

ACCESO  ABIERTO

Para citaciones: Alvear, C., Barboza, M., Moneriz, C. (2021). Errores innatos del metabolismo: experiencia de trece años de estudio en Cartagena de Indias, Colombia. *Revista Ciencias Biomédicas*, 10(2), 98-108. <https://doi.org/10.32997/rcb-2021-3370>

Recibido: 12 de febrero de 2021

Aprobado: 28 de marzo de 2021

Autor de correspondencia:

Carlos Moneriz Pretell

cmonerizp@unicartagena.edu.co

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2021. Alvear, C., Barboza, M., Moneriz, C. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Errores innatos del metabolismo: experiencia de trece años de estudio en Cartagena de Indias, Colombia

Inborn errors of metabolism: experience of thirteen years of study in Cartagena de Indias, Colombia

Ciro Alvear¹ , Miriam Barboza² , Carlos Moneriz³ 

¹ Grupo Bioquímica y Enfermedad, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

² Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Universidad de Cartagena, Colombia.

³ Grupo Bioquímica y Enfermedad, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

RESUMEN

Introducción: los Errores Innatos del Metabolismo son trastornos causados por mutaciones, y aunque son enfermedades raras, su diagnóstico oportuno puede mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo: detectar y describir Errores Innatos del Metabolismo, en pacientes pediátricos con sintomatología sospechosa en un hospital de referencia de la ciudad de Cartagena de Indias, Colombia.

Métodos: se estudió una población de pacientes pediátricos durante el período comprendido entre los años 2002 a 2015, con base en la impresión clínica. Se realizaron pruebas para aminoácidos, ácidos orgánicos, carbohidratos, lípidos, ácido úrico, mucopolisacáridos, enzimas y estudios de biología molecular.

Resultados: se realizaron pruebas de tamización a 354 pacientes pediátricos con sintomatología sospechosa para Errores Innatos del Metabolismo. Se encontraron 11 casos con alta sospecha de mucopolisacaridosis, 7 casos con alta sospecha de glucogenosis, 1 caso con diagnóstico confirmado de fenilcetonuria, 1 caso con diagnóstico confirmado de tirosinemia tipo 1, 1 caso con alta sospecha de homocistinuria, 1 caso con alta sospecha de albinismo y 1 caso con alta sospecha enfermedad de Niemann-Pick C.

Conclusiones: en Cartagena de Indias, los Errores Innatos del Metabolismo siguen siendo enfermedades huérfanas con muchas dificultades, debido a que no están aprobadas las tamizaciones de las mismas por los entes gubernamentales. Estos resultados alertan sobre la necesidad de implementar tamizaciones masivas con el objetivo de confirmar los diagnósticos de los Errores Innatos del Metabolismo más frecuentes por zonas de estudio y así poder detectarlos a tiempo y mejorar la calidad de vida de los pacientes con el tratamiento temprano y oportuno.

Palabras Clave: Errores Innatos del Metabolismo; Aminoacidopatías; Mucopolisacaridosis; Enfermedad del Almacenamiento de Glucógeno.

ABSTRACT

Introduction: Innate Errors of Metabolism are disorders caused by mutations, and although they are rare diseases, timely diagnosis can improve the quality of life of patients.

Objective: to detect and describe Innate Errors of Metabolism in pediatric patients with suspicious symptoms in a referral hospital in the city of Cartagena de Indias, Colombia.

Methods: a population of pediatric patients was studied during the period from 2002 to 2015, based on clinical impression. Tests were carried out for amino acids, organic acids, carbohydrates, lipids, uric acid, mucopolysaccharides, enzymes and molecular biology.

Results: screening tests were performed on 354 pediatric patients with suspected symptoms for Innate Errors of Metabolism. There were 11 cases with high suspicion of mucopolysaccharidosis, 7 cases with high suspicion of glycogenosis, 1 case with confirmed diagnosis of phenylketonuria, 1 case with confirmed diagnosis of type 1 tyrosinemia, 1 case with high suspicion of homocystinuria, 1 case with high suspicion of albinism and 1 case with highly suspected Niemann-Pick C disease.

Conclusions: in Cartagena de Indias, Innate Errors of Metabolism continue to be orphan diseases with many difficulties, due to the fact that their screening is not approved by government entities. These results alert to the need to implement massive screening in order to confirm the diagnoses of the most frequent innate errors of metabolism by study areas, and thus be able to detect them in time and improve the quality of life of patients with early and timely treatment.

Keywords: Inborn errors of metabolism; Aminoacidopathies; Mucopolysaccharidosis; Glycogen Storage Disease.

