disminuida por su deficiencia relativamente frecuente en la población general.

### **Diagnóstico molecular**

En los pacientes NP-C que pertenecen al grupo de complementación 1, al menos cuatro laboratorios han iniciado el análisis mutacional del gen NPC1. En el documento de clonación NPC1, se informó de ocho mutaciones diferentes. La mayoría de los pacientes eran heterocigotos compuestos. Posteriormente, se identificó la mutación de NP-C en el aislado de Nueva Escocia. Los resultados preliminares de los laboratorios de los autores y el laboratorio del Dr. K. Ohno en Japón han demostrado que se realiza una transcripción en la mayoría de los pacientes y que las mutaciones ocurren en diversos lugares del gen. La mayoría de las mutaciones parecen ser privadas. Ya se han observado una serie de polimorfismos. En consecuencia, con la tecnología actual, el diagnóstico molecular directo no es práctico y puede inducir a error, excepto en poblaciones específicas como los acadios franceses en Nueva Escocia y los hispanos del sur de Colorado. Sin embargo, la identificación de la mutación(es) en un caso NP-C demostrado es importante para el posterior consejo genético en la familia de la persona afectada. Encontrar las mutaciones hará posible el diagnóstico prenatal de las denominadas familias "variante", en las que las pruebas bioquímicas no eran fiables. En otras familias, esto permitiría el diagnóstico prenatal mediante vellosidades coriónicas sin cultura, y por lo tanto, proporcionar un resultado de un mes antes que los métodos bioquímicos tradicionales. El análisis mutacional también permitiría la prueba exacta de heterocigotos en la familia de la persona afectada.

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para NP-C. La identificación de NPC1 y su producto proteico predicho con el tiempo dará lugar a nuevas estrategias terapéuticas. El producto del gen NPC1 parece ser una proteína de membrana integral, que no es probable que se sustituya fácilmente a partir de fuentes exógenas, incluyendo el trasplante de tejido. En efecto, los intentos de terapia de reemplazo no específica por el trasplante de tejido han sido decepcionantes. En el modelo murino C57BLKS/J de NP-C, trasplante de médula ósea y trasplante combinado de hígado y médula ósea parcialmente revirtió el almacenamiento de tejidos de colesterol y esfingomielina, pero no influyó en el continuo deterioro neurológico.

El trasplante de hígado en una niña de 7 años de edad con NP-C y cirrosis fue un éxito similar en la restauración de la función hepática, pero no pudo frenar la progresión neurológica. Ha habido un informe de trasplante de células de hígado fetal en ratones mutantes BALB/c con aparente corrección del fenotipo en muchas células. Este estudio, que no se ha replicado, debe interpretarse con precaución, ya que se realizó antes de la descripción de la ortólogo murino de NPC1, de modo que el genotipado de los ratones antes del trasplante no era posible. El trasplante de células de hígado fetal se ha utilizado en dos humanos. El único paciente al que el seguimiento estaba disponible para nosotros fue injertado en dos ocasiones en las edades de 8,5 y 9 años, sin una mejora significativa de la historia natural de la enfermedad. Hasta la fecha, no ha habido informes de trasplante de médula ósea en humanos NP-C.

Las estrategias de tratamiento para reducir la acumulación de colesterol intracelular se formularon en base a la hipótesis de que el colesterol es un metabolito infractor en NP-C. Varias líneas de evidencia apoyan esta hipótesis. El colesterol se almacena en exceso en los tejidos no neurales en NP-C, y el defecto en el tráfico de colesterol está estrechamente asociado

con la mutación primaria. No se encontraron combinaciones de agentes reductores del colesterol para reducir las reservas hepáticas de colesterol no esterificado en pacientes NP-C, pero no hay evidencia de que su resultado haya mejorado, y varios pacientes que eligieron continuar con la dieta a largo plazo, posteriormente, han sucumbido a NP-C. Hay un caso clínico de un niño tratado con una dieta baja en colesterol en los que se interpretaron estudios de espectroscopia por resonancia magnética de serie al mostrar una disminución de lípidos cerebrales almacenados. Los datos de seguimiento no se han publicado. Los fármacos reductores del colesterol pueden ser ineficaces para influir en la enfermedad neurológica porque el colesterol no es un metabolito infractor en el cerebro, o, como alternativa, debido a que los agentes empleados no penetran la barrera sangre-cerebro. Dimetilsulfóxido, que corrige deficiencia parcial esfingomielinasa y sustancialmente revierte las alteraciones del tráfico colesterol en fibroblastos NP-C, se ha utilizado como agente único en dos pacientes. La estabilización de la enfermedad neurológica se informó en una niña de 8 años de edad, niña, pero en un niño de 3 años de edad no hubo beneficio aparente.

