



**Categoría: Investigación aplicada en salud y medicina**

**ORIGINAL**

## **Analysis of serum amino acid profile in Cuban patients with clinical manifestations of aminoacidopathies**

### **Análisis del perfil de aminoácidos séricos en pacientes cubanos con sospecha clínica de aminoacidopatías**

Jessica Laura Páez Campos<sup>1</sup>, Gretel Riverón Forment<sup>1</sup>, Tatiana Acosta Sánchez<sup>1</sup>, Laritza Martínez Rey<sup>1</sup>, Lilia C. Marín Padrón<sup>1</sup>, Ivette Camayd Viera<sup>1</sup>, Iovana Fuentes Cortes<sup>1</sup>, Grettel Huertas Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Genética Médica, Laboratorio de Genética Bioquímica. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Pediátrico Docente “Centro Habana”. La Habana, Cuba.

**Citar como:** Páez Campos JL, Riverón Forment G, Acosta Sánchez T, Martínez Rey L, Marín Padrón LC, Camayd Viera I, et al. Analysis of serum amino acid profile in Cuban patients with clinical manifestations of aminoacidopathies. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2025;3:372. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2025372>

**Recibido:** 12-09-2025

**Revisado:** 27-11-2024

**Aceptado:** 03-01-2025

**Publicado:** 05-01-2025

**Editor:** Emanuel Maldonado 

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** aminoacidopathies are a group of inborn errors of metabolism caused by defects in metabolic pathways involving amino acids. Quantification of serum amino acids is necessary for the diagnosis of these defects.

**Objective:** to analyze the serum amino acid profile in patients with clinical manifestations of aminoacidopathies.

**Methods:** an observational, descriptive, prospective case series study was carried out. 32 pediatric patients of both sexes with clinical manifestation of aminoacidopathies from 9 provinces of the country treated in specialized Clinical Genetics clinics were included. The samples were sent to the Biochemical Genetics Laboratory of the National Center for Medical Genetics in the period between January 2023 and June 2024. Ten serum amino acids were quantified by a High-Performance Reverse-Phase Liquid Chromatography method and pre-column derivatization with o-phthaldehyde implemented in the Laboratory.

**Results:** in the sample studied, the male sex predominated and the largest number of cases was contributed by the province of Havana. 53 % of the patients corresponded to the age group of 1 to 6 years. Neurological alterations and metabolic acidosis were the main reasons for requesting a serum aminogram. In 59 % of the cases (19/32), significant alterations in the amino acid profile were identified, which allowed the identification of several types of aminoacidopathies as a possible diagnosis of the cases studied.

**Conclusions:** the analysis of the serum amino acid profile is essential for the diagnosis of aminoacidopathies in patients with clinical alterations suggestive of these entities.

**Keywords:** Aminoacidopathies; Amino Acid Profiles; HPLC-RP; Clinical Manifestations; Biochemical Diagnosis.

## RESUMEN

**Introducción:** las aminoacidopatías constituyen un grupo de errores innatos del metabolismo causados por defectos en las vías metabólicas que involucran a los aminoácidos. La cuantificación de aminoácidos séricos es fundamental para el diagnóstico de estos defectos.

**Objetivo:** analizar el perfil aminoácidos séricos en pacientes con sospecha clínica de aminoacidopatías.

**Métodos:** se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, prospectivo de serie de casos. Fueron incluidos 32 pacientes pediátricos de ambos sexos, con sospecha clínica de aminoacidopatía, procedentes de 9 provincias del país atendidos en consultas especializadas de Genética Clínica. Las muestras fueron enviadas al Laboratorio de Genética Bioquímica del Centro Nacional de Genética Médica en el período comprendido entre enero 2023 a junio 2024. Fueron cuantificados 10 aminoácidos séricos por un método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución en Fase Inversa y derivatización pre-columna con o-ftaldehído implementado en el Laboratorio.

