

Interpretación del tamiz metabólico. Generalidades (I de IV partes)

DRA. MARCELA VELA,* ENF. ISABEL CICERÓN,* QFB MARTHA PÉREZ,* QFB JOEL ORTIZ,*
M EN C ISABEL IBARRA,* M EN C ZAZIL OLIVARES,* T. LAB. RICARDO MORALES,*
QC CLAUDIA GONZÁLEZ,* BIOL. SALVADOR GAMBOA,* DR. JOSÉ RIVERA *

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades de origen genético en las cuales está afectada una proteína (enzima, receptor, transportador estructural o bomba membranar), lo cual causa un bloqueo en alguna vía metabólica. Estas enfermedades son individualmente raras, pero colectivamente numerosas. Se calcula que uno de cada 1,000 recién nacidos puede padecerlas.¹

El diagnóstico específico de los EIM requiere de especialistas clínicos y de laboratorio con experiencia; sin embargo, el pediatra es quien debe hacer el abordaje inicial basado en los datos clínicos y en las pruebas de laboratorio elementales que apoyen o descarten su sospecha.² El perfil metabólico, también denominado «tamiz metabólico», constituye la primera aproximación bioquímica hacia el diagnóstico de los EIM y consiste en una serie de pruebas químicas cualitativas y cuantitativas en la orina y en la sangre, aunque pueden hacerse en otros fluidos biológicos como en el líquido cefalorraquídeo y en el humor vítreo.³

Tanto en la Unidad de Genética de la Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría como en la del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM se realiza el tamiz metabólico desde 1974⁴ y, en los últimos años, se han ido incorporando nuevas herramientas tecnológicas, tales como la cuantificación de

aminoácidos mediante la cromatografía líquida de alta resolución HPLC (*high performance liquid chromatography*)⁵ y el análisis de ácidos orgánicos con la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CGEM).⁶ Esto ha permitido hacer el diagnóstico metabólico específico a más de 200 pacientes (Cuadro 1). En el presente artículo se explican las pruebas que constituyen el tamiz metabólico y su interpretación.

Cuadro 1. Errores innatos del metabolismo diagnosticados en la UGN (1980-2000)

Error innato del metabolismo	Núm. de pacientes
Fenilcetonuria	43
Acidemias orgánicas	38
Trastornos de los carbohidratos	49
Enfermedad de orina de jarabe de maple (arce)	14
Defectos del ciclo de la urea	16
Otros	88
Total	248

Fuente: Acervo estadístico UGN-INP-UNAM.

El tamiz o perfil metabólico que se realiza en el INP consta de las siguientes pruebas:

- I. Pruebas cualitativas en orina
- II. Análisis de aminoácidos
- III. Análisis de ácidos orgánicos
- IV. Análisis de azúcares reductores
- V. Cuantificación de mucopolisacáridos.

VI. Pruebas complementarias (ácido orótico, lactato, piruvato, acetoacetato, β -hidroxibutirato, actividad de la enzima galactosa 1-fosforiltransferasa, y cuantificación de carnitina).

La interpretación correcta e integral de los resultados de las pruebas metabólicas permite llegar al diagnóstico temprano de los EIM y es fundamental que todos los pediatras, especialmente quie-

* Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Marcela Vela. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, 04530, México, DF.

Recibido: julio, 2001. Aceptado: octubre, 2001.

nes se dedican a los recién nacidos y a las urgencias, puedan hacer esta interpretación con objeto de instituir medidas terapéuticas oportunas que eviten complicaciones graves como el retraso mental o la muerte. Antes de solicitar este tipo de pruebas especializadas deben realizarse estudios básicos de escrutinio metabólico general, a saber: química sanguínea completa, que incluya cuantificación de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, gasometría arterial, electrolitos séricos, brecha aniónica, amonio, transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, triglicéridos, colesterol, ferritina y cetonas urinarias; también hay que analizar los parámetros hematológicos buscando especialmente anemia, neutropenia, trombocitopenia, así como la presencia de reticulocitos aumentados o de linfocitos vacuolados. La utilidad de estos exámenes generales se explica en el Cuadro 2.