Independientemente de la disponibilidad de tratamientos específicos para NP-C, una gran parte se puede ofrecer a los pacientes y sus familias en forma de manejo sintomático. Se descubrió que en algunos pacientes la distonía y el temblor responden a agentes anticolinérgicos y las convulsiones se pueden controlar o disminuir en frecuencia con fármacos antiepilépticos, por lo menos al principio del curso de la enfermedad. No hay disponible estudios controlados sobre la eficacia de estos tratamientos. La protriptilina, clomipramina y modafinilo son eficaces en el control de la cataplexia y la gestión de trastornos del sueño que acompañan.

La terapia para retrasar o prevenir la pubertad se ha propuesto como un medio de mejorar el progreso de NP-C. La justificación de este enfoque se basa en las observaciones (a) que la progesterona puede inducir un NP-C similar a fenotipo en los fibroblastos de control, (b) que la progesterona

exacerba las anomalías bioquímicas en fibroblastos NP-C y (c) que los síntomas de NP-C a menudo empeoran en el momento de la menarquia. La hormona liberadora de gonadotropina se ha administrado a algunas chicas de forma incontrolada. No hay datos disponibles sobre la eficacia clínica.

Dos hermanos con la enfermedad de aparición tardía, quienes presentaban síntomas psiquiátricos, fueron tratados con prednisolona con aparente mejoría en los síntomas, y recurrencia de los síntomas después de retiro de esteroides.

## **CAPÍTULO IV**

### **ANÁLISIS DE RESULTADOS: USO DE RECURSOS ELECTRÓNICOS DENTRO DE LA TRADUCCIÓN DE TEXTOS MÉDICOS**

La traducción del TO propuso un gran reto pues se trató de un texto médico sumamente especializado. En este capítulo se ejemplificará la necesidad del uso de recursos electrónicos para la traducción de dicho texto puesto que el uso de diccionarios físicos solo hace que el proceso sea lento, más tardío y en algunos casos, infructuoso.

Al tener el TO en mis manos, lo primero que realicé fue una lectura previa del mismo para familiarizarme con los términos allí planteados. Después de una lectura previa del TO, uno de los siguientes pasos fue subrayar cuáles fueron los términos que presentarían problemas extras durante el proceso de traducción.

Luego de esto, realicé una búsqueda de textos paralelos/textos secundarios para conocer la manera de redacción de textos con tema similar (enfermedad de Niemann-Pick). Dichos textos servirían como base lingüística y estilo para la redacción del TM. Después de la búsqueda y análisis de los textos, se conservarían como bases previas.

Después de familiarizarme con los términos planteados y la redacción de textos médicos con temática similar, lo siguiente fue comenzar la

traducción del TO para luego, en las reuniones con el tutor institucional y académico, dilucidar dudas presentes.

Uno de los pasos más importantes, en mi opinión, fue realizar una búsqueda previa de los recursos electrónicos que utilizaría durante el proceso de traducción. Durante esta búsqueda debía verificar que los sitios fuesen realmente viables con información útil así como sitios veraces, confiables. De esta manera, lograría delimitar los sitios verdaderamente necesarios.

Durante el proceso de traducción, contaba con algunos diccionarios en físico así como un gran número de sitios webs (diccionarios en línea, bases de datos terminológicos, bases de datos de abreviatura, recursos web).

Ya durante dicho proceso, por ejemplo, uno de los primeros términos que apareció cuyo significado desconocía era el de *Disorder*, para conocer su significado procedí a su búsqueda dentro del diccionario bilingüe Larousse donde conseguí como equivalente al español “Desorden, enfermedad”, al no saber si esta era la respuesta adecuada frente a dicho término, realicé la búsqueda en otro diccionario llamado Appleton-Cuyas, allí, arrojaba la misma información, junto a otras acepciones como “problema, irregularidad, alboroto.” De esta manera, pude comenzar a evidenciar que el uso de solo los diccionarios en físico no sería la mejor solución. Por ello, al no estar conforme con los equivalentes dados, procedí a realizar una búsqueda en

