

# Análisis e interpretación del perfil de aminoácidos en errores innatos del metabolismo

LUIS ALDÁMIZ-ECHEVARRÍA Y JOSÉ ÁNGEL PRIETO

División de Metabolismo. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

luisjose.aldamiz-echevarazuara@osakidetza.net; laboratorio.metabolismo.cruces@osakidetza.net

## Puntos clave

- La dedicación a la interpretación de aminoácidos u otra prueba para la detección de errores innatos del metabolismo implica, necesariamente, que la persona encargada posea un amplio conocimiento de las enfermedades, rutas metabólicas y bioquímica de las mismas.
- Controlar la correcta manipulación de la muestra, ya que las condiciones de la toma y su posterior almacenamiento o transporte pueden dar lugar a alteraciones del perfil de aminoácidos que pueden conducir a una interpretación equivocada.
- Acompañar siempre la muestra biológica con un informe sobre la clínica del paciente, por qué se sospechó de enfermedad metabólica, así como las circunstancias especiales en que se haya podido tomar la muestra (enfermedad, nutrición especial, medicación, etc.).
- La correcta interpretación del aminograma patológico comprende además la integración con otros síntomas o pruebas bioquímicas para su correcto diagnóstico, además de la interacción con el clínico.
- Es necesaria una correcta formación de la persona encargada del análisis de aminoácidos y su interpretación, así como la participación del laboratorio en controles de calidad internos y externos.

## Introducción

Desde hace años, se conocen defectos hereditarios del catabolismo, biosíntesis o transporte de aminoácidos. La deficiencia de enzimas implica, frecuentemente, la acumulación de sustancias tóxicas y el consecuente daño para los diferentes órganos, sobre todo sistema nervioso, hígado y riñones. Los síntomas pueden desencadenarse de forma aguda en estados de catabolismo, donde existe una rotura de las proteínas endógenas que lleva a una liberación de grandes cantidades de aminoácidos. Las manifestaciones clínicas dependen de la cantidad y toxicidad de los metabolitos acumulados, o de la importancia del producto deficiente. Estas enfermedades pueden detectarse mediante el análisis de aminoácidos en plasma y orina. Entre las medidas que se deben tomar para su tratamiento, generalmente de por vida, se incluyen: a) restricción de proteína natural; b) suplementación con fórmula de aminoácidos exenta de los aminoácidos afectados, y c) utilización de destoxificadores, si está indicado<sup>1,2</sup>.

## Selección y envío de la muestra

La correcta interpretación de los resultados del análisis de aminoácidos depende de que la muestra se haya obtenido y enviado de forma adecuada. En general, es mejor hacer el test de aminoácidos en plasma, debido a que pequeñas elevaciones o carencias sólo pueden detectarse en sangre. Por otra parte, hay enfermedades que pueden detectarse mejor en orina, como la cistinuria. El líquido cefalorraquídeo (LCR) se prefiere generalmente para el análisis de neurotransmisores aminas biogénicas, pero para otro tipo de enfermedades se utiliza más bien como medio de confirmación o para conocer el grado de afectación cerebral<sup>3</sup>.

La muestra de sangre debe tomarse en ayunas, pero para bebés de pocos meses de vida que deben alimentarse a cortos intervalos, se debe de tomar justo antes de la siguiente toma. Las muestras hemolizadas deben rechazarse, ya que dan lugar a elevaciones de taurina, glutamato, aspartato, glutatión y de argininosuccinato, si está presente. Además se libera la enzima arginasa, que hidroliza la arginina a ornitina. El glutatión es inestable y disminuye con el tiempo, la serina baja puede ser debida a contaminación bacteriana, y la hidroxiprolina elevada puede indicar contaminación fecal. Asimismo, los aminoácidos sulfurados cistina y homocistina y el triptófano tienden a unirse a proteínas, por lo que su concentración disminuye a no ser que la muestra se desproteíne inmediatamente. El método más común de desproteínezación es la mezcla del fluido biológico con ácido sulfosalicílico. El transporte de las muestras debe realizarse en hielo para el transporte local, pero para el envío a otros laboratorios debe enviarse congelado. En el caso de que no se vaya a realizar el transporte y análisis de forma inmediata, conviene congelar el plasma u orina desproteínezados y al menos a  $-40^{\circ}\text{C}$ , pues a temperaturas superiores se degradan asparagina y glutamina<sup>4</sup>.