INTRODUCCIÓN

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) son alteraciones metabólicas hereditarias, que comprenden alrededor de setecientas enfermedades, la mayoría de carácter autosómico recesivo (1, 2).

Los EIM son individualmente raros, pero con las nuevas técnicas bioquímicas y de biología molecular, se ha podido hacer la descripción de nuevas enfermedades, lo que ha permitido estimar una incidencia aproximada de 1:1500 recién nacidos vivos, según el grupo étnico estudiado. Esto, asociado al desconocimiento de estas patologías por el personal de salud, hace que sean entidades altamente subdiagnosticadas, cuya ocurrencia en nuestro medio se limite a reportes aislados de casos (1, 2).

Muchas de estas enfermedades metabólicas se presentan como episodios agudos en la etapa perinatal o durante los primeros meses de vida; otras pueden permanecer asintomáticas incluso durante años (3). El comienzo de la enfermedad suele ser insidioso y progresivo. Algunas se manifiestan por vómito, rechazo a la alimentación, letargia o irritabilidad, anomalías cognitivas, trastornos de la visión, audición, regresión psicomotora, ataxia, espasticidad, convulsiones y coma (4, 5). Dentro de la heterogeneidad clínica también se pueden observar manifestaciones respiratorias, cardiovasculares, renales, óseas, cutáneas, entre otras (Tabla 1), (4, 6, 7). En muchos de estos pacientes las crisis son propiciadas por estados de estrés metabólico tales como infecciones, así como por la ingesta de alimentos (8).

Los pacientes con sospecha de un EIM requieren de una detallada evaluación física y neurológica. La observación oportuna de signos específicos pudiera ser determinante en el diagnóstico de un EIM con alternativas terapéuticas viables (6). Los avances en la comprensión de las etiologías moleculares y

bioquímicas de muchos EIM a través de modalidades como la secuenciación de todo el exoma (WES: del inglés Whole-exome sequencing), han llevado a avances significativos en su detección y tratamiento en los últimos años (9, 10).

Tabla 1. Aproximación diagnóstica de los EIM más frecuentes según signos y síntomas predominantes

<p>Síntomas neurológicos</p> <p>Deterioro neurológico y mental progresivo: Lactante: - Opistótonos: Gaucher tipo II - Signos extrapiramidales: Lesh-Nyhan - Macrocefalia: aciduria glutárica tipo I Preescolar: - Retraso/hipotonía/autismo/ataxia: fenilcetonuria, homocistinuria Escolar-Adolescente: - Síntomas extrapiramidales: homocistinuria - Deterioro mental/convulsiones: Niemann-Pick C, Gaucher tipo III - Ataxia cerebelosa: abetalipoproteinemia, Refsum, Gaucher, Niemann-Pick C - Autismo: alt. Metabolismo purinas-pirimidinas - Signos psiquiátricos: alt. Ciclo de la urea, alt. Metabolismo purinas-pirimidinas, fenilcetonuria</p>	<p>Cardiovascular</p> <p>- Enfermedad tromboembólica: homocistinuria - Insuficiencia cardíaca/arritmias: trastornos de la β- oxidación de ácidos grasos - Cardiomiopatía dilatada: trastornos de la β- oxidación de ácidos grasos - Síndrome de muerte súbita del lactante: alteración de la betaoxidación de ácidos grasos; alteración del ciclo de la urea; acidemias orgánicas; acidosis láctica</p> <p>Alteraciones musculares</p> <p>- Intolerancia al ejercicio y mioglobinuria recurrente: Trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos, defectos de la glicólisis, glucogenosis V - Miopatía (progresiva): glicogenosis II y III, trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos</p>
<p>Insuficiencia hepática</p> <p>- Galactosemia - Fructosemia - Tirosinemia tipo I - Glucogenosis* - Mucopolisacaridosis* - Niemann-Pick* * pueden asociar síntomas neurológicos</p>	<p>Alteraciones óseas</p> <p>- Osteoporosis: homocistinuria - Crisis de dolor óseo: +crisis hemolíticas (dolor abdominal): porfirias, tirosinemia I; +enfermedad neurológica progresiva: Krabbe, Fabry, leucodistrofia metacromática; +hepatoesplenomegalia: Gaucher - Artritis, contracturas articulares, necrosis óseas: Gaucher, Farber, mucopolisacaridosis Facies tosca: mucopolisacaridosis</p>
<p>Hepatoesplenomegalia</p> <p>- Necrosis hepatocelular: galactosemia, fructosemia, tirosinemia - Colestasis: Niemann-Pick, Zellweger, Refsum, defectos en la biosíntesis de ácidos biliares - Poca disfunción: tirosinemia (tipo II), glucogenosis,</p>	<p>Trastornos hematológicos</p> <p>- Anemia megaloblástica: errores congénitos del metabolismo de ácido fólico y B12, aciduria orótica hereditaria, homocistinuria</p>

