

Recomendaciones para la orientación diagnóstica de los errores innatos del metabolismo de los aminoácidos

Recommendations for the diagnostic orientation of inborn errors of metabolism of amino acids

Jiovanna Contreras Roura^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5299-798X>

Laritzza Martínez Rey¹ <https://orcid.org/0000-0003-4461-498X>

Lilia C. Marín Padrón¹ <http://orcid.org/0000-0001-9819-4648>

Ivette Camayd Viera¹ <https://orcid.org/0000-0002-6847-3686>

Alina Concepción Álvarez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6161-5998>

Tatiana Acosta Sánchez¹ <http://orcid.org/0000-0002-8442-8391>

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jcontreras@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las aminoacidopatías son errores innatos del catabolismo, biosíntesis, o transporte de los aminoácidos. Los síntomas pueden ser agudos en estado de catabolismo, donde se origina un aumento de los niveles de aminoácidos. Las manifestaciones clínicas van a depender de la cantidad y toxicidad de los metabolitos acumulados o de la importancia del producto deficiente. Estas enfermedades pueden detectarse mediante el análisis del perfil de aminoácidos en diferentes fluidos biológicos y del perfil de ácidos orgánicos en orina. Su diagnóstico, manejo y tratamiento es complejo, por lo que requiere de un conocimiento amplio y experiencia por parte del personal médico.

Objetivo: Proponer una guía con recomendaciones para el adecuado diagnóstico clínico y bioquímico de las aminoacidopatías.

Métodos: Se consultaron varias fuentes especializadas y plataformas de revistas médicas internacionales, de sociedades científicas internacionales, sitios web nacionales e internacionales y bases de datos (PubMed, MedlinePlus, Medline,) de los últimos 10 años. Se emplearon 10 descriptores relacionados con el objetivo del trabajo; y se tuvieron en cuenta los criterios de los expertos con más experiencia en el diagnóstico, tratamiento y manejo de los errores innatos del metabolismo en Cuba.

Resultados: Se elaboró un documento donde se recogen recomendaciones prácticas dirigidas al personal médico, que garantice el diagnóstico clínico-bioquímico de las aminoacidopatías.

Conclusiones: Conocer y aplicar estas recomendaciones garantizará el diagnóstico rápido y certero de estas enfermedades complejas.

Palabras clave: aminoacidopatías; aminoácidos; errores innatos del metabolismo de los aminoácidos; biomarcadores; suero; plasma; líquido cefalorraquídeo; orina; cromatografía; análisis biológico.

ABSTRACT

Introduction: Aminoacidopathies are inborn errors of catabolism, biosynthesis, or transport of amino acids. Symptoms can be acute in a state of catabolism, originated by an increment in amino acid levels. The clinical manifestations depend on the quantity and toxicity of the accumulated metabolites or the specifics of the deficient product. These diseases can be detected by analyzing the amino acid profile in different biological fluids and the profile of organic acids in urine. Its diagnosis, management and treatment is complex, so it requires extensive knowledge and experience by medical personnel.

Objective: to propose a guide with recommendations for the adequate clinical and biochemical diagnosis of aminoacidopathies.

Methods: Several specialized sources and platforms of international medical journals, international scientific societies, national and international websites and databases over the last 10 years were consulted. We used 10 descriptors related to the objective of this work; and the criteria of the more experienced experts in the diagnosis, treatment and management of inborn errors of the metabolism in Cuba were taken into account. **Results:** A document was elaborated which includes practical recommendations directed to the medical personnel that guarantee the clinical-biochemical diagnosis of the aminoacidopathies.

Conclusions: Knowing and applying these recommendations will guarantee a quick and accurate diagnosis of these complex diseases.

Keywords: Aminoacidopathies; amino acids; inborn errors of the metabolism of amino acids; biomarkers; serum; plasma; cerebrospinal fluid; urine; chromatography and biological analysis.

