

Pautas para el diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo

(Outlines for the early diagnosis of the inborn errors of metabolism)

Manuel Gómez-Gómez,* Cecilia Danglot-Banck,* Leopoldo Vega-Franco**

RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) obedecen a alteraciones bioquímicas determinadas genéticamente en la estructura o función de las moléculas proteicas. El mensaje de esta revisión es una llamada de alerta para quienes observen en un neonato algunas manifestaciones poco habituales o inespecíficas, cuyos exámenes de laboratorio como radiografía de tórax, cultivos bacteriológicos, ultrasonido cerebral y otros, sean reportados como normales; en tal caso se debe de considerar la posibilidad de un EIM, dentro de las posibilidades del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas pueden consistir en: deterioro neurológico, hiperamonemia, acidosis metabólica, ictericia y disfunción hepática, o con datos sugestivos de una enfermedad por atesoramiento: olores anormales, dismorphia y anomalías oculares o de apariencia peculiar. En este reporte se revisan los estudios de laboratorio, ordinarios y especializados, que permiten sustentar el diagnóstico de algún EIM. Se recomienda solicitar el apoyo de especialistas, según el problema que se afronte, para dar al niño y a los padres la mejor atención posible.

Palabras clave: Errores innatos del metabolismo, enfermedades metabólicas hereditarias, trastornos metabólicos hereditarios.

SUMMARY

The inborn errors of metabolism (IEM) are defined as a biochemical alterations genetically determined in the structure or function of proteic molecules. The main purpose of this paper is that when it is observed a neonate with unusual symptoms or unspecific manifestations, with normal reports in the laboratory exams, it should be considered a EIM in the differential diagnosis. The clinical issues could be like an acute metabolic encephalopathy, hyperammonemia, metabolic acidosis, jaundice and liver dysfunction and clinical data suggestive of a storage disease, peculiar odor, dysmorphic features and abnormal eye findings. A revision of the special laboratory for the diagnosis confirmation of the diseases are review.

Key words: Inborn errors metabolism, inherited metabolic diseases, inherited metabolic disorders.

Los errores innatos del metabolismo (EIM), también conocidos como trastornos o enfermedades metabólicas hereditarias, se caracterizan por alteraciones bioquímicas de origen genético que modifican la estructura o función de moléculas proteicas que intervienen en el metabolismo: el defecto estructural se expresa en la actividad de enzimas u otros compuestos que intervienen en procesos de transporte, síntesis, o degradación de sustancias químicas bloqueando el flujo de metabolitos

o de otros productos. A esto se agrega, en algunos casos, la activación de vías alternas que intervienen en la producción de metabolitos que ordinariamente no se encuentran en el organismo. Se han identificado más de 2,000 enzimas y de ellas sólo se reconocen alrededor de 400 EIM (*Cuadro 1*), por lo que se considera que todavía es posible reconocer muchos de estos trastornos metabólicos.^{1,2}

En esta comunicación acerca de los EIM, se pretende revisar con especial énfasis, la expresión clínica de aquellos que se manifiestan en etapas tempranas de la vida, en neonatos y lactantes, desarrollando la información en los algoritmos de diagnóstico, de acuerdo a sus manifestaciones y los estudios de laboratorio necesarios para su identificación.

* Maestría en Ciencias.

** Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México.

Cuadro 1. Errores innatos del metabolismo presentes en la infancia.

Carbohidratos	Aminoácidos	Acidemias orgánicas
Galactosemia	Orina con olor a jarabe de maple	Acidemia metilmalónica
Intolerancia a la fructosa	Homocistinuria	Acidemia metilmalónica con homocistinuria
Deficiencia de fructosa 1,6 difosfataza	Hiperglucemia no cetósica	Acidemia propiónica
Atesoramiento de glucógeno tipos I-IV	Fenilcetonuria	Acidemia isovalérica
	Tirosinemia hereditaria	Deficiencia de la 3 metil-crotonil CoA carboxilasa
	Hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitriluria	Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa
	Intolerancia a la proteína lisinúrica	Deficiencia de biotinidasa
	Deficiencia de la metilentetrahidrofolato reductasa	Acidemia glutárica tipos I y II
	Deficiencia de piridoxina con convulsiones	Aciduria etilmalónica-adípica
		Acidemia 3-hidroxi-3 metilglutárica
		Deficiencia de 2 metilacetoadecil-CoA tiolasa
		Aciduria mevalónica
		Aciduria piroglutámica
		Aciduria 3 hidroxibutírica
		Aciduria 3 metilglutacónica
		Deficiencia de deshidrogenasa de 2 metilbutiril CoA
		Acidemias lácticas
		Deficiencia de piruvato deshidrogenasa
		Deficiencia de piruvato carboxilasa
		Deficiencia de fosfoenol-piruvato carboxiquinasa
		Encefalomiotopías mitocondriales
Ciclo de la urea	Oxidación de ácidos grasos	
Deficiencia de carbamil-fosfato sintetasa	Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena corta	
Deficiencia de transcarbamila de ornitina	Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena media	
Citrulinemia	Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena muy larga	
Aciduria arginosuccínica	Deficiencia de deshidrogenasa de 3 hidroxiacil CoA de cadena larga	
Deficiencia de arginasa	Deficiencia de translocasa de carnitina-acil carnitina	
Deficiencia de la N acetil-glutamato sintetasa	Deficiencia de transportador de carnitina	
	Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II	
	Deficiencia de isobutiril CoA deshidrogenasa	
	Lisosomales	Peroxisomales
	Gangliosidosis tipo I	Zellweger
	Gaucher tipo II	Adrenoleucodistrofia neonatal
	Niemann-Pick tipo A, B, C	Condrodisplasia punctata risomélica
	Manosidosis	
	Fucocidosis	
	Farber	
	Kolman	
	Krabbe	
	Mucopolisacaridosis tipo VI, VII, II, IV	
	Deficiencia múltiple de sulfatasa	
	Sialidosis tipo II	
	Otros	
	Hiperplasia suprarrenal congénita	
	Glicoproteína deficiente de carbohidrato	
	Aciduria orótica hereditaria	
	Hipofosfatasa	
	Crigler-Najjar	
	Deficiencia de α_1 antitripsina	
	Canavan	
	Deficiencia de sulfatasa esteroide	
	Senger	
	Smith-Lemli-Optiz	
	Lowe	

