El estudio de los errores innatos del metabolismo y sus implicaciones para la medicina *

ANTONIO VELÁZQUEZ + +

"Hoy se sabe menos que nunca lo que es eso, lo que es un hombre realmente vivo, y se lleva a morir bajo el fuego a millares de hombres, cada uno de los cuales es un ensayo único y precioso de la Naturaleza. Si no fuéramos algo más que individuos aislados, si cada uno de nosotros pudiese realmente ser borrado por completo del mundo por una bala de fusil, no tendría ya sentido alguno relatar historias. Pero cada uno de los hombres no es tan sólo él mismo; es también el punto único, particularísimo, importante siempre y singular, en el que se cruzan los fenómenos del mundo sólo una vez de aquel modo y nunca más. Así, la historia de cada hombre mientras vive en alguna parte y cumple la voluntad de la Naturaleza, es algo maravilloso y digno de toda atención. En cada uno de los hombres se ha hecho forma el espíritu, en cada uno padece la criatura, en cada uno de ellos es sacrificado un redentor".

Hermann Hesse: *Demián*

En 1909, hace setenta años, Archibald E. Garrod dictó las conferencias Croonian correspondientes a dicho año ante el Real Colegio de Médicos de Londres.[1] En estas conferencias, Garrod presentó por primera vez su concepto de que existían anomalías metabólicas heredadas según los patrones descubiertos por Gregor Mendel en el siglo pasado y redescubiertos apenas nueve años antes: la teoría suponía la existencia de bloqueos en caminos metabólicos, debidos a deficiencias congénitas de enzimas específicas. Garrod los denominó *errores innatos del metabolismo* e incluyó en ellos a la alcaptonuria, el albinismo, la cistinuria y la pentosuria.

Garrod empleó la palabra inglesa "error" que, de acuerdo con el diccionario Webster, significa "una desviación de la verdad, una equivocación, una inexactitud, una desviación del valor correcto o estándar". Prácticamente todos quienes en el mundo de habla hispana estudiamos clínica y bioquímicamente a sujetos con estos defectos metabólicos, empleamos para referirnos a estos pacientes la palabra española "error". Aunque quizá, desde una posición purista, otros términos, como defecto o aberración, pudiesen ser más correctos, me propongo continuar utilizando el término "error innato del metabolismo", tanto porque expresa sin ambigüedad la idea que Garrod concibió, sentando así las bases de la genética bioquímica, como porque estas anomalías ponen estupendamente de relieve el concepto de que la enfermedad es un trastorno no compensado de la homeostasis[2] y constituyen algunos de los mejores ejemplos de "equivocaciones" de la "sabiduría del organismo", de la cual Cannon nos hablaba al forjar el término homeostasis.[3] Hasta aquí este paréntesis sobre terminología.

En este trabajo se describirá primero cómo el estudio de los errores innatos del metabolismo ha

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 22 de agosto de 1979.

+ Académico numerario. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.

puesto de manifiesto la importancia médica de que las reacciones químicas en el organismo se lleven a cabo a la velocidad apropiada y en forma integrada. Después me referiré a las implicaciones que estos conocimientos tienen para las llamadas "enfermedades comunes". Hasta donde sea posible, se intentará ejemplificar estas ideas con resultados propios;[4] el cuadro 1 es una lista de los pacientes con errores innatos del metabolismo que el autor ha tenido la oportunidad de estudiar en los últimos cuatro años.

ALTERACIONES ENZIMÁTICAS Y SUS CONSECUENCIAS METABÓLICAS

El concepto de bloqueo metabólico

A la temperatura y presión a las que vive el hombre, casi ninguna reacción bioquímica se llevaría al cabo si no fuese por la existencia de enzimas, que son catalizadores biológicos que aumentan en muchos órdenes de magnitud la velocidad de las reacciones. La gran eficiencia de la función catalítica de las enzimas se debe a su estructura, la cual depende a su vez de los genes que las controlan. Es pues natural que una mutación, al alterar la estructura de una enzima, afecte usualmente su funcionamiento como catalizador; y es también natural que en la mayoría de los casos esa alteración consista en un déficit en su actividad catalítica.

mulación del sustrato y formación insuficiente del producto. Vías metabólicas colaterales, normalmente de poca importancia, pueden aumentar su flujo en forma considerable, al quedarle cerrado el paso al sustrato por la vía principal. Los cambios en las concentraciones de metabolitos de la vía afectada por la mutación, producen a su vez modificaciones en la actividad de enzimas pertenecientes a otras vías diferentes, de tal forma que a veces resulta considerablemente difícil poder identificar el defecto primario.

Consecuencias del bloqueo: acumulación del sustrato

Uno de los errores innatos del metabolismo mejor estudiados es la fenilcetonuria, descrita por primera vez por Fölling en 1934.[5] La fenilalanina es un aminoácido esencial; toda la fenilalanina que no se utiliza en la síntesis de proteínas, es catabolizada. La fenilalanina hidroxilasa (FH) es la primera enzima de la vía catabólica (fig. 1) y cataliza la conversión de fenilalanina a tirosina. En la fenilcetonuria hay una actividad deficiente de esta enzima; la fenilalanina se acumula en exceso en los tejidos y en el líquido cefalorraquídeo, alcanza hasta más de cincuenta veces su concentración normal en sangre y se excreta en abundancia por la orina.

Otras vías metabólicas usualmente poco impor-

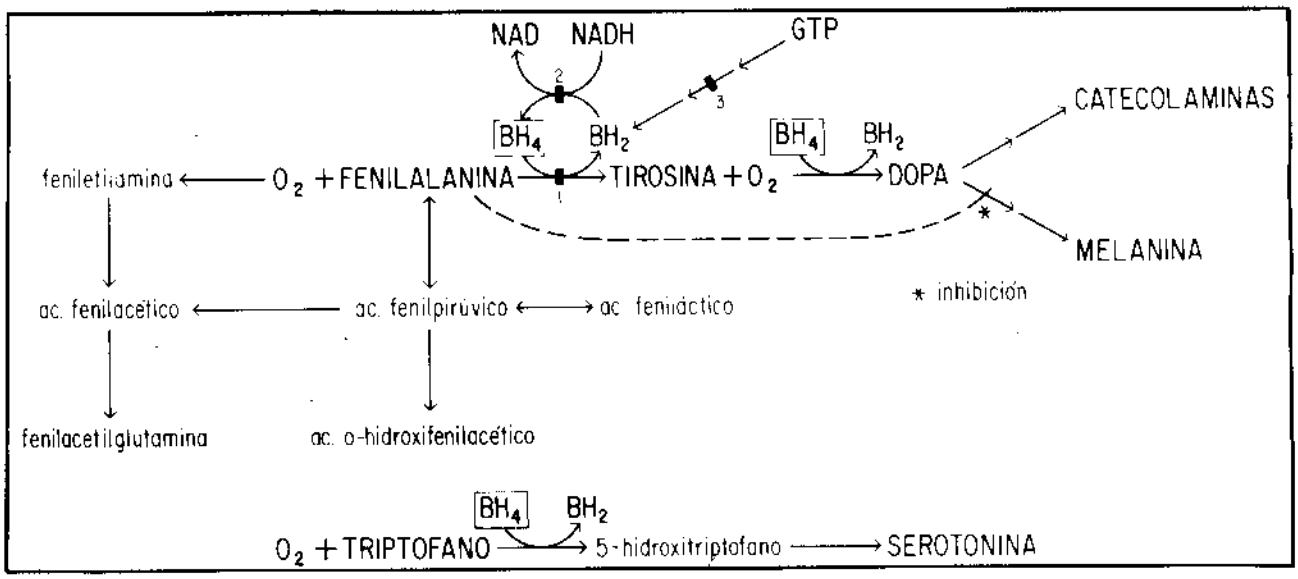

Fig. 1. Vía del metabolismo de fenilalanina y sus defectos genéticos. Los bloqueos indicados corresponden a la fenilalanina hidroxilasa, 1 dihidropteridina reductasa 2 y dihidropteridina sintetasa 3 BH4: tetrahidrobiopteridina; BH2: dihidrobiopteridina; NAD: nicotinamida adenina dinucleótido oxidado; NADH: NAD reducido.