## Breve descripción de la técnica de análisis

La determinación cuantitativa de aminoácidos puede realizarse mediante un analizador de intercambio iónico, mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) con detector fluorimétrico, o mediante cromatografía de gases. Durante los últimos años, la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) se está utilizando para el análisis de muestras de sangre en papel para el cribado neonatal, pero este método es sólo semicuantitativo y tiene el inconveniente de no distinguir aminoácidos con el mismo peso molecular<sup>5</sup>. Actualmente se puede realizar el análisis en líquidos biológicos utilizando esta técnica combinada con cromatografía líquida, lo que disminuye el coste y el tiempo de análisis, pero este instrumento no está aún muy extendido debido a su gran coste económico<sup>6,7</sup>. El método más popular en los laboratorios clínicos y el que se considera estándar es el analizador de aminoácidos. Se trata de un sis-

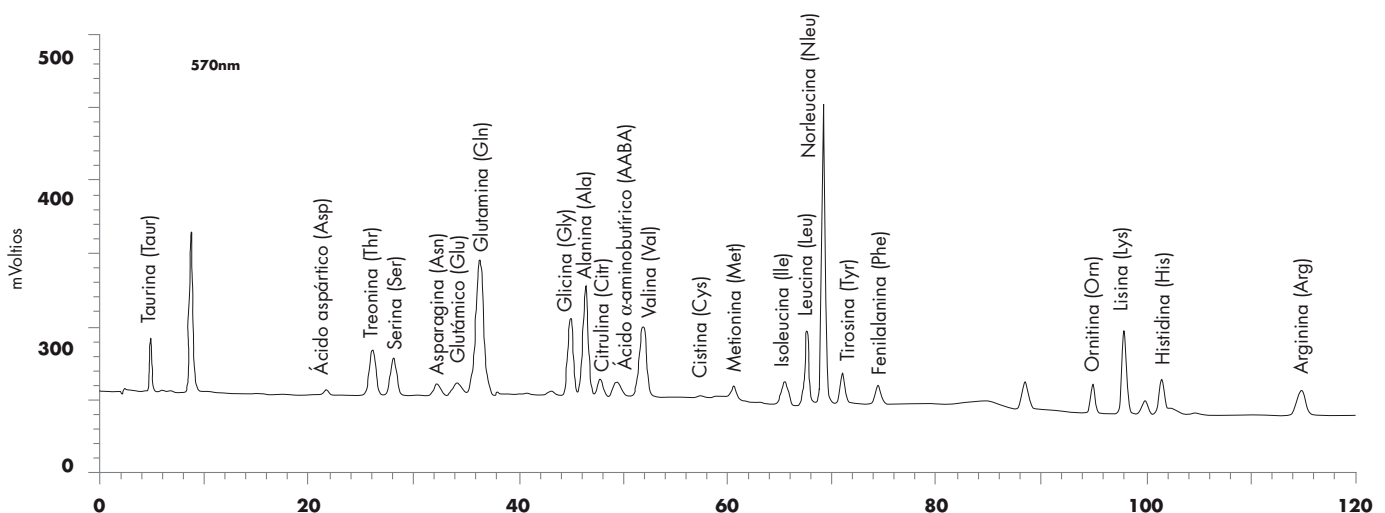
tema de cromatografía iónica en el que la fase estacionaria consiste en una columna de intercambio catiónico, es decir, que retiene las moléculas cargadas positivamente. Esta columna está compuesta de una resina de poliestireno con grupos sulfonato y cationes  $\text{Li}^+$ . La fase móvil está compuesta de un tampón acuoso ácido cuyo pH se aumenta gradualmente a lo largo del análisis. Al comienzo del análisis, todos los aminoácidos tienen carga positiva debido a la protonación de sus grupos amino, por lo tanto son fuertemente retenidos por la columna y desplazan al litio. Los diferentes aminoácidos se separan de la columna y eluyen cuando el pH de la fase móvil aumenta suficientemente como para que el aminoácido alcance una carga neta neutra, es decir, su punto isoelectrico. Cada aminoácido alcanza su punto isoelectrico a un pH diferente, por lo que eluyen secuencialmente a un pH y tiempo determinado. Una vez que los aminoácidos se han separado cromatográficamente, se lleva a cabo una derivatización poscolumna a  $135^{\circ}\text{C}$  con ninhidrina, un reactivo que reacciona selectivamente con los aminoácidos dando lugar a un compuesto de color morado, que puede ser detectado espectrofotométricamente a  $570\text{ nm}$ . En cambio, la prolina e hidroxiprolina dan lugar a un compuesto amarillento que se detecta a  $440\text{ nm}$ <sup>8</sup>. En la figura 1 se muestra un cromatograma típico obtenido mediante este sistema, en el que el tiempo al que eluye el aminoácido (tiempo de retención) identifica al aminoácido, y el área del pico cromatográfico es proporcional a su concentración.