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En los seres humanos se conocen más de 5,000 enfermedades determinadas por un solo gen (por lo que se habla de trastornos monogénicos). La incidencia de trastornos monogénicos se estima en 1:1,000 nacidos vivos; de ellas es factible poder diagnosticar en la etapa neonatal 60% y antes del final de la adolescencia pueden reconocerse 90%. En una cuarta parte de éstas puede haber una malformación al nacimiento, y en 60% de estos casos están funcionalmente afectados varios elementos anatómicos, con predominio del sistema nervioso central, el sistema musculoesquelético y el ojo. Se calcula que en 70% de estos enfermos está afectada la capacidad reproductiva; 60% de ellos tienen una disminución en su esperanza de vida, en especial en las enfermedades autosómicas recesivas y aquéllas ligadas al cromosoma X. La mayoría de las alteraciones, que son compatibles con la vida más allá de la infancia, son causa de problemas psicosociales y limitan el acceso de los niños a la escuela.³

Por otra parte, más de 95% de los EIM se heredan en forma autosómica recesiva, lo que supone que después de un caso hay un riesgo de recurrencia de 25% en un embarazo ulterior. En los heterocigotos los portadores del gen son clínicamente sanos, a pesar de que puedan tener sólo el 50% de la actividad de la enzima involucrada en la enfermedad de su hijo, cuando ésta se compara con individuos normales; de tal manera que estos defectos son más frecuentes cuando hay consanguinidad.⁴

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Hay tres grupos de niños en los que es posible hacer el diagnóstico en la etapa perinatal:

1. Los identificados en la población abierta por el tamiz neonatal ampliado en países en los que éste se hace de manera obligatoria, que además de la detección de hipotiroidismo congénito, puede detectar 40 EIM.
2. En aquellas familias que se saben portadoras por un caso confirmado de EIM, en la detección de hetero-

cigotos y en el diagnóstico prenatal de fetos afectados.

3. En neonatos enfermos en los que se sospecha un EIM, que es el caso motivo de esta revisión.

En este último grupo de niños, al nacer de término puede parecer niño activo y saludable. Sin embargo, en el curso de horas, días o semanas, pueden aparecer manifestaciones poco específicas en cuanto a la causa de ellas pero que pueden dar lugar a un estado de choque en un neonato. En otros casos puede haber un declive gradual y progresivo en la condición clínica del niño, con deterioro ostensible de su salud. Sin embargo, hay casos en el que el deterioro físico puede ser súbito y de tal gravedad que el niño está en alto riesgo de fallecer.^{5,6} Estas manifestaciones obligan al médico a plantear el diagnóstico diferencial de septicemia, enfermedad respiratoria, cardiaca, gastrointestinal o neurológica (*Cuadro 2*).

Ante circunstancias como la descrita, ante estas manifestaciones, poco habituales o inespecíficas: con exámenes de laboratorio, radiografía de tórax normal, cultivo de sangre o líquido cefalorraquídeo, ultrasonido cerebral, etc. Sin datos para pensar en un problema común, se debe de considerar la posibilidad de descartar algún EIM.

En tal caso se debe investigar la posible consanguinidad entre los padres, la procedencia de ellos de comunidades endogámicas, que la madre haya tenido abortos repetidos, la existencia de algún familiar con una EIM o de familiares con cuadro similar al de su hijo; también hermanos fallecidos en etapas tempranas de la vida por cuadros similares o inespecíficos, familiares de primer grado con retraso psicomotor. Se debe tener presente que el síndrome de muerte súbita infantil puede ser la primera manifestación de un EIM.⁷

DETERIORO NEUROLÓGICO

Varios de los EIM, en especial los conocidos como "acidemias orgánicas", los defectos del ciclo de la urea y ciertos desórdenes del metabolismo de los aminoácidos

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas comunes de errores innatos del metabolismo.