PRUEBAS CUALITATIVAS EN ORINA

1. Color de la orina

Existen diversas sustancias y situaciones que alteran el color de la orina; no todas son de origen genético, pero es importante conocerlas, por lo que algunas de ellas se señalan a continuación:

a) Orina roja. En las porfirias, la orina puede tener un color rojo vino semejante al oportu; la hemoglobinuria puede producir un rojizo oscuro, y los uratos, un color rojizo claro. Este color también puede tener origen nutricional (ingestión de betabeles, zarzamoras, colorantes para alimentos y bebidas) o medicamentos (pirazolonas y fenoftaleína). La hematuria también puede ser la responsable de la coloración roja. La *Serratia marcescens* es una cromobacteria no patógena que puede producir un pigmento rojo cuando crece aeróbicamente a una temperatura de 25 a 30 °C y dar origen a orina roja (síndrome de pañal rojo).⁸

b) Orina azul. Este color se debe a la presencia del "indicán" que proviene de los indoles que son producto de la degradación del triptófano por la acción bacteriana; este color se puede observar en la enfermedad de Hartunp y en el "síndrome del pañal azul" (malabsorción de triptófano aso-

ciado a hipercalcemia idiopática y nefrocalcinosis).⁹

c) Orina blanca "lechosa". Se debe a la presencia excesiva de los ácidos oxálico y glicólico; puede ocurrir en la hiperoxaluria primaria.

d) Oscurecimiento de la orina con el aire o con agentes alcalinos. Esto se observa en la alcaptonuria.

2. Olor de la orina

Las sustancias que se acumulan como consecuencia de los bloqueos metabólicos suelen tener olores característicos; por ejemplo, el fenilacetato que se acumula en la fenilcetonuria tiene un olor mohoso semejante al de un ratón mojado. En la enfermedad de orina de jarabe de arce, la orina y el cerumen de los pacientes huelen a miel de maple (arce); olor que se debe a la presencia de los ácidos 2-oxoisovalérico, 2-oxoisocapróico y 2-oxo-3-metilvalérico. El ácido isovalérico, metabolito particular de la acidemia isovalérica y de la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica, tiene un olor semejante al de los «pies sudados» o al «queso francés». Los pacientes con deficiencia múltiple de carboxilasas tienen un olor parecido al de la orina de gato debido a la acumulación de ácido 3-hidroxi-isovalérico y de 3-metilcrotonilglicina. El olor a «calabaza cocida» corresponde a la presencia del ácido 2-hidroxi-3-metilglutárico y es característico de la malabsorción de metionina y de la tirosinemia en la que también puede notarse un olor a «mantequilla rancia» por la presencia del ácido 2-oxo-4-metilbutírico. La orina de los pacientes con acidemia metilmalónica huele a ácido, y en los que tienen cistinuria huele a azufre. Todos estos olores son especialmente perceptibles cuando el paciente se encuentra en la fase de descompensación metabólica de su enfermedad. De todas las enfermedades metabólicas, la que presenta un olor más fuerte es la trimetilaminuria; en este EIM, la trimetilamina produce un olor tan penetrante como el del pescado que no solo se percibe en la orina sino también en el sudor y en toda la piel del paciente. En ocasiones es tan desagradable que causa serias limitaciones sociales y laborales en las personas que lo padecen.

Cuadro 2. Utilidad de los exámenes básicos en el diagnóstico de los EIM.