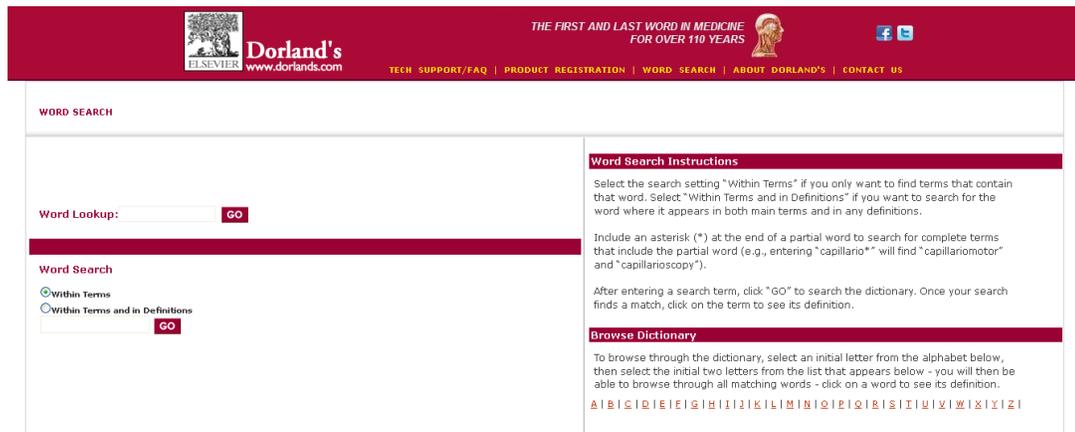
Buró médicos, sitio web que posee un glosario de términos médicos reconocido por la Universidad de Gent en Bélgica, allí se informa que el término *disorder* dentro del ámbito médico se traduce como “Trastorno” dentro de sus diferentes ramas, es por ello que después de conseguir diferentes soluciones, no fructuosas, decidí tomar el término “trastorno.”



Sitio web Buró Médicos, dónde se consiguió la información sobre el término *disorder*.

Otro de los términos que me pareció complejo fue el de *sequestration*, puesto que a primera vista podría concebirse como “secuestro,” pero al no conocer si este era su uso dentro del contexto médico, la duda se mantenía presente. Con el fin de descifrar su equivalente al español busqué dentro del diccionario tanto monolingüe (para conocer significado) así como en el diccionario bilingüe para saber su equivalente, Oxford, allí solo se nombraba como equivalente “embargo”, como parte del ámbito legal, en ningún lugar nombraba el contexto médico requerido. Por ello, decidí buscar dentro del diccionario Collins, donde se nombra como única acepción “secuestación”,

en ninguno de los diccionarios se nombraba el uso de *sequestration* en el área médica, por esa razón busqué el término dentro de la página web Dorland para así comprender el significado del mismo en inglés y teniendo dicha información, saber como proceder con su traducción. Según el sitio web, *sequestration* dentro del ámbito médico, especialmente células, se refiere al “secuestro” de alguna célula para ser llevada a alguna parte puntual del cuerpo humano. Teniendo esto en cuenta, decidí traducir *sequestration* como secuestro. Esta información fue también corroborada por el sitio web Buró Médicos. Desde este punto pude observar que el uso de los recursos electrónicos precisos era la solución adecuada al trabajar con terminología especializada, puesto que una simple búsqueda podría lograr resultados fructuosos, lo que no podría lograrse con la sola búsqueda en diferentes diccionarios físicos.



Sitio web Dorland dónde se consiguió la definición de *sequestration* con el fin de proceder a su traducción.

Prosiguiendo, el término *trafficking* propuso muchas interrogantes pues, su traducción a vista “tráfico” no parecería la más apropiada, es por ello que se buscó confirmar la información a través de diferentes diccionarios, dentro del Appleton Cuyas la única acepción dada era el sustantivo “tráfico”, la misma solución aplicaba en el diccionario Larousse. Sin embargo, el problema recaía en no saber si era la acepción adecuada dentro del área médica. Por ello, se buscó en el sitio especializado de términos médicos Fisterra y Dorland, allí se explicaba que en español, la palabra “tráfico” se utilizaba dentro del área médica para diferentes órganos u orgánulos. Esta información se corroboró a través de un contacto con el tutor institucional. Por ello, decidí utilizar tráfico para la construcción: “Tráfico de colesterolos”.



Fisterra, sitio web en el que se consiguió información relevante sobre *trafficking* con el fin de proceder a la traducción del mismo.

Otro término que presentó incertidud fue la enfermedad *Giant cell hepatitis*, en ningún diccionario (Larousse, Collins, Oxford, Appleton Cuyas)

