



Universidad de Valladolid

Facultad de Enfermería

GRADO EN ENFERMERÍA

**DEFECTOS CONGÉNITOS DEL
METABOLISMO DE LOS
AMINOÁCIDOS**

Autor/a: Cristina Pascual Chinorias

Tutor/a: Mayte Montero Zoccola

RESUMEN

Los defectos congénitos del metabolismo de los aminoácidos también llamados aminoacidopatías, son trastornos genéticos de carácter autosómico recesivo y se incluyen dentro del grupo de enfermedades raras. Estos defectos producen trastornos tanto en la síntesis como en la degradación de los aminoácidos. Si no son diagnosticados y tratados a tiempo pueden producir en el niño daños irreversibles, como retraso mental o incluso la muerte. Por eso es necesario detectar de una manera rápida y precoz los recién nacidos afectados, mediante un cribado metabólico neonatal.

Dicho cribado, también llamado prueba del talón, se realiza a las 48-72 horas de vida del recién nacido. Esta técnica es realizada por el personal de enfermería, y aunque es una prueba sencilla de realizar, deben estar cualificados y conocer bien la técnica para obtener el mayor número de muestras válidas. El personal de enfermería además será el encargado de informar a los padres, explicándoles en que consista la prueba y la finalidad de la misma, y realizaran un registro minucioso, ya que es muy importante que ningún niño quede fuera del programa.

En España, cada Comunidad Autónoma es la encargada de regular su propio programa de cribado metabólico neonatal, esto conlleva a que se produzcan importantes desigualdades entre las distintas Comunidades Autónomas, ya que dependiendo de la comunidad, tanto el número de trastornos genéticos detectados como la técnica de análisis de la muestra de sangre serán diferentes, por eso sería necesario solventar esta situación creando en España un único programa del cribado metabólico neonatal.

PALABRAS CLAVE

- Metabolopatías.
- Aminoacidopatías.
- Cribado.
- Neonatal.

ABREVIATURAS

- **aa:** aminoácidos
- **ARG:** argininemia
- **CCAA:** Comunidades Autónomas.
- **CBS:** homocistinurias
- **CIT I, CIT II:** citrulinemia tipo I y II
- **EIM:** Errores Innatos del Metabolismo
- **FQ:** fibrosis quística
- **GALT:** galactosemia
- **GA-I:** acidemia glutárica tipo I
- **LIP:** lisinuria con intolerancia a las proteínas
- **PKU:** fenilcetonuria.
- **Phe:** fenilalanina en sangre
- **PRO:** hiperprolinemia
- **PAH:** fenilalanina hidroxilasa
- **HC:** hipotiroidismo Congénito
- **HGD:** homogentisato dioxigenasa
- **HPA:** hiperfenilalaninemias
- **HSC:** hiperplasia suprarrenal congénita
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo
- **LCHADD:** Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga
- **MCADD:** deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media.
- **MSUD:** enfermedad de la orina con olor a jarabe de alce
- **MS/MS:** espectrometría de masas en tándem
- **NKH:** hiperglicinemia no cetósica
- **NSC:** National Screening Committee
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **SNS:** Sistema Nacional de Salud

INDICE

1. Introducción	1
2. Justificación	2
3. Objetivos	3
4. Material y métodos	4
5. Desarrollo del tema	5
5.1 Concepto de cribado	5
5.2 Oferta de servicios de cribado neonatal en las diferentes comunidades autónomas españolas.....	7
5.3 Procedimiento para la obtención y conservación de muestras de sangre en la prueba del talón.....	8
5.4 Definición, epidemiología y tratamiento de los defectos congénitos del metabolismo de los aminoácidos	11
6. Discusión	19
7. Conclusiones	20
8. Bibliografía	21
9. Anexos	25
Tabla 1	25
Tabla 2	26

1. INTRODUCCIÓN:

En los años 60 del siglo XX, en Estados Unidos comenzó el cribado neonatal de enfermedades genéticas gracias al microbiólogo Robert Guthrie y el bioquímico Louis Woolf que desarrollaron un test para el análisis y detección de aminoacidopatías como la fenilcetonuria. ⁽¹⁾

El test se realizaba con un papel de filtro, donde se impregnaba con una gota de sangre capilar y se medía la concentración de fenilalanina, determinando así los recién nacidos que padecían la enfermedad metabólica fenilcetonuria (PKU). Si esta enfermedad no es detectada a tiempo puede producir daños cerebrales graves. El tratamiento consiste en la restricción dietética de proteínas. Este estudio impulsó que el cribado neonatal se extendiera a todo el mundo. ⁽²⁾

Los programas de cribado metabólico neonatal en España se inician a finales de la década de los sesenta. El programa de cribado metabólico neonatal pionero fue dirigido por el doctor Federico Mayor Zaragoza y la doctora Magdalena Ugarte Pérez en Granada.

La expansión del programa de cribado en España llegó en 1977 con la elaboración del Plan Nacional de Prevención de la Discapacidad. En 1982 se crearon doce centros de cribado neonatal en los que se comenzó a diagnosticar la PKU y el hipotiroidismo congénito (HC). Este modelo se fue transformando hasta llegar al actual. Desde el 2012 existen dieciocho centros de cribado uno por cada Comunidad Autónoma, exceptuando Andalucía y la Comunidad Valenciana que cuentan con dos centros cada uno. ⁽³⁾

Los programas de cribado metabólico neonatal están dirigidos al diagnóstico precoz de enfermedades endocrino-metabólicas y favorece una detección y un tratamiento precoz, evitando así daños neurológicos, reduciendo la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas a estas enfermedades.

La introducción de la espectrometría masas tándem (MS/MS) ha producido un gran cambio, ya que se trata de una técnica multianalítica que permite detectar múltiples patologías a partir de un único disco de sangre seca sobre papel de filtro. ⁽²⁾

2. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, con la introducción de nuevas tecnológicas como (MS/MS) se han reducido notablemente las limitaciones tecnológicas, pero han aumentado las limitaciones sociológicas y económicas, a la hora de acordar cuántos Errores Innatos del Metabolismo (EIM) se van a detectar.

