

# Errores innatos del metabolismo

## Seis años de investigación en Colombia

Luis A. Barrera

Bajo este nombre se conoce un grupo de cerca de trescientas cincuenta enfermedades debidas a mutaciones en un gene que determina la estructura y función de una determinada proteína. La proteína afectada puede ser una hormona como la insulina o la hormona del crecimiento, una proteína estructural como el colágeno, la hemoglobina o una de las tantas enzimas que participan en el metabolismo de algunas sustancias, como, por ejemplo, los aminoácidos, los carbohidratos, los ácidos orgánicos, o moléculas, como el glicógeno, los mucopolisacáridos o los gangliósidos, etc. El daño genético puede ser tipo delección, mutación o adición, etc. A diferencia de otras enfermedades, estos desórdenes son monogénicos, el daño molecular no se puede identificar mediante las técnicas citoquímicas convencionales y su identificación se hace mediante pruebas bioquímicas o de biología molecular (1, 3).

Estas enfermedades se pueden agrupar en: desórdenes de los aminoácidos, metabolismo de los lípidos, metabolismo de los carbohidratos, metabolismo de los mucopolisacáridos, en el heme y metabolitos relacionados, esteroides y otras hormonas, metabolismo del glucógeno, metabolismo del colágeno y tejido conectivo (1).

### MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas son variables y van desde situaciones letales en los primeros días de vida (1-5), hasta formas atenuadas que se manifiestan en el niño de algunos años o en adultos después de la tercera o cuarta décadas de la vida. A continuación se describen algunos signos y síntomas asociados con estos desórdenes.

---

Dr. Luis A. Barrera: Director Centro de Investigaciones en Bioquímica. Universidad de los Andes.

**Retardo mental:** cerca de setenta desórdenes metabólicos cursan con retardo mental. Entre los más comunes podemos mencionar la fenilcetonuria, las tirosinemias, la homocistinuria, enfermedad con olor a miel de arce, desórdenes del ciclo de la úrea, la galactosemia, algunas enfermedades de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Tay Sach, enfermedad de Niemann Pick, enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, las enfermedades de Hunter, Hurler y San Filippo, Lesch Nyhan, la enfermedad de Menke, el cretinismo y el pseudohipoparatiroidismo, etc.

**Coma:** entre los desórdenes metabólicos que pueden producir coma se pueden mencionar la cetoacidosis diabética, las acidemias orgánicas, la enfermedad tubular renal, la hiper e hipocalcemia, los defectos en el ciclo de la úrea, las porfirias y el mixedema.

**Convulsiones:** en el recién nacido pueden presentarse en casos de hipocalcemia, encefalopatía bilirrubínica, acidemias orgánicas, defectos en el ciclo de la úrea, acidosis láctica, etc. Durante los dos primeros meses pueden estar asociadas con hipoglicemia, hiper o hiponatremia, hipocalcemia, acidemias orgánicas, defectos en el ciclo de la úrea, fenilcetonuria, alcalosis, etc. En los niños pueden deberse a hipoglicemia, hiper o hiponatremia, hipocalcemia, enfermedades neurodegenerativas, defectos lisosomales, etc.

**Defectos en la audición:** el cretinismo, la encefalopatía bilirrubínica, las enfermedades de depósito de glucógeno, las mucopolisacaridosis, la osteogénesis imperfecta, la enfermedad de Refsum, la ataxia de Friedrich y la hiperlisinemia persistente.

**Alteración del tono:** usualmente hipertonia en las enfermedades de Tay Sachs, Krabbe, Neimann

Pick, Gaucher, gangliocidosis GM1, fenilcetonuria e hipocalcemia. Hipotonía común en: las esfingolipidosis, las mucopolisacaridosis, la mucopolisacaridosis, las leucodistrofias, distrofias musculares, las enfermedades de depósito de glucógeno, los síndromes de: Ehler Danlos, Marfan; la osteogénesis imperfecta, la hipofosfatasa, el hipotiroidismo, las infecciones crónicas, la acidosis tubular renal, el hiperadrenalismo, etc.

**Causas metabólicas de calambres musculares:** enfermedad de MacCardle, enfermedad de Tarui, deficiencia de carnitina palmito-*acil* transferasa, enfermedad de Wilson y enfermedad de Hartnup.

**Causas metabólicas de hepatomegalia:** abetalipoproteinemia, lipofuccinosis ceroid, cretinismo, diabetes mellitus, deficiencia de fructosa difosfatasa, galactosemia, enfermedad de Gaucher, enfermedad de depósito de lípidos, intolerancia hereditaria a la fructosa, hiperlipoproteinemia, acidosis láctica, aciduria metil malónica, mucopolisacaridosis, mucopolisacaridosis, deficiencia de fosfatasa múltiple, enfermedad de Niemann Pick, acidemia pipercolica, porfiria, enfermedad de Sandhoff, tirosinemia, defectos en el ciclo de la urea, enfermedad de Wilson, enfermedad de Wolman, etc.

**Causas metabólicas de hipoglicemia:** defectos en la gluconeogénesis, desórdenes de los aminoácidos de cadena ramificada, hiperinsulinismo, deficiencia en las hormonas antagonistas de la insulina: tiroideas, glucocorticoides, ACTH, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, etc.

**Lesiones oftalmológicas en enfermedades metabólicas:** entre las que causan cataratas están la diabetes mellitus, enfermedad de Fabry, deficiencia de galactocinasa, deficiencia de galactosa 1-fosfato uridil transferasa, hipoparatiroidismo, síndrome de Lowe, mannosidosis, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Refsum y enfermedad de Wilson. Pueden encontrarse subluxación de cristalino en el síndrome de Ehler Danlons, homocistinuria, hiperlisinemia persistente, síndrome de Marfán y deficiencia de sulfito de oxidasa. Compromiso de la mácula en la enfermedad de Farber, en las gangliosidosis GM1 y GM2 (Tay Sachs y Sandhoff), leucodistrofia metacromática y enfermedad de Niemann Pick.