En un organismo vivo las reacciones químicas están acopladas, constituyendo las diferentes vías metabólicas. Una actividad enzimática deficiente traerá por consecuencia un bloqueo en el flujo de metabolitos en la vía, con una consecuente acu-

tantes, como las que convierten la fenilalanina a sustancias como los ácidos fenilpirúvico, feniláctico, o-hidroxifenilacético, feniletilamina, ácido fenilacético y fenilacetilglutamina, incrementan mucho su flujo (fig. 1), apareciendo estos compuestos en

grandes cantidades en la orina. La acumulación de uno o varios de estos metabolitos, incluyendo a la fenilalanina, es seguramente la responsable del deterioro mental de los pacientes: aquellos a quienes desde la etapa neonatal se limita la ingesta de la fenilalanina y se evita así la acumulación excesiva de estos compuestos, se desarrollan en forma normal. Tres de nuestros pacientes fenilcetonúricos, que fueron descubiertos y tratados antes de los seis meses de edad, muestran actualmente un cociente intelectual dentro de límites normales.[6] La formación insuficiente de tirosina, el producto de la enzima que se encuentra defectuosa en esta enfermedad, no parece tener consecuencias importantes, ya que este aminoácido es consumido en cantidades adecuadas en una dieta normal.

Consecuencias del bloqueo: formación insuficiente del producto

Recientemente se han descrito variedades de fenilcetonuria, en las que las alteraciones clínicas y metabólicas son debidas no sólo a la acumulación del sustrato de la enzima afectada, sino a la formación insuficiente de su producto.[7, 8] Como se observa en la figura 1, para que la FH funcione normalmente es necesario que existan concentraciones apropiadas de su cofactor, la tetrahidrobiopteridina (BH_4), la cual provee de electrones derivados originalmente del NADH. Si hay un déficit de BH_4, sea por un defecto genético en su síntesis a partir de guanosina trifosfato (GTP) o por deficiencia de la dihidropteridina reductasa —enzima que mantiene reducido al cofactor—, disminuye la actividad, no sólo de la FH, sino también de las hidroxilasas de la tirosina y del triptófano, las que requieren del mismo cofactor y que catalizan las primeras reacciones para la síntesis de neurotransmisores tan importantes como las catecolaminas y la serotonina.[7]

Aunque por medidas dietéticas se evite la hiperfenilalaninemia, estos pacientes presentan convulsiones intratables y un deterioro neurológico progresivo que con frecuencia los conduce a la muerte antes de alcanzar un año de edad. Aunque todavía muy preliminar, una evidencia reciente sugiere que este curso grave puede evitarse con la administración de BH_4, suplementado con ácido ascórbico y con DOPA, 5-hidroxitriptófano y carbidopa.[9]

Las consecuencias de la acumulación del sustrato, sus precursores y derivados, así como de la menor formación de producto pueden ser también ejemplificadas por otra de nuestras pacientes, una niña costarricense con un bloqueo en la vía de gluconeogénesis ocasionado por deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa.[10] Como se recordará, esta vía tiene gran importancia, tanto para la homeostasis de glucosa, una vez que por ayuno se han agotado los depósitos de glucógeno hepático, como para que el hígado disponga de compuestos tales como lactato y glicerol, producidos en el músculo y en el tejido adiposo (fig. 2). Esta paciente ha presentado hepatomegalia y cuadros recurrentes, de acidosis láctica e hipoglicemia, desencadenados por infecciones intercurrentes y por ayunos prolongados. Cuando se le administró una carga intravenosa de fructosa —uno de los precursores de la glucosa (fig. 2)— presentó hipoglicemia y aumento de ácido láctico en la sangre (fig. 3). Estudios enzimáticos en una biopsia hepática pusieron en evidencia el defecto en la actividad de la frutosa-1,6-difosfatasa (cuadro 2).

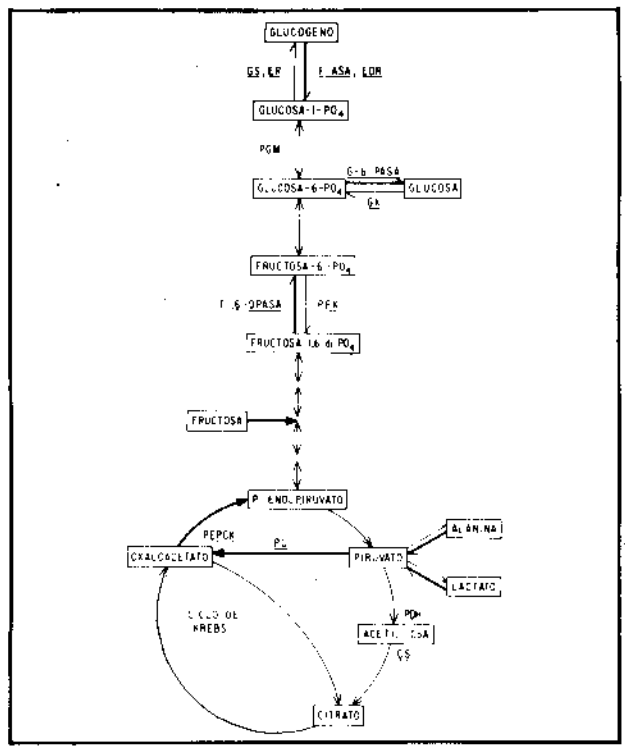

Fig. 2. Vía de gluconeogénesis. F-1,6-DPSA: fructosa-1,6-difosfatasa; GS: glucógeno sintetasa; ER: enzima ramificadora; F-ASA: fosforilasa; EDR: enzima desramificadora; PGM: fosfoglucomutasa; G-6-PASA: glucosa-6-fosfatasa; GK; glucosa cinasa; PFK: fosfofructocinasa; PEPCK: fosfoenolpiruvato cinasa; PC: piruvato carboxilasa; PDH: deshidrogenasa pirúvica; CS: citrato sintetasa.

Consecuencias del bloqueo: inhibiciones secundarias

Recientemente se ha hecho evidente que muchas de las alteraciones metabólicas asociadas con una deficiencia enzimática, son consecuencias secundarias de los trastornos producidos por el bloqueo metabólico primario. Por ejemplo, los pacientes con fenilcetonuria frecuentemente muestran hipo-

pigmentación de la piel y del cabello, debida a inhibición de la tirosinasa —una de las enzimas responsables de la síntesis de melanina (fig. 1)— inhibición ocasionada por los niveles elevados de fenilalanina. Así, dos de nuestros pacientes con fenilcetonuria, que por algunos meses suspendieron su dieta restringida en fenilalanina, desarrollaron en su cabellera el signo "de bandera", o se la decoloración de un segmento de pelo. Otro ejemplo de inhibición secundaria, lo constituye la hiperuricemia de pacientes con deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa.[10] Cuando se practicó la prueba de tolerancia a la fructosa (fig. 3), se observó elevación de la concentración del ácido úrico en la sangre, asociada a disminución importante de la excreción de este compuesto en la orina. Estos hallazos sugieren que es por la bien conocida competencia entre lactato y ácido úrico en el túbulo renal que disminuyó la excreción renal de ácido úrico, con su consecuente elevación en el plasma sanguíneo.[11] La hiperuricemia resulta ser, al menos en parte, consecuencia secundaria de la elevación del lactato, precursor este último del sitio de acción de la enzima deficiente.