Recibido: 01/07/2019

Aceptado: 05/01/2021

Introducción

Las aminoacidopatías son errores innatos del catabolismo, biosíntesis, o transporte de los aminoácidos. Un déficit enzimático origina generalmente la acumulación de sustancias tóxicas que originan daños a diferentes órganos, principalmente el sistema nervioso central (SNC), el hígado, y los riñones. Los síntomas pueden ser agudos en estado de catabolismo, donde la ruptura de las proteínas endógenas origina una liberación de niveles elevados de aminoácidos. Las manifestaciones clínicas van a depender de la cantidad y toxicidad de los metabolitos acumulados o de la importancia del producto deficiente. Estas enfermedades pueden ser detectadas mediante el análisis del perfil de aminoácidos o aminograma, en

diferentes fluidos biológicos (suero, plasma, orina, y líquido cefalorraquídeo), y mediante la realización del perfil de ácidos orgánicos (orina).^(1,2,3,4,5,6,7)

El personal médico especializado (genetista clínico, neonatólogo, intensivista, pediatra, neurólogo y otros), encargado del diagnóstico de estas enfermedades metabólicas, debe poseer el conocimiento de las mismas, desde el punto de vista clínico y bioquímico para su detección y diagnóstico, así como para el manejo y tratamiento.^(1,2,3,4,5,8,9)

A partir de revisiones de la literatura científica y de la experiencia adquirida por el personal del laboratorio de Genética Bioquímica del Centro Nacional de Genética Médica, durante el análisis de muestras de pacientes con sospecha clínica de un error innato del metabolismo (EIM), se realiza esta revisión con el objetivo de proponer recomendaciones generales que permitan el adecuado diagnóstico clínico y bioquímico de las aminoacidopatías.

Métodos

Para la realización de la revisión bibliográfica fueron consultadas varias fuentes especializadas y plataformas de revistas médicas internacionales, sociedades científicas internacionales, sitios web nacionales e internacionales y bases de datos bibliográficas (PubMed y Scielo) de los últimos 10 años. Se emplearon los siguientes descriptores: aminoácidos, errores innatos del metabolismo de los aminoácidos, biomarcadores, suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, orina, cromatografía y análisis biológico.

Se recuperaron artículos de revistas altamente especializadas, fundamentalmente: “Journal of Inherited Metabolic Diseases”, revista oficial de la Sociedad para el Estudio de los Errores Innatos del Metabolismo (SSIEM, por sus siglas en inglés) y

Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening, revista oficial de la Sociedad Latinoamericana de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal (SLEIMPN). Además, se tuvieron en cuenta los criterios de los expertos con más experiencia en el diagnóstico, tratamiento y manejo de los EIM en Cuba.

Análisis y síntesis de la información

A partir de los resultados obtenidos en el laboratorio de genética bioquímica, durante la ejecución de un proyecto de investigación, se analizaron muestras biológicas de pacientes con sospecha y/o manifestaciones clínicas sugerentes de errores innatos del metabolismo (EIM). Se tuvo en cuenta la experiencia adquirida del equipo de investigación, además de la revisión y consulta de bibliografía científica especializada en estas patologías. Los autores recomiendan o sugieren algunos aspectos prácticos a tener en cuenta, durante las diferentes etapas de la investigación clínica, para poder realizar el diagnóstico clínico-bioquímico de los EIM en el sistema nacional de salud cubano.

Presentación clínica de los errores innatos del metabolismo

Los EIM son enfermedades genéticas de gran variabilidad clínica y complejidad diagnóstica. Se distinguen clásicamente cuatro formas de presentación clínica:^(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10)

1. Síntomas agudos en el período neonatal: Habitualmente síntomas inespecíficos iniciales como rechazo de la alimentación, vómitos, apneas (centrales) o episodios que aparentemente ponen en peligro la vida como el síndrome de ALTE (*Apparent life-threatening event*) por su siglas en inglés, episodio aparente de amenaza para la vida, compromiso de conciencia (desde letargo, somnolencia, hasta evolucionar al coma profundo), convulsiones, compromiso hemodinámico y muerte.⁽⁸⁾ Se pueden presentar también con edema cerebral y hemorragia intracraneal.