Revisando a nivel internacional los distintos programas de cribado, se observa que existen diferencias entre los distintos países en Latinoamérica y los programas de cribado neonatal, ya que estos pueden ser de cumplimiento obligatorio por una normativa nacional o regional o incluso de manera voluntaria a petición de los padres.

Si comparamos los programas de cribado en España y Latinoamérica no solo existen diferencias con respecto a países latinoamericanos, sino que en España tenemos diferencias notables, entre las provincias y las comunidades autónomas. ⁽²⁾

Los programas de cribado metabólico neonatal (prueba del talón) son importantes programas de prevención. Sin embargo, no siempre se diagnostican las mismas patologías. En España dependiendo de la Comunidad Autónoma (CCAA) en la que tenga lugar el nacimiento se realizaran unos estudios u otros y en este momento no hay un principio de igualdad.

Sabemos que:

- I.** Aproximadamente uno de cada mil recién nacidos es portador de un error congénito del metabolismo. Las dos terceras partes de ellos desarrollarán una enfermedad metabólica hereditaria, de las que el 80 % se manifiestan durante la infancia y más de la mitad en el periodo neonatal.
- II.** Diagnosticar precozmente estas patologías mediante el cribado neonatal es esencial para poder tratar a tiempo y prevenir las fatales consecuencias neurológicas, así como una discapacidad.
- III.** Sin embargo, el cribado neonatal no es igual en todas las CCAA. Según el lugar de nacimiento el número de enfermedades detectadas es distinto. Solamente el HC y la PKU se diagnostican en todas las CCAA. En Galicia, Murcia o Andalucía, se criban más de cuarenta patologías. Esto implica que la supervivencia y la calidad de vida de los recién nacidos españoles depende del lugar de nacimiento. ⁽⁴⁾

3. OBJETIVOS

El desarrollo del presente trabajo tiene como objetivos:

1. Objetivo general: Analizar la situación en España y Latinoamérica de los programas de cribado metabólico neonatal en relación con los defectos congénitos del metabolismo de los aminoácidos.
2. Objetivos específicos:
 - a. Comparar la situación de los programas de cribado de metabolopatías en las distintas comunidades Españolas.
 - b. Describir las diferentes aminoacidopatías estudiadas en los distintos programas de cribado metabólico neonatal.
 - c. Describir la técnica para la realización de la prueba del talón.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión bibliográfica, se han utilizado las siguientes bases de datos: Google académico, Dialnet, Medline, Scielo, Orphanet, MSD Manuales Merck, el portal del Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, AECOM (Asociación Española de defectos congénitos del metabolismo) AECNE (Asociación Española de Cribado Neonatal) AEP (Asociación Española de Pediatría)

Las palabras claves o descriptores utilizados para la búsqueda de información han sido: “metabolopatías”, “aminoacidopatías“, “Defectos del metabolismo de los aminoácidos” “cribado neonatal”, “screening metabólico”, “prueba del talón”.

Se han incluido de cada Comunidad Autónoma los diferentes programas de cribado endocrino-metabólico neonatal y también se han incluido conferencias y ponencias que tratan la situación tanto a nivel nacional como internacional de los programas de cribado neonatal, aunque alguno de ellos no han sido actualizados recientemente. Se ha incluido bibliografía de los últimos 9 años. Los motivos de exclusión han sido la antigüedad de algunos artículos.

5. DESARROLLO DEL TEMA

5.1 Concepto de cribado

Existen diferentes definiciones de cribado, la OMS (Organización Mundial de la Salud) lo definen como “la aplicación sistemática de una prueba para identificar a individuos con un riesgo suficientemente alto de sufrir un determinado problema de salud como para beneficiarse de una investigación más profunda o una acción preventiva directa, entre una población que no ha buscado atención médica por síntomas relacionados con esa enfermedad”.

La última definición del National Screening Committee (NSC) del Reino Unido en 2009 define el cribado como “un servicio de salud pública en el que los miembros de una población definida, que no necesariamente perciben tener un mayor riesgo, o estar afectados por una enfermedad o sus complicaciones, son invitados a someterse a preguntas o pruebas para identificar a aquellos individuos con mayor probabilidad de obtener un beneficio que un perjuicio, causado por las sucesivas pruebas o para reducir el riesgo de la enfermedad o sus complicaciones”.⁽⁴⁾

El primer programa de cribado neonatal se inició en Massachusetts en 1963, y posteriormente se realizó en otros estados de los EE.UU.

En 1968 la Organización Mundial de Salud desarrolló y publicó los “Principles and practice of screening for diseases” (basándose en los principios de Wilson y Jungner), con el objetivo de definir los requisitos de una enfermedad para ser incluida dentro de los programas de cribado neonatal.

Los criterios que deben cumplirse para incluir en el cribado de errores innatos del metabolismo son los siguientes:

- Debe tratarse de una anomalía relativamente frecuente, al menos 1/ 10.000-15.000 recién nacidos.
- Debe producir una grave anomalía metabólica.
- Debe ser difícil de diagnosticar clínicamente en período neonatal.
- El diagnóstico clínico debe producirse tras una fase preclínica asintomática, cuando el pronóstico es malo.

- Debe existir un marcador bioquímico con una buena sensibilidad y especificidad, que permita discriminar a los recién nacidos sanos de los enfermos durante la fase preclínica.
- Debe ser posible realizar un tratamiento de la enfermedad de forma precoz, que mejore sensiblemente el pronóstico de la misma.
- El coste del programa de prevención debe ajustarse a los criterios de evaluación económica como todo programa de salud pública. ^(1, 5, 6)

En Latinoamérica países como Costa Rica, Brasil, Cuba, Ecuador, Chile y Uruguay cuentan con programas nacionales. En México, Venezuela, Panamá, Ecuador y Colombia cuentan con programas regionales, es decir los han introducido de forma parcial, no cuentan con programas a nivel nacional.