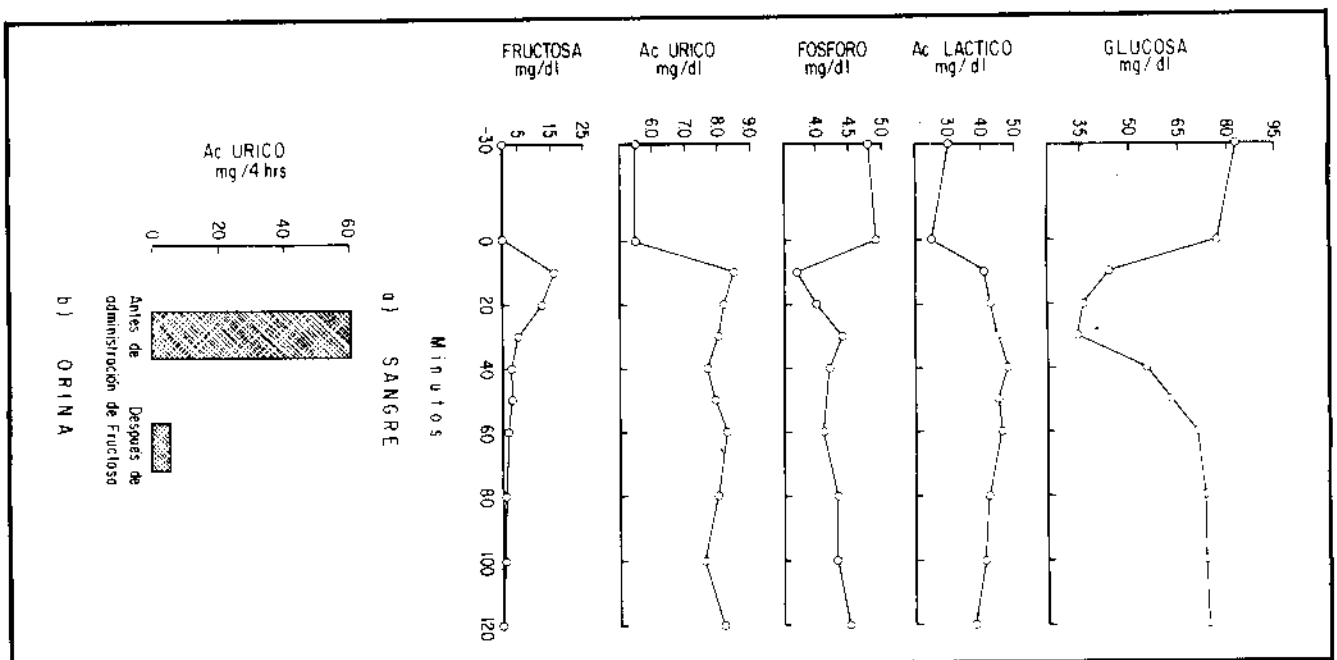

Fig. 3. Resultados de una prueba de tolerancia a la fructosa en una paciente con deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa. 10.

En otros errores innatos del metabolismo, las consecuencias clínicas de estas inhibiciones secundarias son aún más sobresalientes. Por ejemplo, la cetoacidosis metabólica, posiblemente debida a inhibición secundaria del ciclo de Krebs, ha sido una de las manifestaciones clínicas más graves en los pacientes con enfermedad de orina de jarabe de arce ("maple") y con acidemia isovalérica,[12, 13] dos errores del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (fig. 4), ocasionados por una deficiente actividad de la deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada y de la isovaleril coenzima A deshidrogenasa, respectivamente. El defecto metabólico, a nivel celular, quedó de manifiesto cuando se midió la actividad de decarboxilación de leucina-1-^{14}C y leucina-2-^{14}C de los fibroblastos cultivados de estos pacientes (cuadro 3).[14]

Defectos por exceso de actividad enzimática, por alteraciones de transporte y por modificaciones de receptores celulares

Hasta aquí se han considerado a errores innatos del metabolismo que corresponden al concepto clásico de bloqueos metabólicos por deficiente actividad enzimática. Aunque con tesón se han buscado defectos metabólicos resultantes de un *aumento* primario en la actividad de una enzima, sólo en un caso se ha podido demostrar esto en forma convincente. Se trata de una variedad de gota en la que las moléculas de enzima mutante, aunque presentes en cantidades normales, poseen una actividad catalítica dos o tres veces superior a la de la enzima normal.[15] Se trata de la sintetasa del fosforibosil pirofosfato (PRPP), la primera enzima de la vía de síntesis de purinas, que es además la enzima que limita la velocidad de flujo al través de la vía (fig. 5). Por esta razón, el

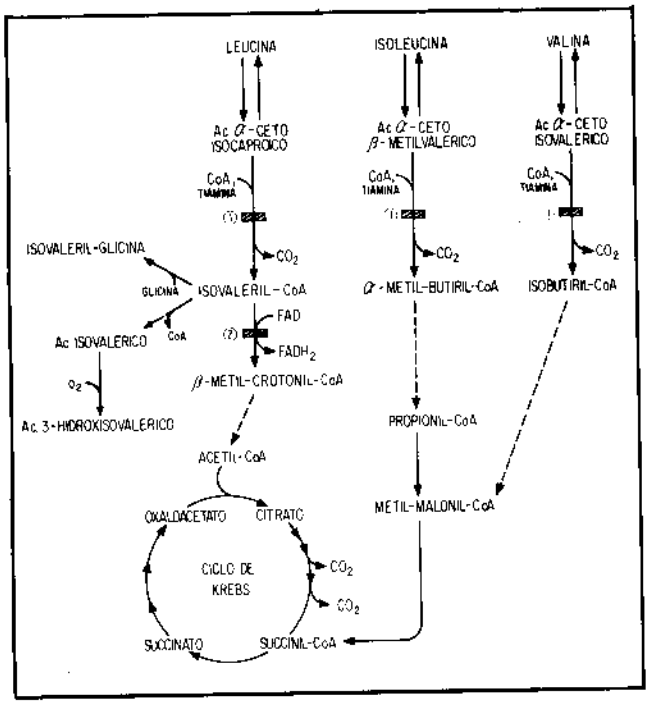

Fig. 4. Vía del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) y dos de sus defectos genéticos: enfermedad de orina de jarabe de arce, debida a deficiencia de deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada, 1 y acidemia isovalérica, debida a deficiencia de isovaleril CoA deshidrogenasa. 2.