**Compromiso renal:** litiasis en la cistinuria, insuficiencia renal en la enfermedad de Fabry, tubulopatías en el síndrome de Fanconi y enfermedad de Hartnup.

**Alteraciones hematológicas y cardiovasculares:** cursan con anemias las deficiencias en las enzimas glicolíticas y de la vía de las pentosas. Está asociada a cardiomegalia e insuficiencia cardíaca la enfermedad de Pompe, con aterosclerosis y enfermedad coronaria las hiperlipidemias.

**Afecciones músculo esqueléticas:** hay compromiso del músculo en las glicogénesis y miopatías mitocondriales. Del esqueleto en el raquitismo hipofosfatémico, deformaciones óseas en homocistinuria y mucopolisacaridosis. Problemas articulares en gota y alcaptonuria.

#### Frecuencia

La frecuencia de aparición de estas enfermedades es variable, la hipercolesterolemia familiar se presenta en uno de 400 individuos, el hipotiroidismo congénito en uno de 2.000 individuos, la cistinuria en uno de 2.000, el síndrome de Ehler Danlos uno en 5.000, la distrofia muscular de Duchene uno en 10.000, la fenilcetonuria uno en 11.000 (1). Para algunas enfermedades como la hiperlisinemia persistente, la hipervalinemia y la deficiencia de glutatión reductasa los casos informados en todo el mundo no llegan a cinco. Sin embargo, se estima que la frecuencia de aparición de las enfermedades metabólicas en conjunto es de uno en 100 individuos lo que para una población como Colombia daría cerca de 300.000 personas afectadas. Estos desórdenes son más frecuentes en ciertas poblaciones, por ejemplo, el Tay Sachs es 100 veces más frecuente en judíos ashkenasi que en el resto de la población americana, la fenilcetonuria es menos frecuente en japoneses que en americanos o europeos (un individuo en un millón, comparado con uno en aproximadamente 12.000).

#### DIAGNOSTICO

Aun cuando hay síntomas, signos y fenotipos característicos de muchas de las enfermedades, la forma de presentación puede ser muy variable

dependiendo de la magnitud de la deficiencia de la enzima involucrada, por lo tanto, el diagnóstico definitivo lo hace el laboratorio mediante la identificación de la proteína defectuosa, o de los metabolitos que se presentan en forma anormal en los fluidos biológicos, tejidos, o mediante técnicas de biología molecular que permiten ubicar el daño del DNA.

Es importante anotar que en este campo de la medicina, tal vez más que en ningún otro, es indispensable una excelente comunicación entre el laboratorio y el médico, para la adecuada escogencia de las pruebas y acertada interpretación de los datos del laboratorio y su confrontación con la clínica.

### **Pruebas de laboratorio**

El estudio inicial se hace mediante la aplicación de una batería de exámenes que interpretados en conjunto permiten determinar los metabolitos acumulados. Los ejemplos siguientes ilustran algunas de las baterías de pruebas disponibles en nuestro laboratorio (6-11).

#### **Pruebas de tamizaje para aminoacidopatías.**

El cloruro férrico es positivo en presencia de fenil alanina, tirosina, histidina y otros aminoácidos; la dinitrofenil hidrazina es positiva en presencia de alfa cetoácidos; el nitrosonaftol se usa para la identificación de tirosina y derivados para-sustituidos del metabolismo de la tirosina. La prueba del nitroprusiato sirve para identificar la cistina y la homocistina.

La cromatografía de aminoácidos en sangre indica en forma cualitativa la concentración de los aminoácidos, hallazgos que se deben confirmar mediante análisis cuantitativos por fluorometría, espectrofotometría o mediante el analizador de aminoácidos. Aun cuando la mejor prueba es el análisis cuantitativo mediante el analizador, por costo y conveniencia, en la mayoría de los laboratorios dedicados a este tipo de estudio se comienza por las pruebas colorimétricas cualitativas que interpretadas en conjunto orientan sobre los análisis más específicos que deben efectuarse.

Las dismorfias pueden estar asociadas a mucopolisacaridosis o mucolipidosis. Para

mucopolisacaridosis se comienza con determinación total de los glicosaminoglicanos, mediante la albúmina ácida o el cloruro de cetil peridinium y en aquellos pacientes que las pruebas sean positivas se practica cromatografía o electroforesis y luego análisis enzimáticos.

Algunas lipidosis se pueden distinguir de las mucopolisacaridosis que presentan cuadros clínicos comunes, mediante la determinación de ácido siálico, y la cromatografía en capa fina, para luego proceder a los análisis enzimáticos.

Para la leucodistrofia metacromática se puede hacer la identificación de cuerpos metacromáticos en orina, pero la prueba definitiva es la determinación de la enzima aril sulfatasa en suero, orina y leucocitos. En la enfermedad de Krabbe se mide la enzima B-galactosidasa; para Tay Sachs, la hexosaminidasa A; para la enfermedad de Sandhoff, la hexosaminidasa B; en la enfermedad de Cannavan, la aspartil cilasa, y para la enfermedad de Gaucher, la glucocerebrosidasa. El amonio en sangre sirve para orientar la sospecha al estudio de los defectos en el ciclo de la úrea. Luego se deben hacer ensayos enzimáticos específicos.

Las pruebas de Benedict, Seliwanoff, glucosa oxidasa y luego la cromatografía nos permiten identificar azúcares reductores, como glucosa, galactosa y fructosa, respectivamente. Cuando se sospeche una galactosemia se deben hacer los exámenes de galactosa uridil transferasa, ecimerasa o galactocinasa. Si se sospecha intolerancia hereditaria a la fructosa se recomienda medir la enzima fructosa 1-6 bifosfato aldolasa B. Los desórdenes del metabolismo del glucógeno con compromiso hepático se pueden comenzar a estudiar determinando glucosa en sangre y orina, uricemia y ácido láctico en ayunas.