## Interpretación del aminograma

### Valores normales

Para reconocer alteraciones en el resultado del aminograma, es necesario primeramente conocer qué es normal. En la práctica, la obtención de valores “normales” o intervalos referencia está influida por varias variables, por lo que, en realidad, cada laboratorio debe de obtener sus propios valores a partir de un número de muestras suficientemente elevado.

Existe gran variabilidad entre individuos, además de que ciertos estados influyen en la composición aminoacídica. Por ejemplo, una ingesta alta de proteínas puede influir en el resultado. Asi-



mismo, la manera de realizar el análisis influye en el resultado final. Por ejemplo, la cistina se pierde rápidamente en muestras que no han sido desproteinizadas, algunos aminoácidos disminuyen durante el almacenamiento y otros se incrementan. Otros aminoácidos son insuficientemente resueltos por la columna cromatográfica. En la práctica, si las anteriores fuentes de variación se controlan, los factores de variabilidad más importantes son el sexo y, sobre todo, la edad, especialmente durante las primeras etapas de la vida, lo que obliga a realizar distintos valores de referencia por edades<sup>9-14</sup>.

## Estado e información del paciente

Siempre debe incluirse información sobre el paciente cuando se envíe una muestra para su análisis al laboratorio de referencia. Además de algunos datos bioquímicos, como gases, electrolitos, glucosa y amonio en sangre, se deben incluir los datos clínicos más relevantes. En el caso de las enfermedades metabólicas, puede ser importante informar sobre signos del sistema nervioso central: hipotonía, convulsiones, coma, letargia, trastornos del movimiento, comportamiento o habla. Otros síntomas que debe incluirse si existen son vómitos o intolerancia, hepatomegalia, síntomas visuales, problemas dermatológicos, olor peculiar, dismorfia, enfermedad precipitada por estrés como infección o cirugía, etc.

Algunos aminoácidos se ven alterados por el estado del paciente en el momento de la toma de muestra, como enfermedad aguda, cambios fisiológicos, estado nutricional, ingesta de medicamentos o toxinas. La influencia de los medicamentos puede ser notable, dando lugar a un perfil anormal sugestivo de un error congénito del metabolismo que, sin embargo, se debe a una condición adquirida.

Por ejemplo, los niños de menos de 6 meses de edad excretan grandes cantidades de prolina, hidroxiprolina y glicina, pero este patrón es anormal en pacientes de más edad. La taurina se excreta en grandes cantidades durante la primera semana de vida y después decrece, pero puede estar aumentada en caso de lactancia o alimentación con fórmula suplementada en taurina. La alimentación parenteral o con aminoácidos también da lugar a un perfil de aminoácidos alterado. La excreción de glicina es bastante variable y muy sensible a la medicación o la dieta. La histidina aumenta durante el embarazo. La concentración de aminoácidos aumenta muy marcadamente en función de la alimentación en los niños, especialmente los pretérmino tras la toma, dando lugar a veces a hipertirosinemia o hipermetioninemia transitoria en casos de alta sobrecarga proteica<sup>15</sup>. Los vómitos o el ayuno de uno o dos días pueden dar lugar a un patrón de aminoácidos aumentado en aminoácidos de cadena ramificada, que no debe confundirse con enfermedad metabólica. En la tabla 1 se muestra una guía para la detección de causas de alteraciones del perfil de aminoácidos que no tienen su origen en errores innatos del metabolismo<sup>8,9</sup>.