<i>Parámetro de laboratorio</i>	<i>Trastorno metabólico causal</i>
Hipoglucemia	<p>Tirosinemia tipo I</p> <p>Enfermedad de orina de jarabe de maple (arce)</p> <p>3-metilcrotonilglicinuria</p> <p>Acidemia metilmalónica</p> <p>Defecto de reutilización de carnitina</p> <p>Carnitina palmitoiltransferasa 1 y 2</p> <p>Translocasa de acilcarnitinas</p> <p>Deshidrogenasa de acil-CoA de cadena muy larga o media</p> <p>Deshidrogenasa de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga</p> <p>Proteína trifuncional</p> <p>Defecto múltiple de la deshidrogenación de acil-CoA</p> <p>Glucogenosis tipos 1, 3, 6, 8, 9 y 0</p> <p>Galactosemia</p> <p>Intolerancia hereditaria a la fructosa</p> <p>Deficiencia de fructosa 1,6-difosfatasa</p> <p>Deficiencia de piruvato carboxilasa</p> <p>Deficiencia de glicerolcinas</p>
Hiperamonemia	<p>Acidemia isovalérica</p> <p>Enfermedad de orina de jarabe de maple (arce)</p> <p>3-metilcrotonilglicinuria</p> <p>Deficiencia de biotinidasa</p> <p>Deficiencia de 3-oxotiolasa</p> <p>Acidemia metilmalónica</p> <p>Acidemia propiónica</p> <p>Aciduria 2-hidroxi-glutárica</p> <p>Defectos del ciclo de la urea</p> <p>Síndrome triple "H" (hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinuria)</p> <p>Aciduria dibásica</p> <p>Defecto de reutilización de carnitina</p> <p>Carnitina palmitoiltransferasa 1</p> <p>Deficiencia de acilcarnitina translocasa</p> <p>Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media</p> <p>Defectos energéticos mitocondriales</p> <p>Hepatopatía en general</p>
Acidosis	<p>Enfermedad de orina de jarabe de maple (arce)</p> <p>Acidemia isovalérica</p> <p>Deficiencia de biotinidasa</p> <p>3-metilcrotonilglicinuria</p> <p>Deficiencia múltiple de carboxilasas</p> <p>Acidemia propiónica</p> <p>Acidemia metilmalónica</p> <p>Deficiencia de glutatión sintetasa</p> <p>Aciduria piroglutámica</p> <p>Citrulinemia</p> <p>Acidemia arginosuccínica</p> <p>Defectos de reutilización de carnitina</p> <p>Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 y 2</p> <p>VLCAD (Deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de ácidos grasos de cadena muy larga)</p> <p>MCAD (Deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de ácidos grasos de cadena media)</p> <p>SCAD (Deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de ácidos grasos de cadena corta)</p> <p>MAD (Defectos múltiples de deshidrogenasas de acil-CoA)</p> <p>Glucogenosis 1 y 3</p>

Cuadro 2. Utilidad de los exámenes básicos en el diagnóstico de los EIM.

<i>Parámetro de laboratorio</i>	<i>Trastorno metabólico causal</i>
	Galactosemia Intolerancia hereditaria a la fructosa Deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa Deficiencia de glicerol cinasa Deficiencia de piruvato carboxilasa Defectos del metabolismo energético mitocondrial
Alcalosis	Hiperamonemia Trastornos del metabolismo esteroideo (hiperplasia adrenal lipoide)
Creatinina ↑	Defecto del transporte lisosomal de cistina Hiperoxaluria tipo I
Urea ↑	Deficiencia de malonil CoA descarboxilasa Defecto de transporte lisosomal de cistina Hiperoxaluria tipo I
Urea ↓	Hiperamonemia Aminoaciduria dibásica Intolerancia a la proteína lisinúrica
Ácido úrico ↑	MCAD (Deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de ácidos grasos de cadena media) Intolerancia hereditaria a la fructosa Glucogenosis I Y VII Deficiencia de hipoxantina fosforribosiltransferasa Deficiencia de fosforribosilpirofosfato sintetasa
Ácido úrico ↓	Deficiencia de cofactor de molibdeno Deficiencia de fosforilasa de nucleósidos de purina Deficiencia de xantina oxidasa/deshidrogenasa
ASAT/ALAT ↑	Tirosinemia tipo 1 Deficiencia de fumarasa Deficiencia de ornitina transcarbamilasa Aciduria arginosuccínica Deficiencia de arginasa Intolerancia a la proteína lisinúrica Defecto de la reutilización de carnitina Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa (1 y 2) Defectos de oxidación de ácidos grasos (deshidrogenasas de acil-CoA de ácidos grasos de cadena muy larga, larga, media, corta y proteína trifuncional) Galactosemia Intolerancia hereditaria a la fructosa Deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa Glucogenosis 1,3, 7,4, Enfermedad de Wilson (deficiencia de ceruloplasmina) Enfermedad de Wolman (deficiencia de lipasa ácida) Deficiencia de α-1 antitripsina
Deshidrogenasa láctica ↑	Intolerancia a la proteína lisinúrica Aminoaciduria dibásica Glucogenosis V
Triglicéridos ↓	Abetalipoproteinemia Hipobetalipoproteinemia
Triglicéridos ↑	Glucogenosis I Deficiencia de glicerolcinasa Deficiencia de lipoproteínlipasa Deficiencia de apolipoproteína C-II Disbetalipoproteinemia Deficiencia de lipasa hepática
Colesterol ↑	Abetalipoproteinemia

Cuadro 2. Utilidad de los exámenes básicos en el diagnóstico de los EIM.