**Resultados:** en la muestra estudiada predominó el sexo masculino y la mayor cantidad de casos fue aportada por la provincia La Habana. El 53 % de los pacientes correspondió al grupo etario de 1 a 6 años. Las alteraciones neurológicas y la acidosis metabólica fueron los principales motivos de indicación para solicitar la realización del aminograma sérico. En el 59 % de los casos (19/32) se identificaron alteraciones significativas del perfil de aminoácidos, lo que permitió la identificación de varios tipos de aminoacidopatías como diagnóstico presuntivo en los casos estudiados.

**Conclusiones:** el análisis del perfil de aminoácidos séricos resulta esencial para el diagnóstico de aminoacidopatías en aquellos pacientes con alteraciones clínicas sugestivas de estas entidades.

**Palabras clave:** Aminoacidopatías; Perfil de Aminoácidos; HPLC-RP; Manifestaciones Clínicas; Diagnóstico Bioquímico.

## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son trastornos bioquímicos de origen genético en los que se producen disfunciones enzimáticas involucradas en alguna vía metabólica de carácter específico. En la actualidad se han descrito alrededor de 500 EIM, dentro de los cuales se encuentran las aminoacidopatías.<sup>1</sup>

Las aminoacidopatías son enfermedades ocasionadas por alteraciones en el metabolismo de los aminoácidos. Están genéticamente determinados y en su gran mayoría se heredan de forma autosómica recesiva. Se han descrito más de 70 defectos de este tipo. Sus efectos clínicos se manifiestan como una enfermedad aguda en el niño, caracterizado por alteraciones en el neurodesarrollo y/o retraso en el crecimiento. Aunque estas entidades se consideran enfermedades raras por su baja incidencia, sin un manejo terapéutico adecuado pueden resultar potencialmente mortales.<sup>2</sup>

Ante la sospecha clínica de estos trastornos se deben realizar primeramente exámenes de rutina tales como: cuadro hemático, glicemia, amoníaco sérico, transaminasas, lactato sérico, ureoanálisis de electrolitos y gases arteriales (cálculo del anión Gap). En el caso de que estas pruebas aporten resultados asociados a estas enfermedades, se procede a realizar pruebas cualitativas y semi-cualitativas más selectivas como son las pruebas metabólicas en orina (PMO) y la cromatografía en capa delgada (TLC). Finalmente, se debe confirmar el diagnóstico de estas entidades, obteniendo el perfil de aminoácidos en fluidos biológicos, mediante el empleo de métodos cromatográficos más sensibles, como la Cromatografía Líquida de Alta Resolución en Fase Inversa (HPLC-RP).<sup>3</sup>

En este sentido, los métodos que emplean la derivatización precolumna y postcolumna de aminoácidos, combinados con el HPLC-RP han adquirido una importancia creciente.<sup>4,5</sup> Estos tienen las ventajas de disminuir los tiempos de análisis, mejorar la sensibilidad, la flexibilidad y reducir los costos de

instrumentación y mantenimiento, por lo que se mantienen como una importante alternativa para el estudio de los EIM de los aminoácidos.

En Cuba, el Centro Nacional de Genética Médica actualmente desarrolla un proyecto que tiene como propósito la introducción de métodos para el análisis y cuantificación de los aminoácidos más relevantes en el estudio de las aminoacidopatías. Dentro de este proyecto, una de las estrategias se basa en la obtención de los perfiles de aminoácidos en pacientes con sospecha clínica de estos trastornos.

Tomando como punto de partida los antecedentes expuestos, el objetivo general del presente trabajo es analizar el perfil de aminoácidos séricos en una serie de pacientes con sospecha clínica de aminoacidopatías.

## MÉTODOS

La presente investigación se desarrolló en el laboratorio de Genética Bioquímica del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) durante el periodo comprendido entre enero 2023 a junio 2024.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, prospectivo de serie de casos, que incluyó 32 pacientes con sospecha clínica de EIM relacionado con los aminoácidos, en edades pediátricas y de ambos sexos.