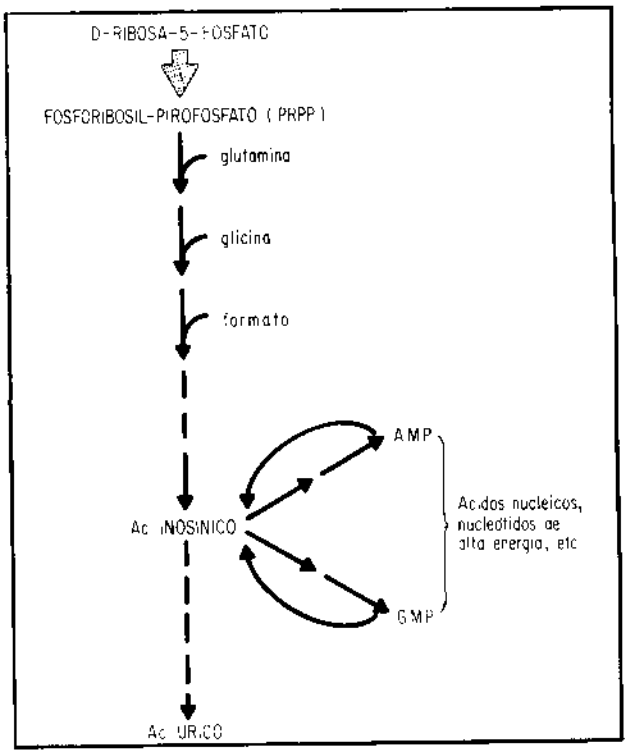

Fig. 5. Algunas de las reacciones de la vía metabólica de purinas. Cuando la primera reacción de esta vía —catalizada por la sintetasa de PRPP— está aumentada por un defecto genético, hay un aumento tanto en la síntesis de purinas como en la formación de ácido úrico. AMP: adenosina monofosfato; GMP: guanosina monofosfato.

aumento de su actividad conduce a un incremento en el flujo hacia ácido inosínico y, posteriormente, a ácido úrico. Solamente una palabra de cautela. Aunque es muy probable que efectivamente la mutación haya conducido a una enzima con una actividad catalítica por arriba de lo normal, cabe también como posible explicación que la mutación haya disminuido la capacidad de respuesta de la enzima a inhibición por retroalimentación; esta explicación alternativa deberá ser puesta a prueba en el futuro. Por cierto, resulta interesante el hecho de que este error innato del metabolismo se transmita en forma autosómica dominante. Esta forma de transmisión hereditaria se observa también en padecimientos como la porfiria intermitente aguda[16] y la hiperlipoproteinemia II (hipercolesterolemia familiar esencial),[17] en los que secundariamente al defecto primario existe una elevación en la actividad de otra enzima diferente, por *arriba* de lo normal.

Uno de los cuatro errores innatos del metabolismo incluidos por Garrod en las conferencias Croonian de 1909, fue la cistinuria. Pero fue hasta más de 40 años después que se demostró que no se trataba en realidad de un defecto enzimático, sino de una alteración en el sistema de transporte de cistina[18] y de los aminoácidos dibásicos arginina, ornitina y lisina[19] tanto en el túbulo renal como en la mucosa intestinal.[20]

Con toda propiedad se considera al transporte activo de una molécula al través de una membrana biológica como una reacción química catalizada. Los sistemas de transporte son proteínas membranales cuyo comportamiento es muy semejante al de las enzimas. Los errores innatos del transporte transmembranal demuestran que esas proteínas están sujetas también a un control genético similar. Así, en la enfermedad de Hartnup,[21] no se absorben por intestino ni se reabsorben en el túbulo renal en forma eficaz, los llamados aminoácidos "neutros" (monoaminomonocarboxílicos), entre ellos el triptófano. Siendo éste un precursor de la nicotinamida, no es sorprendente que los pacientes afectados presenten manifestaciones clínicas pelagroides, que desaparecen con la administración de altas dosis de niacina. En otras ocasiones, la alteración en el transporte es secundaria a un defecto metabólico distinto, como es el caso

en la cistinosis, en la cual ocurre un síndrome de Fanconi consistente en poliuria, hiperaminoaciduria generalizada, glucosuria e hiperfosfaturia con hipofosfatemia,lo que suele ocasionar raquitismo grave; prevalece aquí un defecto generalizado y aún no bien definido en el transporte de agua, glucosa, fósforo y aminoácidos en el túbulo renal proximal.

Otros errores innatos del metabolismo, en fin, que empiezan apenas a ser reconocidos, se deben a defectos en receptores celulares, como es el caso de la hipercolesterolemia familiar esencial (hiperlipoproteinemia II)[17] y de alteraciones en receptores hormonales ([22], *inter alia*). Estos defectos dificultan la llegada de señales reguladoras a las células, alterando en esta forma la homeostasis de las células.

Herencia de los errores innatos del metabolismo

Es interesante observar que de unos 200 errores innatos del metabolismo conocidos en la actualidad,[23] más de 95 por ciento son heredados en forma autosómica recesiva. Esto es, los heterocigotos portadores de aquellos genes mutantes son clínicamente sanos. La perspicaz observación de Garrod, de que los padres de sujetos afectados son muy frecuentemente parientes entre sí, le permitió, con la ayuda de Bateson, identificar a la alcaptonuria como el primer ejemplo conocido de herencia mendeliana en el hombre, apenas dos años después del redescubrimiento de las leyes de Mendel.[24] El que los heterocigotos muestren un fenotipo normal, a pesar de poseer sólo el 50 por ciento de la actividad enzimática de individuos normales, significa que para casi todas las reacciones bioquímicas los organismos diploides cuentan con una importante reserva funcional. A primera vista esto resulta sorprendente, ya que representa un exceso de síntesis de proteínas, con el consiguiente exceso en gasto metabólico. Ahora bien, es posible demostrar que es relativamente alta la frecuencia de heterocigotos en la población, aun cuando la frecuencia de homocigotos mutantes sea muy baja. Por ejemplo, aunque en el caso de la fenilcetonuria nazca sólo un afectado por cada 20 000 recién nacidos, la frecuencia de heterocigotos para este gen es de 1:71 (cuadro 4).

Esta gran prevalencia de heterocigocidad contribuye a que la especie tenga la suficiente variabilidad genética, que le permita generar nuevos genotipos y fenotipos adaptables a los cambios inevitables del medio ambiente, permitiéndole así *persistir*. En el caso de los microorganismos, que constituyen poblaciones de enorme tamaño y que se reproducen rápidamente, esta variabilidad se logra principalmente por mutaciones recurrentes. En los organismos superiores, con poblaciones de menor tamaño y con tiempos de generación considerablemente más largos, la mayor parte de las variaciones genéticas se encuentran almacenadas en forma oculta —*i.e.* como aleles recesivos "escondidos" en los heterocigotos— y la variabilidad de la población es generada entonces por recombinación. Así, el gasto energético adicional que representa sintetizar más enzima de la que estrictamente se necesita, sería el precio que se paga para conseguir esa variabilidad genética.

IMPLICACIONES PARA LA MEDICINA

Los errores innatos del metabolismo son padecimientos raros, cuya frecuencia varía usualmente entre 1:10 000 y 1:500 000 nacimientos.[25] Gran parte del interés que tienen estos padecimientos depende, no de que sean problemas de salud pública, sino de que constituyen excelentes modelos para entender las interacciones entre genes y medio ambiente en las enfermedades más comunes.

Heterogeneidad genética

Se ha mostrado cómo mutaciones de diferentes genes pueden originar defectos metabólicos similares; por ejemplo, la hiperfenilalaninemia resulta tanto de actividad deficiente de la FH, como de deficiencias de la reductasa y de la sintetasa de la dihidropteridina. Si se recuerda cómo la información genética determina la estructura y función de las proteínas, se comprende que mutaciones diferentes de un mismo gen puedan conducir a fenotipos distintos. Por esta razón, es frecuente que poco después del descubrimiento de un nuevo error innato del metabolismo, aparezcan informes de variedades clínicas del mismo. El cuadro 5 muestra, por ejemplo, algunas de las variedades de enfermedad de orina de jarabe de arce ("maple") que han sido encontradas hasta ahora.[26, 27] La variedad "clásica", que fue la primera en descubrirse, es muy grave, ocasionando, en la mayoría de los casos la muerte en las primeras semanas después del nacimiento, en ausencia de tratamiento. El paciente descubierto por el autor, en cambio, presenta la llamada variedad intermedia, menos grave y con mayor actividad enzimática residual.[14] Debido a lo que a primera vista parece una sola enfermedad, es con frecuencia un grupo heterogéneo de padecimientos.