En las enfermedades musculares se debe hacer la prueba de ejercicio isquémico midiendo ácido láctico en caso que ésta sea plana la sospecha se debe orientar hacia las deficiencias de fosforilasa, fosforilasa cinasa, fosfofructocinasa, triosa isomerasa y otras enzimas de la glicólisis. La prueba de estimulación con glucagón aporta datos adicionales antes de proceder a las determinaciones enzimáticas en biopsias de los tejidos afectados.

La cromatografía de gas permite la identificación de las acidemias orgánicas y combinada con espectrometría de masas, sirve para la exacta identificación de los metabolitos que se acumulan en cantidades anormales. Sin embargo, muchos de estos metabolitos se almacenan en cantidades anormales en enfermedades distintas que comparten una misma ruta metabólica. Por lo tanto, la identificación exacta requiere la determinación de la actividad de la enzima que se presume defectuosa.

Los diagramas que aparecen en las figuras 1-5 muestran la manera como se deben ordenar los exámenes para aminoácidos, carbohidratos, mucopolisacáridos, enfermedades hepáticas de depósito de glucógeno, musculares y algunas de las enfermedades neurodegenerativas.

Otros exámenes paraclínicos como las radiografías de huesos largos, vértebras, cráneo, etc., son de mucha utilidad en el estudio de mucopolisacaridosis, oligosacaridosis y mucopolipidosis. La TAC, los potenciales evocados y la resonancia magnética del cerebro ayudan a clasificar los problemas neurológicos en desórdenes de sustancia blanca y sustancia gris.

Dependiendo de la sintomatología y de los resultados de las imágenes, el estudio del paciente se puede enfocar tal como se indica en figura 5.

#### TRATAMIENTO

El tratamiento ideal sería reparar el gene defectuoso; sin embargo, aun cuando la ingeniería genética ha hecho avances muy importantes en esa dirección,