## Interpretación del perfil de aminoácidos

La tabla 2 muestra la interpretación del perfil de aminoácidos cuando las alteraciones se deben a causas

**Tabla 1.** Alteraciones del perfil de aminoácidos debido a causas

Factor/condición	Muestra	Valor	Aminoácidos afectados
<b>Efectos debidos a la edad/fisiológicos/toxinas</b>			
Edad, primera semana	O	↑	Tau
Edad, primer semestre	O	↑	Pro, Hypro, Gly
Edad, prematuridad	O	↑	Cistationina
Edad, prematuridad	S	↑	Tyr
Ritmo circadiano	S		Tyr, Phe, Trp
Ejercicio intenso y prolongado	S	↓	Val, Ile, Leu, Ala
Infantes hipoglucémicos de madres diabéticas	S	↓	Ser, Tyr, Met, Asp, Gly, Ala
Niños hipoglucémicos	S	↑	Ala, Gly, Pro, Val
Tóxico etilenglicol	O	↑	Gly
Tóxico plomo	O	↑	Ácido δ aminolevulínico
Ciclo menstrual, segunda mitad	S	↓	Ser, Thr, Glu, Pro, Lys, Orn
Embarazo	O	↑	His, Arg, Thr
<b>Efectos debidos al estado nutricional</b>			
Dieta, leche o fórmula enlatada	O	↑	Homocitrulina
Dieta, gelatina	O	↑	Gly
Dieta alta proteínas (infantes)	S	↑	Met, Tyr
Dieta, moluscos	O	↑	Tau
Dieta, carne blanca de ave	O	↑	Anserina, 1-metilhistidina, carnosina
Deficiencia de folato	S	↑	Homocist(e)ina
Kwashiorkor	S	↑	Pro, Ser, Gly, Phe
Kwashiorkor	S	↓	Leu, Ile, Val, Trp, Met, Thr, Arg
Obesidad	S	↑	Aminoácidos de cadena ramificada, Phe, Tyr
Obesidad	S	↓	Gly
Ayuno (1-2 días)	S	↑	Aminoácidos de cadena ramificada, Gly
Ayuno (1-2 días)	S	↓	Ala
Deficiencia de vitamina B <sup>12</sup>	S	↑	Homocist(e)ina

Arg: arginina; Asp: aspartato; Asn: asparagina; Cys: cistina; GABA: ácido gammaaminobutírico; Gln: glutamina; Glu: glutamato; Hypro: hidroxiprolina;

metabólicas<sup>8,9</sup>. La bibliografía normalmente estudia los resultados anormales en plasma, orina y LCR. Sin embargo, no todos los órganos y células son homogéneos en cuanto a la composición aminoacídica, por lo que a veces la composición plasmática no refleja la afectación del órgano que está más especialmente involucrado en esa patología específica<sup>3</sup>. Esta tabla es una guía rápida ante cualquier anomalía del aminograma. Se debe buscar mayor evidencia añadiendo

no metabólicas o artefactos

Factor/condición	Muestra	Valor	Aminoácidos afectados
Deficiencia de vitamina B <sup>6</sup>	O	↑	Cistationina
<b>Efectos debidos a enfermedad</b>			
Quemaduras > 20% 1-7 días	S	↑	Phe
Quemaduras > 20% 1-7 días	O	↓	Ala, Gly, Thr, Ser, Glu, Gln, Orn, Pro
Diabetes	S	↑	Leu, Ile, Val
Enfermedad hepática	S	↑	Tyr, Phe, Met, Orn, GABA
Enfermedad hepática	S	↓	Aminoácidos de cadena ramificada
Hepatoblastoma	O	↑	Cistationina
Hiperinsulinismo	S	↓	Leu, Ile, Val
Hipoparatioidismo, primario	O	↑	Todos
Infección	S, O	↓	Todos
Infección	S	↑	Relación Phe/Tyr
Infección	O	↑	Todos
Cetosis	S	↑	Leu, Ile, Val
Hipoglucemia cetósica	S	↓	Ala
Leucemia aguda, estado avanzado	O	↑	Todos
Leucemia aguda, en tratamiento	O	↑	Gly, Asp, Thr, Ser
Neuroblastoma	O	↑	Cistationina
Fallo renal	O	↓	Phe, Val
Fallo renal	O	↑	His
Fallo renal	S	↑	Phe, Cit, Cys, Gln, homocist(e)ina
Fallo renal	S	↓	Leu, Val, Ile, Glu, Ser
Dificultades respiratorias	S	↓	Cys
Raquitismo	O	↑	Gly
<b>Efectos de la medicación</b>			
Acetaminofeno	O	↑	Puede interferir con Phe
N-acetilcisteína	O	↑	Disulfuro N-acetilcisteína-cisteína