Resultan ingenuos los esfuerzos que en ocasiones realizan los genetistas, para delimitar a un padecimiento en las categorías de dominante o recesivo "con baja penetrancia", o en la de enfermedades de herencia multifactorial. Es necesario así intentar resolver, con enfoques bioquímicos,

una posible heterogeneidad genética, antes de investigar su forma de transmisión hereditaria. La utilidad de tratar de distinguir con estudios moleculares, a pacientes similarmente afectados, antes de intentar el análisis genético de la enfermedad, ha sido puesta de manifiesto recientemente en el caso de la diabetes mellitus[28, 29] y del infarto del miocardio,[30-32] padecimientos en los que se ha demostrado una importante heterogeneidad genética.

Interacciones genotipo-ambiente en la expresión fenotípica

Frecuentemente se piensa en las enfermedades hereditarias como padecimientos inexorables, en cuya evolución el médico poco o nada puede influir. El estudio de los errores innatos del metabolismo demuestra que nada está más lejos de la verdad y que el conocimiento detallado de las alteraciones metabólicas conduce frecuentemente al diseño de procedimientos terapéuticos útiles, basados curiosamente, no en manipulaciones del genoma sino del medio ambiente del paciente. Quizá el ejemplo clásico sea la fenilcetonuria. Hace unos pocos meses, en el curso del "tamiz" de recién nacidos que se lleva al cabo en varias maternidades privadas de la ciudad de México, intentando encontrar con oportunidad, antes de que se instale daño cerebral irreversible, a pacientes con alguno de varios errores innatos del metabolismo de aminoácidos o con hipotiroidismo congénito, se descubrió una pequeña con niveles anormalmente elevados de fenilalanina en sangre, y en quien posteriormente se pudo comprobar fenilcetonuria clásica. Fue la primera paciente con esta enfermedad en casi exactamente 10 000 recién nacidos "tamizados" en el presente programa. Otros fueron encontrados en un programa previo, que se condujo en hospitales de la Secretaría de Salubridad y Asistencia[33] al que, utilizando con todo respeto la frase del maestro Ignacio Chávez, un viento áspero apagó. La figura 6 muestra el manejo empleado y los resultados obtenidos en los primeros tres meses de vida de esa paciente fenilcetonúrica. Empleando un sustituto de la leche, pobre en fenilalanina, se disminuyeron a niveles aceptables las concentraciones de fenilalanina en la sangre y de ácido fenilpirúvico en la orina; así, el peso y la talla de la niña han aumentado en forma normal. Otros dos niños fenilcetonúricos, cuyo tratamiento también se inició en forma temprana, están actualmente sanos y con un cociente intelectual dentro de límites normales a los 34 y 54 meses de edad, respectivamente.[6]

Otro ejemplo de intervención ambiental lo constituye una enferma con acidemia isovalérica, el defecto en el catabolismo de leucina mencionado con anterioridad. En este error innato del metabolismo, los sujetos afectados permanecen asintomáticos la mayor parte del tiempo, supuestamente porque la isovaleril coenzima A, que es el sustrato de la enzima deficiente, es conjugada con glicina para dar isovalerilglicina, un compuesto de poca toxicidad y fácilmente excretable en orina (figura 4).[34] Sin embargo, cuando aumentan importantemente las concentraciones de leucina, ya sea por una ingesta proteica excesiva o, más comúnmente, por un episodio catabólico como infección o trauma, el mecanismo de conjugación parece saturarse, produciéndose ácido isovalérico y 3-hidroxi-isovalérico libres (figura 4), los que probablemente son responsables de la aparición de

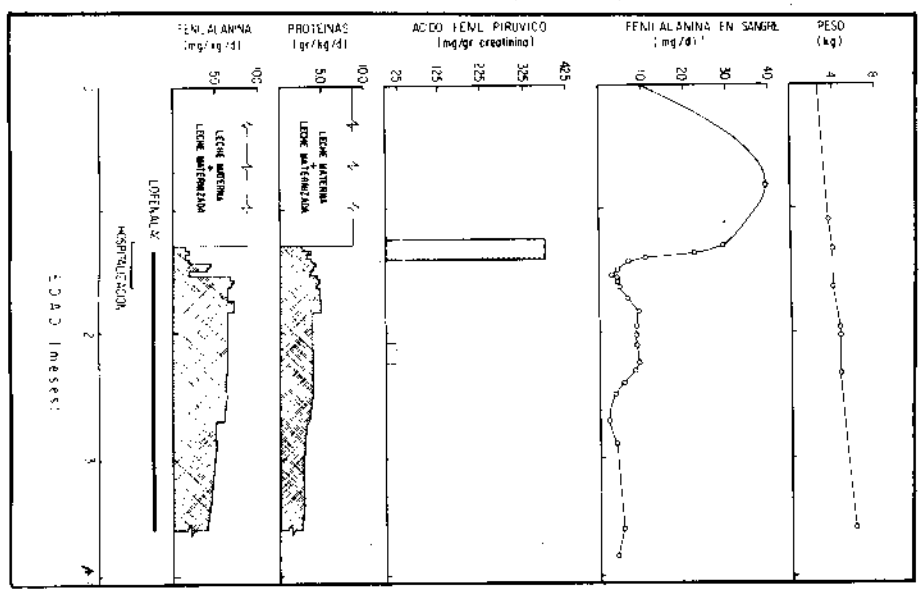

Fig. 6. Resultados de los primeros tres meses del tratamiento de una lactante con fenilcetonuria, descubierta por tamiz neonatal.

cetoacidosis metabólica y del letargo, que rápidamente evoluciona a coma.[35] En uno de estos episodios, se intentó verificar la observación de Krieger y Tanaka,[36] quienes comunicaron un efecto terapéutico útil de la administración de glicina durante estas crisis en uno de sus pacientes. La figura 7 muestra los resultados bioquímicos que se observaron al usar glicina.[37] Al cuarto día de su empleo habían descendido considerablemente en orina los niveles de ácidos 3-hidroxiisovalérico, 3-hidroxibutírico y láctico, al tiempo que aumentaba la excreción de isovalerilglicina. Acompañando a estos resultados obtenidos por cromatografía en gas líquido, se observó, aunque más lentamente, una mejoría clínica notable, lo que permitió dar de alta a la enferma dos semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Estos dos ejemplos muestran claramente que la expresión fenotípica, en estos casos la presencia de salud o enfermedad, depende de interacciones entre el genotipo y el medio ambiente. Harris ha diseñado un diagrama (figura 8) que facilita considerar esto en mayor detalle.[38] El área dentro del círculo exterior representa a toda una población; la comprendida dentro del círculo interior es la fracción de esta población predispuesta genéticamente, es decir, con incapacidad homeostática. El área total dentro del gajo es la fracción expuesta a un ambiente perturbador y por lo tanto la parte del gajo contenida en el círculo interior (la región sombreada) representa a los individuos enfermos. Según el concepto convencional —etiológico— de enfermedad, cuando estas áreas tienen valores extremos se habla de padecimientos "genéticos"

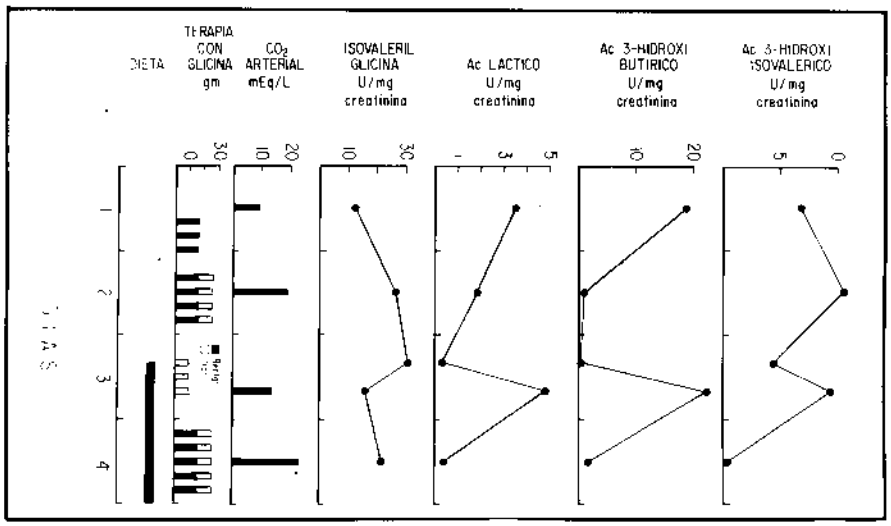

Fig. 7. Resultados del tratamiento de un episodio de cetoacidosis en una paciente con acidemia isovalérica. 37.