El país de referencia en Latinoamérica es Costa Rica, que cuenta con un programa de cribado neonatal más completo en que detectan hasta 24 enfermedades. ⁽⁷⁾

Ecuador también cuenta con un programa nacional de cribado metabólico neonatal, el programa tuvo su inicio en 2011 y cuenta la detección de cuatro enfermedades: hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), HC, galactosemia (GALT) y PKU. ⁽⁸⁾

El cribado neonatal en los países latinoamericanos solo se realiza al 49,3% de los recién nacidos y son pocos los países que disponen de un programa nacional. La patología más cribada en Latinoamérica es el HC. Tanto Brasil, Chile, Cuba, Costa Rica y Uruguay cuentan con un programa nacional para la detección de PKU y HC. En Argentina, Paraguay, Colombia y México cuentan con un programa de cribado neonatal a nivel regional. ⁽²⁾

El cribado mediante la tecnología con MS/MS en Latinoamérica solo se realiza en Uruguay y Costa Rica como programa nacional y como estudio piloto en Chile. Esta técnica también se emplea en Brasil, México y Argentina aunque de forma privada.

La actividad de cribado neonatal es mínima en: Venezuela, Bolivia, El Salvador, Honduras y Panamá. ⁽²⁾

5.2 Oferta de los servicios de cribado neonatal en las diferentes Comunidades Autónomas españolas

Existen 18 centros de cribado en España, uno por cada Comunidad Autónoma, a excepción de Andalucía y la Comunidad Valenciana que cuenta con dos. El cribado neonatal de la Rioja se realiza en la Comunidad de Aragón, Ceuta en Sevilla y Murcia es la encargada de realizar la de Melilla. En todas las comunidades se realiza el diagnóstico de la PKU.

En la actualidad 8 centros de cribado ya disponen de tecnología para realizar el cribado neonatal ampliado. Galicia fue la primera en el año 2000, la siguieron Murcia y País Vasco en 2007, Andalucía y Extremadura 2008, Aragón 2009 y Madrid 2010. Cada una de las CCAA determina las patologías y los procedimientos de cribado para sus programas ya que las competencias sanitarias han sido transferidas a las distintas CCAA. ⁽⁹⁾

Tras analizar y comparar los programas de cribado metabólico neonatal de las distintas CCAA se obtienen los siguientes resultados: ver anexos tabla I página 25. ^(10-23, 26)

- Todas las comunidades autónomas realizan el cribado de la PKU.
- Siete comunidades: Andalucía, Aragón, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid y Murcia realizan el cribado tirosinemia tipo I, II y III ^(10, 13-15, 21, 26)
- Ocho comunidades: Andalucía, Aragón, Castilla la Mancha, Cataluña, Extremadura, Madrid, Murcia, País Vasco realizan el cribado de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD) ^(10, 13-15, 18, 20, 23, 26)
- Ocho comunidades: Andalucía, Aragón, Castilla la Mancha, Cataluña, Extremadura, Galicia, Murcia, País Vasco realizan el cribado de la enfermedad homocistinuria (CBS) ^(10, 13-15, 18, 20, 21, 23, 26)
- Tres comunidades: Andalucía, Extremadura y Galicia realizan el cribado de la argininemia (ARG) ^(14, 21, 26)
- Cinco comunidades: Andalucía, Cataluña, Extremadura, Galicia, Murcia, Realizan el cribado de la citrulinemia tipo I y II ^(10, 14, 20, 21, 26)
- Tres comunidades: Andalucía, Extremadura, Murcia realizan el cribado de la aciduria argininsuccínica (ASA) ^(10, 14, 26)
- Solo Galicia realiza el cribado de: cistinuria, lisinuria con intolerancia a las proteína (LIP), alcaptonuria, hiperglicemia no cetósica (NKH), histidinemia. ⁽²¹⁾

Con el objetivo de incrementar la igualdad en las distintas CCAA se aprobó un programa de cribado neonatal común incluido en la cartera básica común. Este nuevo programa de cribado neonatal fue aprobado el 23 de Julio de 2013 en el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) *“Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.”*

Las enfermedades que forman parte del programa poblacional de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS son: HC, PKU, fibrosis quística (FQ), deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), Acidemia glutárica tipo I (GA-I), Anemia falciforme.

5.3 Procedimiento para la obtención y conservación de muestras de sangre en la prueba del talón

En la actualidad, el personal de enfermería es el encargado de realizar la prueba del talón o cribado neonatal. Es importante que el personal de enfermería conozca el protocolo para realización de una buena técnica y evitar así el mayor número posible muestras no validas o falsos positivos. ⁽²⁴⁾

El personal de enfermería es el encargado de informar a los padres del procedimiento y el objetivo de esta prueba, ya que se necesitara su autorización para la realización de la misma. Además se les entregara una hoja a los padres que deben rellenarla con sus datos, el resultado de la prueba les llegara a dirección facilitada. ^(14, 24, 25)

La obtención de la muestra se realizará antes del alta y si no fuera posible, se realizara en el centro salud o en cualquier hospital. ⁽²⁴⁾

El personal de enfermería se encargara de rellenar una ficha del recién nacido, en el que se especifica datos importantes como: si ha sido un parto múltiple o sencillo. La alimentación que sigue (lactancia materna, artificial o mixta), la fecha de nacimiento y la fecha de la extracción de la muestra, el sexo y el peso del bebe. ⁽²⁴⁾

Como norma general la prueba del talón se realiza entre las 48 y 72 horas de vida del recién nacido, ya que es necesario que haya sido instaurada la alimentación proteica, evitando así los resultados falsos negativos en la detección de PKU, para la recogida de la muestra no influye ni la edad ni el peso del niño. ⁽²⁵⁾

Pasos a seguir para la recogida de la muestra sanguínea: (12, 14, 21, 24)