Parámetro de laboratorio	Trastorno metabólico causal
Colesterol ↑	Hipobetalipoproteinemia Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Deficiencia de lipoproteínlipasa Deficiencia de apolipoproteína C-II Deficiencia de lipasa hepática Hipercolesterolemia familiar
Ferritina ↑	Aminoaciduria dibásica Intolerancia a la proteína lisinúrica
Neutropenia	Acidemia isovalérica Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica Deficiencia de carbamilfostato sintetasa Intolerancia a la proteína lisinúrica Aciduria orótica hereditaria Enfermedad de Wilson
Trombocitopenia	Acidemia isovalérica Acidemia metilmalónica Acidemia propiónica Intolerancia a la proteína lisinúrica
Anemia	Tirosinemia tipo I Acidemia metilmalónica Deficiencia de cobalamina C y D Intolerancia a la proteína lisinúrica Aciduria orótica hereditaria Enfermedad de Wilson Enfermedad de Wolman
Reticulocitos ↑ Linfocitos vacuolados en frotis periférico	Glucogenosis II Casi todas las enfermedades lisosomales

Fuente: Modificado de Blau *et al.*⁷

3. Los Bililabstix® en los análisis de orina

Se trata de unas tiras reactivas muy útiles puesto que permiten conocer rápidamente el estado metabólico general de la orina. Consisten en una tira plástica en la que hay adheridas diversas áreas reactivas para determinar glucosa, bilirrubinas, cetonas, pH, sangre y proteínas.

Glucosa: Esta prueba se basa en una reacción secuencial de enzimas: primero la glucosa oxidasa cataliza la formación de ácido glucónico y peróxido de hidrógeno a partir de la oxidación de la glucosa y luego la peroxidasa cataliza la reacción oxidando al yoduro de potasio, el cual produce colores que van del verde al café.

Es detectable una concentración de aproximadamente 100 mg/dL. El ensayo es específico para glu-

cosa y no se conoce que ninguna otra sustancia excretada en la orina que no sea glucosa de resultados positivos. La zona reactiva no reacciona con la lactosa, la galactosa, la fructosa ni con los metabolitos reductores de salicilatos.

Concentraciones de ácido ascórbico de 75 mg/dL o mayores pueden generar resultados falsos negativos. Los cuerpos cetónicos reducen la sensibilidad de la prueba y cantidades moderadamente altas de los mismos (40 mg/dL) pueden originar resultados negativos.

La glucosuria puede deberse a hiperglucemia (endocrina, no endocrina o iatrogénica), a disfunción tubular renal, o bien, ser idiopática.

Bilirrubina: Esta prueba se basa en el acoplamiento de la bilirrubina con la dicloroanilina en un medio ácido. El color es crema para resultados negativos y los tonos café son positivos. La presencia de

bilirrubinas en la orina es anormal y puede deberse a ictericia, obstrucción biliar, coledocolitiasis y cirrosis.

Cetonas: Se basa en la reacción del ácido acetoacético con el nitroprusiato de sodio. Las lecturas negativas producen un color café claro y las positivas varían desde rosa hasta púrpura. Pueden aparecer niveles detectables de cetonas en caso de ayuno, estrés, ejercicio intenso y embarazo y deberse a alteraciones del metabolismo lipídico o del de carbohidratos. Los cuerpos cetónicos pueden estar elevados en orina, incluso antes que en suero. Pueden determinarse también con las tiras reactivas conocidas como acetest® en orina, en sangre; en suero, en plasma, o en ambos.

Este parámetro bioquímico aparentemente tan sencillo es fundamental para la orientación diagnóstica de los EIM. La cetonuria puede ser fisiológica como respuesta al ayuno, pero puede deberse a otras causas tales como la ingesta de dieta rica en grasas, los estados de aumento del metabolismo basal (fiebre y embarazo), las endocrinas (diabetes mellitus, hipertiroidismo y glucosuria renal), o bien a defectos congénitos del metabolismo (Cuadro 3).

