

ACTA PEDIÁTRICA DE MÉXICO

2002;23(6):339-40

No hay enfermedades sino enfermos: la sagacidad de Sir Archibald Garrod

Para el pediatra de hoy, enterado de la trascendencia del desciframiento del genoma humano, este año 2002 tiene una especial relevancia histórica, pues se celebra el centenario de la descripción del primer error innato del metabolismo (EIM) por Sir Archibald Garrod, en Inglaterra.¹ Garrod nació en 1857, y recibió el título de "Sir" de manos de la Reina Victoria por sus méritos médicos durante la guerra de Crimea. Fue sucesor del gran clínico William Osler, en la cátedra "Regius" de la Universidad de Oxford. Garrod fue más allá de Osler, quien se preguntaba ¿qué enfermedad tiene el paciente?, al cuestionarse ¿qué trastornos químicos hacen que este paciente tenga el padecimiento?.

Este cambio de enfoque hacia la enfermedad fue revolucionario y le llevó al concepto de "individualidad biológica", según el cual los seres humanos difieren entre sí en su metabolismo. Esta diversidad es consecuencia tanto de sus "factores heredados" (que ahora conocemos como genes) como del entorno.

Los EIM son enfermedades monogénicas con patrones hereditarios que siguen las leyes de Mendel ("redescubiertas" en 1900), y que hasta hace poco tiempo muchos pediatras no solían considerar en el diagnóstico diferencial, con terribles consecuencias: la presencia de secuelas graves como el retraso mental o la muerte, previsibles con diagnóstico y tratamiento oportunos. En estas enfermedades de origen genético, se encuentra afectada la actividad de una proteína, generalmente una enzima, o de un proceso de transporte; aunque son infrecuentes individualmente, existen muchas, más de 500, por lo que en conjunto son numerosas.

En México, Velázquez y colaboradores han encontrado que aproximadamente uno de cada 1,000 recién nacidos está afectado por uno de tan sólo 36 de estos padecimientos que se pueden detectar en la etapa neonatal.²

El diagnóstico específico de los EIM requiere especialistas clínicos y laboratorios con experiencia; sin embargo, es el pediatra quien tiene la responsabilidad primera en el abordaje y manejo de estos pacientes, sea a partir de una sospecha clínica (generalmente derivada de manifestaciones muy poco específicas), o del resultado positivo de un análisis de tamiz neonatal.

Garrod inició sus investigaciones pioneras sobre defectos del metabolismo humano, al estudiar a 17 familias con una artropatía degenerativa que causa acumulación de una sustancia negra en los cartílagos, en la piel y en la orina, conocida como alcaptonuria, y que en su época no tenía explicación. Observó que 11 de estas familias (65%), eran consanguíneas. También distinguió que esta enfermedad seguía un patrón mendeliano autosómico recesivo, esto es, los padres son portadores asintomáticos (heterocigotos) y 25% de los hijos se encuentran afectados con la enfermedad (homocigotos). Realizó investigaciones químicas en la orina de los pacientes, en la que encontró la presencia anormal de ácido homogentísico, y dedujo correctamente que los sujetos no podían degradarlo por carecer de una enzima. Propuso entonces que las enzimas eran el producto de los genes, idea tan visionaria que tuvieron que transcurrir 25 años para que fuese aceptada.³

Mediante estas observaciones Garrod planteó que las enzimas y sus genes son el asiento de la individualidad biológica, y que los pacientes con EIM son "mutantes químicos" cuyos "factores heredados" producen enzimas deficientes, definiéndolas posteriormente como "enfermedades que se deben al fracaso de una etapa de la secuencia metabólica debido a la pérdida o al mal funcionamiento de una enzima".