2. Síntomas agudos y recurrentes de inicio más tardío: Pueden presentarse después del período de recién nacido, asociados a cambios nutricionales o la presencia de infecciones, o bien, aparecer en adolescentes o adultos jóvenes en relación a detonantes, como ingesta excesiva de proteínas, menarquia, cambios hormonales, cirugías o cualquier otro evento que produzca un estrés metabólico importante. Cada episodio puede derivar en mejoría espontánea o en muerte inexplicada. Durante el período, entre las crisis, el paciente parece normal clínica y bioquímicamente.
En todos los niños que se presente compromiso de conciencia se debe descartar un EIM; así como ante los diagnósticos de encefalitis, cefalea o intoxicación, especialmente cuando el paciente presenta cetoacidosis, hiperamonemia o acidosis láctica. Estos síntomas se pueden acompañar de un amplio espectro de alteraciones: hepáticas, digestivas, neurológicas o psiquiátricas. (1,2,3,4,5,6,7,8)
3. Síntomas crónicos y progresivos: Muchas veces inadvertidos por años, podemos encontrar síntomas gastrointestinales (anorexia, vómitos y retardo del crecimiento) y neurológicos (retardo del desarrollo psicomotor, convulsiones, trastornos motores y cognitivos), como los de presentación más habitual.
4. Síntomas específicos y permanentes característicos de los EIM: Hallazgos clínicos como la miocardiopatía dilatada o hipertrófica, hepatoesplenomegalia, alteraciones del cristalino o dismorfias pueden orientar a un EIM específicos.

Hallazgos generales de laboratorio clínico en pacientes con EIM

Los resultados del laboratorio clínico, en integración con los datos clínicos del paciente, pueden orientar hacia el diagnóstico de un EIM. Entre las alteraciones más frecuentes están:

1. Anemia, neutropenia, trombocitopenia
2. Acidosis metabólica o alcalosis respiratoria, compensada o no
3. Brecha iónica elevada
4. Hipoglicemia o hiperglicemia
5. Urea baja, aun en ausencia de ayuno proteico
6. Aumento de enzimas hepáticas
7. Aumento de amonio plasmático
8. Aumento de ácido láctico
9. Aumento de creatinfosfoquinasa total
10. Colesterol elevado o bajo
11. Ácido úrico elevado o bajo
12. Cetonuria en la orina de la primera micción. En el recién nacido, este hallazgo siempre es patológico.

Orientaciones generales para la indicación de un aminograma y otras pruebas de laboratorio

- El médico es el responsable de confeccionar la indicación médica completa, que se solicite el estudio del perfil de aminoácidos en el fluido biológico correspondiente e incluya la información clínica del paciente.
- Para realizar la correcta interpretación de un aminograma (normal o patológico) debe existir interacción entre el personal del laboratorio o analista donde se realiza el estudio con el clínico de asistencia. Además, se

debe realizar una integración de los síntomas clínicos con los resultados de las pruebas bioquímicas de rutina (laboratorio clínico y hematología básica) o especiales (laboratorio clínico y hematología especial) para arribar al diagnóstico presuntivo o final de un EIM. ^(11,12,13,14,15,16)

- Todas las muestras biológicas deben estar acompañadas por el modelo de indicación del estudio correctamente llenado, y la información clínica detallada del paciente (Anexo 1). Debe incluir además la información de los exámenes complementarios realizados, especificando los resultados normales y alterados.
- El personal médico debe controlar la correcta obtención, condiciones de transporte y conservación de las muestras. Una afectación en estas etapas puede originar alteraciones en el perfil de aminoácidos y en los resultados de otros estudios; dando por consiguiente la obtención de resultados falsos positivos y/o falsos negativos, producto de una interpretación equivocada. ^(14,15,17,18) Además, se debe especificar bajo qué condiciones fisiológicas fueron obtenidas las diferentes muestras biológicas.

Selección y envío de las muestras de sangre al laboratorio

La muestra de sangre debe recogerse en condiciones de ayunas. En los lactantes, donde la alimentación es a intervalos cortos, se debe obtener la muestra momentos antes de la siguiente toma o alimentación. El fluido de elección a analizar es el plasma (EDTA, como anticoagulante), o suero porque pequeñas elevaciones o deficiencias de los aminoácidos solo pueden detectarse en sangre. ^(11,12,13,14,15) Sin embargo, algunas enfermedades se pueden detectar en orina, por ejemplo la cistinuria y homocistinuria, a través de las pruebas del nitroprusiato de sodio y de plata, respectivamente, que son pruebas colorimétricas cualitativas. ^(12,13,16,17)

Líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se emplea para análisis de neurotransmisores o aminas biogénicas; y en otros tipos de enfermedades se usa como medio de confirmación o para conocer el grado de afectación cerebral.^(1,11,14,15,17,18,19,20) El LCR se puede usar además, en aquellas enfermedades metabólicas que producen daño al SNC. Por ejemplo, en la hiperglicinemia no cetósica (NKH, por su siglas en inglés *Non ketotic hyperglycinemia*) se debe cuantificar glicina simultáneamente en LCR y suero/plasma.⁽¹⁸⁾ En la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD, por su siglas en inglés *Maple Syrup Urine Disease*) se debe cuantificar la leucina en ambos fluidos,⁽¹⁹⁾ mientras que en déficit de serina se debe cuantificar simultáneamente la serina y la glicina en ambos fluidos.^(1,11,14,15,17,18,19,20)

El aminograma o perfil de aminoácidos en LCR puede emplearse como apoyo en el diagnóstico de otras enfermedades (déficit de piridoxal fosfato, enfermedad de la sustancia blanca evanescente, etc.).^(11,15) Es importante enfatizar que cuando se envíe este fluido al laboratorio para su análisis, se debe especificar el lugar de su obtención (lumbar, cisternal o ventricular). Deben estar reflejado en la indicación de estudio los estudios realizados previamente en los laboratorios clínicos de los hospitales con los resultados (examen físico: color y viscosidad; examen químico: proteínas, glucosa, pH, lactato y examen citoquímico).^(1,11,15,17,18,19,20,21,22,23,24)

Los resultados de estos exámenes son necesarios e indispensables para la correcta interpretación del aminograma en este fluido, ya que la inspección visual por parte del analista (por ejemplo aspecto agua de roca) no es suficiente para discriminar si el mismo está normal o patológico, o si la recolección del mismo no fue traumática (presencia de proteínas). Esta información permitiría discriminar si la obtención de un aminograma patológico se debe a un EIM o si es secundario a otra enfermedad del SNC, contaminación o infección.^(1,8,11)

Orina

La orina de elección o recomendada, para el diagnóstico de EIM (aminoacidopatías y acidurias orgánicas) es la de la primera micción de la mañana, en ayunas. Esta orina, por ser la más concentrada, permite discriminar mejor la presencia de estos EIM, ya sea por un déficit o por una excreción aumentada de uno o varios metabolitos/biomarcadores específicos o patognomónicos de estas patologías.^(16,17,25)

Si se realiza la cuantificación de creatinina en este fluido previamente, debe estar reflejado en la indicación de estudio el valor obtenido.^(16,17,21,22,23,24)

Los estudios cuantitativos que se realicen en este fluido deben ser normalizados en función de la concentración de creatinina. Además, en los estudios cualitativos, disponer de este valor es necesario para realizar el pre-tratamiento de las muestras (por ejemplo, en la determinación del perfil de ácidos orgánicos por cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas).^(12,16,17,24)

Orientaciones generales para la solicitud de estudios bioquímicos especiales

Llenado del modelo de indicación de estudio

a. Datos del paciente:

- Deberán incluirse las manifestaciones o síntomas clínicos del sistema nervioso central: hipotonía, convulsiones, coma, letargia, trastornos del movimiento, comportamiento o del habla. Otros síntomas como son los vómitos o intolerancia a los alimentos, hepatomegalia con, o sin esplenomegalia, síntomas visuales, problemas dermatológicos, olor característico, dismorfias y sepsis. ([Anexo 1](#))

- Además, deberán incluirse los estudios bioquímicos realizados (de rutina o especiales) como gasometría, electrolitos, glucosa, amonio, y otros estudios cuyas alteraciones orientan al diagnóstico de EIM. ([Anexo 2](#))
- Deberá especificarse el tipo de nutrición que recibe el paciente (la alimentación parenteral o con aminoácidos pueden originar un perfil alterado al igual que la sobrecarga proteica).^(1,11,14,15,16,21,24) Asimismo, deben especificarse los medicamentos en uso, ya que los mismos pueden originar un perfil anormal sugestivo de un error innato del metabolismo que puede ser adquirido o secundario.^(1,6,7,11,14,15,20,21)
- La edad del paciente constituye un factor de variabilidad importante, principalmente durante la primera etapa de la vida, así como la prematuridad, por lo tanto debe especificarse.^(9,10,11,14,18,19,20,21,24) El sexo, también puede constituir una fuente de variación durante la adolescencia y la adultez.
- Existen diferentes factores que pueden originar alteraciones en el perfil de aminoácidos, debido a causas no metabólicas:
 - Efectos debido a la edad, condiciones fisiológicas y toxinas.^(8,9,10,11,14,15,17,21,24)
 - Efectos debido al estado nutricional (dieta, deficiencia de folato, obesidad, ayuno de 1 o 2 días, y deficiencia de vitamina B12).^(1,11,14,15,16,21,24)

b. Muestras biológicas:

En el estudio se debe especificar el tipo de muestra enviada y las condiciones en las que se obtuvo (Tabla 1):.