- 1) Para la obtención de la muestra se recomienda no separar al bebe de la madre, se colocará la pierna del bebe por debajo de la altura de su corazón para aumentar el flujo venoso, además se debe aplicar medidas de analgesia no farmacológica como son la “tetaanalgesia”, o el uso de sacarosa entre otras.
- 2) Varios protocolos recomiendan no calentar el talón con agua caliente ya que no es efectivo para aumentar el flujo sanguíneo ni disminuir el dolor, y sí se recomienda dar un suave masaje al talón.
- 3) Se recomienda desinfectar la zona de punción con una gasa impregnada en clorhexidina acuosa al 2%. Dejar secar completamente ya que si quedan restos pueden alterar los resultados.
- 4) Una vez identificada y desinfectada la zona de zona de punción deben lavarse las manos y usar guantes para la realización de la prueba. Las zonas seguras para realizar la incisión se localizan en las zonas laterales de la superficie plantar. (Ver Figura 1)

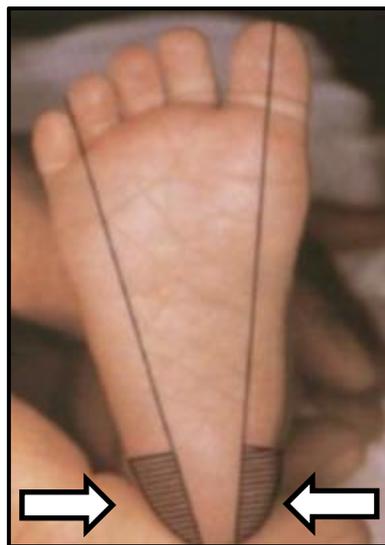


Figura 1: zonas seguras para realizar la incisión

- 5) Para la extracción de sangre capilar se realizara con dispositivos específicos de incisión para la prueba del talón, ya que estos dispositivos en vez de realizar un pinchazo hacen un corte, esta incisión produce menos dolor, menos equimosis, facilita la curación y proporciona la cantidad de sangre necesaria, disminuyendo por tanto el número de repeticiones.

- 6) Se desechara la primera gota de sangre obtenida, eliminando el riesgo de dilución de la gota de sangre además asi se facilitara la formación de una nueva gota grande de sangre. Se debe evitar el uso de tubos-capilares para la recogida de la muestra de sangre ya que algunos pueden estar impregnado con anticoagulantes, pudiendo producir alteraciones en los resultados.
- 7) Se aproximara el papel de filtro para impregnarlo con la gota, sin tocar ni presionar el papel con el talón. La sangre solo se aplicara por uno de los lados del papel, intentado que la gota se deposite en el centro del círculo, esta gota debe ser lo suficientemente grande para que de una sola vez se impregnen las dos cara del círculo, puesto que no se puede utilizar nuevamente el circulo con otra gota, ya que puede producir estratificación de la muestra. (Ver figura 2)



Figura 2: recogida de la gota de sangre en el papel filtro

- 8) Una vez finalizada la recogida de muestra, presionaremos suavemente con una gasa y elevaremos el pie del recién nacido hasta que el sangrado ceda.
- 9) El papel de filtro, se dejará secar al menos 3 horas sobre una superficie plana, horizontal, limpia y seca, la muestra debe conservarse a temperatura ambiente y evitando la luz directa de sol sobre la muestra.
- 10) Una vez finalizado el procedimiento se dejara constancia en la historia de salud del recién nacido y el informe de alta.

5.4 Definición, epidemiología y tratamiento de los defectos congénitos del metabolismo de los aminoácidos:

I. Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (PKU)

Definición: La fenilcetonuria (PKU) es el error congénito más frecuente del metabolismo de aminoácidos (aa), es de carácter autosómico recesivo. La fenilalanina no puede convertirse en tirosina debido a un fallo en una enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) La tirosina es un aa precursor de los neurotransmisores, por los que la falta de este produce una discapacidad mental entre leve y grave en los pacientes no tratados dependiendo de la severidad de la mutación. ⁽²⁷⁾

La PKU se puede clasificar utilizando los niveles de Fenilalanina en sangre (Phe) dependiendo de la tolerancia del paciente a la fenilalanina: ⁽¹⁾

- Forma grave de PKU o clásica: tolerancia de Phe inferior a 350 mg/día.
- Forma moderada de PKU: tolerancia de 350-400 mg/día de Phe en la dieta.
- Forma leve de PKU: tolerancia de 400 y 600 mg/día.
- Formas moderadas y benignas Hiperfenilalaninemia (HPA): tolerancia > 600 mg/día.

La forma grave de PKU, no tratada, cursa con retraso mental grave, no comienzan a ponerse de manifiesto hasta los 6 meses de vida. Otros síntomas son epilepsia, eccema, hiperactividad, alteraciones en la marcha, rasgos psicóticos. ^(27, 29)

Hay formas menos graves que cursan con retraso mental leve: disminución de la capacidad de concentración, rendimiento escolar bajo. ⁽¹⁾

Otra forma variante de PKU se caracteriza por la deficiencia de síntesis de dihidrobiopterina (BH4) es un cofactor que intervine en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina provocando síntomas neurológicos además de la acumulación de fenilalanina. ⁽²⁹⁾

Epidemiología: La incidencia es de 1/9.201 en la población española. ⁽¹⁾ Se estima que la prevalencia en Europa 1/10.000 recién nacidos. ⁽²⁸⁾

Tratamiento: el tratamiento se basa en la restricción de proteínas naturales como la leche, carne, pescado, huevos entre otros. Se tiene que sustituir por una formula especial que contenga aminoácidos necesarios para la formación de proteínas (excepto fenilalanina), además se suplementará con tirosina para evitar su deficiencia.

En el caso de que también hubiera deficiencia de síntesis de tetrahidrobiopterina (BH4) esta se administraría de manera oral. ^(27, 29)

PKU moderada o leve no hace falta tratamiento dietético debido a que la concentración de fenilalanina se mantiene dentro de un rango no peligroso para el niño. Se realizaran controles bioquímicos para ver las concentraciones de fenilalanina. Si fuera necesario se disminuiría la ingesta de alimentos ricos en proteínas como la carne y pescado. ⁽²⁷⁾

II. Tirosinemia

a) Tipo I (deficiencia de fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH)).