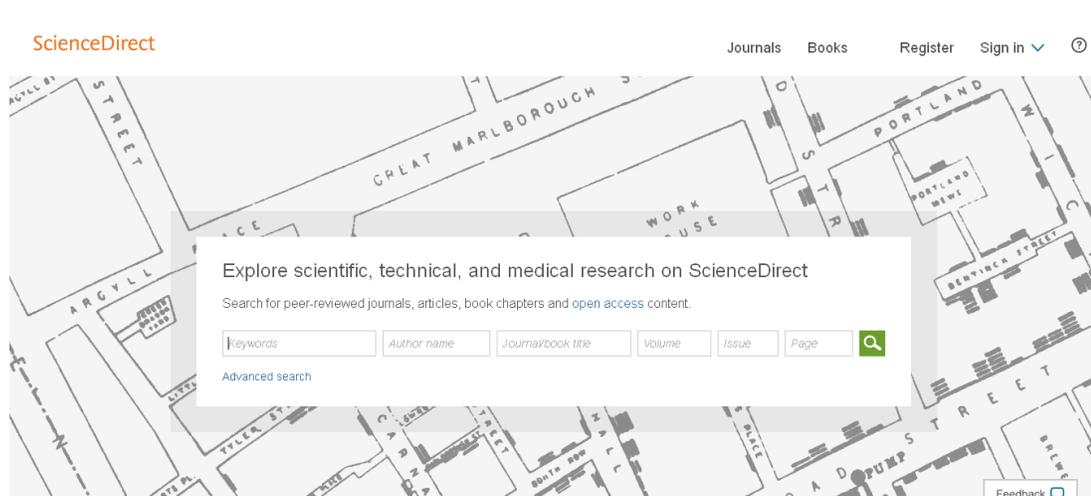
aparecía un equivalente en español, razón por la que continué confirmando el hecho de que los diccionarios en físico no son suficientes al momento de realizar una traducción especializada, en este caso del área médica. Por lo tanto, mi primera opción fue buscar en la base terminológica Buró Médicos así como en Fisterra. En el sitio web Fisterra no aparecía equivalente a la enfermedad, en Buró Médicos conseguí “Hepatitis de células agrandadas” y “Hepatitis de células gigantes”. Al conseguir ambas acepciones, recurrí a contactar al tutor institucional y preguntarle si conocía la enfermedad y si conocía su equivalencia en español, es por ello que junto al tutor decidí utilizar “Hepatitis de células gigantes” pues es la acepción que el doctor conoce y ha utilizado durante su vida profesional.



Buró Médicos, en dicho sitio se consiguió parte de la información necesaria para la traducción de la enfermedad *Giant Cell Hepatitis*.

Para continuar, el término *Infants* aunque parece muy fácil de traducir, pues “infantes” podría ser una solución adecuada, decidí primero indagar en

diccionarios con el fin de conseguir el término apropiado. En el diccionario Appleton Cuyas se ofrecen cuatro acepciones “infante, niño, criatura, nene.” Luego, busqué en el diccionario Oxford y la única acepción apreciable era “bebé”. Puesto que no se llegaba a un consenso sobre una sola acepción y menos si había cambios dentro de un área u otra, se realizó una búsqueda en Science direct con el fin de conocer el significado de la palabra. *Infant* se refiere a un niño pequeño, lactante o también niño de pecho. Una vez más se evidencia el hecho de que el uso de diccionarios físicos frente a recursos web no ofrece los resultados precisos y solo complica el proceso de traducción.



Science direct, aquí se encontró la información referente al significado de *infant*.

Para corroborar la información obtenida y proceder así a realizar su traducción se completó la búsqueda en el Libro Rojo de Navarro, diccionario médico especializado, allí además de confirmar la información antes dicha, se explica que cuando la palabra se utiliza en su forma plural, debe ser

traducida simplemente como “niños”, es por ello que en la traducción final se utilizó el término “niños.” Es importante nombrar y resaltar la diferencia existente entre la acepción singular y plural.



The screenshot shows the header of the 'Libro rojo' website. The header is red and contains the logo 'CS cosnautas' on the left, a navigation menu with links: 'Inicio', 'Quiénes somos', 'Catálogo', 'Blog', 'Suscripciones', 'Ayuda', and 'Contacto', and a language selector on the right showing 'es' and 'en'. Below the header, the title 'Libro rojo' is displayed in white, followed by the subtitle 'Diccionario de dudas y dificultades de traducción del inglés médico (3ª edición)', the author 'Fernando A. Navarro', and the version 'Versión 3.08; enero de 2017'. Below this, there are two columns of bullet points. The left column lists: 'Por primera vez en edición electrónica de consulta en línea.', 'El buscador avanzado permite buscar por término en español, por término en inglés y en todo el diccionario.', and '¿Por qué un diccionario de dudas?'. The right column lists: 'Revisión y actualización constantes del contenido.', 'Incluye conversores de temperaturas, longitudes, pesos y resultados de análisis clínicos.', and '¿Desea ver cómo funciona?'. Below the bullet points, there are links for 'Prólogo a la tercera edición', 'Introducción\*', and '¿Por qué otro diccionario?'. To the right of these links is a small image of a laptop screen displaying the website interface.

En el diccionario especializado médico de Fernando Navarro se consiguió información relevante sobre el término Infant para seguir con su traducción.