Respiratorias	Neurológicas	Gastrointestinales	Organomegalia
Apnea	Hipo/hipertensión	Vómito	Hígado
Dificultad respiratoria	Irritabilidad	Mala alimentación	Bazo
Taquipnea, hiperpnea	Letargo hasta coma	Diarrea	Corazón
	Succión débil	Ictericia	
	Convulsiones	Colestasis	

dos, se manifiestan con deterioro neurológico.⁸⁻¹⁰ Debi-
do a que se asocian con intolerancia a las proteínas, las
manifestaciones clínicas se observan hasta después de
que en los niños se inicia la alimentación. Suelen ser re-
cién nacidos de término, de apariencia normal al naci-
miento, en los que después de un tiempo variable
presentan letargo con succión débil y rechazo al ali-
mento; su evolución y manifestaciones hacen pensar que se
trata de sepsis, aun en ausencia de algún dato de infec-
ción. Más adelante aparecen trastornos neurovegetati-
vos, como apneas, frecuencia cardíaca irregular con
bradicardia, hipotermia y coma; luego aparecen cam-
bios en el tono muscular con episodios de hipertonia
generalizada. La apnea es de origen central aunque pue-
de tener taquipnea como manifestación de la acidosis
metabólica, común en las acidemias orgánicas. Los neo-
natos con defectos en el ciclo de la urea y con coma por
hiperamonemia, inicialmente manifiestan hiperventila-
ción central que los lleva a alcalosis respiratoria, de tal
manera que el *hallar un neonato letárgico con alcalosis
respiratoria* orienta al clínico hacia una encefalopatía por
hiperamonemia.^{11,12}

HIPERAMONEMIA

En un neonato con vómito sin explicación, hiperpneico,
letárgico e hipotónico y otras evidencias de encefalopa-
tía, se le debe medir la concentración plasmática de
amonio.^{13,15} En los recién nacidos sanos la concen-
tración de amonio es menor a 50 µmol/L; en cambio, en
los neonatos asfixiados no es raro que se encuentre a
alrededor de 100 µmol/L. En marcado contraste, en ni-
ños con EIM la concentración de amonio llega a ser ma-
yor de 1,000 µmol/L.¹⁶ A este respecto en el *cuadro 3*
aparecen los EIM en los que los neonatos cursan con

hiperamonemia y en la *figura 1* se puede seguir un algo-
ritmo para llegar al diagnóstico de estos errores. Es
conveniente señalar que en la práctica, con los adelan-
tos en el manejo de estos niños en las unidades de cui-
dado intensivo neonatal, no ven, como antes, los
cuadros de hiperamonemia en niños prematuros con
dificultad respiratoria, no raros de ver hace una o dos
décadas:^{17,18} en su manejo de rutina se busca la presen-
cia o ausencia de acidosis, de cetosis e hipoglucemias.

Los defectos de ciclo de la urea en los que habitual-
mente los neonatos presentan alcalosis respiratoria debi-
do a la hiperpnea inducida por los niveles elevados de
amonio, en contraste con la presentación inicial de otras
acidemias orgánicas, ocurre una acidosis metabólica se-
vera con una brecha aniónica amplia. También los neona-
tos con desórdenes en la oxidación de los ácidos grasos
tienden a presentar una acidosis metabólica leve. El se-
gundo rasgo que distingue a los defectos del ciclo de la
urea, es la ausencia de cetosis; ésta se determina fáci-
lmente por una prueba rápida de "Labstix" en orina nega-
tiva para cetonas; la última variable a considerar es la
ausencia o presencia de hipoglucemias. En cuanto a la pre-
sentación de los desórdenes en la oxidación de los ácidos
grasos, los neonatos presentan hipoglucemias sin cetosis.
Por último la hipoglucemias con cetosis y con acidosis, es
característica de la deficiencia de carboxilasa del piruvato,
además de que se observa en acidemias orgánicas.¹⁹

ACIDOSIS METABÓLICA

Es la segunda manifestación de los EIM durante los episo-
dios agudos de enfermedad; ésta se confirma fácilmente
mediante estudios de gasometría arterial o con la medi-
ción de electrolitos y bicarbonatos séricos. La acidosis
metabólica se define cuando el pH es menor a 7.35, la

Cuadro 3. Errores innatos del metabolismo que cursan con hiperamonemia.