Definición: es un error congénito del metabolismo de la tirosina, debido a la falta de una enzima (FAH) la tirosina no se metaboliza produciendo su acumulación en plasma, orina y tejidos. ⁽²⁷⁾ Es de carácter autosómico recesivo. Esta enfermedad cursa con fallo hepático grave en lactantes, vómitos, retraso del crecimiento, irritabilidad, letargia, hepatomegalia, ictericia, ascitis. De forma crónica y sin tratamiento los pacientes desarrollan cirrosis, raquitismo y hepatocarcinoma. ⁽¹⁾

Epidemiología: la incidencia mundial se estima en 1/ 100.000 ⁽¹⁾

Tratamiento: restricción de proteínas en la dieta, para suplir la falta de aminoácidos de la dieta se administra una formula especial que no contenga ni tirosina ni fenilalanina. Para evitar la degradación y formación de productos tóxicos se administra un fármaco llamado Nitisinona (NTBC) ^(1, 27, 29)

b) Tirosinemia tipo II (deficiencia de tirosina aminotransferasa (TAT)).

Definición: es un error congénito del metabolismo de la tirosina, causado por el defecto de la actividad de una enzima hepática (TAT) es la encargada de metabolizar la tirosina. Como consecuencia de este defecto se acumula tirosina en plasma, orina y tejidos, causando úlceras corneales e hiperqueratosis palmo-plantar. Es de carácter autosómico recesivo. ^(1, 27, 28, 29)

Epidemiología: la prevalencia es desconocida.

Tratamiento: el tratamiento es una restricción dietética de proteínas, y la administración de fórmulas especiales ricas en aminoácidos a excepción de tirosina y fenilalanina. ^(1, 27, 28)

c) **Tirosinemia Tipo III (deficiencia de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa)**

Definición: es un error congénito del metabolismo de la tirosina caracterizado por hipertirosinemia leve, de carácter autosómico recesivo. Es la forma más infrecuente de tirosinemia. Se manifiesta con síntomas neurológicos como déficit intelectual y ataxia.

Epidemiología: es una patología muy infrecuente se han descrito pocos casos. ⁽²⁸⁾

Tratamiento: se recomienda a los pacientes una dieta restringida en fenilalanina y tirosina. ⁽²⁸⁾

III. Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)

Definición: es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina, valina) de carácter autosómico recesivo ⁽²⁷⁾. Se caracteriza por rechazo alimentario, letargo, vómitos y olor a jarabe de arce en la orina; se detecta nada más nacer, si no es tratado, se desarrolla una encefalopatía progresiva e insuficiencia respiratoria central. ⁽²⁸⁾

Existen diversas formas de expresión fenotípica: clásica, intermedia, intermitente y que responde a la tiamina.

- Forma clásica: Signos de encefalopatía a los 4-5 días de vida progresando a coma y muerte si no son tratados.
- Formas intermedia e intermitente: Episodios intermitentes de descompensación metabólica. ⁽¹⁾

Epidemiología: la prevalencia mundial estimada es de alrededor de 1/150.000 nacidos vivos. ⁽²⁸⁾ La incidencia es más alta en algunas comunidades como Galicia 1/39.300 ⁽¹⁾

Tratamiento: se basa en una dieta restrictiva en proteínas naturales, además se necesitara el aporte de aminoácidos mediante una formula especial que no contenga leucina, isoleucina ni valina. Al eliminar de la dieta estos aminoácidos es importante el aporte de preparados energéticos ya que la deficiencia de isoleucina y valina produce una degradación de las proteínas corporales y la acumulación de compuestos tóxicos. ⁽²⁷⁾

IV. Homocistinuria (deficiencia de cistationina-β-sintasa (CBS))

Definición: es un error congénito del metabolismo de la homocisteína, no se degrada bien, debido al defecto enzimático CBS comienza acumularse, transformándose en parte en metionina. Es de carácter autosómico recesivo. Al acumularse producen toxicidad a medio-largo plazo, con posibles efectos indeseables sobre el sistema óseo (osteopenia), sistema ocular (luxación del cristalino, miopía), sistema nervioso (retraso mental, trastornos psiquiátricos, distonía) y sistema vascular (accidentes vasculares). ⁽²⁷⁾

Epidemiología: la incidencia mundial es de 1/344.000 ⁽²⁸⁾

Tratamiento: el tratamiento se basa en evitar la acumulación de homocisteína, con la administración de Vitamina B6, en algunos casos también es necesario la administración de vitamina B12 y ácido fólico junto con la vitamina B6 para convertir la homocisteína en metionina ya que es menos tóxica. También se elimina de la dieta la metionina, restringiendo las proteínas naturales de la dieta. No obstante, los aa son indispensables para la formación de proteínas que constituirán el cuerpo del niño, por lo que se aportan mediante una fórmula especial que contiene todos los demás aminoácidos a excepción de la homocisteína. ⁽²⁷⁾

V. Argininemia (ARG)

Definición: es una alteración del metabolismo de los aminoácidos que produce una deficiencia de arginasa. Se produce por un defecto del ciclo de la urea. Es de carácter autosómico recesivo.

Se producen síntomas clínicos como: hiperamonemia, encefalopatía, alcalosis respiratoria, hipotonía, irritabilidad, alteraciones en el comportamiento, retraso del crecimiento, retraso mental, microcefalia, vómitos, convulsiones. ^(1, 28)

Epidemiología: La incidencia estimada en el mundo es 1/ 70.000-18.0000 ⁽¹⁾

Tratamiento: se basa en la restricción dietética de proteínas y además se administrara Benzoato y fenilbutirato para prevenir la acumulación de amonio. ^(1, 28)

VI. Cistinuria

Definición: es un trastorno del transporte tubular renal de aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, lisina y arginina). Esto conlleva la formación recurrente de cálculos de cistina en los riñones. La cistinuria se desarrolla en pacientes de cualquier edad, pero los cólicos renales por cálculos de cistina aparecen generalmente en los dos primeros años de vida. Los varones suelen presentar formas más agresivas de la enfermedad. ^(28,30)

Epidemiología: la incidencia mundial se estima en 1/7.000 ⁽²⁸⁾

Tratamiento: para prevenir la formación de cálculos se aconseja una hidratación elevada, reduciendo así la concentración de cistina, además se tratara con medicación para aumentar la solubilidad y disminuir los niveles de cistina en orina. ⁽²⁸⁾