La inclusión de los pacientes se realizó como parte de unas de las tareas de investigación de un proyecto que lleva a cabo el laboratorio. De esta forma, fueron recibidas muestras de pacientes de 9 provincias del país y en todos los casos se pidió consentimiento de sus tutores legales para la recolección y análisis de las muestras.

Para la selección de la muestra en estudio se tuvieron en cuenta los datos clínicos aportados en la indicación de estudio metabólico, los resultados de las PMO en orina y en algunos casos los resultados del perfil de ácidos orgánicos en orina.

Las muestras de suero de los participantes fueron remitidas desde los servicios de Genética Clínica de hospitales y centros provinciales que conforman la Red Nacional de Genética Médica. Las que fueron enviadas al laboratorio en condiciones de conservación adecuadas para su posterior procesamiento.

Una vez en el laboratorio, a todas las muestras se les realizó un pre-tratamiento que consistió en la desproteínización con acetonitrilo, en relación 2:1 (v:v). Posteriormente de haber estado almacenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$  *overnight*, las mismas fueron centrifugadas a 10000 r.p.m. durante 15 minutos con el propósito de separar los aminoácidos libres de la proteína precipitada. Posteriormente, se extrajeron 100  $\mu\text{L}$  del sobrenadante cuidadosamente. Luego en los tubos de inyección de HPLC fueron añadidos 10  $\mu\text{L}$  de blanco reactivo (Acetonitrilo), patrones y/o muestras desproteínizadas, 500  $\mu\text{L}$  de metanol, 200  $\mu\text{L}$  de buffer borato y 100  $\mu\text{L}$  de reactivo derivatizante para ser analizados.

### *Condiciones cromatográficas*

El análisis de las muestras se realizó en un equipo de HPLC (Shimadzu) compuesto por: una bomba cuaternaria LC-20AT, un autoinyector SIL-20A, detector de fluorescencia RF-10AXL y un horno CTO-20AC. El método cromatográfico empleado fue descrito por Liu<sup>6</sup> y Babu et al.<sup>7</sup> Al que se le introdujeron cambios en la composición de la fase móvil y el método de elución para la determinación de las concentraciones séricas de los aminoácidos: glicina (Gly), arginina (Arg), leucina (Leu), isoleucina (Ile), alanina (Ala), valina (Val), histidina (His), Ornitina (Orn), citrulina (Cit) y glutamina (Gln). La separación cromatográfica se llevó a cabo en una columna Lichrosorb RP-18 (Supelco) de 250 mm de longitud y 5 $\mu\text{m}$  de tamaño de partícula. Se utilizó un método isocrático en fase inversa con derivatización precolumna, siendo el o-ftaldehído (OPA) el reactivo derivatizante. Para separar Leu, Ile, Val y Orn se utilizó en una proporción de fase móvil 60:40 (v/v) mientras que para los aminoácidos Gln, Gly, His, Cit, Ala y Arg se empleó la composición 90:10 (v/v). El flujo de la fase móvil fue 1 ml/min, para los primeros 4 aminoácidos y 1,2 ml/min para el resto. La temperatura de la columna se controló a  $40^{\circ}\text{C}$  y el volumen de inyección fue de 20  $\mu\text{L}$ . La detección se realizó a una longitud de onda de excitación 330 nm y de emisión de 440 nm. La adquisición y procesamiento de las señales cromatográficas se realizó con el programa LCSolution ver. 1.25 SP 3, 2011.

Los resultados de la cuantificación de los 10 aminoácidos se expresaron en  $\mu\text{mol/L}$ . Los datos se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar y se calcularon los valores mínimos y máximos. Para el análisis del aminograma, los valores obtenidos en los pacientes se clasificaron en tres categorías: bajos, altos o normales, teniendo en cuenta los valores de referencia internacionales reportados en la literatura para métodos de HPLC-RP similares al empleado en la presente investigación.<sup>8</sup>

Esta investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos para la investigación médica con seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki.<sup>9</sup> La investigación de la cual se derivan estos resultados fue aprobada por los órganos científicos: Comité de Ética de las investigaciones y Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica.