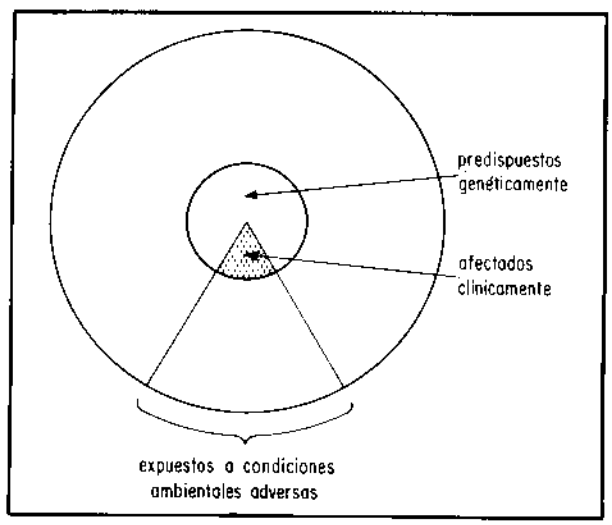

Fig. 8. Esquema que ilustra las relaciones genotipo-ambiente en la determinación de una enfermedad. 38.

o "ambientales". Por ejemplo, ningún ser humano tiene el gen de la L-gulono- γ -lactona oxidasa, que muchas otras especies animales sí poseen; esta enzima participa en la vía metabólica de síntesis de ácido ascórbico. En casos como éste, en el que 100 por ciento de la población está genéticamente predispuesta y sólo unos cuantos están expuestos al ambiente adverso, se dice que la enfermedad (escorbuto) es "ambiental"; en el caso opuesto, como por ejemplo en la fenilcetonuria, se considera "genético" al padecimiento. Pero si, como comúnmente ocurre, no todos los individuos están predispuestos ni tampoco todos están expuestos al factor ambiental desorganizador, entonces resultará evidente lo arbitrario y equivocado de intentar clasificar a las enfermedades en genéticas o ambientales.[39] La medicina actual deberá superar este punto de vista.

Las bases genéticas de la individualidad biológica

Garrod supo reconocer, tan tempranamente como lo fue en 1902, que los errores innatos del metabolismo constituyen ejemplos extremos de la individualidad bioquímica de los seres humanos.[24] Si bien todos tenemos mecanismos homeostáticos comunes, es evidente que cada uno de nosotros es diferente y único en las formas como respondemos a factores desestabilizadores. Los errores innatos del metabolismo nos han enseñado que sólo en los individuos predispuestos es realmente necesario evitar la exposición a dichos factores.[40] Es por esto que en el futuro, la medicina deberá tomar en cuenta cada vez más las necesidades particulares de los individuos. Así como ahora nos parece absurdo intentar prevenir el retraso mental administrando a *todos* los lactantes, indiscriminadamente, hormona tiroidea o leche pobre en fenilalanina, es posible que en el futuro parezcan ingenuos los esfuerzos actuales de prevenir la aterosclerosis con una dieta pobre en colesterol para *toda* la población, o de evitar el cáncer pulmonar recomendando a *todos* que dejen de fumar. El estudio de los errores innatos del metabolismo ha aportado así a la medicina un concepto de enfermedad que, como indiqué en otra ocasión,[39] da el sustrato biológico al viejo adagio que dice que no hay enfermedades sino enfermos: Esto es, reconoce al paciente como individuo, diferenciándolo de la multitud, cada uno con su propia identidad y dignidad. Y esto es algo que hoy, más que nunca, necesitamos hacer para evitar la creciente deshumanización de la medicina y de la sociedad.

AGRADECIMIENTOS

Para la realización de los estudios descritos en el presente trabajo, tuvo el autor la buena fortuna de contar con la excelente colaboración de A. Carnevale, S. Cederbaum, A.L. del Castillo, V. del Castillo, R. Guthrie, L. Gutiérrez Villegas, E. Márquez Solís, F. Montiel, E. Prieto, G.B. de Rodríguez, C. Salgado, K.N.F. Shaw, A.R. de Velázquez, M.L. Villarreal y V.P. Williams. Agradezco a la Srita. Esperanza Ruíz su excelente asistencia secretarial. Los estudios descritos se realizaron en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, de la Universidad Nacional Autónoma de México, en el Instituto Nacional de Pediatría del Sistema Nacional de Desarrollo Integral de la Familia y durante mi estancia sabática en el Childrens Hospital de los Angeles.

Cuadro 1. Pacientes con errores innatos del metabolismo.

	Núm. pacientes
Fenilcetonuria	17
Enfermedad de orina de jarabe de arce ("maple")	1
Acidemia isovalérica	1
Enfermedad de Hartnup	1
Hiperglicinuria	1
Acidosis láctica (probable deficiencia de deshidrogenasa pirúvica)	2
Deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa	1
Fructosuria esencial	2
Leucodistrofia metacromática	1
Cistinosis	1
Síndrome de Lowe	2
Raquitismo hipofosfatémico	6
Hiperaminoaciduria generalizada no específica	3
TOTAL	39

Cuadro 2. Determinación de enzimas hepáticas y glucógeno en J.A.C.[10]

Enzima	Actividad (μmolas/min./gm. hígado)	Por ciento del normal
Fructosa-1,6-difosfatasa (a pH 8.4 y 9.0)[1]	0	0
Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa	34.7	100
Piruvato carboxilasa	22.1	100
Fosforilasa de glucógeno	14.0	70
Amilo-1,6-glucosidasa ("desramificadora")	0.63	100
-glucosidasa ácida	0.66	100
Glucosa-6-fosfatasa	20.4	100
Fructosa-1-fosfato aldolasa	25.3	100
Fructosa-1,6-difosfato aldolasa	26.1	100
Deshidrogenasa pirúvica (total)	1.68	100
Deshidrogenasa pirúvica (inactiva)		
Glucógeno hepático	5.9 g./100 g. hígado. (No. menos de 5.7).	0.14 13

Cuadro 3. Decarboxilación de leucina por fibroblastos en cultivo.

(a) Leucina -1-^{14}C

	Actividad (p molas $^{14}CO_2/10^6$ células/hora)	% Actividad
Controles	649	100
Pacientes con enfermedad de orina de jarabe de arce	43	6.7

(b) Leucina -2-^{14}C

	Actividad (p molas $^{14}CO_2$/mg proteína/hora)	% Actividad
Controles	272.8	100
Paciente con acidemia isovalérica	8.8	3.2

Cuadro 4. Frecuencias genotípicas en una población en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Genotipo	Frecuencia	Ejemplo
AA	p^2	19 716
Aa	2pq	283*
aa	q^2	1
Total	1.0	20 000

(*) Esto es igual a un heterocigoto (Aa) por cada 71 individuos de la población.