<p>Niemann-Pick, Gaucher, mucopolisacaridosis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pancitopenia: Gaucher, enfermedad de Pearson, errores congénitos del metabolismo de ácido fólico y B12 - Hemorragia: Gaucher (por trombopenia), glucogenosis tipo I, galactosemia, fructosemia, tirosinemia (por fallo hepático)
<p>Síntomas renales</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tubulopatía (Fanconi): galactosemia, tirosinemia, cistinosis -Litiasis: cistinuria, oxaluria, alt. metabolismo de las purinas-pirimidinas -Quistes renales: Zellweger, déficit de carnitin-palmitoil transferasa -Orina particular: color negro (alcaptonuria); rojo (mioglobinuria, porfiria). Olor a gato (3-OH3-crotonilglicinuria); a pies sudados (aciduria isovalérica y glutarica tipo II); a pescado (trimetilaminuria); a curry (jarabe de arce); a col cocida (tirosinemia); a ratón (fenilcetonuria) 	<p>Síntomas oculares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cataratas: galactosemia, enfermedades peroxisomales, aciduria mevalónica, mannosidosis - Retinitis pigmentosa: enfermedades peroxisomales, abetalipoproteinemia - Opacidades corneales: mucopolisacaridosis, tirosinemia tipo II, cistinosis, mucopolisacaridosis, Fabry - Mancha rojo-cereza: gangliosidosis GM1, galactosidosis, Niemann-Pick A,C y D, Tay-Sachs, sialidosis - Ectopia lentis: homocistinuria, Marfán - Queratitis: tirosinemia tipo II, Fabry - Ptoxis, oftalmoplejía externa, movimientos oculares anormales: Niemann-Pick C y D, Gaucher tipo III

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de la población pediátrica con sospecha de EIM durante los años 2002 a 2015, en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena, Colombia, el cual atiende aproximadamente cien mil pacientes por año.

En la presente investigación se siguieron los lineamientos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (11) y en la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (12). El estudio contó con el aval ético del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (16 de enero de 2019).

Se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años, atendidos en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, en quienes clínicamente había sospecha de padecer alguna de estas alteraciones (tamización para alto riesgo de tener EIM).

A los pacientes así seleccionados durante la consulta especializada, de acuerdo a los signos y síntomas predominantes con sospecha de EIM (Tabla 1) (7), se les realizaron los análisis bioquímicos y/o de biología molecular pertinentes en muestras de sangre (plasma-suero) y/u orina, los cuales permitieron la identificación de metabolitos y/o mutaciones que sólo están presentes en los EIM.

En la figura 1 se muestra el protocolo de estudio de los pacientes con sospecha de EIM. Se realizaron inicialmente pruebas cualitativas para detectar alfacetoácidos (Cloruro férrico, Dinitrofenilhidracina) presentes en acidemias orgánicas, fenilcetonuria y tirosinemias; otros ensayos usados para detectar aminoácidos en orina fueron: Nitrosonaftol: tirosina y Nitroprusiato: cistina y homocistina (13-15), seguidos de cromatografías de aminoácidos en plasma y orina, los cuales orientaron a pruebas bioquímicas más complejas (electroforesis, actividad enzimática, PCR, entre otras).