Defectos en los aminoácidos	Defectos en oxidación de ácidos grasos	Defectos con acidemia orgánica
Deficiencia de liasa del ácido arginosuccínico	Deficiencia de translocasa de carnitín acilcarnitin	Deficiencia de liasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA
Deficiencia de sintetasa del ácido arginosuccínico	Deficiencia de palmitoiltransferasa II de carnitina	Acidemia isovalérica
Deficiencia de la carbamilfosfato sintetasa	Deficiencia de deshidrogenasa de 3-hidroxiacil CoA de cadena larga	Acidemia metilmalónica
Síndrome de hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinemia	Deficiencia de deshidrogenasa de acil CoA de cadena muy larga	Deficiencia múltiple de deshidrogenasa de acil CoA
Intolerancia a la proteína lisinúrica		Acidemia propiónica
Deficiencia de la transcarboamilasa de ornitina		
Deficiencia de la N-acetil-glutamato sintetasa		

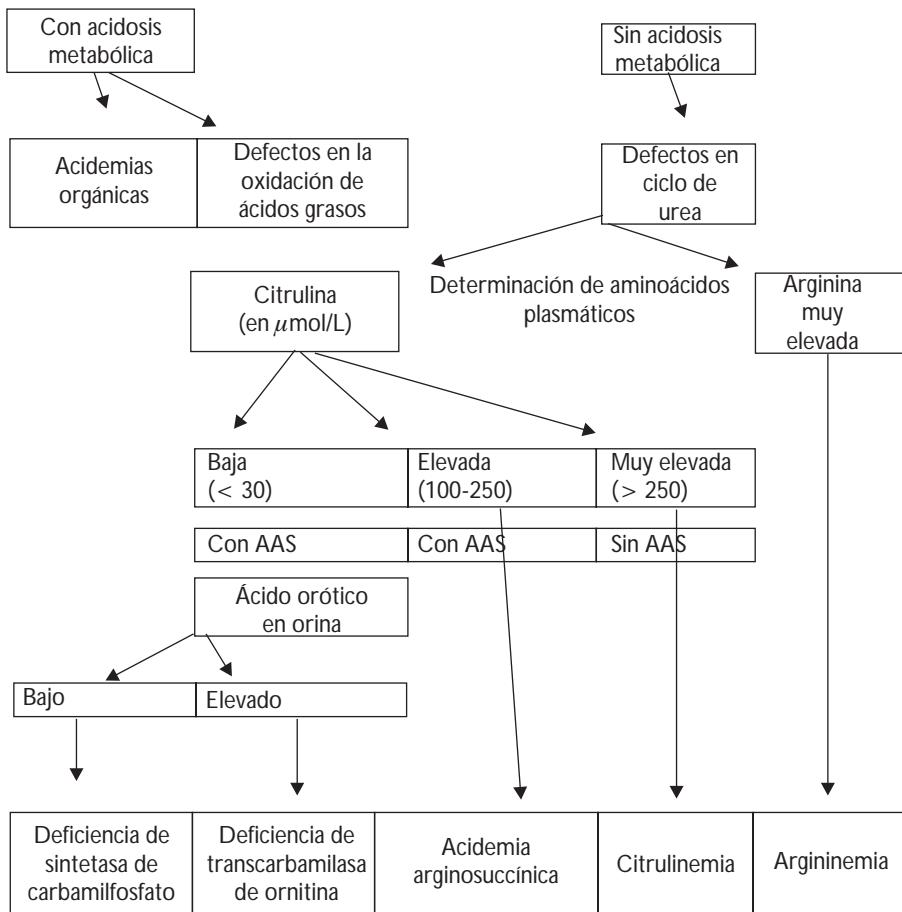


Figura 1. Diagnóstico diferencial de la hiperamonemia neonatal. AAS: ácido arginosuccínico

PCO₂ es mayor de 30 y el ácido carbónico es menor de 15. La brecha aniónica (anion gap en inglés) es el resultado de la diferencia entre la suma de los cationes (Na y K) menos la suma de los aniones (Cl y HCO₃) medibles en el plasma, lo que traduce un acúmulo de metabolitos (valores normales 12 ± 4 mEq/L).

Cuando la brecha aniónica aumentada con concentración de cloro normal, se considera que es secundaria a una producción excesiva de ácidos.²⁰ En el cuadro 4 aparecen los EIM que cursan con acidosis metabólica y brecha aniónica aumentada y en la figura 2 se puede ver un algoritmo a seguir en el diagnóstico de EIM que cursan con acidosis metabólica. El grupo más numeroso de EIM con acidosis metabólica durante el periodo neonatal es debido a acidemias orgánicas, seguido por algunos otros desórdenes de los aminoácidos. También en otros trastornos, como en los defectos en el metabolismo del piruvato o en la cadena respiratoria, se pueden presentar acidosis metabólica y lactato elevado, aunque no siempre se observa una brecha aniónica aumentada.²¹⁻²³

ICTERICIA Y DISFUNCIÓN HEPÁTICA

La ictericia y otras manifestaciones de disfunción hepática pueden ser la manifestación de un EIM. En la mayoría de los casos la elevación de la bilirrubina es a expensas de la fracción directa, con excepción de la ictericia debida a alteraciones en el metabolismo de los eritrocitos, como en la deficiencia de glucosa 6 fosfato-dehidrogenasa o la deficiencia de piruvatokinasa, en las que pueden dar lugar a una enfermedad hemolítica del neonato; en el cuadro 5 se da cuenta de aquellos EIM que cursan con alteración hepática.