VII. Citrulinemia

a. Citrulinemia tipo I (deficiencia de arginín succinato sintetasa (CIT I))

Definición: es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos se produce un defecto en el ciclo de la urea es de carácter autosómico recesivo poco frecuente. ⁽²⁸⁾ Se caracteriza por una encefalopatía hiperamonémica. En la mayoría de los casos la aparición es neonatal y el curso de la enfermedad es grave cursa con vómitos, letargia coma y muerte si no es diagnosticada precozmente y se trata. ⁽¹⁾

Epidemiología: la incidencia mundial estimada es menor 1/100.000 ⁽¹⁾

Tratamiento: restricción dietética de proteínas y suplementación con aminoácidos esenciales, además se administrara Benzoato sódico y fenilbutirato para prevenir la acumulación de amonio ^(1, 27)

b. Citrulinemia tipo II (CIT II)

Definición: es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos que produce una deficiencia de citrina. Se puede presentar en:

- La infancia provocando colestasis neonatal intrahepática que cursa con ictericia, retraso en el crecimiento y disfunción hepática variable.
- Forma adulta produciendo una encefalopatía hiperamonémica con síntomas neuropsiquiátricos, si no se trata puede llevar a la muerte. ^(1, 27)

Epidemiología: la incidencia estimada mundial es de 1/100.000 ⁽¹⁾

Tratamiento: para la forma neonatal/infantil el tratamiento es dietético (disminución de la ingesta de proteínas) y además se suministrará suplementos de vitaminas liposolubles y de fórmula con triglicéridos de cadena media. En algunos casos será necesario la realización de un trasplante hepático. ^(1, 27, 28)

VIII. Aciduria argininosuccínica (deficiencia de argininosuccinato liasa (ASA))

Definición: es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos, es de carácter autosómico recesivo. Se produce un defecto en el ciclo de la urea debido a la falta de la enzima ASA produciendo en el paciente una hiperamonemia ya que el amonio no es debidamente eliminado. Cursa con letargia, convulsiones, coma y muerte. Existen formas crónicas que cursan con hepatopatía y alteraciones neurológicas. ^(1, 28)

Epidemiología: la incidencia mundial se estima en 1/70.000-180.000 ⁽¹⁾

Tratamiento: se basa en la restricción dietética de proteínas, con aporte de fórmulas especiales con aminoácidos esenciales como la arginina para evitar la hiperamonemia. También se pueden usar compuestos quelantes como el benzoato y el fenilbutirato para evitar la acumulación crónica de amonio. ⁽¹⁾

IX. Lisinuria con intolerancia a las proteínas (LIP)

Definición: es un error congénitos de transporte de los aminoácidos dibásicos (lisina, ornitina y arginina) se produce una baja absorción intestinal y un aumento de la excreción renal de estos. Debido a la malabsorción de estos aa se produce hiperamonemia que cursa con vómitos, diarrea y rechazo de alimentos ricos en proteínas. Con el tiempo aparece un retraso del crecimiento, osteoporosis e hipotonía muscular. Si no se trata puede producirse una insuficiencia respiratoria y una afectación del sistema inmune produciendo una glomerulonefritis y una afectación multisistémica. ⁽²⁷⁾

Epidemiología: Prevalencia es desconocida

Tratamiento: dieta baja en proteínas para evitar la hiperamonemia. Vitamina D y calcio para evitar la osteoporosis. Y suplementación con citrulina para aumentar la concentración de ornitina y arginina, mediante el ciclo de la urea. ⁽²⁷⁾

X. Alcaptonuria

Definición: es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos fenilalanina y tirosina, se produce por la deficiencia de una enzima, la homogentisato dioxigenasa (HGD), produciendo la acumulación de ácido homogentísico en sangre y orina.

Los síntomas característicos de la enfermedad son: orina de color oscuro, pigmentación del tejido conjuntivo (ocronosis) y artrosis degenerativa de las articulaciones. ^(27, 28)

Epidemiología: tiene una prevalencia mundial de 1/ 111.000-1.000.000. ⁽²⁸⁾

Tratamiento: el tratamiento es sintomático para prevenir y mejorar las complicaciones, como el ejercicio, administración de analgésicos y cirugía. También se puede hacer un tratamiento preventivo con una dieta restringida en fenilalanina y tirosina aunque la efectividad clínica no es muy alta, disminuye la excreción de ácido homogentísico pero no su acumulación. ^(27, 28)

XI. Hiperglicinemia no cetósica (NHK)

Definición: es un error congénito del metabolismo de la glicina, es de carácter autosómico recesivo, también se conoce como encefalopatía hiperglicinéica, se produce una acumulación de glicina en sangre, orina y cerebro por un defecto en las enzimas que intervienen en la degradación de la glicina. Presentan síntomas como hipotonía, crisis de apnea, episodios de hipo, aumento de los reflejos osteotendinosos. Además como consecuencia de la excitotoxicidad se producen convulsiones, retraso mental y alteraciones del desarrollo cerebral. ^(27, 28)

Epidemiología: prevalencia desconocida.

Tratamiento: Restricción dietética de proteínas. Eliminación de glicina mediante el uso de benzoato sódico oral. Dextrometorfan, para limitar la excitotoxicidad. ⁽²⁷⁾

XII. Histidinemia

Definición: es un error congénito del metabolismo de la histidina causado por un defecto en la enzima histidasa, es de carácter autosómico recesivo. Se produce un aumento de la concentración de histidina en sangre. Este trastorno metabólico suele ser benigno en la mayoría de individuos afectados, aunque, en circunstancias inusuales, el trastorno puede ser perjudicial y producir síntomas como retraso mental leve y problemas en el habla. ^(28, 31)

Epidemiología: prevalencia desconocida.