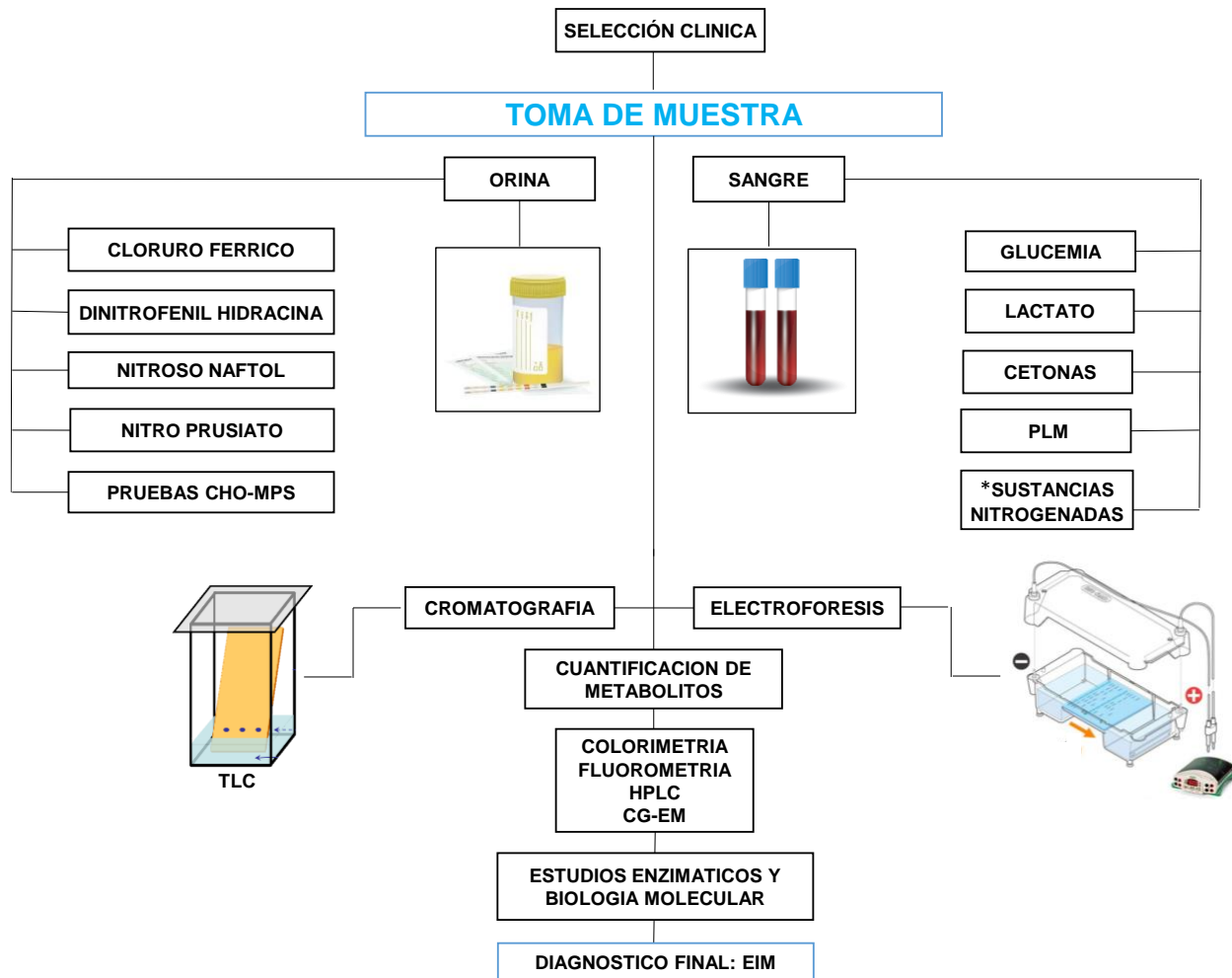


Figura 1. Protocolo de estudio de pacientes con alta sospecha de errores innatos del metabolismo. MPS: mucopolisacaridosis. CHO: Carbohidratos. PLM: Perfil Lipídico Mínimo. HPLC: high performance liquid chromatography. CG-EM: Gas chromatography–mass spectrometry. TLC: Thin-layer chromatography. *Sustancias Nitrogenadas: Urea, Amonio, Creatinina y Ácido Úrico. EIM: Error Innato del Metabolismo. Fuente: Adaptado de Uribe et al, 2004

RESULTADOS

Entre los años 2002 a 2015, periodo comprendido del estudio, se revisaron 354 historias clínicas, las cuales correspondieron a niños con sospecha de EIM. En esta población de niños con sospecha de EIM, el 62% (221 pacientes) pertenecieron al género masculino y el 38% (133 pacientes) al género femenino. Una distribución de la población por estratos socioeconómicos, incluyó lo siguiente: estrato bajo (73.4%), estrato medio (18.8%) y estrato alto (7.8%); siendo proporcional a la distribución de la población general de la ciudad de Cartagena (Colombia).

De acuerdo a los resultados encontrados, de los 354 niños evaluados en la tamización realizada para pacientes con sospecha de EIM, se detectaron 23 casos, correspondientes a las siguientes enfermedades: 11 casos con alta sospecha de mucopolisacaridosis (MPS) (Tabla 2), 7 casos con alta sospecha de glucogenosis (GSD) (Tabla 3), 1 caso con diagnóstico confirmado de fenilcetonuria (PKU), 1 caso con diagnóstico confirmado de tirosinemia tipo 1, 1 caso con alta sospecha de homocistinuria, 1 caso con alta sospecha de albinismo y 1 caso con alta sospecha de enfermedad de Niemann-Pick C (NPC) (Tabla 4).