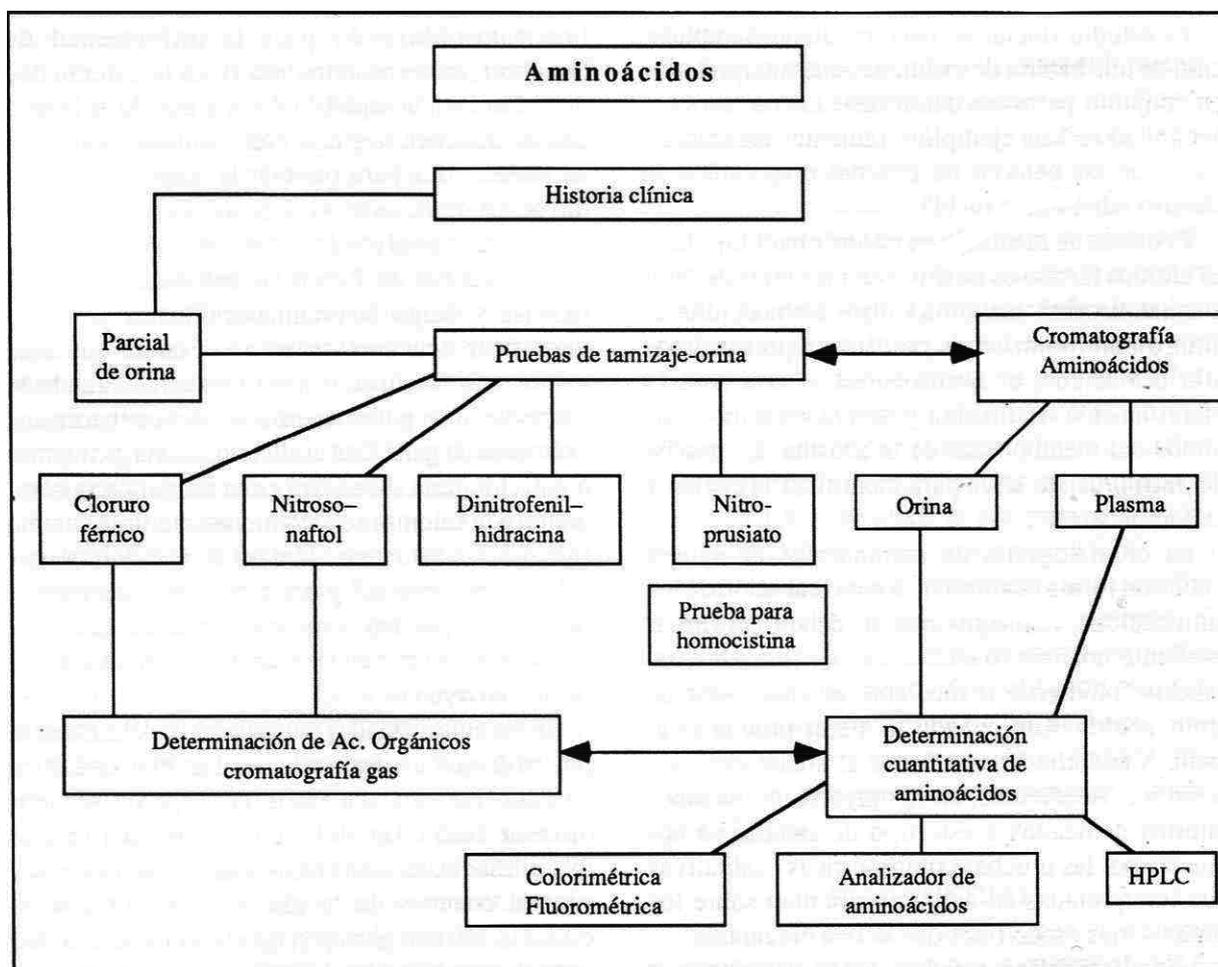


Figura 1. Enfoque químico de los desórdenes del metabolismo de los aminoácidos

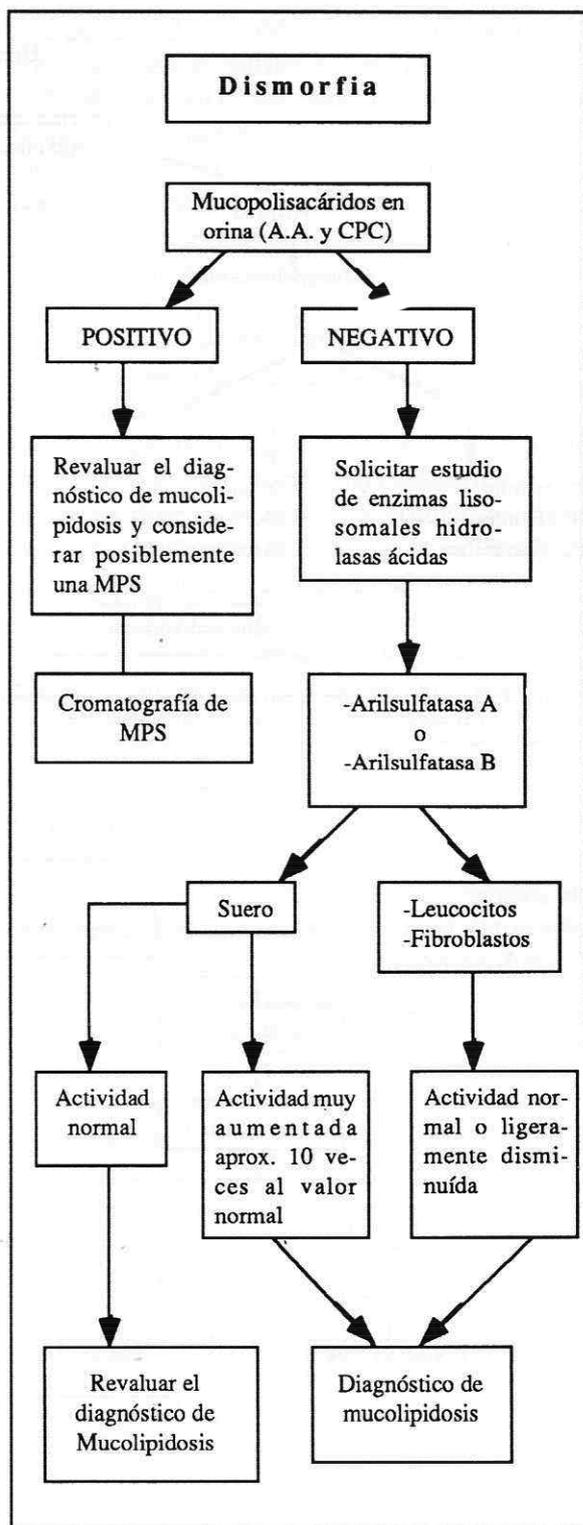
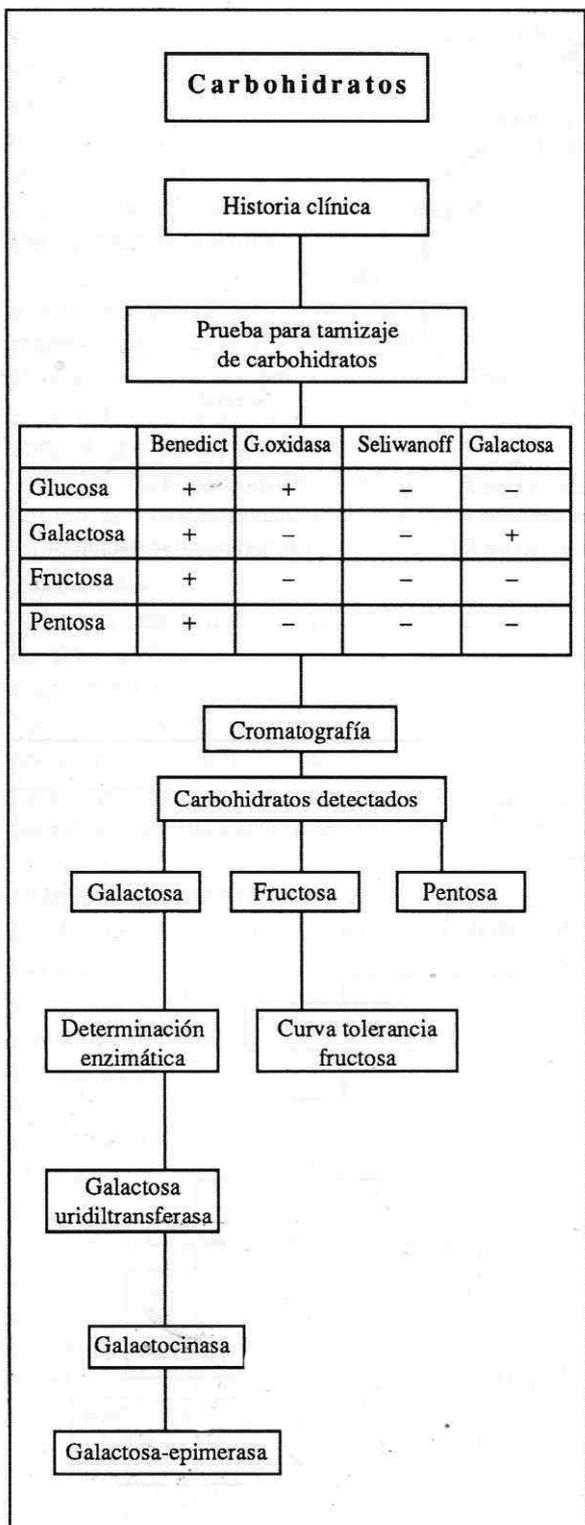


Figura 2. Enfoque bioquímico de los desórdenes del metabolismo de los carbohidratos