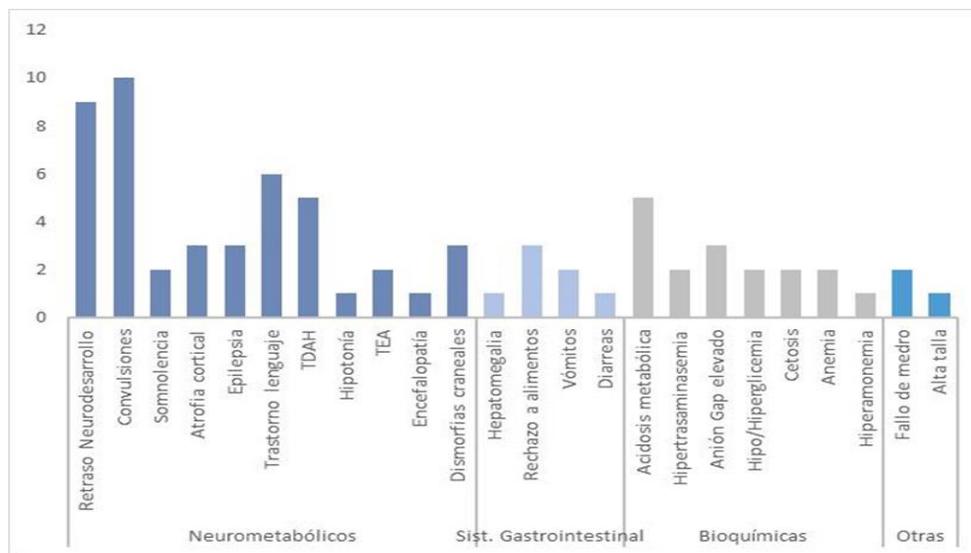
## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 32 pacientes con sospecha clínica de aminoacidopatías, de ellos; 20 del sexo masculino (62.5 %) y 12 del femenino (37.5 %). La mayor proporción de pacientes correspondieron al grupo etario de los preescolares (1-6 años), con 53%, seguido por el grupo de los lactantes con un 25 % del total de casos. En menor porcentaje eran escolares (7 a 12 años, 19 %) y solo el 3% estaba entre los 13 y los 18 años.

Fueron recibidas muestras de 9 de las 15 provincias, siendo la provincia de La Habana la que aportó la mayor cantidad de casos con 11 casos.

Los principales datos clínicos aportados en el modelo de indicación por el cual se sospechaba la presencia de una aminoacidopatía se resumen en la figura 1.

**Figura 1. Principales sintomatologías reportadas en el modelo de indicación de estudio metabólico en los pacientes incluidos en el estudio. TDAH: trastorno de atención e hiperactividad; TEA: Trastornos del espectro autista. Fuente: Modelos de indicación de estudio metabólico.**



Fuente: elaboración propia.

Se destaca que la prueba del cloruro férrico resultó positiva en el 40.6 % de los casos. Mientras que, los resultados del perfil de ácidos orgánicos en orina arrojaron que 2 pacientes mostraron aumento de ácido láctico, en 3 pacientes se detectó la presencia de cuerpos cetónicos y 1 paciente presentó aumento de los niveles de glicerol.

La tabla 1 resume los resultados de la cuantificación de aminoácidos en los pacientes, con los valores expresados como media, desviación estándar (DE) y rango (valor mínimo - valor máximo). También se

refleja los valores de referencia internacionales de cada aminoácido y las alteraciones encontradas en los pacientes. El perfil de aminoácidos presentó alteraciones significativas en el 59 % (19/32) de los casos estudiados.

Tabla 1. Perfil de aminoácidos séricos en la serie de casos estudiada (n=32).