- Ayuno: Especificar de cuántas horas.
- Momento del ingreso: Es de suma importancia obtener este tipo de muestra antes de imponer tratamiento, ya que el mismo puede modificar o falsear los resultados del aminograma y/o perfil de ácidos orgánicos en orina. Es igualmente importante el laboratorio clínico del hospital donde se realiza el

ingreso del paciente, el cual debe conservar y no desechar las primeras muestras biológicas obtenidas, para su posterior envío al laboratorio de Genética Bioquímica del Centro Nacional de Genética Médica (acompañada de los resultados obtenidos de los primeros estudios realizados por el laboratorio clínico).

- En descompensación o crisis: las muestras durante obtenidas durante las crisis en aquellas enfermedades metabólicas de aparición intermitente son indispensables para el diagnóstico.^(2,6,7,15,20)

Tabla 1 - Fluidos biológicos y estudios bioquímicos

Fluido	Condiciones	Método análisis	Analitos/Defecto probable
Orina	Primera micción en la mañana	-TLC (semicuantitativo) -GC-MS (cualitativo)	-Perfil aminoácidos (aminoacidopatías primaria o secundaria) -Perfil cualitativo de ácidos orgánicos (acidurias orgánicas, defectos de la β -oxidación de los ácidos orgánicos, defectos ciclo urea)
	De 12 horas	-TLC (semicuantitativo) -GC-MS (cualitativo)	
	Postprandial	-TLC (semicuantitativo)	-
Suero	Ayuno	-TLC (semicuantitativo) -HPLC-UV (cuantitativo)	Perfil aminoácidos (aminoacidopatías primaria o secundaria)
Plasma	Ayuno	HPLC-FL (cuantitativo)	Homocisteína (homocistinuria, aciduria metilmalónica aislada o combinada)
Líquido cefalorraquídeo	Lumbar Cisternal Ventricular	-TLC (semicuantitativo) -HPLC-UV (cuantitativo)	Perfil aminoácidos (Aminoacidopatías primaria o secundaria enfermedad SNC)

TLC: cromatografía en placa delcada, GC-MS: Cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas, HPLC-UV: cromatografía líquida de alta resolución acoplada a detección ultravioleta, HPLC-F: cromatografía líquida de alta resolución acoplada a detección por fluorescencia.

Las muestras biológicas deben transportarse al laboratorio en un contenedor limpio y adecuado para evitar que se derrame, contamine o se evaporen biomarcadores que sean volátiles (por ejemplo, la succinilacetona en la Tirosinemia tipo I); y refrigeradas (2 a 8 °C) para evitar la degradación de los biomarcadores y componentes endógenos de las muestras.

Todas las muestras biológicas (suero/plasma/LCR/orina) deben estar correctamente rotuladas e identificadas y se congelarán hasta el momento de su análisis en un rango de temperatura óptimo (-18 °C a 0 °C).

Muestras biológicas no útiles son las muestras (suero/plasma) hemolizadas y los LCR (inspección visual no se corresponde a agua de roca/incoloro) y serán rechazadas, porque su análisis puede arrojar resultados falsos positivos. También serán rechazadas las muestras derramadas/contaminadas o con volumen insuficiente para su análisis en el laboratorio.

Aspectos a tener en cuenta para la interpretación del aminograma

- Efectos debido al EIM en cuestión
- Efectos producto del consumo de medicamentos (secundario) (Tabla 2)