Figura 3. Enfoque bioquímico de la dismorfia,

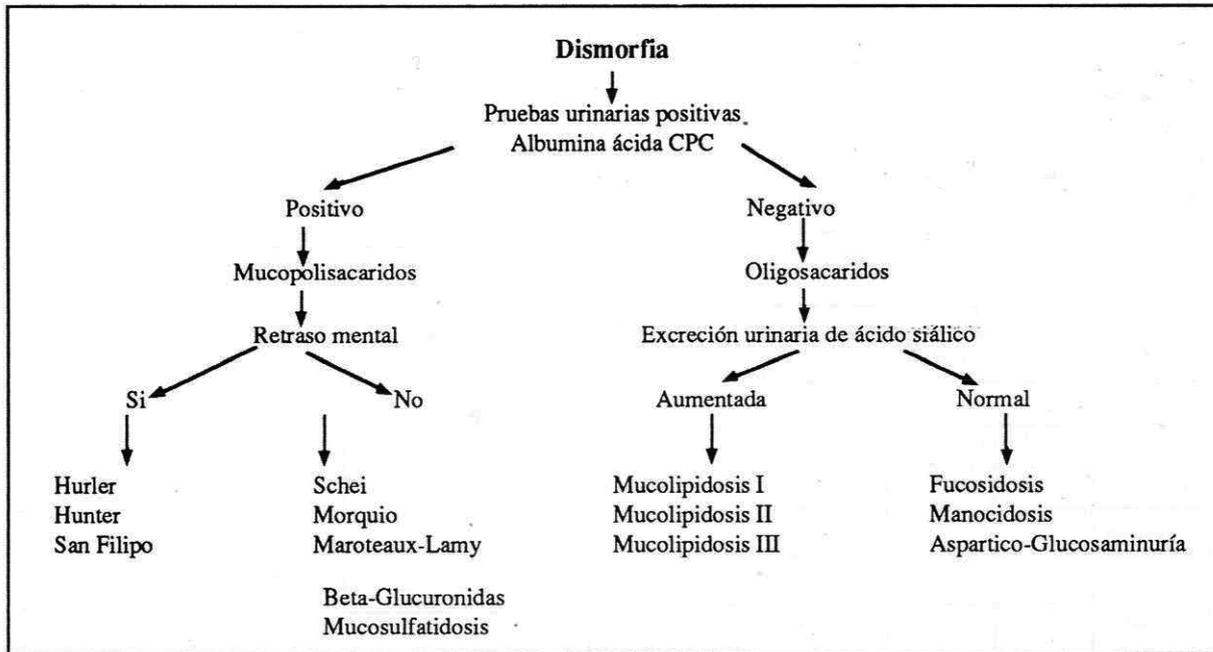


Figura 4. Diagnóstico diferencial dismorfias de origen metabólico.

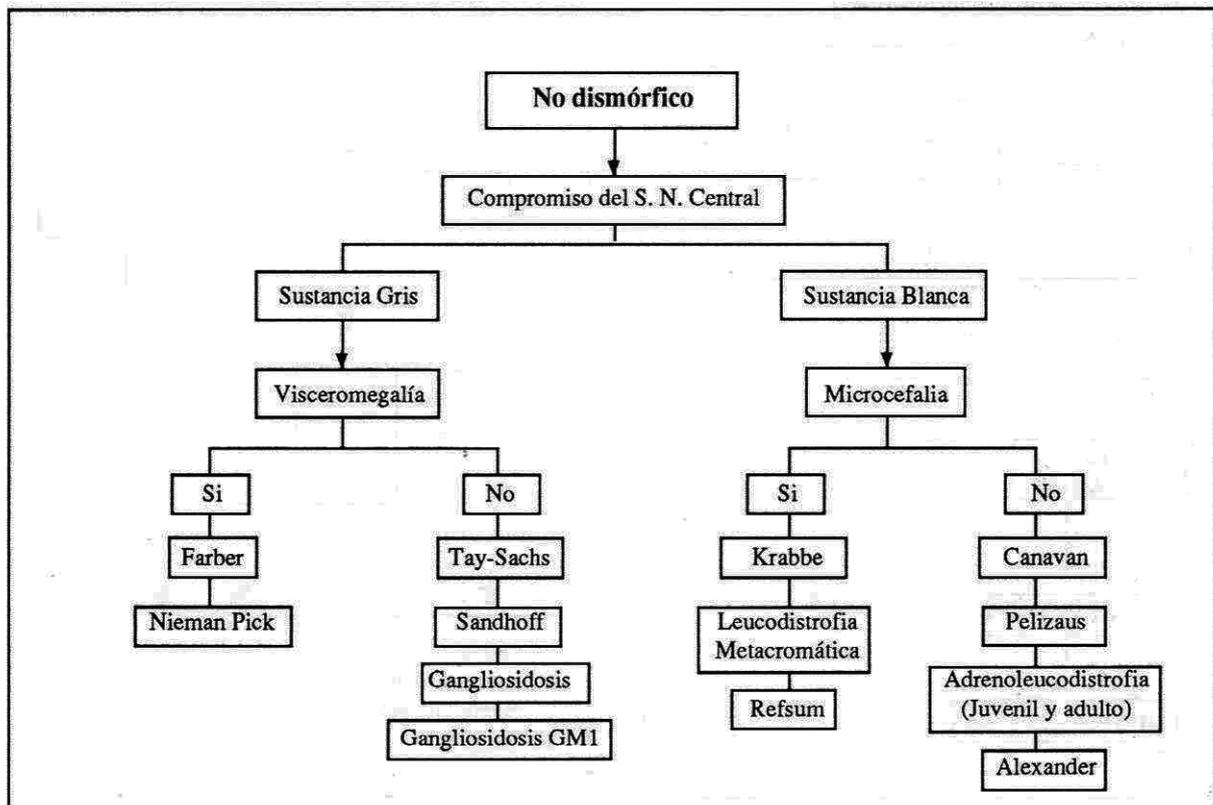


Figura 5. Enfoque diagnóstico no dismórfico.

se prevé que esta terapia no podrá utilizarse efectivamente antes de la próxima década. Existen aún muchos vacíos en el conocimiento de los defectos moleculares en la estructura de proteínas de DNA y de los mecanismos de control de los genes que impiden la aplicación exitosa de las técnicas de ingeniería genética en su tratamiento.