Tabla 2. Casos clínicos de mucopolisacaridosis presentados en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena de Indias (Colombia) durante los años 2002 a 2015

	Género	Edad (años)	Clínica	Pruebas de tamizaje	Pruebas de tamizaje	Otras pruebas Bioquímicas	Otras pruebas Bioquímicas
Casos MPS			Manifestaciones comunes: Sin consanguinidad entre padres. Facies burdas, cuello corto, manos anchas y macroglosia.	AA	CPC	Electroforesis GAGs	Actividad Enzimática
1 y 2	M y F	3 y 9	Dolicocefalia en caso 1 e hipoplasia odontoides en caso 2	+	+	Dermatán sulfato y heparán sulfato	Alfa-L-iduronidasa (Normal)
3 y 4	M y M	4 y 6	Asimetría facial en caso 3 y opacidad corneal en caso 4	+	+	Queratán sulfato	No
5, 6 y 7	M, M y F	5, 7 y 9	Turricefalia en caso 5, hepatomegalia en caso 6 y dolicocefalia en caso 7	+	+	Condroitín sulfato	No
8, 9, 10 y 11	F, F M y M	3, 6, 10 y 11	Asimetría craneal en caso 8, escoliosis caso 9 y cifosis casos 10 y 11	+	+	Queratán sulfato y Condroitín sulfato	No

MPS: mucopolisacaridosis. AA: aminoácidos. CPC: cloruro de cetilpiridinio. M: Masculino. F: Femenino. GAGs: Glicosoaminoglicanos. Fuente: elaboración propia

En la Tabla 2 se describen los once niños detectados con alta sospecha de Mucopolisacaridosis, los cuales correspondieron a edades entre los 3 y 11 años, presentando todas las características clínicas y bioquímicas compatibles con estos EIM. Por otra parte, siete niños con edades entre 2 a 9 años, mostraron patologías compatibles con glucogenosis de acuerdo a sus características clínicas y bioquímicas como se observa en la Tabla 3. En la Tabla 4 se presentan también otros cuatro niños detectados con aminoacidopatías, con edades entre 9 meses y 12 años, distribuidos en los siguientes EIM: una niña de 9 meses de edad con diagnóstico confirmado de tirosinemia tipo 1, de acuerdo con sus características clínicas y bioquímicas, un (1) niño de 8 años de edad con diagnóstico confirmado tardío de fenilcetonuria clásica (PKU). Al paciente con PKU y a su madre, se les realizaron pruebas de biología

molecular, encontrándose que el paciente es portador de una mutación severa (S349P) y una mutación más suave (L348V), mientras que la madre presentó la mutación S349P. También se detectó un niño de 2 años de edad con alta sospecha de albinismo óculo-cutáneo de acuerdo a sus características fenotípicas y una niña de 12 años de edad con alta sospecha de homocistinuria de acuerdo a sus características clínicas y bioquímicas como se muestra en la Tabla 4. Finalmente, en este grupo se detectó por sus características clínicas y bioquímicas un niño con alta sospecha de enfermedad de Niemann-Pick C (NPC), (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Los EIM son un grupo de desórdenes genéticos que afectan varias vías bioquímicas en el organismo.

Tabla 3. Casos clínicos de glucogenosis presentados en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena de Indias (Colombia) durante los años 2002 a 2015

Casos Glucogenosis	Género	Edad (años)	Clínica	Bioquímica
1	M	2	Distensión abdominal; Hepatomegalia 5 cm, nefromegalia, talla baja, convulsiones y cianosis. Biopsia: distensión marcada hepatocitos; PAS positivo, glucógeno estructura normal. Esteatosis.	Hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia; hiperuricemia; AST-ALT elevadas; hipoglucemia y hematuria.
2	M	5	Distensión abdominal; Hepatomegalia 2 cm, convulsiones y cianosis. Anasarca.	Colesterol, triglicéridos y ácido úrico en límite superior normal. No hipoglucemia.
3	F	6	Abdomen globoso; hepatomegalia 4 cm. Hipotrofia muscular.	CPK: 326, glicemia: 44 mg/dL, AST: 1345, ALT: 883, TG: 536 mg/dL, CT: 301 mg/dL.
4	M	2	Abdomen globoso, hepatomegalia marcada a nivel de fosa iliaca derecha, no ascitis. Biopsia: cirrosis micronodular en relación con enfermedad de depósito	Hipercolesterolemia; Hipertrigliceridemia; hiperuricemia, hipoglucemia.
5	M	9	Abdomen globoso blando; hepatomegalia masiva 6 cm por debajo del reborde costal derecho.	Hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia; transaminasas elevadas; hipoglucemia.
6	M	3	Abdomen globoso, hepatomegalia 8 cm. No ascitis. No edemas MMII	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, elevación de transaminasas e hipoglucemia
7	F	2	Biopsia: fibrosis portal y cambios compatibles con glucogenosis tipo Ia	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoglucemia.