En la galactosemia la disfunción se presenta entre la primera y segunda semanas de vida, con vómito, diarrea y pobre ganancia de peso, en niños alimentados al seno o fórmula láctea, por la presencia de galactosa. Puede haber hipoglucemia y cataratas cuya formación acontece de manera rápida²⁴ y tienen mayor susceptibilidad a la septicemia por *Escherichia coli*.²⁵

Un examen rápido en orina y sangre, empleando Labstix®, permitirá conocer su pH, glucosa, proteínas y

bilirrubinas, y mediante Clinitest® se puede saber la presencia en la orina de sustancias reductoras como la galactosa. Ante la sospecha de galactosemia se debe cambiar la alimentación láctea por una fórmula libre de

Cuadro 4. Errores innatos del metabolismo que cursan con acidosis metabólica y brecha aniónica aumentada.

Aminoácidos

- Enfermedad de jarabe de maple
- Trastornos de carbohidratos
- Deficiencia de fructosa 1,6-difosfato
- Oxidación de ácidos grasos
- Deficiencia de translocasa de carnitina acilcarnitina
- Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa tipo II
- Deficiencia de 3 hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga
- Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media
- Deficiencia de proteína trifuncional
- Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga
- Acidemias orgánicas
- Aciduria 2 metil 3- OH butírica
- Deficiencia de liasa 3 hidroxi 3 metilglutaril CoA
- Deficiencia de carboxilasa de 3-metilcrotonil CoA
- Acidemia isovalérica
- Acidemia metilmalónica
- Deficiencia múltiple de carboxilasas
- Acidemia propiónica
- Aciduria piroglutámica

lactosa: como la fórmula a base de proteína aislada de soya: que contiene sacarosa y polímeros de glucosa.

ENFERMEDADES POR ATESORAMIENTO

Los hallazgos sugestivos de enfermedades por atesoramiento de lípidos: la gangliosidosis tipo I, la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick y la enfermedad de Wolman, que ordinariamente no se presentan en la etapa neonatal, pueden manifestarse en el recién nacido por hepatosplenomegalia. La deficiencia de betaglucuronidasa, clasificada como mucopolisacardiosis tipo VII, puede encontrarse en el neonato, con características como las que después se presentan en los niños con los síndromes de Hurler y Hunter. Una forma temprana de sialidosis se puede encontrar incluso antes del nacimiento: ya que puede ser causa de *hydrops fetalis*. Es por eso que, cuando se sospeche alguna de estas enfermedades, se deben investigar la presencia de mucopolisacáridos u oligosacáridos en orina, aunque con cierta frecuencia los resultados son falsos positivos. El diagnóstico definitivo de la mayoría de estos trastornos se hace por los estudios bioquímicos en leucocitos o por cultivo de fibroblastos de piel.²⁶

OLORES ANORMALES

Los olores anormales, tanto de la orina como del cuerpo de algunos niños, son a menudo apreciados por las enfermeras o por las madres, antes que los médicos. Es una

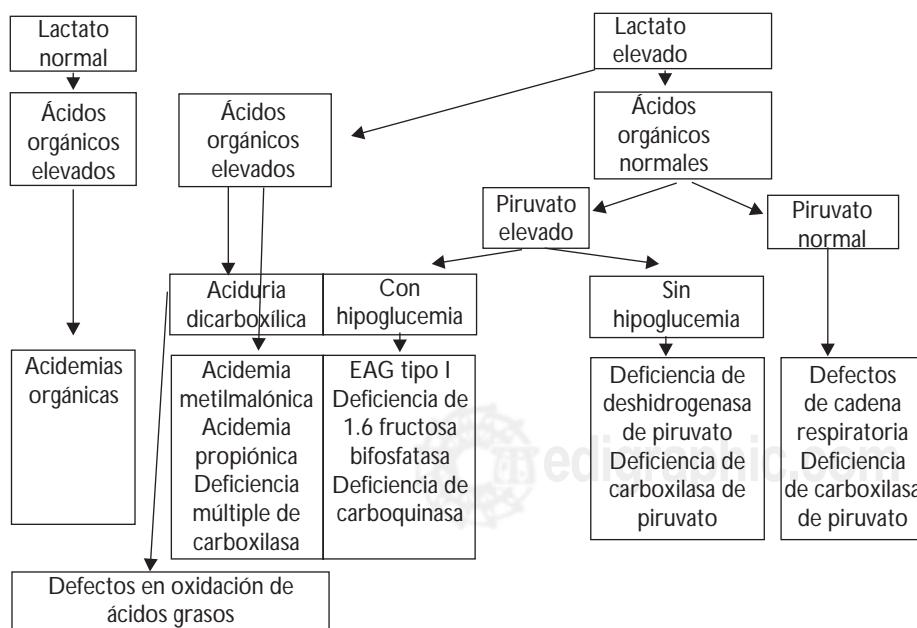


Figura 2. Evaluación de acidosis metabólica ante sospecha de error innato del metabolismo. EAG: Enfermedad por atesoramiento de glucógeno.