Aminoácido	Media ± DE	Rango Min/Max	Valores de referencia <sup>(8)</sup>	Bajo	Normal	Elevado
Valina	144,2 ± 59,6	33,5 - 322,6	140 - 350	12	19	1
Isoleucina	103,7 ± 68,8	11,5 - 331,1	30 - 130	4	19	9
Leucina	145,6 ± 296,6	29,2 - 1657,4	60 - 230	9	20	3
Ornitina	109,7 ± 104,5	18,5 - 460,4	20-135	1	22	9
Citrulina	20,3 ± 39,5	0,0 - 237,9	8-47	13	16	3
Glutamina	393,5 ± 285,5	0,0 - 1302,5	396-746	22	5	5
Arginina	218,7 ± 246,7	13,2 - 1156,6	40-160	5	17	10
Alanina	455,9 ± 408,8	137,9 - 1814,7	240-600	11	16	5
Glicina	449,0 ± 408,1	144,2 - 1987,4	140-490	-	26	6
Histidina	102,1 ± 98,8	16,3 - 437,4	50-130	7	18	7

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 2 se agrupan las manifestaciones clínicas más relevantes que presentaron 12 de los casos con el perfil alterado. En estos casos en particular se realizó un análisis integrado de los datos clínicos, la edad, el sexo, los resultados de las PMO en orina y/o el perfil de ácidos orgánicos, en conjunto con los valores de aminoácidos en suero, lo que permitió sugerir un diagnóstico presuntivo en el 66 % de los casos analizados (8/12).

Tabla 2. Resumen de la integración de los resultados del aminograma con las manifestaciones clínicas más relevantes de 12 pacientes de la serie de casos estudiada.

Aspectos clínicos relevantes	Pte	Valores séricos aminoácidos (µmol/L)									
		Val	Ile	Leu	Orn	Gln	Gly	His	Cit	Ala	Arg
Acidosis Metabólica	P40	140,8	57,5	72,2	26,8	180,4†	247,5	67,3	5,4†	259,7	85,3
	P45	158,3	57,0	125,0	460,4*	291,0†	326,1	58,2	4,9†	240,1	27,7†
Convulsiones	P10	163,5	230,5*	78,8	64,1	338,0†	202,9	111,4	31,1	468,9	236,1*
	P46	267,9	62,3	186,6	154,7*	859,9*	254,5	61,4	10,5	285,8†	188,0*
Acidosis Metabólica + Convulsiones	P11	123,2	143,5*	56,4†	97,7	0,0†	405,0	53,4	6,0†	250,9†	118,3
	P17	123,7	197,7*	82,4	435,9*	59,6†	221,6	17,1	6,8†	143,3†	73,5
	P44	153,7	105,1	133,2	42,6	291,0†	342,1	137,6*	0,0†	1319,5*	16,8†
Síntomatología sugestiva de aminoacidopatía de tipo MSUD	P1	322,6*	331,1*	1657,4*	139,8	746,6	1987,4*	352,7*	78,5*	1814,7*	931,6*
	P3	274,4	173,7*	1025,7*	139,0	233,2†	1424,1*	437,4*	39,8	1239,6*	1156,6*
	P31	662,0*	78,8	448,3*	2124,9*	5411,6*	757,8*	462,4*	87,4*	423,8	36,8†
Signos clínicos tipo "intoxicación"	P43	120,1	118,7	124,3	74,8	926,5*	150,8	73,4	2,5†	137,9†	29,5†
	P54	179,0	47,0	122,3	42,1	351,1†	224,8	27,6	0,4†	98,1†	68,4

Leyenda: \* Valores elevados; † Valores bajos. Pte: Paciente; MSUD: Enfermedad de la orina de jarabe de arce. Todas las concentraciones están expresadas en µmol/L.

En este sentido fueron identificados 3 tres pacientes con Enfermedad de la orina de jarabe de arce (MSUD del inglés, *Maple Syrup Urine Disease*), diagnóstico apoyado en la marcada elevación de los niveles de leucina, valina e isoleucina, así como las relaciones entre estos aminoácidos. En los 6 pacientes que manifestaron como principal sospecha de aminoacidopatías, la acidosis metabólica, se aprecian bajos niveles de glutamina y citrulina. Por otro lado, en los dos pacientes que presentaban síntomas de intoxicación, se sospecha la presencia de desórdenes en el ciclo de la urea dados los cambios observados en el perfil de los aminoácidos involucrados en la ureogénesis.