PAS: ácido peryódico de Schiff. ALT: alanina aminotransferasa. AST: aspartato aminotransferasa. CPK: creatina quinasa. M: Masculino. F: Femenino. TG: triglicéridos. CT: Colesterol total. Fuente: elaboración propia

Representan una clase grande y diversa de condiciones genéticas con nuevos trastornos y mecanismos de enfermedad diversos (1, 2). Su diagnóstico precoz seguido de la iniciación del tratamiento específico de la enfermedad puede ayudar a mejorar la supervivencia y el resultado neurológico en estos pacientes, cambiando la historia natural de la enfermedad (1, 16, 17).

Aunque la incidencia de los EIM varía entre 1:1500 y 1:5000; existen reportes donde se subestima el número real en todo el mundo. Así, en la Columbia Británica, se han notificado EIM en 40 casos/100000

nacidos vivos (18) y se ha notificado una incidencia aún mayor de 150 casos/100000 nacidos vivos en la población saudita (19). Según reportes de la Organización Mundial de la Salud, en el 2008 el 4% de muertes antes de los cinco años de edad se debía a enfermedades genéticas, y el 16% de los casos se presentaban en América Latina (20).

Sin embargo, los datos de la población colombiana y aún más de Cartagena de Indias son limitados. En esta investigación, se examina el estado actual de la detección de EIM en la ciudad de Cartagena. En

Colombia, actualmente se encuentran estandarizados los protocolos de diagnóstico y manejo generales para muchas de estas enfermedades, pero el gran obstáculo son los costos del tratamiento y seguimiento de los pacientes, debido a que no son enfermedades prioritarias para las entidades de salud. El Centro de Investigaciones en Bioquímica de la Universidad de los Andes y el

Instituto de Errores Innatos del Metabolismo de la Universidad Javeriana en Colombia, en estudios con pacientes con alta sospecha de EIM, encontraron un 5 % de casos positivos, los cuales podrían ser similares a los reportados en este trabajo si se lograran confirmar los EIM de alta sospecha (14, 21).

Tabla 4. Otros casos clínicos de EIM presentados en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena de Indias (Colombia) durante los años 2002 a 2015

Otros Casos EIM	Género	Edad	Clínica	Bioquímica
Tirosinemia tipo 1	F	9 meses	Paciente con fiebre, diarrea, vómito, rinorrea, tos, disnea y convulsiones. Desarrollo psicomotor normal. Taquicardia, nutricionalmente normal, llanto persistente, hepatomegalia grado II. No sostén cefálico, hiperextensión de cuello y tronco, miembros hipertónicos hiperrefléxicos. TAC cerebral: edema difuso en región frontal. LCR normal. Electroencefalograma: onda aguda frontal izquierda.	Prueba de nitrosofnaftol y azúcares reductores positivos. TLC de aminoácidos en plasma y orina: aumento de tirosina y moderado de glicina. Cromatografía de gas y espectrofotometría de masa: ácido láctico, 3-hidroxiubutirato, 2-oxoglutarato, paracetamol, 4-hidroxiifenilacético y N-acetiltirosina y succinilacetona. Tirosina en suero: 4.1 mg/dL (normal < 2)
PKU	M	8 años	Paciente con retraso psicomotor, dificultad en lenguaje, deterioro cognitivo y poca adaptación social.	Prueba de Cloruro férrico y DNFH positivos. Aumento de fenilalanina por TLC. Niveles de fenilalanina en sangre elevados (26 mg/dL ó 1567 µmol/L). Se determinaron dos tipos de mutaciones por metodología DGGE/Secuenciación: una grave S349P y una leve L348V.
Albinismo	M	2 años	Rasgo fenotípico óculo-cutáneo.	
Homocistinuria	M	12 años	Rasgo marfanoide. Luxación del cristalino. Convulsiones, escoliosis y retraso mental moderado.	Prueba de nitroprusiato positiva y aumento de metionina por TLC.
NPC	M	2 años	Retraso psicomotor y lenguaje, hipotonía generalizada. Ha cursado con problemas respiratorios frecuentes, apnea, traqueomalacia y reflujo gastroesofágico. Parálisis supranuclear de la mirada, sin fijación de la misma.	Biopsia de piel, para tinción de filipín, fue positiva.