Otra construcción difícil de traducir fue aquella de *Head trusting on attempted vertical gaze*, en ninguno de los diccionarios físicos usados para el proceso de documentación apareció la construcción y solo conseguir los términos de manera individual no lograban la meta de dilucidar la equivalencia correcta en español. Por ello, se realizó una búsqueda en el sitio web especializado “Buró médicos” allí se ejemplificaba sobre la paresia y caída de la cabeza como síntoma de esta. Para confirmar la explicación dada se planteó la interrogante junto al tutor institucional quién explicó que este tipo de manifestación clínica suele definirse como “paresia” o inmovilización de un músculo, en este caso la mirada de forma vertical se ve inmovilizada,

incapaz de realizarse causando además caída de la cabeza, como un reflejo involuntario del cuerpo humano.

Al final, decidí utilizar la construcción: “Paresia vertical con caída de cabeza” pues el tutor institucional explicó que ese sería lo apropiado.



En el sitio web Buró Médicos se consiguió información para proceder con la traducción de *Head trusting on attempted vertical gaze*.

Al realizar la traducción de la mitad del TO, realicé una entrevista especial con el tutor institucional Humberto Mejías con el fin de cubrir algunas dudas que aparecieron y obtener así aprobación por la mitad del TM. Cabe destacar, que además de esta reunión, ya el doctor me había respondido sobre algunas interrogantes a través de comunicación por correo electrónico. El doctor me explicó detalles del texto médico y ofreció información sobre la enfermedad para así comprender un poco más de la misma. Luego de la reunión con el tutor institucional, me reuní con el tutor académico para corregir detalles de gramática y fluidez en cuanto a

redacción de textos médicos, el tutor me explicó detalles importantes sobre la redacción de textos médicos (puntuación, uso de plurales, tercera persona, uso de voz pasiva, etc.). Durante la reunión con el tutor académico expliqué la importancia de los recursos electrónicos para la traducción pues estos hicieron que parte de la traducción se realizara de manera más rápida y fácil.

Después de finalizar la mitad de la traducción y finalizar además con la corrección de la misma continué con la traducción del TO para así completarlo.

La siguiente construcción que encontré fue la de *Nursing care*, una vez más, en ninguno de los diccionarios usados logré conseguir un equivalente apropiado a la misma, solo conseguí información sobre cada una de las palabras por separado. Por ejemplo, en el Oxford por *Nursing* conseguí “lactancia, crianza, profesión de enfermera” y por *Care* conseguí “cuidado, atención”. Esta misma información la encontré en el diccionario Larousse y Appleton-Cuyas.

Con el fin de crear un equivalente apropiado en español, decidí buscar en Fistera para conseguir un poco más información y allí se plantea la idea de que *Nursing care* puede ser visto como cuidados especiales hacia un enfermo, puesto que en el caso del libro que se traduce se habla de una enfermedad con manifestaciones clínicas graves y difíciles de tratar, tomé la opción de “cuidados de enfermería” ya que no solo se trata de cuidados especiales sino cuidados de una enfermera en particular.



Sitio web Fistera, en el que se consiguió información relevante sobre *Nursing Care*.

Además de los problemas presentes en el texto al traducir términos o construcciones semánticas, conseguí dentro del texto algunas siglas, como lo es por ejemplo el caso de *Ubiquitin-proteasome system (UPS)*, *CLEAR (Coordinated Lysosomal Expression and Regulation)*, *Luxol Fast Blue (LFB)* y *Periodic-acid Schiff (PAS)*. Para poder traducir estas siglas, mi primera opción fue buscar información dentro de los diccionarios en físico, en el diccionario Appleton Cuyas solo conseguí *CLEAR*, pero no información sobre la sigla sino información del término *clear* cuyo significado es “claro, lúcido, despejado” entre otras acepciones similares, busqué también en el diccionario Larousse, Oxford y Collins y tampoco conseguí información de las mismas, solo de *clear* pero no el caso de las siglas sino como adjetivo o verbo, tal como en el Appleton Cuyas.

Al ser mi búsqueda en diccionarios infructuosa, decidí optar por el sitio web Tremédica que posee información de un gran número de abreviaturas y

siglas, por ejemplo, en el caso de *CLEAR (Coordinated Lysosomal Expression and Regulation)*, allí se consiguió información de qué la sigla cuando se usa en español se mantiene de igual manera y solo se traduce el significado de la misma.



**Repertorio de siglas, acrónimos, abreviaturas y símbolos utilizados en los textos médicos en español**

Fernando A. Navarro  
Traductor médico, Cabrenzos (Salamanca, España)

---

La nueva edición del *Repertorio*, que ha pasado de 18.500 entradas con 37.000 acepciones a más de 27.500 entradas con 78.000 acepciones, se encuentra accesible únicamente a través de [Cosnautas](#), el portal de recursos profesionales para la traducción y la redacción médicas. Basta [registrarse](#), de manera totalmente gratuita, para obtener acceso a este recurso.