Cuadro 3. EIM que cursan con cetonuria/cetosis

Defecto	Observaciones
Glucogenosis I, III, VI y IX.	pH normal, hipoglucemia en ayuno, hepatomegalia, hiperlactacidemia posprandial.
Enfermedad de orina de jarabe de maple (arce), acidemias orgánicas.	Con acidosis metabólica, hipoglucemia y lactato normal.
Defectos de gluconeogénesis, defectos de cadena respiratoria mitocondrial.	Con acidosis metabólica, hipoglucemia, hiperlactacidemia.
Defectos de cetólisis.	Con acidosis metabólica, normoglucemia, lactato normal.
Acidemias orgánicas.	Con acidosis metabólica, hiperglucemia e hiperamonemia.

pH: Esta prueba se basa en un principio de doble indicador que produce una amplia gama de colores, cubriendo por completo los límites del pH urinario. Los colores desarrollados van del naranja al amarillo y del verde al azul. El área de prueba del pH mide valores de 5.0 a 8.5 en forma visual. La utilidad del pH urinario se señala en el Cuadro 4.

Sangre: El color verde homogéneo indica la pre-

sencia de hemoglobina o mioglobina libre, ya que la prueba es igualmente sensible a estas dos sustancias. El desarrollo de puntos verdes indica la presencia de eritrocitos intactos.

Proteínas: Se utiliza azul de tetrabromofenol como reactivo de base. A un pH constante, el desarrollo de cualquier color verde es debido a la presencia de proteínas. Cuando el color es amarillo, la prueba es negativa y cuando es verde-azul, es positiva. Se pueden obtener resultados falsos positivos en orinas alcalinas o altamente amortiguadas, así como por residuos de compuestos cuaternarios de amonio (antisépticos y detergentes) o limpiadores de la piel que contengan clorohexidina.

4. Prueba de cloruro férrico

Este reactivo detecta oxoácidos y es el mismo que utilizó Folling¹² para diagnosticar por primera vez la fenilcetonuria, prototipo de los EIM. Los iones férricos forman un complejo verde con los ácidos fenilpirúvico y fenilacético. El cloruro férrico reacciona con muchos otros compuestos (Cuadro 5). Se requiere experiencia y cuidado para interpretar esta prueba.

5. Prueba de dinitrofenilhidracina (DNPH)

Los alfa-cetoácidos derivados y las cetonas de los aminoácidos de cadena ramificada forman hidrazonas insolubles en la orina por una reacción de los grupos carbonilo con la 2-4 dinitrofenilhidrazina. Esta reacción es positiva en padecimientos como la enfermedad de orina de jarabe de maple (cuando los niveles de leucina están por arriba de 10mg/dL) y en la fenilcetonuria (cuando la fenilalanina es mayor de 16.6 mg/dL). Esta prueba tiene un mayor valor diagnóstico si se interpreta junto con un acetest (Cuadro 6).

6. Nitrosoaftol

La tirosina, la tiamina y otros derivados del fenol en la orina forman complejos con el nitrosoaftol en presencia de ácido nítrico. Esta prueba es positiva en tirosinemia, fenilcetonuria o disfunción hepática severa.