Por otro lado, los cambios en el perfil de aminoácidos en los casos que presentaban convulsiones, apuntan a la posible presencia de acidurias orgánicas, como diagnóstico presuntivo en los mismos. Adicionalmente, estos presentaron afectaciones del ciclo de la urea secundaria a la presencia de ácidos orgánicos. Se señala que estos casos presentaron como característica común bajos niveles séricos de glutamina.

Se resalta que en uno de estos casos hay un aumento significativo de la arginina, lo que unido a los cambios en los niveles de ornitina y glutamina en suero, se sugiere como diagnóstico presuntivo la Arginemia, trastorno del ciclo de la urea, donde se reporta este patrón característico en el aminograma. Por otra parte, en otros 6 casos con el perfil alterado, se apreció que presentaban como principal motivo de indicación del estudio, alteraciones generales en el neurodesarrollo. De manera particular, en 3 de estos casos es probable que presenten una aminoacidopatía, atendiendo a las modificaciones halladas en el perfil (ver tabla 3). En este sentido, al analizar el perfil se encontró que 4 de ellos mostraron bajos niveles plasmáticos de los aminoácidos ramificados (BCAA).

Adicionalmente en 3 pacientes con afectaciones en el neurodesarrollo se registraron niveles elevados de glutamina, glicina, alanina y arginina, indicativo de afectaciones en el ciclo de la urea, secundaria a la presencia de ácidos orgánicos.

De igual manera, uno de los casos presenta un aumento significativo de isoleucina lo cual pudiera estar asociado a una deficiencia en la enzima 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa.

**Tabla 3. Aminograma sérico de 6 pacientes con Retraso del neurodesarrollo.**

Cod Pte	Valores séricos aminoácidos									
	Val	Ile	Leu	Orn	Gln	Gly	His	Cit	Ala	Arg
P22	209,4	224,4*	84,8	29,9	280,9†	226,2	29,1†	7,1†	347,2	137,8
P23	99,8†	114,6	44,9†	18,5†	1302,5*	1027,0*	366,3*	47,2*	1037,7*	402,9*
P24	126†	120,7	96,9	43,2	813,9*	1595,0*	279,1*	25,0	1643,1*	384,4*
P29	157,5	64,3	90,2	262,6*	383,8†	221,5	79,6	10,6	255,4	489,6*
P35	127,6†	67,4	29,6†	65,2	389,7†	236,9	77,9	6,6†	261,3	76,3
P39	137,0†	77,2	86,2	48,4	395,0†	294,8	73,7	7,3†	245,7	172,6

**Leyenda: \* Valores elevados; † Valores bajos. Todas las concentraciones están expresadas en  $\mu\text{mol/L}$ .**

En uno de los casos el análisis del perfil de ácidos orgánicos arrojó un incremento del glicerol, mientras que el aminograma mostró alteraciones en los niveles de valina, citrulina y glutamina, los que se encontraban por debajo de los valores de referencia, mientras que se apreció un aumento en las concentraciones de isoleucina. Los niveles elevados de ornitina y bajos niveles de citrulina, sugieren que este paciente también presenta trastornos proximales o mitocondriales en el ciclo de la urea.

## CONCLUSIONES

El análisis del perfil de aminoácidos séricos ha demostrado ser una herramienta clave para el diagnóstico presuntivo de las aminoacidopatías en pacientes pediátricos con manifestaciones clínicas sugestivas de estos trastornos. Este estudio resalta la importancia de implementar metodologías avanzadas como la cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (HPLC-RP) para la cuantificación precisa de aminoácidos, lo que permite identificar alteraciones metabólicas significativas y orientar un manejo clínico adecuado.

En la serie de casos analizada, se observó un predominio de pacientes en edades preescolares, con un ligero predominio del sexo masculino. Este hallazgo coincide con patrones de presentación descritos en la literatura, aunque la mayoría de las aminoacidopatías tienen un patrón de herencia autosómico recesivo y no presentan diferencias significativas entre sexos. La inclusión de pacientes de diversas provincias refleja la relevancia de contar con una red nacional de referencia para el diagnóstico y manejo de estos trastornos metabólicos.