---

© 2013-2015 TREMÉDICA, Inc.  
88775641

Tremédica, sitio web especializado para la traducción de siglas, acrónimos y abreviaturas médicas en español. Aquí se consiguió información sobre diferentes siglas encontradas en el libro traducido como CLEAR, UPS y otras.

En cuanto a *Ubiquitin-proteasome system (UPS)*, se realizó una búsqueda en Fisterra, allí no conseguí información sobre la sigla. Por ello, decidí también dirigirme a Tremédica e igual que en el caso de CLEAR, la sigla se mantenía en inglés y solo se traducía su significado. Corroboré la información buscando la sigla en Google, y la misma arrojó más de 400.000 resultados, es decir, se usa ampliamente de esa manera.

Proseguí con *Luxol Fast Blue (LFB)*, este es un tipo de tinción usado en diferentes exámenes con el fin de diagnosticar ciertas enfermedades. Conociendo su significado a través de Health Finder, proseguí a traducirla

usando el sitio web apropiado para traducción de siglas, Tremédica, dónde se consiguió la misma sigla en inglés y solo su significado traducido al español, dicha solución fue la aplicada.



En el sitio web Health Finder se encontró la definición de Luxol Fast Blue (LFB).

Con *Periodic-acid Schiff (PAS)* decidí no solo guiarme por Tremédica, por ello realicé mi búsqueda en el Libro Rojo de Navarro, diccionario médico especializado, allí me apareció el significado de la sigla con su traducción al español, encontré dos opciones: *Ácido Periódico Schiff* o *Ácido Periódico de Schiff*, tomé la decisión de utilizar la primera acepción, por ende tomé *Ácido Periódico Schiff (PAS)*. La traducción de siglas así como de diferentes términos y construcciones puede ser complicada al solo usar diccionarios en físico, como los ejemplificados en este TEG (Appleton-Cuyas, Larousse, Oxford, Collins), pero el uso de recursos electrónicos facilita este proceso puesto que existen diferentes bases de datos específicas para la traducción

de siglas y abreviaturas. El hacer una búsqueda previa de las bases disponibles para el área del saber a trabajar puede ahorrar al traductor horas de búsquedas infructuosas con diccionarios en físico.

Al finalizar la traducción del texto, tuve una última entrevista con el tutor institucional, quién quedó satisfecho con la traducción del mismo y solo me corrigió el uso del término “personas” por “individuos” pues es la acepción más usada en textos sobre enfermedades. De resto, explicó que el texto cumplía con los requisitos pedidos por él al asignar el TO.

En cuanto a la reunión con el tutor académico, al revisar el texto, solo corregimos el uso de artículos en algunos párrafos. El tutor me explicó que en textos médicos en español es común hacer uso del artículo para hacer el texto más fluido en español. Por ejemplo, en vez de colocar “En la mayoría de los casos de NP-C, el defecto molecular primario reside en NPC1” coloqué “En la mayor de los casos de la NP-C, el defecto molecular primario reside en NPC1.” Además de esto, el tutor quedó satisfecho con las soluciones empleadas durante la traducción del TO.

Después de realizar la traducción del TO, pude evidenciar la necesidad del uso de recursos electrónicos enfocados en el área del saber a trabajar, en este caso, recursos electrónicos enfocados en el área médica. Esta necesidad se basa en que el solo uso de diccionarios físicos, además de no siempre contar con la solución apropiada como en los casos expuestos, hace que el proceso sea aún más lento de lo que podría ser haciendo uso de los recursos electrónicos precisos.

Cabe destacar que lo primordial es hacer una búsqueda previa de los recursos electrónicos a utilizar durante el proceso de traducción, verificando durante esta búsqueda la veracidad de los mismos, factor importante puesto que en la Internet existen muchos recursos que no siempre son viables ya que presentan información errónea o incompleta. Ya luego de conseguir los recursos apropiados, se puede proseguir a realizar la traducción haciendo uso de ellos.

Por ende, puedo declarar que el uso de los recursos electrónicos precisos frente al uso de diccionarios físicos es la opción apropiada para la documentación antes y durante el proceso de documentación de la traducción de textos mismos. Asimismo, el uso y lectura de textos paralelos sobre el área médica hace que el proceso de redacción del TM sea más fluido y sin un gran número de interferencias lingüísticas.