Cuadro 4. Utilidad del pH urinario en algunos padecimientos

<i>pH urinario</i>	<i>Causa</i>
5.5 o menor (orina ácida)	1.- Acidosis metabólica de diversas causas (diabetes mellitus, trastornos metabólicos). 2.- Acidosis tubular renal tipo 4 (hiperpotasemia): seudohipoaldosteronismo (inmadurez renal, uropatía obstructiva, fármacos ahorradores de potasio), deficiencia primaria de aldosterona, hipoaldosteronismo hiporreninémico con nefritis intersticial, otras alteraciones (lupus eritematoso sistémico, amiloidosis, ciclosporina). 3.- Dieta rica en carne. 4.- Exceso de ingesta de productos ácidos (vitamina "C", cloruro de amonio).
6.0 o mayor (orina alcalina)	1.- Alcalosis metabólica o respiratoria. 2.- Acidosis tubular renal tipo 2 (proximal): primaria (familiar o esporádica), acompañada de síndrome de Fanconi (primaria, cistinosis, tirosinemia, síndrome de Lowe, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad de Wilson, síndrome de Sjögren, intoxicación por metales pesados, enfermedad quística medular, rechazo de trasplante renal, glomeruloesclerosis segmentaria focal), acompañada de inhibición o deficiencia de la anhidrasa carbónica (azetazolamida, esporádica, osteopetrosis). 3.- Acidosis tubular renal tipo I (distal clásica): primaria (autosómica dominante o esporádica), acompañada de otros trastornos renales (uropatía obstructiva, rechazo de trasplante renal, hipercalciuria, otras causas de nefrocalcinosis), acompañadas de enfermedades adquiridas o hereditarias de otras clases (osteoporosis, anemia de células falciformes, elipocitosis, síndrome de Marfán, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, tiroiditis), acompañada de la administración de fármacos o toxinas (anfotericina B, litio, tolueno). 4.- Dieta vegetariana. 5.- Ingesta excesiva de bicarbonato. 6.- Infección de vías urinarias.

Fuente: Modificado de Brewer¹⁰ y Balcells.¹¹

Cuadro 5. Cloruro férrico en la orina

<i>Color</i>	<i>Compuesto</i>	<i>Trastorno/causa</i>
Azul verde	Ácido fenilpirúvico Ácido imidazolpirúvico Catecolaminas Ácido xanturénico	Fenilcetonuria clásica Histidinemia Feocromocitoma Aciduria xanturénica (deficiencia de B6)
Azul-verdoso fugaz	Ácido homogentísico	Alcaptonuria
Gris verdoso	Oxoácidos de cadena ramificada Fenotiácinas	Enfermedad de orina de jarabe de arce Ingestión de fenotiácinas
Verde	Ácido p-hidroxifenilpirúvico	Tirosinemia 1 y 2
Verde oscuro	Bilirrubinas	Hiperbilirrubinuria conjugada
Rojo cereza	Ácido acetoacético	Cetoacidosis diabética, deficiencia de 3-oxotiolasa
Púrpura rojizo-café	Ácido 2-oxobutírico	Malabsorción de metionina
Púrpura	Cetonas Salicilatos	Deficiencia de 3-oxotiolasa Ingestión de salicilatos
Gris	Isoniacida	Ingestión de isoniacida

Fuente: Modificado de Shih.⁹

Cuadro 6. Interpretación de la prueba de DNPH y de acetest en orina

<i>DNPH</i>	<i>Acetest</i>	<i>Metabolito que detecta</i>	<i>Enfermedad/origen</i>
+	-	Ácido fenilpirúvico	Fenilcetonuria
+	-	Ácido 4-hidroxi fenilpirúvico	Enfermedad hepática, tirosinemia 1 y 2
+	-	Ácido 2-oxobutírico	Malabsorción de metionina
+	-	Ácidos: 2-oxoisovalérico, 2-oxoisocapróico, 2-oxo-3-metil-valérico	Enfermedad de orina de jarabe de maple (arce)
+	-	Ácido imidazol pirúvico	Histidinemia
+	+	Cetonas	Deficiencia de 3-oxotilasa
-	+	2-metilacetoacetato	Acidemia propiónica
		Butanona	Acidemia metilmalónica
+	+	Piruvato	Acidosis láctica

Fuente: Modificada de Blau.⁷

Cuadro 7. Interpretación de la Prueba de Benedict

1. Glucosuria

- Hiperglucemia
- Endocrina (diabetes mellitus, disfunción pituitaria, adrenal o tiroidea)
- No endocrina (disfunción hepática o del sistema nervioso central)
- Iatrogénica (administración de hormonas, por ejemplo: ACTH, corticoesteroides, hormonas tiroideas, adrenalina o de drogas tales como la morfina, anestésicos y algunos tranquilizantes)
- Disfunción tubular renal
- Enfermedad tubular renal tóxica (plomo, mercurio, tetraciclinas caducas)
- Asociada a defectos del transporte de aminoácidos
- Enfermedad renal inflamatoria (glomerulonefritis aguda, nefrosis)
- Idiopática