Tratamiento: se basa en la restricción dietética de proteínas en pacientes que presenten síntomas clínicos. ⁽²⁸⁾

Cuadro resumen de las aminoacidopatías estudiadas en los distintos programas de cribado metabólico neonatal de las diferentes CCAA: Ver anexo tabla II páginas 25, 26 y 27

6. DISCUSIÓN

Los EIM son enfermedades metabólicas hereditarias, tienen una baja frecuencia por lo que son consideradas enfermedades raras, entre las EIM se encuentran las aminoacidopatías, son trastornos genéticos de carácter autosómico recesivo, es decir para que el niño sufra la enfermedad ambos padres tienen que transmitírsela. La Asociación Española de Pediatría dice que entre 1 y 2 niños recién nacidos por cada mil, visiblemente sanos, padecen trastornos del metabolismo. Si no son diagnosticados y tratados a tiempo, pueden producir discapacidades, daños neurológicos e incluso la muerte en el recién nacido. Afortunadamente existe la posibilidad de detectar de una manera rápida y precoz los recién nacidos afectados por una enfermedad endocrina-metabólica mediante los programas de cribado neonatal.

En España las competencias en materia sanitaria fueron transferidas a las distintas comunidades autónomas, cada una determina de manera independiente las patologías y los procedimientos de cribado para sus programas. Analizando los programas de cribado, se pone de manifiesto la falta de un criterio común y homogéneo para las diferentes CCAA, por lo tanto dependiendo de la comunidad en la que nazcan los recién nacidos se detectarán diferentes patologías. Solo el HC y la PKU son detectadas en todas las comunidades autónomas.

En 2014 el Ministerio de Sanidad estableció siete enfermedades que deben formar parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinas-metabólicas de la cartera común básica. El ministerio de Sanidad dio un plazo para implantar las nuevas patologías a los distintos programas de cribado, todas las comunidades lo han introducido en sus programas salvo Castilla y León que tan solo cuenta con cuatro el hipotiroidismo fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita y la fibrosis quística.

Pero las desigualdades no solo existen a nivel nacional. En Latinoamérica existen importantes diferencias en los programas de cribado metabólico neonatal, ya que solo unos pocos países cuentan con un programa nacional.

7. CONCLUSIONES

Los defectos congénitos del metabolismo de aminoácidos pueden ser detectados mediante cribado metabólico neonatal, existen notables diferencias al comparar distintos países de Latinoamérica y España.

Comparando la situación de los programas de cribado de metabolopatías en las distintas comunidades Españolas, es claramente evidente que existen grandes desigualdades, por lo que es necesario la creación y seguimiento de un programa común.

Las aminoacidopatías estudiadas, pertenecen a los distintos programas de cribado de metabolopatías en España, si no son tratadas pueden producir daños irreversibles e incluso la muerte en los niños y con un diagnóstico rápido se puede prevenir el desarrollo de estos síntomas. El tratamiento principal de estas patologías se basa sobre todo en una dieta restrictiva en proteínas.

La prueba del talón es llevada a cabo por el personal de enfermería, este debe ser instruido y contar con un protocolo común para la obtención y conservación de las muestras sanguíneas obteniendo así el mayor número de muestras válidas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. J. L. Marín Soria, L. Aldamiz-Echevarría, D.E. Castiñeiras Ramos, J. Dalmau Serra, A. Fernández Sánchez, D. González Lamuño. Programas de cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009. Disponible en:
http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/2991/Programas_de_cribado_neonatal_en_Espana.pdf?sequence=1
2. A. Fernández Sánchez. Visión internacional del cribado ampliado neonatal. XVI Conferencia Nacional de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Murcia; Servicio Murciano de Salud. 2012. Disponible en:
<http://www.metabolicos.es/wp-content/uploads/2012/11/ponenciaasuncionfdez2012.pdf>
3. M.J. Juan Fita. Situación de los Programas de Cribado Neonatal en España. XVI Conferencia Nacional de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Murcia; Servicio Murciano de Salud. 2012. Disponible en:
<http://www.metabolicos.es/wp-content/uploads/2012/11/ponenciamariajesusjuanfita2012.pdf>
4. R. Pascual, M. Ugarte, S. Mateu, D. González Lamuño, C. Pérez Cerdá, J. L. Marín Soria, M. V. García Calabria. Programas de Cribado Neonatal en España. Sesión de presentación del documento: Programas de Cribado Neonatal en España. Actualización y Propuestas de Futuro. Madrid: Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma; 2010. Disponible en:
https://www.guiametabolica.org/sites/default/files/resumen_cribado_neonatal_madrid_25062010.pdf
5. G. M. Calderón López, F. Jiménez Parrilla, A. Losada Martínez. Screening neonatal. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. [Internet] 2008 [citado el 14 Diciembre de 2016] (44);11. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf>
6. Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad 2010. Disponible en:
https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
7. E. Galán-Rodas, M. Dueñas, S. Obando, M. Saborio. Tamizaje Neonatal en el Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet] 2013 [citado el 12 Enero de 2017]. Vol 30 (4). Disponible en:
<http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/264/2131>
8. salud.gob.ec. Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal [Internet] Ministerio de Salud Pública: Ecuador 2014 [citado el 12 Enero de 2017] Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/proyecto-de-tamizaje-metabolico-neonatal/>