En algunos casos se puede suministrar la proteína u hormona que no se sintetiza en cantidades apropiadas o cuya estructura es defectuosa; por ejemplo, el hipotiroidismo congénito se trata suministrando al paciente T4, la hiperplasia adrenal congénita con cortisol, la diabetes mellitus con insulina.

En los síndromes de Criegler Najjar Tipo II y de Gilbert se puede disminuir la hiperbilirrubinemia, induciendo la enzima glucuronil transferasa con fenobarbital.

En los casos en que el defecto está en la síntesis de una coenzima, se puede suministrar bien la coenzima o uno de sus precursores. Tal es el caso de las acidemias orgánicas por defecto en biotina o cobalamina. En la fenil cetonuria por defectos en la tetrabiopterina, algunos pacientes responden bien al suministro de este compuesto.

Algunos desórdenes son asintomáticos hasta cuando el paciente ingiere alguna droga o alimento. Tal es el caso de la anemia hemolítica por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, en la cual una lista ya larga de medicamentos o el consumo de habas induce episodios hemolíticos que en muchos casos pueden prevenir si el paciente conoce de antemano la enfermedad que sufre, por lo cual es conveniente identificar las personas afectadas antes de la aparición de los síntomas clínicos.

En otras enfermedades se pueden remover los agentes tóxicos con drogas. Así, en la enfermedad de Wilson se puede aumentar la excreción de cobre mediante quelación.

El trasplante de médula ósea se ha utilizado con relativo éxito en cerca de setenta de estas enfermedades. Este tipo de tratamiento ha sido especialmente exitoso en las deficiencias inmunes y otros defectos metabólicos en que la enzima es sintetizada por la médula ósea y en los cuales no hay compromiso del sistema nervioso central (12).

El trasplante de fibroblastos se ha utilizado en las enfermedades de Hurler y San Filippo.

Finalmente, en la fenilcetonuria, la galactosemia, la intolerancia hereditaria de la fructosa, la intolerancia a la lactosa y en las acidemias orgánicas es posible prevenir daños neurológicos y otras secuelas graves, mediante el empleo de dietas apropiadas que evitan la acumulación de productos tóxicos para el organismo (11, 13).

#### **Tamizaje neonatal y diagnóstico prenatal**

Dado que en muchos de los casos se puede prevenir el daño neurológico o en otros órganos, mediante un adecuado y oportuno tratamiento del paciente, en 48 de los 51 estados de la unión americana se hacen pruebas de tamizaje para enfermedades tales como fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad con olor a miel de arce e hipotiroidismo congénito.

El tamizaje se recomienda en aquellos casos en que los exámenes de laboratorio son lo suficientemente confiables, se dispone de una terapia apropiada, y cuando la frecuencia de la enfermedad amerita estudios de tipo masivo.

#### **Tipo de herencia**

En 95% de los casos los errores innatos del metabolismo se transmiten en forma autosómica recesiva. En este tipo de transmisión genética los padres de los individuos afectados son necesariamente portadores del gene mutado aun cuando en la casi totalidad son asintomáticos. En cada embarazo resultante del apareamiento entre dos individuos portadores habrá 25% de probabilidad de tener un hijo afectado, 25% que sea absolutamente normal y 50% que sea portador del gene defectuoso. En algunos desórdenes recesivos ligados al cromosoma X, los hijos varones de madres portadoras tendrán un riesgo de 50% de padecer la enfermedad y en promedio la mitad de los hijos serán portadores.

#### **RESULTADOS DE ESTUDIOS EN COLOMBIA**

En Colombia sólo hasta hace poco tiempo se comenzaron los estudios de estas enfermedades en grupos estadísticamente representativos y aun cuando quizás, dadas las prioridades de salud del país no sea

aconsejable por el momento, estudios masivos en recién nacidos, es absolutamente indispensable tener en cuenta estas patologías en el diagnóstico diferencial de muchas enfermedades de etiología no atribuible a causas comunes.

El Centro de Investigaciones en Bioquímica de la Universidad de los Andes trabaja desde hace siete años en el diagnóstico, tratamiento e investigación básica de los errores innatos del metabolismo especialmente de aquellos desórdenes en los cuales el conocimiento es muy primitivo a nivel mundial. Durante estos años se han recibido remisiones de más de ochenta pacientes de dentro y fuera de Bogotá, y se han atendido más de tres mil pacientes.

Hasta el momento se ha identificado el defecto en 35 pacientes distribuidos así: 13 aminoacidopatías (siete fenil cetónicos, tres cistinúricos, una hiperglicemia no cetósica, una homocistinuria, una tirosinemia); cuatro mucopolisacaridosis (dos Morquio, dos Maroteaux Lammy y un Hurler); cinco enfermedades neurodegenerativas (dos leucodistrofia metacromática, dos enfermedad Krabbe, un Tay Sachs), dos dislipidemias; tres glucogénesis (dos Von Gierke y un Pompe), dos síndromes de Lesh Nyhan; tres de anemias por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (aun cuando en un estudio no publicado, con cerca de ochenta pacientes en la Costa Pacífica se encontró 18% de personas afectadas por dicha deficiencia), tres defectos de carbohidratos (una galactosemia y dos fructosurias); cinco acidemias, que se han identificado inicialmente como: acidemia isovalérica, acidemia propiónica, acidemia metilmalónica, acidemia isobutírica. En enfermedades neurodegenerativas se han completado los estudios a tres pacientes con leucodistrofia metacromática, un Tay Sach y dos Krabbe.

En esta lista sólo se incluyeron los pacientes que tienen el diagnóstico definitivo mediante pruebas enzimáticas, exceptuando las fenicetonurias en las cuales el diagnóstico definitivo se hace sin necesidad de la prueba enzimática, que requiere biopsia hepática y las dislipidemias que se han clasificado según los criterios de Fredickson. En el caso de las 44 mucopolisacaridosis en estudio se ha progresado hasta la cuantificación de los mucopolisacáridos

aumentados, su identificación mediante cromatografía o electroforesis, pero sólo se incluyen los pacientes en los cuales se ha estudiado el efecto enzimático.