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1 Conclusiones**

Nuestra vida actual se ha visto rodeada por los distintos avances tecnológicos que han surgido. Para cada actividad que se quiera realizar existe alguna aplicación o gadget que lo hace posible; y la traducción no se escapa de esta realidad. Por eso se planteó el hecho de utilizar los recursos electrónicos para uno de los tipos de traducción que en algunos momentos posee un mayor grado de dificultad.

Durante la traducción de inglés a español del capítulo 145: “Niemann-Pick disease type C: A lipid trafficking disorder” se evidenció su alto nivel de complejidad pero asimismo se pudo apreciar en mayor tamaño la facilidad con que se puede realizar teniendo a la mano los diferentes recursos electrónicos que conseguimos en la web.

Cada uno de los términos, siglas, conceptos y construcciones que allí se veían plasmados pudieron retransmitirse con facilidad gracias a las diferentes páginas web encargadas de registrar la información tanto en inglés como en español, en cualquiera fuese el caso.

Realizar esta traducción logró evidenciar la necesidad de poder manejar los recursos electrónicos con el fin de realizar el trabajo de manera más fácil; lo que en algunos momentos se veía totalmente difícil al solo hacer uso de diccionarios en físico.

En el capítulo de análisis de resultados se encuentra una muestra de las diferentes páginas que existen en internet sobre terminología médica que sirven como recurso para realizar las traducciones. Se espera que con la realización de este trabajo se pueda concientizar aún más sobre el uso de estos recursos.

## 5.2 Recomendaciones

Luego de la realización de este trabajo de grado que abarcó el uso de recursos electrónicos en cuanto a la traducción de textos especializados, especialmente textos médicos, sería necesario recomendar que cada traductor aborde el amplio número de recursos electrónicos que puede conseguir en la web con el fin de poder realizar cualquier trabajo con una mayor fluidez y mayor calidad. Claro está, es necesario también tener conocimientos sobre dichos recursos y cómo en algunos momentos pueden ser útiles y en otros casos no.

Es por ello que, teniendo en cuenta lo antes dicho sobre los traductores, sería necesario también que dentro del pensum de la carrera Traducción se incluyan materias que ofrezcan y aborden el uso de los recursos electrónicos. Esto con el fin de que los estudiantes y futuros profesionales conozcan un poco más sobre ellos y sientan confianza al usarlos. Cada traductor debe conocer a profundidad los diferentes recursos que ayudarían a realizar su trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmad, K, W. Martin, M. Hölter & M. Rogers (1995) *Specialist Terms in General Language Dictionaries*. Recuperado de: <http://www.mcs.surrey.ac.uk>.
- Bernárdez, E. (1994). *La coherencia textual como autorregulación en el proceso comunicativo*. In: Boletín de Filología, Santiago, Chile (BFil).
- Bungarten, T. (1980). *El concepto pragmático de la lengua científica y sus consecuencias para la enseñanza*. En José Rodríguez/ Gisela Thome/ Wolfram Wilss (Eds.), *Fachsprachenforschung und -lehre, Schwerpunkt Spanisch*. (pp. 133-144).
- Cabré, M. T. (2002). *La terminología: Textos especializados y unidades de conocimiento: metodología y tipologización*. Barcelona: Antàrtida-Empúries.
- Cabré, M. T. (1993). *La terminología: Teoría, metodología, aplicaciones*. Barcelona: Antàrtida-Empúries.
- Castro, X. (2004). *Teletrabajo: internet como recurso documental y profesional*. Madrid: Arco/Libros.
- Catford, J.C.A (1965) *Linguistic theory of Translation*. Oxford University Press, London.
- Chueca, F. (2003) *La terminología como elemento de cohesión en los textos de especialidad del discurso económico-financiero. Cap. 1 texto, coherencia y cohesión*. Recuperado de: <http://www.cervantesvirtual.com/FichaObra.html?Ref=10315&ext=pdf&portal=0>
- Cid, P. y Perpinyà, R. (2013). *Cómo y dónde buscar fuentes de información*. Recuperado de: [http://publicacions.uab.es/pdf\\_llibres/MAT0227.pdf](http://publicacions.uab.es/pdf_llibres/MAT0227.pdf)
- Delisle, J., Le-Janhke, H. y Cormier, M. (1999). *Terminología de la traducción*. Volumen 1. Amsterdam, Holanda: John Benjamins Publishing Company.
- Delisle, J. y Bastin, G. (2006). *Iniciación a la traducción. Enfoque interpretativo*. Caracas: UCV, Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico.