El estudio evidenció que el 59 % de los casos presentó alteraciones significativas en el perfil de aminoácidos, lo que permitió identificar varios tipos de aminoacidopatías. Entre estas, destacan la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), trastornos del ciclo de la urea y acidurias orgánicas, los cuales son potencialmente mortales si no se diagnostican y tratan oportunamente. En estos casos, se identificaron patrones bioquímicos característicos como niveles elevados de leucina, valina e isoleucina, bajos niveles de citrulina y glutamina, y alteraciones en otros aminoácidos clave, lo que facilitó la correlación clínico-bioquímica necesaria para un diagnóstico presuntivo.

Además, se observó que las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyeron convulsiones, acidosis metabólica, retraso en el neurodesarrollo y síntomas sugestivos de intoxicación metabólica. Estas manifestaciones están directamente relacionadas con la acumulación de metabolitos tóxicos y alteraciones enzimáticas que afectan procesos esenciales como la síntesis de proteínas, la neurotransmisión y el metabolismo energético.

El estudio también pone de manifiesto limitaciones como la falta de determinaciones de amoníaco en algunos pacientes, lo que podría complementar el diagnóstico en casos con alteraciones del ciclo de la urea. Asimismo, la integración de los datos clínicos con los perfiles bioquímicos y las pruebas complementarias resalta la necesidad de enfoques multidisciplinarios para un manejo efectivo.

La cuantificación de aminoácidos séricos no solo permite una aproximación diagnóstica en pacientes con sospecha de aminoacidopatías, sino que también representa un pilar fundamental en el diseño de estrategias terapéuticas y preventivas. Este trabajo refuerza la necesidad de fortalecer las capacidades diagnósticas en el ámbito nacional y de realizar investigaciones futuras que amplíen el conocimiento sobre estas enfermedades raras, pero de alto impacto clínico.

## REFERENCIAS

1. Piombarolo A, Ialongo C, Bizzarri M, Angeloni A. Systems Biology and Inborn Error of Metabolism: Analytical Strategy in Investigating Different Biochemical/Genetic Parameters. En: Bizzarri M, editor. *Systems Biology*, vol. 2745, New York, NY: Springer US; 2024, p. 191-210. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3577-3\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3577-3_12).
2. Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M, Ayesha H. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochem Genet* 2018;56:7-21. <https://doi.org/10.1007/s10528-017-9825-6>.
3. Dalili S, Talea A, Aghajany-Nasab M, Alirezapour Asl Miandoab N, Koohmanee S, Hakemzadeh ST, et al. Clinical Features and Laboratory Diagnosis of Aminoacidopathies: A Narrative Review. *Arch Neurosci* 2023;10. <https://doi.org/10.5812/ans-136721>.