Cuadro 5. Errores innatos del metabolismo que cursan con alteración hepática.

Alteración	Estudios de laboratorio
Galactosemia	Sustancias reductoras en orina; galactosa 1 fosfato uridil transferasa en eritrocito
Tirosinemia	Determinación cuantitativa del aminoácido en plasma; succinilacetona urinaria
Deficiencia de α_1 -antitripsina	Cuantificación de α_1 -antitripsina sérica; inhibidor de proteasas
Hemocromatosis neonatal	Ferritina sérica; biopsia hepática; biopsia bucal
Síndrome de Zellweger	Determinación plasmática de niveles de ácidos grasos de cadena muy larga
Niemann-Pick tipo C	Biopsia de piel para cultivo de fibroblastos; estudios de esterificación y acúmulo de colesterol
Atesoramiento de glucógeno tipo IV	Biopsia hepática con estudio histológico y bioquímico; biopsia de piel para cultivo de fibroblastos

pista, que no debe ser subestimada, para estudiar la posibilidad de un EIM. En la fenilcetonuria clásica, se ha descrito que la orina tiene un olor a rancio parecido a un "ratón mojado"; en la enfermedad de la orina de jarabe de maple, o arce, el olor parecido al de este jarabe, o a azúcar quemada, es característico. Por otra parte, a la acidemia metilmalónica se le identifica por el olor a ácido; en la tirosinemia tipo I, o en malabsorción de metionina, la identifica el olor a col, a calabaza cocida o a mantequilla rancia; en la 3 metilcrotonil glicinuria y en la deficiencia múltiple de carboxilasas, el olor se parece al de la orina de gato; en la trimetilaminuria el olor es a pescado; en la cistinuria es un olor sulfuroso y en la acidemia isovalérica, por deficiencia múltiple de deshidrogenasa de la acil coenzima A; o en la acidemia glutárica tipo II es peculiar el olor a pies sudados. También es bien conocido el olor a manzanas de los pacientes con cetosis.^{16,22}

DISMORFIAS

Este es un grupo especial de EIM que por el grado de afectación *in utero* tienen un patrón consistente de defectos al nacimiento. Se incluyen en ellos los defectos múltiples en las enzimas peroxisomales, incluidas aquéllas relacionadas con la oxidación de ácidos grasos y la síntesis de plasmalógeno.^{27,28} Se trata del síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal y sus variantes que se identifican por hipotonía y dismorfia, con pliegue epicántico, manchas de Brushfield, fontanelas amplias, pliegue simiano y quistes renales. Los enfermos con acidemia glutárica tipo II tienen un fenotipo característico: con frente amplia, hipertelorismo, implantación baja de pabellones auriculares, defectos en la pared abdominal, nefromegalia, hipospadias y pies en mecedora.^{29,30} La dismorfia en niños con deficiencia de piruvato deshidrogenasa semejan al síndrome alcohólico fetal, con frente estrecha, protuberancias frontales, puente nasal amplio, nariz corta con alas antevertidas y *filtrum* largo.³¹ El síndrome de Smith-Lemli-Opitz es una altera-

ción que recientemente se ha descrito como EIM relacionado con la síntesis del colesterol; se presenta con una amplia gama de malformaciones congénitas, como fascies dismórfica, labio leporino y paladar hendido, cardiopatía congénita, hipospadias, y polidactilia y sindactilia: del segundo y tercer dedos de los pies.³² Los niños con hiperglicinemia no cetósica tienen con frecuencia agenesia del cuerpo calloso y defectos en el *girus* relacionados a alteraciones en la migración neuronal.^{33,34} En los enfermos con deficiencia de la piruvatodeshidrogenasa también presentan agenesia del cuerpo calloso.³⁵ Es frecuente que en niños con EIM se observen alguna o varias de las malformaciones menores, lo que puede ser la pauta a seguir para descartar un EIM.

HALLAZGOS ANORMALES EN OJOS

Las anomalías oculares son frecuentes en varios EIM, aunque pueden no encontrarse presentes en la valoración clínica inicial. Las cataratas se encuentran en casos de galactosemia y otros trastornos del metabolismo de la galactosa, aunque se pueden encontrar en los síndromes de Zellweger y Lowe. La luxación del cristalino puede ser una manifestación temprana en homocistinuria, la deficiencia del cofactor de molibdeno y en la deficiencia de sulfatoxidasa. Cambios degenerativos de la retina son típicos de trastornos peroxisomales, en el síndrome de Zellweger y en la adrenoleucodistrofia neonatal, aunque pueden encontrarse en otros EIM. También se pueden observar opacidad corneal y glaucoma congénito. En el *cuadro 6* se presentan las alteraciones oculares que se pueden observar en varios EIM. Es, pues, importante la valoración ocular hecha por un oftalmólogo, en todo niño en el que se sospeche un EIM.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En el *cuadro 7* se pueden revisar los estudios de laboratorio indispensables para el diagnóstico de EIM en neo-

Cuadro 6. Anormalidades oculares asociadas con errores innatos del metabolismo.