Factor/condición	Muestra	Valor	Aminoácidos afectados
Ampicilina/amoxicilina	O	↑	Interfiere con Met, Phe, argininosuccinato
Infusión de arginina	S	↑	Arg
Infusión de arginina	O	↑	Arg, Lys, Orn, Cys
Captadores de ácidos biliares (colestipol, niacina)	S	↑	Homocist(e)ina
Cefalexina	O		Produce metabolito reactivo a la ninhidrina
Ciclosporina A	S	↑	Homocisteína total
2-desoxicoformicina	S	↓	Homocist(e)ina
Lisina aspirina	O	↑	Lys
Terapia con metotrexato	S	↑	Homocist(e)ina, relación Phe/Tyr
Anestesia con óxido nítrico	S	↑	Homocist(e)ina
Anticonceptivos orales	S	↓	Pro, Gly, Ala, Val, Leu, Tyr
Penicilamina	O	↑	Disulfuros de penicilamina y penicilamina-cisteína
D-fenilalanina	O	↑	Phe
Tamoxifeno	S	↓	Homocist(e)ina
Tetraciclina, toxicidad renal	O	↑	Todos
Valproato	S, O	↑	Gly
Vigabatrina/vinil-GABA	O	↑	β-alanina, β-aminoisobutirato, GABA
Vigabatrina/vinil	S, O	↑	Acido 2-aminoadípico
Vigabatrina/vinil	LCR	↑	GABA, β-alanina

Hys: histidina; Ile: isoleucina; Met: metionina; LCR: líquido cefalorraquídeo; Lys: lisina; Orn: ornitina; O: orina; Pro: prolina; Val: valina; S: sangre; Ser: serina; Tau: taurina; Thr: treonina; Trp: triptófano; Tyr: tirosina;

la clínica y otros análisis bioquímicos, y consultando libros especializados<sup>16-18</sup>. En caso de duda, la consulta con el clínico que trata al paciente también es necesaria para reunir más información y realizar el diagnóstico correcto.

Los aminoácidos son marcadores no sólo de enfermedades metabólicas, sino también del funcionamiento de ciertos órganos y de la nutrición. Los cambios que se producen en casos de enfermedad son a veces muy pequeños, por lo que

se necesita un elevado grado de exactitud. Es indispensable la participación del laboratorio en sistemas de calidad a fin de mejorar los sistemas analíticos y la habilidad de la persona encargada de la interpretación del aminograma. A este respecto, existe un programa de aseguramiento de calidad europeo llamado ERNDIM (*European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism*) en el que