2. Melituria

- Hereditaria (galactosa, fructosa, pentosa, lactosa)
- Neonatal (lactosuria fisiológica, sepsis, gastroenteritis, hepatitis)
- Lactosuria de la lactancia

3. Otras sustancias reductoras (diferentes a los azúcares)

- Ácido ascórbico
- Ácido glucurónico
- Ácido homogentísico
- Salicilatos

7. Cianuro de Nitroprusiato

El reactivo de Brand (cianuro nitroprusiato) reacciona con los grupos sulfhidrilo, modificados por la adición previa de nitrato de plata amoniacal. Esta prueba es útil en el diagnóstico de la homocistinuria y cistinuria. Cuando es positiva deben realizarse otros estudios complementarios como la cromatografía de aminoácidos en capa fina, teñida con un revelador específico para aminoácidos azufrados. Debido a que estos aminoácidos sólo son visibles cuando se encuen-

tran en grandes cantidades, es necesario hacer su cuantificación en plasma por HPLC.

8. Prueba de Benedict

La presencia de glucosa y otros azúcares reductores (lactosa, fructosa, galactosa, xilosa, maltosa, manosa y ribosa) en la orina reduce el reactivo alcalino de sulfato de cobre (reactivo de Benedict) a un precipitado oxidado de cobre que puede ser verde, amarillo o naranja, según la cantidad de

glucosa u otras sustancias reductoras presentes. El grado de positividad se asocia con la cantidad de creatinina cuprosa; una orina muy diluida puede dar falsos negativos. La utilidad clínica de esta prueba se explica en el Cuadro 7.

9. Bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)

Este procedimiento se utiliza para descubrir cantidades anormales de mucopolisacáridos por medio de una reacción química por precipitación, detectando los siguientes compuestos: ácido hialurónico, condroitin sulfato A, B, y C, heparán sulfato y queratán sulfato.

10. Azul de toluidina

Esta tinción es complementaria al CTAB y se utiliza para detectar cantidades anormales de mucopolisacáridos a través de una reacción colorida, que se lleva a cabo en papel filtro. Cuando el CTAB, el azul de toluidina o ambos son positivos, se procede a cuantificar los mucopolisacáridos en la orina de 24 horas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1998; 55:313-15.
2. Vela M, Jiménez-Sánchez G, Cicerón I, Velázquez A. Guía para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. Programa de Actualización Continua (PAC) Parte D, Libro 4. Academia Mexicana de Pediatría. Intersistemas AC: México, DF, 1998.
3. Green A. Guide to diagnosis of inborn errors of metabolism in district general hospitals. *J Clinical Pathol* 1989;42:84-91.
4. Velázquez A. Algunos enfoques en el estudio de los errores congénitos del metabolismo. En: Mora J, Estrada S, Martuscelli J, (eds.). *Los perfiles de la bioquímica en México*. Dirección General de Publicaciones de la UNAM, México, DF, 1974;101-30.
5. Hill D, Burnworth L, Skea W, Pfeifer R. Quantitative HPLC analysis of plasma amino acids as ortho-phthaldialdehyde/ethanethiol derivatives. *J Liquid Chromatog* 1982; 5:2369-93.
6. Sweetman L. Organic acid analysis. En: Hommes FA. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics*. Wiley-Liss: New York, 1991;143-76.
7. Blau N, Blaskovics ME, DurAn 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*. Chapman & Hall: Oxford: 1996;3-11.
8. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. *A handbook synopsis of laboratory medicine*. 3rd. ed. Little, Brown and Company: Boston, 1982;3-18,130-36.
9. Shih VE. *Laboratory techniques for the detection of hereditary metabolic disorders*. CRC Press: Cleveland, 1973;1-9.
10. Brewer ED. Trastornos del equilibrio acidobásico. *Clínicas pediátricas de Norteamérica*. Ed. Interamericana: México, 1990; Vol. 2: 453-75.
11. Balcells A. *La clínica y el laboratorio*. 14ª ed., Editorial Marín: Barcelona, 1986; 3-50.
12. Folling A. The original detection of phenylketonuria. En: H. Bickel, FP Hudson, & LI Woolf (Eds.), *Phenylketonuria and some other inborn errors of amino-acid metabolism*. Georg Thieme: Stuttgart, 1971.