Tabla 2 - Medicamentos que alteran el perfil de aminoácidos o aminograma

Medicamento	Fluido	Aminoácido o analito afectado
Acetaminofén	orina	Puede interferir fenilalanina
Ampicilina/Amoxicilina	orina	Interfiere con la metionina, fenilalanina y arginosuccinato
Infusión arginina	orina	Aumento de arginina, lisina, ornitina y cisteína
Captadores de ácidos biliares (colestipol, niacina)	suero	Aumento de homocisteína
Ciclosporina A	suero	Aumento de homocisteína total
2-desosicoformicina	suero	Disminución de homocisteína
Tamoxifeno	suero	Disminución de homocisteína
Lisina aspirina	orina	Aumento de lisina
Tratamiento c/metotrexato	suero	Aumento de homocisteína Altera la relación fenilalanina /tirosina
D-fenilalanina	orina	Aumento de fenilalanina
Tetraciclina	orina	Aumento de todos aminoácidos
Valproato sodio*	orina y suero	Aumento de glicina. Aumento de amonio
Vigabatrina/vinil-GABA	orina	Aumento de β -alanina, β -aminoisobutirato, ácido γ -aminobutírico
Vigabatrina vinil	suero y orina	Aumento ácido 2-aminoadípico
Vigabatrina vinil	LCR	Aumento ácido γ -aminobutírico, β -alanina

*Dosis elevadas producen toxicidad hepática y encefalopatía.

La interpretación resulta compleja porque se debe integrar la clínica con otros análisis bioquímicos que apoyarán al diagnóstico, así como la comparación con los valores de referencia de los aminoácidos según el método de análisis y población estudiada.^(1,11,12,13) De esta forma se podrá discriminar entre un aminograma o perfil de aminoácidos normal de uno patológico.^(1,11,12,13,14,15,16,19,21) Además, es importante la interacción del laboratorio con el clínico que esté a cargo del paciente, con el objetivo de reunir la mayor cantidad de información (que no se

disponía en el momento de la indicación del estudio) y la relación con la evolución que va presentando el paciente, lo cual facilitaría un mejor diagnóstico.

Es importante señalar que los aminoácidos son marcadores de enfermedades metabólicas, del funcionamiento de órganos y del estado nutricional, (7,8,11,12,13,14,15,16,18,19) lo que complejiza el diagnóstico de aminoacidopatías a partir de la interpretación del aminograma. De hecho, este estudio se emplea en la evaluación nutricional de los pacientes, en el seguimiento bioquímico y en la evaluación de la efectividad o no del tratamiento.

Los antiepilépticos de segunda y tercera generación, muy empleados en el tratamiento de la epilepsia refractaria, son hepatotóxicos, por lo tanto, pueden constituir una fuente de variación en las pruebas de laboratorio (cualitativas y cuantitativas). (1,6,7,11,14,15,16,18,20,24)

Los antibióticos también pueden constituir fuentes de variación y error en las pruebas de laboratorio, debido al metabolismo hepático y a su estructura química. (1,6,7,11,14,15,18,19,20)

Consideraciones finales

La interpretación adecuada de los estudios de laboratorio, en el caso de los EIM, requiere de la integración de la información clínica del paciente, resultados en pruebas de laboratorio y otros estudios biomédicos realizados, edad, estado nutricional y medicamentos que se administran. Un posible diagnóstico y el manejo clínico del paciente depende del análisis multidisciplinario, donde participan el personal clínico con el personal del laboratorio de Genética Bioquímica, así como los expertos con mayor experiencia en los EIM. La comunicación con el paciente y la familia debe manejarse con mucho cuidado, dado el impacto que supone el diagnóstico de estas enfermedades. En este sentido, es recomendable no informar

un diagnóstico a hasta que no se hayan agotado todas las posibilidades diagnósticas o confirmado la enfermedad que se sospecha.

Referencias bibliográficas

1. Aldámiz L, Prieto J. Desde el laboratorio a la clínica: Análisis e interpretación del perfil de aminoácidos en errores innatos del metabolismo. *An Pediatr Contin.* 2010;8(1):26-32.
2. Cabello J, Giugliani R. Errores innatos del metabolismo. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2015;26(4):483-6.
3. Bay L, Antón I, Amartino H, Bidondo M, Blanco M, Camiser Y, *et al.* Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo. *Arch Argent Pediatr.* 2007;105(3):262-70.
4. Harrison T. Trastornos del metabolismo: Trastornos hereditarios del metabolismo de los aminoácidos. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Principios de medicina interna.* Brazil: McGraw-Hill; 2002. p. 2450-1.
5. Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M, Ayesha H. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochem Genet.* 2018;56(1-2):7-21.
6. Raimann B. Diagnóstico de errores innatos del metabolismo. *Rev Chil Pediatr.* 2008;79(1):92-5.
7. Bravo P, Castro G. Actualización en el manejo agudo de errores congénitos del metabolismo. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85(4):421-7.
8. Hevia D, Perea L, Povea E, Broc R, Ortega L, Perea C. Caracterización actualizada del síndrome de ALTE. *Rev Cub Pediatr.* 2013;85(4):517-22.
9. Lepage N, McDonald N, Dallaire L, Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin Chem.* 1997;43(12):2397-402.