- Deville, G. (1989). *Modelization of Task-oriented Utterances in a Man-machine Dialogue System*. Tesis doctoral. Universidad de Antwerp.
- Guerrini, M. (1999). *Catalogare le risorse elettroniche*. Biblioteque oggi. Milano.
- Hatim, B. y Mason, I. (1990). *Discourse and the Translator*, Londres, Longman
- Hatim B. y Mason, I. (1995). *Teoría de la traducción: Una aproximación al discurso*. Barcelona: Ediciones Ariel, S.A.
- Hatim B. y Mason, I. (1997). *The Translator as a Communicator*. New York: Routledge
- Hoffmann, L. (1987) *Kommunikationsmittel Fachsprache. Eine Einführung*. 3rd ed. Berlin: Akademie Verlag.
- Hurtado, A. (2001). *Traducción y Traductología: Introducción a la Traductología*. Madrid: Cátedra.
- Jakobson, R. (1963). *Essais de linguistique générale*. París: Minuit.
- Kelly, D. (2007): «*La competencia cultural en la formación del traductor*», E. Ortega Arjonilla (ed.)
- Kelly, D. (2005): *A Handbook for Translator Trainers*. Manchester, St. Jerome Publishing.
- Lehrberger, J. (1986). "*Sublanguage Analysis*" New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- López, A. (2004): «*Calidad y traducción (primera parte)*». *Punto y coma*. Boletín de las unidades españolas de traducción de la Comisión Europea.
- Maillot, J. (1997) *La Traducción Científica y Técnica (La traduction scientifique et technique)*. Versión Española de Julia Sevilla Muñoz, Madrid, Editorial Gredos S.A.
- "Información del hospital Victorino Santaella". (H, Mejías, comunicación personal, 20 de junio de 2016).
- Martín, M. (1997). *Formación de palabras y lenguaje técnico*. En: Revista española de lingüística. Madrid, España.

- M. Guerrini (1999). *Catalogare le risorse elettroniche*, "Biblioteche oggi".
- Mayoral, R. (1997/1998): «*La traducción especializada como operación de documentación*». *Sendebarr*, 8-9, 137-154.
- Mediavilla, P. (2015) "Fuentes de información para la traducción de documentos académicos" (Tesis de Pregrado) Universitat Autònoma de Barcelona, España.
- Moliner, M. (1962) *Diccionario del Uso del Español*.
- Monzó Nebot, E. (2008): «*Documentación para la traducción francés-español*», en E. Ortega Arjonilla (dir.), *La traducción e interpretación jurídicas en la Unión Europea. Retos para la Europa de los ciudadanos*. Granada, Comares, 757-789.
- Navarro, F. (2005). *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina* (2.ª edición). Madrid: McGraw-Hill/Interamericana
- Newmark, P. (1988). *A Textbook of Translation*. Londres: Prentice Hall
- Nida, E. (1964). *Toward a Science of Translating with Special Reference to Principles and Procedures Involved in Bible Translating*, Leiden, E. J. Brill.
- Nord, C. (1989). *Text Analysis in Translation: Theory, Methodology and Didactic Application of a Model for Translation-Oriented Text Analysis*. Trad. del alemán por Christiane Nord y Penelope Sparrow, Amsterdam, Rodopi.
- Nord, C. (1997). *El Texto buscado: los textos auxiliares en la enseñanza de la traducción*. En *Tradterm: Revista do Centro Interdepartamental de Tradução e Terminologia*.
- Nord, C. (2005). *Text Analysis in Translation*.
- Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española* (22.a ed.). Recuperado de: <http://www.rae.es/rae.html>
- Recorder, M. / Cid, P. (2004) "*La documentación en la traducción Especializada*" Editorial: C. Gonzalo García/V. García Yebra.

- Recoder, M. / Cid, P. (2003). *Traducción y documentación: cooperar para difundir la información*. Recuperado de: <https://www.upf.edu/hipertextnet/numero-1/traduccion.html>
- Roman, J. (1960) *Closing Statement: Linguistics and Poetics*. Cambridge MA: The MIT Press 350-377
- Seleskovitch, D.; Lederer, M. (1984). *Interpréter pour traduire*. Traductologie 1. París: Didier (Érudition).
- Sournia, J.C. (1974) *Langage Medical Moderne*, Pans : Cif
- Trosborg, A. (1991) *An analysis of legal speech acts in English Contract Law*. Hermes
- Van Hoof, H. 2001 «*La traduction des éponymes médicaux banalisées de langue anglaise*» *Meta*, 46, 1 pp. 82-91
- Vermeer, H. (1978) “*Ein Rahmen für eine allgemeine Translationstheorie*”, *Lebende Sprachen* 23(3).
- Vinay, J. y Darbelnet, J. (1995). *Comparative Stylistics of French and English: A Methodology for Translation*. Trad. del francés por Juan C. Sager y M.J. Hamel. Amsterdam/Philadelphia (Benjamins Translation Library 11).
- Werlich, E (1979). *Typologie der Texte* Heidelber: Quelle & Meyer 2da edición.