**Tabla 2.** Guía rápida para la interpretación de valores patológicos de aminoácidos y su diagnóstico

Factor/condición	Muestra	Valor	Aminoácidos afectados
<b>Aminoácido</b>	<b>Muestra</b>	<b>Valor</b>	<b>Enfermedad(es)</b>
Todos	O	↑	Galactosemia clásica, síndrome de Fanconi, tiosinemia tiosinemia tipo I, deficiencia de glutamylcisteina sintasa, intolerancia hereditaria a la fructosa, síndrome de Lowe, raquitismo dependiente de la vitamina D, síndrome de Hartnup
Aminoácidos neutros	O	↑	Síndrome de Hartnup
Alanina	S	↑	Hiperamoniemias, alteraciones mitocondriales, alteraciones del piruvato/lactato
β-alanina	S, O	↑	β-alaninemia
β-alanina	LCR	↑	Deficiencia de GABA-transaminasa
β-alanina	O	↑	Deficiencia de metilmalonato semialdehído deshidrogenasa, alteraciones de pirimidinas
Aloisoleucina	S, O	↑	Deficiencia de E3 lipoamida deshidrogenada, enfermedad de jarabe de arce
Aloisoleucina	O	↑	Aciduria etilmalónica
α-aminoadípico	O	↑	Aciduria α-aminoadípica/α-cetoadípica, síndrome de Kearns-Sayre
β-aminoisobutírico	O	↑	β-alaninemia, deficiencia de ácido β-aminoisobutírico aminotransferasa
δ-aminolevulínico	O	↑	Tirosinemia tipo I hereditaria
Arginina	O	↑	Cistinuria, aminoaciduria dibásica, lisinuria con intolerancia a proteínas
Arginina	S	↑	Hiperargininemia
Arginina	S	↓	Deficiencia de creatina, síndrome HHH, deficiencia de ornitina aminotransferasa
Argininosuccinato	S, O	↑	Aciduria argininosuccínica (déficit de argininosuccinato liasa)
Acido aspártico	O	↑	Aminoaciduria dicarboxilica
Aspartilglucosamina	S, O	↑	Déficit de aspartilglucosamidasa
Carnosina	O	↑	Carnosinemia
Citrulina	S, O	↑	Sacaropinuria
Citrulina	S	↑	Citrulinemia, deficiencia de piruvato carboxilasa tipo B
Citrulina	S	↓	Deficiencia de δ-pirrolina-5-carboxilato sintasa, lisinuria con intolerancia a proteínas, deficiencias de NAGS, CPS, OTC, alteraciones de la cadena respiratoria
Cistationina	S, O	↑	Trastornos de la cobalamina, deficiencia de cistationasa, deficiencia de cistationina β-sintasa, deficiencia de mutilen tetrahidrofolato reductasa
Cistina	O	↑	Cistinuria, hiperlisinemia, hiperornitinemia, lisinuria con intolerancia a proteínas
Cistina	S	↓	Deficiencia del cofactor molibdeno, deficiencia de sulfito oxidasa
Etanolamina	O	↑	Etanolaminosis
Formiminoglutámico	O	↑	Aciduria formiminoglutárica
GABA	S, O	↑	β-alaninemia
GABA	S, O, LCR	↑	Deficiencia de GABA transaminasa
Ácido glutámico	O	↑	Aminoaciduria dicarboxilica
Ácido glutámico	S	↑	Acidemia glutámica
Glutamina	S, O	↑	Deficiencias CPS y OTC
Glutamina	S, O, LCR	↑	Hiperamoniemias
Glutamina	LCR	↑	Deficiencia de adenosina desaminasa
Glutamina	S	↓	Enfermedad de jarabe de arce
Glutatión	O	↑	Deficiencia de γ-glutamyl transpeptidasa



Factor/condición	Muestra	Valor	Aminoácidos afectados
Glicina	O	↑	Iminoglicinuria renal familiar, hiperprolinemia I y II
Glicina	O, S, LCR	↑	Trastornos de la cobalamina, aciduria D-glicérica, acidemia metilmalónica, hiperglicinemia no cetósica, acidemia propiónica
Glicina	S, LCR	↓	Trastornos de deficiencia de serina
Glicilprolina	O	↑	Deficiencia de prolidasa
Histidina	S, O	↑	Histidinemia
Homoarginina	S, O	↑	Hiperlisinemia
Homocarnosina	LCR	↑	Homocarnosinosis
Homocitrulina	O	↑	Síndrome HHH
Homocitrulina	S, O	↑	Sacaropinuria
Homocist(e)ina	O	↑	Deficiencia de adenosina desaminasa
Homocist(e)ina	S, O	↑	Trastornos de la cobalamina, trastornos del folato
Homocist(e)ina	S	↑	Deficiencia de metionina adenosiltransferasa, hiperglicinemia no cetósica
Homocisteína-homocisteína disulfuro	O	↑	Cistinuria
Homocisteína-homocisteína disulfuro	S	↑	Hiperhomocisteinemia, deficiencia de cistationina β-sintasa
Hidroxilisina	O	↑	Hidroxilisurina
Hidroxiprolina	O	↑	Iminoglicinuria renal familiar, hidroxiprolinuria, hiperprolinemia I y II
Imidodipéptidos	O	↑	Deficiencia de prolidasa
Isoleucina	S, O	↑	Deficiencia de E <sub>3</sub> lipoamida deshidrogenasa, enfermedad de jarabe de arce
Leucina	S, O	↑	Deficiencia de E <sub>3</sub> lipoamida deshidrogenasa, enfermedad de jarabe de arce
Lisina	O	↑	Cistinuria, aminoaciduria dibásica, lisinuria con intolerancia a la proteína