En años recientes el interés por los EIM en la práctica clínica ha crecido en forma exponencial,⁴ gracias al desa-

rollo de nuevas tecnologías entre las que se encuentran la cuantificación de aminoácidos mediante la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC abreviatura de las siglas en inglés: high performance liquid chromatography),⁵ el análisis de ácidos orgánicos urinarios mediante la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CGEM),⁶ la cromatografía de masas en tandem⁷ y los “chips” o microarreglos de DNA.⁸

Al irse descubriendo los trastornos bioquímicos en los EIM, se fueron atisbando procedimientos potenciales para su control; por ejemplo, la reducción de la ingestión de un nutrimento que no puede ser metabolizado, como el caso del aminoácido fenilalanina en la fenilcetonuria. Para que esta estrategia evite daños irreversibles, es indispensable iniciarla desde el nacimiento, lo que llevó a Robert Guthrie a concebir y desarrollar el tamiz neonatal, que es la aplicación específica del tamiz metabólico, cuyos antecedentes fueron las investigaciones químicas de Garrod.

Así como Garrod estudiaba el contenido de ácido homogentísico urinario como primer paso en el diagnóstico de pacientes con alcaptonuria, actualmente se practica una serie de pruebas químicas cualitativas y cuantitativas en la orina y en la sangre de pacientes con sospecha de tener un EIM.⁹

En México este enfoque se inició, de forma sistemática, en 1973, mediante la colaboración de investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, con especialistas del actual Instituto Nacional de Pediatría, cooperación que inició el estudio, tratamiento y prevención de los “errores garrodianos” en nuestro país, y que culminó con la creación de la Unidad de Genética de la Nutrición, cuya labor pionera ha sido reconocida dentro y fuera de nuestras fronteras. Es el centro de referencia nacional de estos padecimientos y actualmente tiene como cohorte más de 270 familias (entre las cuales hay 3 con alcaptonuria)¹⁰. La unidad funciona también como centro de capacitación para replicar esta experiencia en otros centros hospitalarios de México y del extranjero.

Garrod fue un hombre de ciencia visionario, un médico que percibió la enorme importancia de la bioquímica y de la

genética en la práctica médica cotidiana, que pensaba que el paciente, más que “una máquina rota”, era el resultado de factores ambientales y genéticos, que conforman una “individualidad bioquímica”, sustento del viejo adagio “no hay enfermedades sino enfermos”.

Dra. Marcela Vela Amieva

Dr. Antonio Velázquez Arellano

*Unidad de Genética de la Nutrición,
Instituto Nacional de Pediatría-UNAM-SSA*

Correspondencia: Dra. Marcela Vela Amieva. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, 3er piso, Col. Insurgentes Cuicuilco, CP 04530, México, DF. Tel. 56-06-32-31, 56-06-00-02 ext. 332 Fax: 56-06-34-89, correo electrónico: amieva@servidor.unam.mx

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garrod A. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 1902;2:1616-20.
2. Velázquez A, Vela M, Naylor E. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Pediatr* 2000;67:206-13.
3. Beadle GW. Genes and chemical reactions in Neurospora. *Science* 1959;129:1715-19.
4. Childs B, Valle D, Jiménez-Sánchez G. The inborn error and biochemical individuality. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. eds *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8ª ed. New York, McGraw-Hill, 2001; pp155-66.
5. Hill D, Burnworth L, Skea W, Pfeifer R. Quantitative HPLC analysis of plasma amino acids as ortho-phthalaldehyde/ethanethiol derivatives. *J Liquid Chromatog* 1982; 5:2369-93.
6. Sweetman L. Organic acid analysis. En: Hommes FA, de. *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics*. New York: Wiley-Liss, 1991.
7. Bartlett K, Pourfarzam M. Tandem mass spectrometry – The potential. *J Inher Metab Dis* 1999; 22:568-571.
8. Ramsay G. DNA Chips: state-of -the art- *Nat Biotechnol*.1998;16:40-45.
9. Blau N, Blaskovics ME, Durán M. Simple tests in urine and blood. En Blau N, Duran M, Blaskovics ME eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. Oxford: Chapman & Hall, 1996; pp3-11.
10. Velázquez A, Vela M, Cicerón I, et. al. Diagnosis of inborn errors of metabolism. *Arch Med Res* 2000; 31:145-150.