Cuadro 5. Variedades de enfermedad de orina de jarabe de Arce \BA DE ARCE*.

Grado	Tolerancia a proteínas	Porciento de actividad normal de decarboxilación de leucina
1 ("Clásica")	Ninguna a proteínas naturales	0 a 2
2 (Intermedia)	1.5 a 2.0 g./Kg./día	2 a 8
3 (Intermitente)	Normal, excepto durante procesos catabólicos (fiebre, traumatismos, etc.)	Más de 8
4 (Dependiente de tiamina)	Normal si se administran megadosis de tiamina	Variable

(*) Modificado de *Dancis y col.*[26]

REFERENCIAS

1. Garrod, A.E.: *Inborn errors of metabolism,* Londres, Oxford University Press. 1909.
2. Pérez Tamayo, R.: *El concepto actual de enfermedad.* En: *Texto de patología.* Correa, P.; Arias-Stella, J.; Pérez-Tamayo, R. y Carbonell, L. (Eds.) México, La Prensa Médica Mexicana, 1970, p. 37.
3. Cannon, W.B.: *The wisdom of the body.* Nueva York, W.W. Norton & Co. 1939.
4. Villarreal, M.L.; Velázquez, A.; Carnevale, A.; del Castillo, V. y Márquez-Solís, E.: *Descubrimiento de errores innatos del metabolismo de aminoácidos, ácidos orgánicos e hidratos de carbono en un hospital infantil de la ciudad de México.* Bol. Med. Hosp. infant. (Méx.), *35:* 205, 1978.
5. Fölling, A.: *Über Ausscheidung von Phenylbenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezzillität.* Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. *227:* 169, 1934.
6. Carnevale, A.; Velázquez, A.; Ruiz, F. y del Castillo, V.: *El manejo, en México, de pacientes con fenilcetonuria.* Bol. Med. Hosp. infant. (Méx.), *36:* 375, 1979.
7. Danks, D.M.; Bartholomé, K.; Clayton, B.E.; Curtius, H.; Gröbe, H.; Kaufman, S.; Leeming, R.; Pfleiderer, W.; Rembold, H. y Rey, F.: *Malignant hyperphenylalaninemia - current status.* J. Inher. Metab. Dis. *1:* 49, 1978.
8. Niederwieser, A.; Curtius, H.; Viscontini, M.; Schaub, J. y Schmidt, H.: *Phenylketonuria variants.* Lancet *1:* 550, 1979.
9. Curtius, H.; Niederwieser, A.; Viscontini, M.; Otten, A.; Schaub, J.; Scheibenreiter, S. y Schmidt, H.: *Atypical phenylketonuria due to tetrahydrobiopterin deficiency. Diagnosis and treatment with tetrahydrobiopterin, dihydrobiopterin and sepiapterin.* Clin. Chim. Acta *93:* 251, 1979.
10. Velázquez, A.; De Céspedes, C.; Brown, B.I.; DeVivo, D.C.; Burch, H.B.; Shaw, K.N.F. y Costin, G.: *Consecuencias de un bloqueo en la vía de gluconeogénesis, ocasionado por deficiencia de fructosa-1,6 difosfatasa.* XLVIII Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica. 1979, p. 139.
11. Howell, R.R.; Ashton, D.M. y Wyngaarden, J.B.: *Glucose-6-phosphatase deficiency glycogen storage disease. Studies on the interrelationships of carbohydrate, lipid and purine abnormalities.* Pediatrics *29:* 553, 1962.
12. Del Castillo, V.; Carnevale, A.; Guzmán, J.; Levy, H.L. y Velázquez, A.: *A case of isovaleric acidemia presenting with multiple congenital malformations.* Excerpta Medica Internat. Congr. Series *397:* 67, 1976.
13. Montiel, F.; Carnevale, A.; Villarreal, M.L. y Velázquez, A.: *A case of maple syrup urine disease: diagnosis and management.* Excerpta Medica Internat. Congr. Series *397:* 42, 1976.
14. Montiel, F.; Velázquez, A.; Villarreal, M.L. y Carnevale, A.: *Leucine derived carbon dioxide production by cultured*

fibroblasts from individuals heterozygous for the intermediate variant of maple syrup urine disease. Rev. Invest. Clin. (Méx.) *30:* 99, 1978.
15. Becker, M.A.; Kostel, P.J.; Meyer, L.J. y Seegmiller, J.E.: *Human phosphoribosyl pyrophosphate synthetase: increased enzyme specific activity in a family with gout and excessive purine synthesis.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA *70:* 2749, 1973.
16. Meyer, U.A.; Strand, L.J.; Doss, M.; Rees, A.C. y Marver, H.S.: *Intermittent acute porphyria: demonstration of a genetic defect in porphobilinogen metabolism.* New Eng. J. Med. *286:* 1277, 1972.
17. Brown, M.S.; Brannan, P.G.; Bohmfalk, H.A.; Brunschede, G.Y.; Dana, S.E.; Helgeson, J. y Goldstein, J.L.: *Use of mutant fibroblasts in the analysis of the regulation of cholesterol metabolism in human cells.* J. Cell. Physiol. *85:* 425, 1975.
18. Dent, C.E. y Rose, G.A.: *Amino acid metabolism in cystinuria.* Quart. J. Med. *20:* 205, 1951.
19. Arrow, V.K. y Westall, R.G.: *Amino acid clearances in cystinuria.* J. Physiol. (Lond.) *142:* 141, 1958.
20. Milne, M.D.; Asatoor, A.M.; Edwards, K.G.D. y Loughbridge, L.W.: *The intestinal absorption defect in cystinuria.* Gut *2:* 323, 1961.
21. Velázquez, A.: *Errores innatos del metabolismo.* En: *Genética humana.* Armendares, S. (Ed.) México, Instituto Syntex. 1978, p. 28.
22. Flier, J.S.; Kahn, C.R. y Roth, J.: *Receptors, antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance.* New Eng. J. Med. *300:* 413, 1979.
23. McKusick, V.A.: *Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal dominant recessive and X-linked phenotypes.* 5a. ed. Baltimore, The Johns Hopkins University Press. 1978.
24. Garrod, A.E.: *The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality.* Lancet *2:* 1616, 1902.
25. Thalhammer, O.: *Frequency of inborn errors of metabolism, especially PKU, in some representative newborn screening centers around the world: a collaborative study.* Humangenetik *30:* 273, 1975.
26. Dancis, J.; Hutzler, J.; Snyderman, S.E. y Cox, R.P.: *Enzyme activity in classical and variant forms of maple syrup urine disease.* J. Pediatr. *81:* 312, 1972.
27. Scriver, C.R.; Mackenzie, S.; Clow, C.L. y Delvin, E.: *Thiamine-responsive maple syrup urine disease.* Lancet *1:* 310, 1971.
28. Zonana, J. y D.L. Rimoin.: *Inheritance of diabetes mellitus,* New Eng. J. Med. *295:* 603, 1976.
29. Rotter, J.I. y Rimoin, D.L.: *Heterogeneity in diabetes mellitus update 1978. Evidence for further genetic heterogeneity within juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus.* Diabetes *27:* 599, 1978.
30. Goldstein, J.L.; Hazzard, W.R.; Schrott, H.G.; Bierman, E.L. y Motulsky, A.G.: *Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction.* J. Clin. Invest. *52:* 1533, 1973.
31. Goldstein, J.L.; Schrott, H.G.; Hazzard, W.R.; Bierman, E.L. y Motulsky, A.: *Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia.* J. Clin. Invest. *52:* 1544, 1973.
32. Hazzard, W.R.; Goldstein, J.L.; Schrott, H.G.; Motulsky, A.G. y Bierman, E.L.: *Hyperlipidemia in coronary artery disease. III. Evaluation of lipoprotein phenotypes of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction.* J. Clin. Invest. *52:* 1569, 1973.
33. Velázquez, A.; Villarreal, M.L. y Galindo, L.M.: *Newborn genetic screening: The Mexican program.* En: *Proceedings of the Fifth International Congress of Human Genetics.* Armendares S. y Lisker R. (Eds.). Amsterdam, Excerpta Medica, 1977, p. 214.
34. Tanaka, K. e Isselbacher: *The isolation and identification of N-isovalerylglycine from urine of patients with isovaleric acidemia.* J. Biol. Chem. *242:* 2966, 1967.
35. Levy, H.L. y Erickson, A.M.: *Isovaleric acidemia.* En: *Heritable disorders of amino acid metabolism: patterns of clinical expression and genetic variation.* Nyhan, W.L. (Ed.). Nueva York, John Wiley & Sons. 1974, p. 81.
36. Krieger, I. y Tanaka, K.: *Therapeutic effects of glycine in isovaleric acidemia.* Pediat. Res. *10:* 25, 1976.
37. Velázquez, A. y Prieto, E.: *Glycine therapy in the acute management of isovaleric acidemia.* Lancet. (en prensa).
38. Harris, H.: *The principles of human biochemical genetics.* 2a. ed. Amsterdam, North-Holland Publishing Co. 1975, p. 366.
39. Velázquez, A.: *El concepto genético de enfermedad.* Rev. Invest. Clin. (Méx.) *31:* 1, 1979.
40. Scriver, C.R.: *Realized and potential neutralization of mutant genes in man by nutritional selection.* Fed. Proc. *35:* 2286, 1976.