Factor/condición	Muestra	Valor	Aminoácidos afectados
Lisina	S, O	↑	Hiperlisinemia, sacaropinuria
Lisina	S	↑	Deficiencia de piruvato carboxilasa tipo B
Lisina	S	↓	Deficiencia de creatina, síndrome HHH, deficiencia de ornitina aminotransferasa
β-mercaptolactato-cisteína disulfuro	O	↑	β-mercaptolactato-cisteína disulfuremia
Metionina	S, O	↑	Deficiencia de cistationina β-sintasa
Metionina	S, LCR	↑	Deficiencia de adenosina desaminasa
Metionina	S	↑	Hipermetioninemias
Metionina	S	↓	Trastornos de la cobalamina
Metionina	LCR	↓	Deficiencia de metilenotetra-hidrofolato reductasa
Metionina disulfóxido	S	↑	Deficiencia de cistationina β-sintasa, hipermetioninemias
Ornitina	O	↑	Cistinuria, aminoaciduria dibásica, hiperlisinemia, lisinuria con intolerancia a proteínas
Ornitina	S	↑	Déficit de creatina, síndrome HHH, deficiencia de ornitina aminotransferasa
Ornitina	S	↓	Deficiencia de Δ-pirrolina-5-carboxilato sintasa
Fenilalanina	S, O	↑	Hiperfenilalaninemia, PKU, trastornos de las pterinas
Fenilalanina	S	↑	Tirosinemia tipo I hereditaria, tirosinemia neonatal transitoria
Fosfoetanolamina	O	↑	Hipofosfatasa (raquitismo)
o-fosfohidroxilisina	O	↑	o-fosfohidroxilisurina
Ácido pipécólico	O	↑	Hiperprolinemia II
Ácido pipécólico	S, O	↑	Trastornos peroxisomales
Ácido pipécólico	S	↑	Hiperlisinemia
Prolina	O	↑	Iminoglicinuria renal familiar
Prolina	S, O	↑	Hiperprolinemia I y II
Prolina	S	↑	Deficiencia de piruvato carboxilasa tipo II

Factor/condición	Muestra	Valor	Aminoácidos afectados
Prolina	S	↓	Deficiencia de $\Delta$ -pirrolina-5-carboxilato sintasa
Sacaropina	S, O	↑	Sacaropinuria
Sarcosina	S, O	↑	Acidemia glutárica tipo II, alteraciones mitocondriales, sarcosinemia
Serina	S	↓	Deficiencia de cistationina $\beta$ -sintasa
Serina	S, LCR	↓	Alteraciones de deficiencia de serina
S-sulfocisteína	S, O	↑	Deficiencia del cofactor molibdeno, deficiencia de sulfito oxidasa
Taurina	O	↑	$\beta$ -alaninemia, deficiencia del cofactor molibdeno, deficiencia de sulfito oxidasa
Triptófano	O	↑	Triptofanuria
Tirosina	S, O	↑	Tirosinurias tipo I, II y III, deficiencia de 4-hidroxifenilpiruvato oxidasa, tirosinemia neonatal transitoria
Tirosina	S	↓	PKU, alteraciones de pterinas
Valina	S, O	↑	Deficiencia de $E_3$ lipoamida deshidrogenada, hipervalinemia, enfermedad de jarabe de arce

Arg: arginina; Asp: aspartato; Asn: asparagina; Cys: cistina; GABA: ácido gammaaminobutírico; Gln: glutamina; Glu: glutamato; Hypro: hidroxiprolina; Hys: histidina; Ile: isoleucina; Met: metionina; LCR: líquido cefalorraquídeo; Lys: lisina; Orn: ornitina; O: orina; Pro: prolina; Val: valina; S: sangre; Ser: serina; Tau: taurina; Thr: treonina; Trp: triptófano; Tyr: tirosina;