4. Cunningham G, Zhou Y, Summar M. Development of a robust 30-minute reverse-phase high pressure liquid chromatography method to measure amino acids using widely available equipment and its comparison to current clinical ion-exchange chromatography measurement. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2022;31:100868. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100868>.
5. Ding S, Han L. Newborn screening for genetic disorders: Current status and prospects for the future. *Pediatric Investigation* 2022;6:291-8. <https://doi.org/10.1002/ped4.12343>.
6. Liu H. Measurement of Blood Plasma Amino Acids in Ultrafiltrates by High-Performance Liquid Chromatography with Automatic Precolumn O-Phthaldialdehyde Derivatization. *Amino Acid Analysis Protocols*, vol. 159, New Jersey: Humana Press; 2000, p. 123-40. <https://doi.org/10.1385/1-59259-047-0:123>.
7. Babu SVS, Shareef MM, Shetty APK, Shetty KT. HPLC method for amino acids profile in biological fluids and inborn metabolic disorders of aminoacidopathies. *Indian J Clin Biochem* 2002;17:7-26. <https://doi.org/10.1007/BF02867967>.
8. Imanzadeh F, Emadi B, Rohani P, Hosseini A, Khatami K, Dara N, et al. Assessment of Serum Amino Acid Chromatography in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Ijp ; Int J Pediatr* 2018. <https://doi.org/10.22038/ijp.2018.33721.2981>.
9. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants s. f. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/> (accedido 26 de noviembre de 2024).
10. Merinero B, Pérez-Cerdá C, Ruiz Sala P, Ferrer I, García MJ, Martínez Pardo M, et al. Persistent increase of plasma butyryl/isobutyrylcarnitine concentrations as marker of SCAD defect and ethylmalonic encephalopathy. *J of Inher Metab Disea* 2006;29:685-685. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0342-8>.
11. Belmont-Martínez L, Ibarra-González I, Vela-Amieva M, Guillén-López S, López-Mejía L, Castillo-Razo IR, et al. Causas de hospitalización de pacientes con errores innatos del metabolismo intermediario: análisis de una serie de casos de un hospital de tercer nivel de atención. *APM* 2020;41. <https://doi.org/10.18233/APM41No3pp105-1142065>.
12. Tamayo Chang VJ, Morales Peralta E, Santana Hernández EE, Lantigua Cruz PA, Collazo Mesa T, Lardoeyt Ferrer R. Epidemiological and population genetic characterization of fucosidosis in Holguin province, Cuba. *Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias* 2024;3:978. <https://doi.org/10.56294/sctconf2024978>.
13. Osorio JH, Loango Chamorro N, Landázuri P. El tamizaje metabólico en el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo. *biosalud* 2008;7:131-40.
14. Janečková H, Hron K, Wojtowicz P, Hlídková E, Barešová A, Friedecký D, et al. Targeted metabolomic analysis of plasma samples for the diagnosis of inherited metabolic disorders. *Journal of Chromatography A* 2012;1226:11-7. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.09.074>.
15. Amaral AU, Wajner M. Pathophysiology of maple syrup urine disease: Focus on the neurotoxic role of the accumulated branched-chain amino acids and branched-chain  $\alpha$ -keto acids. *Neurochemistry International* 2022;157:105360. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105360>.
16. Wongkittichote P, Edmondson A, Hong X. Thymine Hyperexcretion in a Patient with Abnormal Newborn Screen for Glutaric Aciduria Type I. *Clinical Chemistry* 2023;69:431-2. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac212>.
17. Buerger C, Garbade SF, Dietrich Alber F, Waisbren SE, McCarter R, Kölker S, et al. Impairment of cognitive function in ornithine transcarbamylase deficiency is global rather than domain-specific and is associated with disease onset, sex, maximum ammonium, and

number of hyperammonemic events. *J of Inher Metab Disea* 2019;42:243-53. <https://doi.org/10.1002/jimd.12013>.

18. Rhim HC, Kim SJ, Park J, Jang K-M. Effect of citrulline on post-exercise rating of perceived exertion, muscle soreness, and blood lactate levels: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science* 2020;9:553-61. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.02.003>.

19. Wajner M, Vargas CR, Amaral AU. Disruption of mitochondrial functions and oxidative stress contribute to neurologic dysfunction in organic acidurias. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2020;696:108646. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108646>.

20. Tangeraaas T, Constante JR, Backe PH, Oyarzábal A, Neugebauer J, Weinhold N, et al. BCKDK deficiency: a treatable neurodevelopmental disease amenable to newborn screening. *Brain* 2023;146:3003-13. <https://doi.org/10.1093/brain/awad010>.

21. Kanavin OJ, Woldseth B, Jellum E, Tvedt B, Andresen BS, Stromme P. 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency associated with autism and mental retardation: a case report. *J Med Case Reports* 2007;1:98. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-1-98>.

22. Sjarif DR, Ploos Van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: A review. *J of Inher Metab Disea* 2000;23:529-47. <https://doi.org/10.1023/A:1005660826652>.

#### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

#### **CONFLICTO DE INTERÉS**

Ninguno.