Hallazgos oculares	Asociado con
Cataratas	Galactosemia, homocistinuria, Lowe, Zellweger, condrodisplasia punctata risomélica, Senger, hipofosfatasa
<i>Ectopia lentis</i>	Homocistinuria, deficiencia del cofactor de molibdeno, deficiencias de la sulfatoxidasa
Manchas en cerezas rojas	Niemann-Pick tipo A y B, Gaucher tipo II, gangliosidosis GM ₂ (Tay-Sachs Sandhoff) sialidosis tipo II, Farber
Opacidad corneal	Mucopolisacaridosis, mucolipidoses, síndrome de Lowe, homocistinuria
Retinosis pigmentaria	Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, deficiencia de deshidrogenasa de 3 hidroxiacil-CoA de cadena larga

Cuadro 7. Estudios de laboratorio basales ante sospecha de error innato del metabolismo.

Biometría hemática completa con diferencial
Examen general de orina
Gasometría
Electrólitos séricos
Glucemia
Amonio en plasma
Sustancias reductoras en orina
Cetonas urinarias si hay acidosis o hipoglucemias
Cuantificación de aminoácidos en plasma y orina
Ácidos orgánicos en orina
Lactato plasmático

natos.^{1,26} Hay además algunas pruebas cualitativas (aparte del "bililabstix" y "clinitest") fácilmente accesibles, entre las que se incluyen:

Del cloruro férrico. Detecta en orina sustancias aromáticas que producen un cambio de color de acuerdo al sustrato con el cual reacciona, como color verde si hay: fenilcetonuria, tirosinemia, enfermedad de orina en "jarabe de maple", histidinemia o hiperbilirrubinemia conjugada; color café oscuro en: alcaptonuria; rojo cereza en: cetoacidosis diabética; de azul a gris en: feocromocitoma; morado, café rojizo a verde en: intoxicación por medicamentos.

De la 2,4-dinitrofenilhidracina. Esta prueba detecta alfacetoácidos. Se considera positiva cuando se produce un precipitado amarillo y sugiere enfermedad en "jarabe de maple", tirosinemia, histidinemia y cetosis.

Del 1-nitrosonaftol. Identifica la presencia de fenoles. Es positiva cuando se produce un color rojo o anaranjado, lo que se observa en casos de tirosinemia y en las hepatopatías.

Del cianuro de nitroprusiato. Reconoce la presencia de moléculas con puentes disulfuro. Se considera positiva cuando cambia a color rojo ladrillo. Indica cistinuria, homocistinuria y presencia de aminoácidos azufrados.

Del cloruro de cetilpiridinio y azul de toluidina.

Reconoce la presencia de mucopolisacáridos en la orina. Es útil en el diagnóstico de la enfermedad de Hurler, Hunter y San Filippo.

En el laboratorio de un hospital general es deseable que se puedan hacer estudios de cromatografía de aminoácidos uni y bidireccional, tanto en la sangre como en orina y cromatografía en capa fina, siguiendo la técnica descrita por Shih.³⁶ Dentro de las pruebas especiales, ante la sospecha de galactosemia, es necesario contar con la prueba de Beutler y Baluda,³⁷ que indica si hay actividad de la uridiltransferasa de galactosa 1 fosfato, en los eritrocitos.

En los laboratorios de referencia se requiere contar con estudios de cromatografía de líquidos de alta resolución:³⁸ para identificar y cuantificar aminoácidos en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo y la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas,³⁹ que es útil en la cuantificación de ácidos orgánicos urinarios para el diagnóstico de acidemias orgánicas. Finalmente, podemos concluir que el diagnóstico de los EIM es un reto de diagnóstico, por lo que el médico de primer nivel debe conocer los recursos disponibles en el medio en que se desempeña, ya sea institucional o privado. Desde 1995 está disponible en Internet la Red Latinoamericana de Enfermedades Metabólicas (<http://www.unam.mx/redlaem>) en donde entre otras cosas se cuenta con un listado de médicos y laboratorios especializados en el manejo de los EIM.

Referencias

1. Vela-Amieva M, Jiménez-Sánchez G, Cicerón-Arellano I, Velásquez-Arellano A. *Guía para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo*. México: Academia Mexicana de Pediatría, PAC, P1, parte D, libro 4; 1998.
2. Nyhan WL, Ozand PT. *Atlas of metabolic diseases*. London: Chapman and Hall; 1998.
3. Costa T, Scriven CR, Cilds B. The effect of Mendelian disease in human health. A measurement. *Am J Med Genet* 1985; 21: 231-5.