se debe de informar mensualmente sobre la composición aminoacídica una muestra problema de plasma. La institución envía posteriormente la desviación del resultado del laboratorio concreto con respecto a la media de resultados enviados por todos los participantes. Con carácter anual, ERNDIM envía información sobre la exactitud, precisión y otros parámetros estadísticos sobre el método analítico.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum metabólicum. 2nd edition. Friedrichsdorf: Milupa; 2004
- Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.ª edición. Madrid: Ergón; 2006.
- Bachmann C. Interpretation of plasma aminoacids in the follow-up of patients: the impact of compartmentation. J Inherit Metab Dis. 2008;31:7-20.
- de Jonge LH, Breuer M. Evaluation of systematic errors due to deproteinization, calibration and storage of plasma for amino acid assay by ion-exchange chromatography. J Chromatogr B Biomed Appl. 1996;677:61-8.
- Turgeon C, Magera MJ, Allard P, Tortorelli S, Gavrilov D, Oglesbee D, et al. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots. Clin Chem. 2008;54:657-64.
- Dietzen DJ, Weindel AL, Carayannopoulos MO, Landt M, Normansell ET, Reimschisel TE, et al. Rapid comprehensive amino acid analysis by liquid chromatography/tandem mass spectrometry: comparison to cation exchange with post-column ninhydrin detection. Rapid Commun Mass Spectrom. 2008;22:3481-8.
- Waterval WA, Scheijen JL, Ortmans-Ploemen MM, Habets-van der Poel CD, Bierau J. Quantitative UPLC-MS/MS analysis of underivatized amino acids in body fluids is a reliable tool for the diagnosis and follow-up of patients with inborn errors of metabolism. Clin Chim Acta. 2009;407:36-42.
- Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editores. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2.ª ed. Berlin: Springer-Verlag; 2003.
- Blau N, Duran M, Gibson KM, editores. Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Berlin Heidelberg: Springer; 2008.
- Parvy PR, Bardet JL, Rabier DM, Kamoun PP. Age-related reference values for free amino acids in first morning urine specimens. Clin Chem. 1988;34:2092-5.
- Scriver CR, Clow CL, Lamm P. Plasma aminoacids: screening, quantitation, and interpretation. Am J Clin Nutr. 1971;24:876-90.
- Gregory DM, Sovetts D, Clow CL, Scriver CR. Plasma free amino acid values in normal children and adolescents. Metabolism. 1986;35:967-9.
- Gerrits GP, Trijbels FJ, Monnens LA, Gabreels FJ, De Abreu RA, Theeuwes AG, et al. Reference values for amino acids in cerebrospinal fluid of children determined using ion-exchange chromatography with fluorimetric detection. Clin Chim Acta. 1989;182:271-80.
- Lepage N, McDonald N, Dallaire L, Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. Clin Chem. 1997;43:2397-402.
- Scott PH, Sandham S, Balmer SE, Wharton BA. Diet-related reference value for plasma amino acids in newborns measured by reversed-phase HPLC. Clin Chem. 1990;36:1922-7.
- Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 4.ª edición. Heidelberg: Springer; 2006.
- Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP, Przyrembel H, Wadman SK. Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Baltimore: Urban and Schwarzenberg; 1981.
- Hommes FA, editor. Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual. New York: Wiley-Liss; 1991.

## Bibliografía recomendada

Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editores. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 2ª ed. Berlin: Springer-Verlag; 2003.

*Libro imprescindible para toda persona que se dedique a la interpretación de pruebas metabólicas y su relación con las enfermedades. Al principio del volumen, se muestran unas tablas que relacionan la alteración de aminoácidos con su enfermedad, remitiendo a capítulos posteriores del libro donde se explica esa enfermedad más detenidamente. En ellos también se especifican los signos y síntomas, así como el resultado esperable de otras pruebas bioquímicas.*

Blau N, Duran M, Gibson KM, editores. Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Berlin-Heidelberg: Springer; 2008.

*Libro de más reciente aparición y en la misma línea que el anterior, pero esta vez haciendo hincapié en la correcta realización de los análisis y la explicación para poner a punto desde un punto de vista práctico los métodos analíticos más adecuados para cada tipo de prueba.*

Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2.ª edición. Madrid: Ergón; 2006.

*Texto español de referencia para el conocimiento clínico de las enfermedades metabólicas, sus mecanismos, signos y síntomas y los resultados bioquímicos que deben obtenerse. Muy adecuado para el conocimiento general de las enfermedades metabólicas, en especial las que se deben a errores congénitos del metabolismo de aminoácidos. La sospecha obtenida mediante resultados bioquímicos del análisis de aminoácidos debe estar en línea con la clínica descrita.*