Cabe recalcar que antes de comenzar a aparecer publicaciones en este campo en Colombia, sólo se habían reportado dos casos de galactosemia comprobados bioquímicamente, diagnosticados *posmortem* por el doctor Hernando Saénz.

### Procedencia de las remisiones

En un principio sólo se recibieron remisiones de Bogotá. En la actualidad remiten pacientes otras diez ciudades de Colombia. Los pacientes provienen de entidades hospitalarias, consultorios privados, instituciones de retardo mental y de epilepsia. Es llamativo que la mayoría de los pacientes provienen de consulta privada (63.4%), aun cuando últimamente se ha incrementado notablemente de los hospitales especialmente en los universitarios (Figura 6).

Al comienzo, la mayoría de los pacientes venían mal seleccionados o mal remitidos, pues no se solicitaban adecuadamente los exámenes, no se enviaba la información clínica recomendada para estos tipos de estudios, o no se daban las instrucciones sobre preparación del paciente o los cuidados en las tomas de las muestras. Progresivamente el porcentaje de pacientes bien remitidos ha ido mejorando y la comunicación médico/remitente laboratorio, tan indispensable en el diagnóstico de

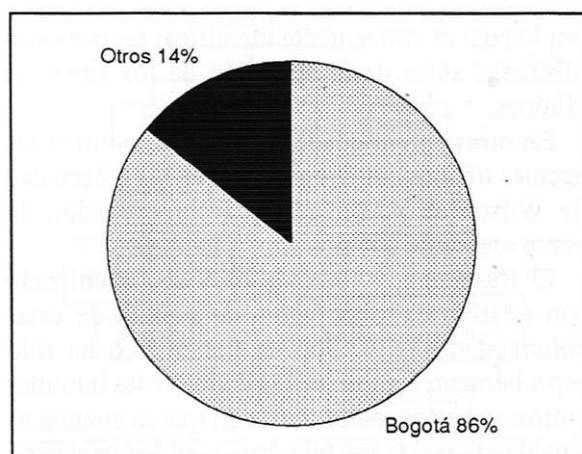


Figura 6. Procedencia remisiones.

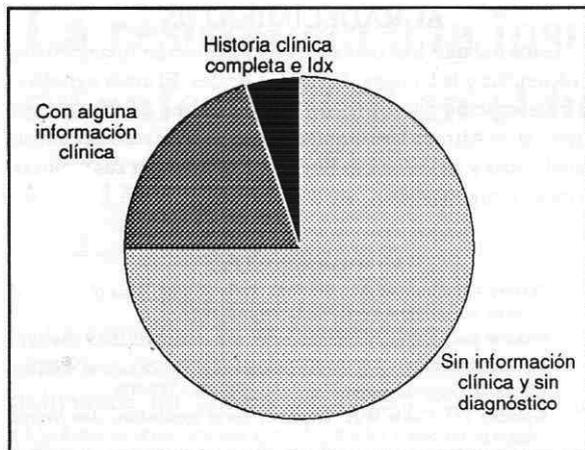


Figura 7. Remisiones septiembre 1985 - junio 1991.

estas enfermedades, es cada día mejor (Figura 7 y Tabla 1).

**CONCLUSIONES**

A pesar de tratarse de enfermedades relativamente raras en nuestro país, la casuística se puede considerar bastante significativa especialmente si se tiene en cuenta que son muy pocos los médicos que remiten o que se interesan por el estudio de estas patologías.

El estudio de los errores innatos del metabolismo está indicado en los siguientes casos: cuan-

do el paciente presenta crisis neonatales, retardo o regresión en el desarrollo sicomotor, problemas óseos generalizados, facies toscas, anormalidades oculares, organomegalia, hipoglicemia, convulsiones, acidosis o hiperamonemia de difícil manejo; cuando se encuentran cuerpos cetónicos, azúcares reductores o cristales raros en la orina; cuando el paciente presenta olor extraño (a moho, manteca rancia, pies sudados, jarabe quemado o pescado descompuesto); cuando las crisis de la enfermedad están asociadas con ingesta de proteínas, carbohidratos o productos lácteos, cuando hay antecedentes de dichas enfermedades en la familia (14-21).

Aun cuando se han logrado avances significativos en el diagnóstico de estas enfermedades, queda mucho por hacer para tener en el país las baterías diagnósticas necesarias, especialmente para detección de portadores y diagnóstico prenatal.

Es necesario mejorar el tratamiento de las entidades susceptibles de manejo dietario como la fenilcetonuria, las acidemias orgánicas, la galactosemia y la fructosuria, para lo cual se recomienda una mejor preparación de médicos y nutricionistas en estos aspectos y el establecimiento de servicios especializados de nutrición, para el tratamiento de estos desórdenes. Es indispensable que las casas comerciales tengan disponibles en el país las dietas que se usan en otras partes del mundo para el tratamiento de estas entidades. Es necesario mejorar la preparación de los médicos para que puedan dar al paciente asesoría genética, especialmente en aquellos lugares donde no existe personal suficientemente entrenado en dicha área.

En muchos casos es indispensable la asesoría psicológica y psiquiátrica para pacientes y familiares. Para ciertos desórdenes, especialmente en las enfermedades neurodegenerativas, la familia requiere de mucho soporte emocional por lo cual nuestro centro conjuntamente con el Departamento de Psicología de esta universidad, está organizando programas de ayuda para los miembros de las familias de pacientes con enfermedades que producen retardo mental, dismorfia o las neurodegenerativas entre otras.

**Tabla 1.** Estudios solicitados a agosto 31 de 1991

	No. Pacientes Remitidos	Positivos	En proceso	Estudio completo
Aminoácidos	1461	268	5	13
Mucopolisacaridosis	111	48	44	4
Neurodegenerativas	135	9	4	5
Neuropatías (B.O)	126	2	2	0
Miopatías	22	4	1	0
Dislipidemias	74	30	0	2
Glucogenosis	11	11	7	3
Lesch-Nyhan	5	2	0	2
Anemias (G6PDH)	20	3	0	3
Carbohidratos	4	3	1	3
Porfirias	2	2	2	0
Otros	82	0	0	0
<b>Total</b>	<b>2050</b>	<b>382</b>	<b>66</b>	<b>35</b>

Es necesario emprender una campaña masiva de divulgación entre los médicos y personal paramédico (nutricionistas, psicólogos y laboratoristas) para que se interesen en el estudio diagnóstico y tratamiento de estas alteraciones.