4. Vaca-Pacheco G, Medina C. Errores innatos del metabolismo. En: Guízar-Vázquez JJ, editor. *Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias.* 3^a ed. México: Manual Moderno; 2001: 401-42.
5. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York McGraw-Hill; 2001.
6. Burton BK. Inherited metabolic disorders. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, editors. *Avery's neonatology. Pathophysiology and management of the newborn.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005: 965-80.
7. Rashed MS, Ozard PTI, Bennett J et al. Inborn errors of metabolism diagnosed in sudden death cases by acylcarnitine analysis of *post mortem* bile. *Clin Chem* 1995; 41: 1109-14.
8. Ozand PT, Gascon GG. Organic acidurias: a review. *J Child Neurol* 1991; 6: 288-303.
9. Robinson BH, Taylor J, Sherwood WG. The genetic heterogeneity of lactic acidosis: occurrence of recognizable inborn errors of metabolism in a pediatric population with lactic acidosis. *Pediatr Res* 1980; 14: 956-62.
10. Burton BK. Urea cycle disorders. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 815-30.
11. Batshaw ML, Thomas GH, Brusilow SW. New approaches to the diagnosis and treatment of inborn errors of urea synthesis. *Pediatrics* 1981; 68: 290-7.
12. Bachmann C, Colombo JP. Diagnostic value of orotic acid excretion in heritable disorders of the urea cycle and in hyperammonemia due to organic acidurias. *Eur J Pediatr* 1980; 134: 109-13.
13. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S30-9.
14. Batshaw ML, Brusilow SW. Treatment of hyperammonemic coma caused by inborn errors of urea synthesis. *J Pediatr* 1980; 97: 893-900.
15. Brusilow SW, Valle DL, Batshaw M. New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. *Lancet* 1979; 2: 452-4.
16. Barsotti RJ. Measurement of ammonia in blood. *J Pediatr* 2001; 138: S11-20.
17. Hudak ML, Jones MD, Brusilow SW. Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr* 1985; 107: 712-9.
18. Ballard RA, Vinocur B, Reynolds JW. Transient hyperammmonemia of the preterm infant. *NEJM* 1978; 299: 920-5.
19. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: (E69).
20. Oh MS, Carroll HJ. The anion gap. *NEJM* 1977; 297: 814-7.
21. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43:127-70.
22. Banta-Wright SA, Steiner RD. Not so rare: errors of metabolism during the neonatal period. *NB/N* 2003; 3: 143-55.
23. Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 1: 583-7.
24. Jiménez-Sánchez G, Velázquez A. Defectos innatos del metabolismo. En: Shor-Pinsker E, editor. *Pediatria médica.* Instituto Nacional de Pediatría. México: Editorial Trillas; 1994: 102-10.
25. Levy HL, Stephen J, Shih VE. Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. *NEJM* 1977; 297: 823-5.
26. Vela-Amieba M, Velázquez-Arellano A, Cicerón I. Trastornos metabólicos hereditarios. En: Rodríguez-Weber MA, Lidaeta-Mora E, editores. *Neonatología clínica.* México: McGraw-Hill; 2004: 335-54.
27. Schutgens RB, Hermana HS, Wanders RJ. Peroxisomal disorders: a newly recognized group of genetic diseases. *Eur J Pediatr* 1986; 144: 430-4.
28. Wilson GN, Holmes RD, Hajra AK. Peroxisomal disorders: clinical commentary and future prospects. *Am J Med Genet* 1988; 30: 771-3.
29. Sweetman L, Nyhan WL, Trauner DA. Glutaric aciduria type II. *J Pediatr* 1980; 96: 1020-2.
30. Chalmers RA, Tracy BM, King GS. The prenatal diagnosis of glutaric aciduria type II using quantitative gas chromatography-mass spectroscopy. *J Inher Metab Dis* 1985; 2: 145-7.
31. Robinson BH, McMillan H, Petrova-Benedict R. Variable clinical presentation in patients with deficiency of pyruvate dehydrogenase complex. *J Pediatr* 1987; 111: 525-6.
32. Opitz JM, de la Cruz F. Cholesterol metabolism in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: summary of an NICHD conference. *Am J Med Genet* 1994; 50: 326-9.
33. Dobyns WB. Agenesis of the corpus callosum and gyral malformations are frequent manifestation of nonketotic hyperglycinemia. *Neurology* 1989; 39: 817-8.
34. Carson NAJ. Non-ketotic hyperglycinemia: a review of 70 patients. *J Inher Metab Dis* 1982; 2 (Suppl): 126-38.
35. Wick H, Schweizer KK, Baumgartner R. Thiamine dependency in a patient with congenital lactic acidemia due to pyruvate dehydrogenase deficiency. *Agents Actions* 1977; 7: 405-7.
36. Shih VE. *Laboratory techniques for the detection of hereditary metabolic disorders.* Cleveland: CRC Press; 1973.
37. Beutler E, Baluda MC. A simple spot screening test for galactosemia. *J Lab Clin Med* 1966; 68: 137-9.
38. Millington DS. Tandem mass spectrometry in clinical diagnosis. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, editors. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases.* 2nd ed. Berlin: Springer; 2003: 57-85.

Correspondencia:

Dr. Manuel Gómez Gómez,
Parque Zoquiapan Núm. 25,
Col. del Parque, 53398,
Naucalpan de Juárez,
Estado de México, México
Teléfono 55765606
Correo electrónico:
mangomez38@hotmail.com