10. Chih C, Shuan L, Shyue L, Tuan W. Plasma free amino acids in Taiwan Chinese: the effect of age. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(4):378-82.
11. Malaver LF, Alméciga CJ, Morales I, Echeverri O, Guevara J, Zuluaga E, *et al.* Cuantificación de aminoácidos en plasma empleando Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2009;43(4):647-61.
12. Concepción A, Camayd I, Nuevas L. Validation of an HPLC method for total homocysteine quantification in plasma. *Rev Lab Clín.* 2016;9(2):40-7.
13. Concepción A, Camayd I, León N, García A, Tamayo V, Quintana D. Introducción de la homocisteína como marcador en el diagnóstico diferencial de la aciduria metilmalónica en Cuba. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2016;10(1):14-9.
14. Scriver CR, Gregory DM, Sovetts D, Tissenbaum G. Normal plasma free amino acid values in adults: the influence of some common physiological variables. *Metabolism.* 1985;34(9):868-73.
15. Jiménez E, Ormazábal A, Serrano M, Ortez C, Artuch R, García A, *et al.* Aminoácidos en líquido cefalorraquídeo y plasma: utilidad en el estudio de las enfermedades neuropediátricas. *Rev Neuro.* 2012;54(7):394-8.
16. Shih VE, Mandell R, Sheinhait I. General metabolic screening test. In: Hommes Frits A. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual.* New York: Wiley-Liss; 1991. p. 45-68.
17. Slocum RH, Cummings JG. Amino acid analysis of physiological samples. In: Hommes Frits A. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual.* New York: Wiley-Liss; 1991. p. 87-126.
18. Amosh A, Johnston MV. Nonketotic Hyperglycinemia. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Barton C, Valle D, Kinsler KW. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2065.
19. Chuang DT, Shih VE. Maple Syrup Urine Disease. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Barton C, Valle D, Kinsler KW. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1971.

20. Scholl S, Haberlandt E, Heinz P, Deisenhammer F, Albrecht U, Baumgartner S, *et al.* Amino Acid Cerebrospinal Fluid/Plasma Ratios in Children: Influence of Age, Gender, and Antiepileptic Medication. *Pediatrics*. 2008;121(4):e920-e926.
21. Corte Z, Venta R, Biological variation of free plasma amino acids in healthy individuals. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(1):99-104.
22. Suardíaz J, Cruz C, Colina A. *Laboratorio Clínico*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
23. *Manual de Técnicas Básicas para un Laboratorio de Salud*. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1983. p. 305-432.
24. Buchanan DN, Thonene JG. Volatile organic acid profiling in physiological fluids using gas chromatography/mass spectrometry. In: Hommes Frits A. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual*. New York: Wiley-Liss; 1991. p. 133-41.
25. Sweetman L. Organic acid analysis. In: Hommes Frits A. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual*. New York: Wiley-Liss; 1991. p. 143-76.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Jiovanna Contreras Roura: Jefa del proyecto de investigación sobre las aminoacidopatías y redacción del documento.

Laritza Martínez Rey: Participante en el proyecto investigación, delineación clínica de los pacientes estudiados y redacción del documento.

Lilian Caridad Marín Padrón: Participación en la elaboración del documento en relación con la utilidad y desarrollo de las pruebas especiales del laboratorio

clínico, participación en la obtención de algunas las muestras de sangre de algunos pacientes estudiados durante la ejecución del proyecto de investigación.

Ivette Camayd Viera: Participación en el proyecto de investigación, apoyo en el diagnóstico diferencial y/o confirmatorio de algunas aminoacidopatías. Colaboración en la redacción y revisión del documento.

Alina Concepción Álvarez: Participación en el proyecto de investigación, apoyo en el diagnóstico diferencial y/o confirmatorio de algunas aminoacidopatías. Colaboración en la redacción y revisión del documento.

Tatiana Acosta Sánchez: Participación en el proyecto de investigación, apoyo en el diagnóstico diferencial y/o confirmatorio de algunas aminoacidopatías.