Dado que la casuística a nivel mundial de algunas de estas enfermedades es muy baja, existen aún muchos vacíos para lograr un tratamiento oportuno y definitivo. Por lo tanto cualquier contribución que se haga en su conocimiento, es no sólo muy importante desde el punto de vista clínico, sino que proporcionan un campo de investigación en el cual personas de países en vía de desarrollo como Colombia, pueden competir con ciertas ventajas con personas de países más desarrollados.

Sería muy conveniente organizar en Colombia un centro integrado para el estudio y manejo de estos pacientes, que cuente con todo el personal médico, pediatras, internistas, endocrinólogos, neuropediatras, bioquímicos, genetistas, nutricionistas, sicólogos, siquiátras, etc, que no sólo estén en capacidad de hacer el diagnóstico sino de brindar el tratamiento y la asesoría psicológica y siquiátrica que requieren el paciente y su familia.

Finalmente, es importante convencer a las autoridades de salud que aun cuando estos desórdenes no son tan frecuentes como otras patologías, los pacientes afectados también tienen derecho a que se les brinde diagnóstico y tratamiento. Al respecto vale la pena anotar que las enfermedades genéticas ocupaban hace aproximadamente una década el noveno o décimo lugar como causas de morbilidad infantil, y en el momento se encuentran en tercer lugar. A medida que las parasitosis y otras endemias propias del subdesarrollo se van solucionando, subirán cada vez más en dicha escala hasta llegar a ocupar el primer lugar de morbilidad infantil, como sucede en países con buenos servicios de salud como los Estados Unidos, la mayoría de países europeos o aun en Cuba para citar un ejemplo más cercano a nosotros.

## AGRADECIMIENTOS

Estos trabajos han contado con el patrocinio financiero de Colciencias y la Universidad de los Andes. El autor agradece la colaboración del grupo de investigadores del Centro, en especial de Alfredo Uribe quien participó en la recolección de estadísticas y de la doctora Eugenia Espinosa por sus valiosas críticas y sugerencias a este manuscrito.

## REFERENCIAS

1. **Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.** Met Basis of Inherited Disease, 6th ed. New York: MacGraw Hill 1989.
2. **Cohn R, Roth K.** Metabolic diseases. W. B. Saunders CI. 1983:304-321.
3. **Burton HK, Nadler HL.** Clinical diagnosis of inborn error of metabolism in the neonatal period. *Pediatrics* 1978; **61**: 398-404.
4. **Kolodny EH, Cable WJL.** Inborn errors of metabolism. *Ann Neurol* 1982; **11**:221-232.
5. **HersH, Van Hoff, de Parsy T.** Glycogen storage diseases. In: Scriver, CH, Beaudet A, Sly W, Valle D. eds. The Metabolic Basis of Inherited Diseases, New York: MacGraw-Hill 1989: 425-451.
6. **Hufton BR, Wharton B.** Glycogen storage disease (type I) presenting in the neonatal period. *Arch Dis Child* 1982; **57**: 309-311.
7. **Thomas G, Howell R.** Selected screening test for genetic metabolic diseases. Chicago: Year Book Medical Publisher Inc. 1973: 88-92.
8. **Wakid N, Bitar J, A llam C.** Glycogen storage disease, type I: laboratory data and diagnosis. *Clin Chem* 1987; **33**: 2008-2010.
9. **Shihve Sugars.** In laboratory techniques for the detection of hereditary metabolic disorders malaber, Chicago: Robert E. Krieger Publisher Inc. 1973: 43-48.
10. **Thomas G, Meligurias.** Selected screening test for genetic metabolic diseases by Thomas G. Rodwey H. Chicago: Year Rook Medical Publisher Inc. 1973:43-48.
11. **Barrera LA.** El laboratorio en el diagnóstico de enfermedades genéticas. Memorias XII Congreso Colombiano de Laboratorio Clínico. 1985: 55-58.
12. **Greene HL, Slonim A, Burr I, Moran R.** Type I glycogen storage disease: five years of management with nocturnal intragastric feeding. *J Pediatrics* 1980; **96**: 590-595.
13. **Crawford T.** Glycogen disease. *Quat J Med* 1964; **15**: 285-297.
14. **Swainmank, Wright R.** The practice of Pediatric Neurology. 2° ed. New York: The C.V., Mosby Co. 1982: 545-554.
15. **Burton HK, Nadler HL.** Clinical diagnosis of inborn error of metabolism in the neonatal period. *Pediatrics* 1978; **61**: 398-404.
16. **Szymancka, Tylki, et al.** Amniotic tissue transplantation as a trial of treatment some lysosomal storage disease *J. Inher Metab Dis* 1985; **8**:101-104.
17. **Hobbs JR.** Bone marrow transplantation for some error, advances in the treatment of inborn error of metabolism. 1982: 109-121.
18. **Barrera LA, Ortiz R.** Aspectos nutricionales y bioquímicos de las enfermedades metabólicas. Memorias V Congreso Colombiano de Nutrición. Mayo 11.1991.
19. **Ensineck J, Williams R.** Disorders causing hypoglycemia. In: Williams RH ed. Textbook of Endocrinology. 6Th Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1981: 844-875.
20. **Fernandes J, Huijing F, Van de Kamer J.** A screening method for liver glucogen diseases. *Arch Dis Child* 1969; **44**: 311-317.
21. **Howell RR, Williams JC.** The glycogen storage diseases. In Stonbury IB, ed. The metabolic basis of inherited disease. 5th ed. New York: McGraw Hill. 1983: 1141-166.