EIM: errores innatos del metabolismo. PKU: fenilcetonuria. NPC: Niemann-Pick tipo C. TAC: tomografía axial computarizada. LCR: líquido cefalorraquídeo. TLC: cromatografía en capa fina. DNFH: 2,4-dinitrofenilhidrazina. M: Masculino. F: Femenino. DGGE: electroforesis en gel desnaturante en gradiente. Fuente: elaboración propia.

Aunque muchos de estos casos se describen con diagnóstico presuntivo, es una primera aproximación en esta zona para alertar a las entidades encargadas. En este estudio se encontró un grupo de pacientes con diagnóstico presuntivo de mucopolisacaridosis debido al cuadro clínico-bioquímico compatible. Las MPS también han sido descritas en otras áreas de Colombia desde hace décadas (14). Las MPS son enfermedades genéticas, generadas por la deficiencia de enzimas lisosomales, las cuales son importantes en el metabolismo de glicosaminoglicanos (GAGs) o mucopolisacáridos. Cuando las vías del catabolismo de los GAGs se encuentran inhibidas, se acumulan metabolitos intermediarios que ocasionan un depósito intralisosomal, lo que puede ocasionar las características clínicas multiorgánicas de las MPS (22), como las observadas en estos pacientes, descritas en la Tabla 2.

Es importante destacar que actualmente están disponibles para algunas de estas enfermedades terapias de reemplazo enzimático específicamente para las mucopolisacaridosis tipo I, II, IV y VI (22, 23), aunque estas terapias también se han estado empleando en otros trastornos de origen congénito (24). En nuestro medio el diagnóstico confirmatorio se dificulta por la falta de disponibilidad en los centros hospitalarios de las pruebas enzimáticas o moleculares, donde la orientación clínica se convierte en la herramienta clave para realizar algún tipo de intervención terapéutica.

Otros de los EIM de alta sospecha que arrojaron una frecuencia para tener en cuenta en este estudio, fueron las Glucogenosis (GSD, Enfermedad del Almacenamiento de Glucógeno). Estos tipos de EIM ya habían sido reportados en antecedentes previos en la ciudad de Cartagena (25). Las GSD se producen por mutaciones en los genes del metabolismo del glucógeno, las cuales generan depósitos irregulares de cadenas de esta molécula (26, 27). Este tipo de patologías presenta las mismas dificultades que las MPS al no disponer de forma inmediata las pruebas enzimáticas o moleculares confirmatorias.

Otro caso de interés en este estudio, el cual fue confirmado, fue el paciente con fenilcetonuria y aunque la prevalencia de PKU aparentemente no es tan alta en Cartagena (Colombia), el diagnóstico precoz en la etapa neonatal, permitiría iniciar el tratamiento oportuno con la dieta y evitar situaciones como la de este niño, donde el daño al sistema nervioso es severo e irreversible (28).

Casos como la homocistinuria clásica y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, necesitarían un abordaje de estudio más amplio con el objetivo de detectar otros pacientes con alta sospecha y que podrían estar en el subregistro de la enfermedad. La homocistinuria clásica, conocida también como deficiencia de cistationina beta sintasa o deficiencia de CBS, es una enfermedad hereditaria del metabolismo del aminoácido metionina, que a menudo involucra un defecto en la enzima CBS (29). La enfermedad de Niemann-Pick tipo C, es un desorden lisosomal de tipo neurodegenerativo, caracterizado por acumulación de colesterol no esterificado y glicoesfingolípidos en muchos tejidos, incluyendo el cerebro. Se transmite en forma autosómica recesiva y está asociada a mutaciones de los genes NPC1 y NPC2 (30). Es importante anotar que el mayor número de pacientes diagnosticados de forma presuntiva en este grupo con alta sospecha de EIM, correspondieron a enfermedades de depósito (MPS-Glucogenosis-NPC).

En conclusión, la experiencia de estudio en estos años en la ciudad de Cartagena de Indias sobre estas enfermedades olvidadas, demuestra la importancia del establecimiento en Colombia de un programa de tamización neonatal ampliado por regiones de acuerdo a sus propias particularidades, con el fin de optimizar recursos, avanzar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. Aunque no se lograron confirmar todos los casos por la problemática de las entidades de salud, se deben dirigir los esfuerzos con todas las pruebas confirmatorias, hacia las patologías que han mostrado ser de forma presuntiva más frecuentes en nuestro medio, es decir, las mucopolisacaridosis, glucogenosis y aminoacidopatías. Sin embargo, se debe llamar la atención a un probable subdiagnóstico

de las otras enfermedades, por lo que habría que intensificar su búsqueda fortaleciendo el trabajo interdisciplinario.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES: CA: concepción y diseño del estudio, recolección análisis e interpretación de datos, discusión de resultados y escritura del artículo. MB: recolección análisis e interpretación de datos. CM: discusión de resultados y redacción del borrador del artículo, revisión crítica y aprobación de versión final.

CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguno que declarar.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación contó con el apoyo de los siguientes centros o instituciones: Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo (EIM) de la Pontificia Universidad Javeriana, Centro de Investigaciones en Bioquímica (CIBI) de la Universidad de los Andes, PREGEN con sedes en Bogotá-Colombia, FESEN de Buenos Aires-Argentina, laboratorio Genzyme y el CEDEM de la Universidad Autónoma de Madrid.

FINANCIACIÓN: Universidad de Cartagena dentro del plan de fortalecimiento y sostenibilidad del grupo de investigación Bioquímica y Enfermedad.

REFERENCIAS

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2001.
2. Baric I, Fumic K, Hoffmann GF. Inborn errors of metabolism at the turn of the millennium. Croatian medical journal. 2001; 42(4): 379-83.
3. Ezgu F. Chapter Seven - Inborn Errors of Metabolism. In: Makowski GS, editor. Advances in Clinical Chemistry. 73: Elsevier; 2016. p. 195-250.
4. Saudubray J-M, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. Pediatric clinics of North America. 2018; 65(2): 179-208.
5. El-Hattab AW. Inborn Errors of Metabolism. Clinics in Perinatology. 2015; 42(2): 413-39.
6. González-Lamuño D, Couce ML, Amor Bueno M, Aldámiz-Echevarría L. Cuando las enfermedades raras se convierten en algo urgente: los errores innatos del metabolismo en atención primaria. Atención Primaria. 2009; 41(4): 221-6.
7. Martín Sánchez MJ, Legarda Tamara M, Dalmau Serra J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en Atención Primaria. Bol Pediatr. 2007; 47 (200): 111 - 5.
8. Scriver CR, Haworth JC, Miller JR. Letter: Screening for hereditary metabolic disease. Canadian Medical Association journal. 1975; 112(7): 803.
9. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders. Jama. 2014; 312(18): 1880-7.
10. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. Jama. 2014; 312(18): 1870-9.
11. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64.a Asamblea General de la AMM; 2013 [cited 2019 Feb 9]. Available from: <https://goo.gl/hvf711>
12. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 008430 de 1993 [cited 2019 Feb 9]. Available from: <https://goo.gl/agV1mY>
13. Mesa Herrera NR, Carmona Carmona CA, Burgos Herrera LC. Pruebas bioquímicas para la detección de metabolitos producidos en los errores innatos del metabolismo. Iatreia. 2014; 27: 417-27.
14. Alvear C, Uribe JA, Barrera LA. Los errores innatos del metabolismo en Colombia. Acta Médica Colombiana. 1998; 54(1): 23-9.
15. Uribe A. Detección Temprana en Errores Congénitos del Metabolismo. https://www.researchgatenet/publication/323544912_Det

- ccion_Temprana_en_Errores_Congenitos_del_Metabolismo. 2004
16. Therrell BL, Jr. U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Molecular genetics and metabolism*. 2001; 74 (1-2): 64-74.
 17. Newborn screening grows up. *Nature medicine*. 2005; 11(10): 1013.
 18. Applegarth DA, Toone JR, Lowry R, Brian R. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969–1996. *Pediatrics*. 2000; 105(1): e10-e.
 19. Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Annals of Saudi Medicine*. 2010; 30(4): 271-7.
 20. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales del 2010 [cited 2019 Feb 9] Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/ES_WHS10_Full.pdf
 21. Barrera LA. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. *Revista de la Academia Colombiana de ciencias exactas, físicas y naturales*. 2009; 33(128): 377-94.
 22. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría*. 2016; 87(4): 295-304.
 23. Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Molecular genetics and metabolism*. 2014; 111(2): 63-72.
 24. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Diseases: Lessons from 20 Years of Experience and Remaining Challenges. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2012; 13(1): 307-35.
 25. Alvear CC, Barboza M, Rodríguez ZK. Glycogen storage disease: report of two cases in the city of Cartagena. *Colombia medica*. 2010; 41(1).
 26. Kilimann MW, Oldfors A. Glycogen pathways in disease: new developments in a classical field of medical genetics. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015; 38(3): 483-7.
 27. Chen YT. Glycogen storage diseases. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2005; 1521.
 28. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*. 2015; 4(4): 304-17.
 29. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. 2017; 40(1): 49-74.
 30. Evans WRH, Hendriksz CJ. Niemann–Pick type C disease – the tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bulletin*. 2017; 41(2): 109-14.