NOTA BIOGRAFICA

El doctor Antonio Velázquez Arellano sustentó examen profesional en 1963, con la tesis *Autoinmunidad y enfermedad tiroidea,* habiendo merecido mención honorífica en la tesis y en el examen profesional. Efectuó su residencia en medicina interna en el Instituto Nacional de la Nutrición, de 1963 a 1965 y sus estudios para obtener primero la maestría en Ciencias y después el doctorado en Genética Humana, de 1965 a 1970, en la Universidad de Michigan. Su tesis versó sobre *Un estudio experimental sobre fusión celular inducida por virus, con referencia especial a cepas de células diploides humanas.* Desde 1976 es profesor de asignatura en la cátedra de Genética de la licenciatura de Investigación Biomédica Básica de la Universidad Nacional Autónoma de México y en los cursos de maestría y doctorado en Genética y Bioquímica; ambos profesorados son actualmente de categoría B por oposición. Su producción científica es sumamenta abundante y ha aparecido en la literatura periódica y en libros publicados en México y en el extranjero. Su actividad en congresos ha sido muy intensa y ha recibido distinciones de toda índole por su brillante carrera científica.

La Academia Nacional de Medicina lo aceptó en su Departamento de Biología Médica, en el área de Genética, el 17 de mayo de 1979.

COMENTARIO OFICIAL

MARIO GONZÁLEZ- RAMOS *

El tema que ha seleccionado como trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina el doctor Antonio Velázquez, encierra un interés extraordinario, no tan sólo desde el punto de vista genético, sino muy especialmente en el campo de la pediatría.

Las aberraciones congénitas del metabolismo, si bien es cierto que son poco frecuentes individualmente, también lo es que su número, en lo que va del siglo, se ha elevado de las cuatro originalmente descritas por Archibald Garrod[1] a cerca de 200 que se conocen en la actualidad; encierran especial interés por: la posibilidad de prevenirlas con medidas dietéticas; de curar aquellas que corresponden al grupo de las aberraciones congénitas del metabolismo vitamino-dependientes; de detectar los heterozigotos portadores; y de realizar diagnóstico prenatal en 160 de las hasta hoy conocidas.

Esto último reviste un interés especial si se considera que este diagnóstico prenatal podrá permitir intentar el tratamiento prenatal, tal como se está haciendo en la acidemia metilmalónica, que es una aberración congénita del metabolismo dependiente de la vitamina B12. Pero además, en otros casos como las diferentes variedades de la hiperplasia suprarrenal congénita, será posible iniciar en el recién nacido el tratamiento neonatal, que corrija el déficit metabólico.

Creo que resulta útil tomar del trabajo del doctor Velázquez, los casos de fenilcetonuria, que según nos informa, ha manejado con éxito, como ejemplo para insistir que la labor del geneticista no debe terminar allí, sino que debe extenderse en el campo del consejo genético, para señalar el riesgo futuro de las niñas que habiendo nacido con este padecimiento, a un manejo dietético adecuado, no han desarrollado la fatal oligofrenia fenilpirúvica. De esta manera, estas niñas crecerán y llegarán a la edad de la reproducción; su genotipo en relación con el padecimiento es f/f; es decir, son homozigotos para el gen recesivo mutante que condiciona la deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa. De acuerdo con esto, el consejero en genética deberá señalar que:

1o. Si esta mujer contrae matrimonio con un portador heterozigoto para el gen mutante "f", tendrán en cada embarazo 50 por ciento de riesgo de que la progenie padezca fenilcetonuria. Conviene recordar a este propósito que en esta metabolopatía no es posible hacer diagnóstico prenatal, pero que en cambio se pueden detectar, los heterocigotos portadores, por medio de la prueba de la tolerancia a la fenilalanina.

2o. La misma mujer, al contraer matrimonio con un individuo no portador, no tendrá riesgo de que sus hijos sufran fenilcetonuria pero sí de que nazcan con microcefalia y grave retardo mental. Esto, que de momento parece alarmante, podrá prevenirse si oportunamente, el consejero en genética señala la necesidad de que la mujer a que nos referimos sea sometida, durante la gestación, a una dieta pobre en fenilalanina, a fin de que el embrión y más tarde el feto, no estén bajo la influencia de la hiperfenilalaninemia, que sería la que condiciona la microcefalia y el consiguiente retardo mental ya mencionados.

Conviene señalar, para terminar, dos puntos:

1o. Que el consejo genético es el dictamen que se elabora al través del estudio clínico, para poder informar a los que consultan del riesgo que existe de que en su familia pueda repetir, o bien presentarse por primera vez, tal o cual defecto de nacimiento o cualquier otro tipo de padecimiento, independientemente de que aquella o éste sean o no de causa genética. Además, el consejo genético deberá explicar cual será la evolución del defecto de nacimiento o enfermedad sistémica por los que consulta, orientará sobre el manejo terapéutico, dietético o rehabilitación de los mismos y finalmente, informará sobre las medidas preventivas que al respecto puedan tomarse.[2]

2o. Que el consejo genético es arte y ciencia: ciencia que proporciona los conocimientos básicos para elaborar el dictamen, al que al principio nos hemos referido; y arte, derivado de la experiencia que se adquiere con el estudio de los enfermos, misma que condiciona la personalidad que debe tener el consejero en genética; de otra manera, éste no sería sino un informador de riesgos.[2]

* Académico numerario. Unidad de Genética. Hospital Infantil de México "Federico Gómez Santos".

REFERENCIAS

1.- Harris, H.: *Garrod's Inborn Errors of Metabolism.* Londres, Oxford University Press. 1963, p. 6.
2.- González-Ramos, M.: *Genética clínica.* Mexico Edit. Salvat 1980.