9. Gobiernodecanarias.org. Programa de diagnóstico precoz de metabopatías congénitas en el recién nacido en canarias [Internet] Servicio Canario de la Salud: Gobierno de canarias 2015 [citado el 3 Marzo de 2017] Disponible en: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/d0b42148-2081-11df-8252-79e5259eb869/Cribado_Metabolopatia_Congenita.pdf
10. Murciasalud.es. Alteraciones detectadas mediante el programa para la detección de enfermedades endocrino-metabólicas en periodo neonatal en la Región de Murcia [Internet] Consejería de Salud: Región de Murcia 2016 [Citado el 3 Marzo de 2017] Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=210565&idsec=4754#>
11. Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas en la Comunitat Valenciana [Internet]. Consejería de Sanidad: Comunidad Valenciana 2015 [Citado el 3 Marzo de 2017] Disponible en: http://cuidatecv.es/wp-content/uploads/2015/09/Programa_cribado_neonatal_CAST1.pdf
12. Programa de cribado neonatal del Principado de Asturias programa de detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas en el período neonatal, mediante la “prueba del talón” [Internet] Portal de Salud del Principado de Asturias 2014 [Citado el 3 Marzo de 2017] Disponible en: https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Salud%20Poblaciona/1/Metabolopat%C3%ADas/2014%20%20Programa%20de%20Cribado%20Neonatal%20de%20PPDO%20Asturias.pdf
13. Informe sobre la puesta en marcha del cribado neonatal y la designación de servicios de referencia para el diagnóstico definitivo, tratamiento y seguimiento de las alteraciones y enfermedades objeto de cribado [Internet] Departamento de Salud y Consumo: Gobierno de Aragón 2009 [Citado el 3 Marzo de 2017] Disponible en: https://www.saludinforma.es/portalsi/documents/10179/10861/INFORME_sobre_CRIBADO_NEONATAL.pdf/3352a2b4-0de6-4f00-a17b-42b3cdf60da
14. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrinas-metabólicas de Andalucía. Instrucciones para profesionales. [Internet] Consejería de Salud: Junta de Andalucía 2016 [citado el 3 Marzo de 2017] Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_3_c_6_enfermedades_raras/programa_cribado_neonatal_instrucciones_profesionales_2016_18_10_2016.pdf
15. Detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas en recién nacidos [Internet] Consejería de Sanidad: Comunidad de Madrid. 2014 [citado el 3 Marzo de 2017] Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017559.pdf>
16. Saludcantabria.es. Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas [Internet] Consejería de Sanidad: Gobierno de Cantabria 2016 [Citado el 18 Marzo de 2017] Disponible en: <http://www.saludcantabria.es/index.php?page=metabolopatas-hipotiroidismo-y-fenilcetonuria>

17. Diariodemallorca.es. Enfermedades Congénitas, prueba del talón, ¿en qué consiste? [Internet] Diario de Mallorca 2014 [citado el 20 Marzo de 2017] Disponible en: <http://www.diariodemallorca.es/vida-y-estilo/salud/2014/08/30/prueba-talon/958253.html>
18. Programa de detección precoz de enfermedades congénitas endocrinas y metabólicas [Internet] Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales: Junta de Comunidades de Castilla y la Mancha 2014 [citado el 18 Marzo de 2017] Disponible en: http://www.castillalamancha.es/sites/default/files/documentos/pdf/20150114/programa_metabolopatas.pdf
19. Portal de Salud Castilla y León. Programa de detección precoz de enfermedades congénitas [Internet] Junta de Castilla y León [citado el 20 Marzo de 2017] Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/programa-deteccion-precoz-enfermedades-congenitas>
20. Canalsalut.gencat.cat. La prueba del talón de mi bebé [Internet] Agencia de Salud Pública de Cataluña: Generalitat de Catalunya 2013 [Citado el 25 Marzo de 2017] Disponible en: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/salut_maternoinfantil/material_divulgatiu/prueba_talon_bebe.pdf
21. Programa gallego para la detección precoz de enfermedades endócrinas e metabólicas en período neonatal. Consejería de Sanidad: Junta de Galicia 2013 [citado el 25 de Marzo de 2017] Disponible en: http://www.sergas.es/gal/documentacionTecnica/docs/SaudePublica/metabolopatas/Metabolopatas_2012_20130620.pdf
22. Salud Navarra. Programa de detección precoz de metabolopatías congénitas. Prueba de talón. [Internet] Gobierno de Navarra [citado el 25 Marzo de 2017] Disponible en: https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Ciudadania/Nuevo+Modelo+asistencial/Programas+de+cribado/PruebaTalon.htm
23. Euskadi.eus. Prueba del talón. Programa de cribado neonatal de enfermedades congénitas [Internet] Gobierno Vasco [citado el 25 Marzo de 2017] Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/informacion/prueba-del-talon/r85-cksalu04/es/>
24. Consejería de Sanidad Dirección General de Salud Pública. Protocolo de toma de muestras del programa de detección precoz de enfermedades congénitas. Junta de Castilla y León. Disponible en: <file:///C:/Users/PC/Downloads/Protocolo%20toma%20de%20muestras%20ENCO.pdf>
25. T. Queiro Verdes, T. Cerdá Mota, S. España Fernández. Información a padres sobre cribado neonatal de metabolopatías: evaluación de la situación actual y establecimiento de estándares de información basada en la evidencia. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009. Disponible en: <http://atenciontemprana.com/wp-content/uploads/2015/09/Cribado-Metabolopatias.pdf>

26. Europapress. EL SES amplía el programa de cribado neonatal para detectar hasta 32 enfermedades con la prueba del talón [Internet] 2012 [citado el 25 Marzo de 2017] Disponible en: <http://www.europapress.es/extremadura/noticia-ses-amplia-programa-cribado-neonatal-detectar-32-enfermedades-prueba-talon-20120217171519.html>
27. Guía Metabólica. Errores congénitos del metabolismo. Sant Joan de Déu, Barcelo-Hospital, Asociación Catalana de trastornos metabólicos hereditarios. Disponible en: <https://www.guiametabolica.org/>
28. Orphanet: una base de datos en Internet sobre las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. Copyright, INSERM 1997. [Citado el 22 Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.orpha.net>
29. Chin-To Fong, MD, University of Rochester School of Medicine and Dentistry. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos y los ácidos orgánicos. Manuales Merck MSD. Disponible en: <http://www.merckmanuals.com/es-ca/professional/pediatr%C3%ADa/trastornos-hereditarios-del-metabolismo/trastornos-del-metabolismo-de-los-amino%C3%A1cidos-y-los-%C3%A1cidos-org%C3%A1nicos>
30. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.); [actualizado 28 marzo 2016; consulta 25 abril 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000346.htm>
31. M. Thomas Devlin. Capítulo IV Rutas metabólicas y su control. Bioquímica libros de texto con aplicaciones clínicas 4º ed. España: Barcelona Revert. P. 815-816.

9. ANEXOS

Anexo I: Tabla I. Tras analizar y comparar los programas de cribado metabólico neonatal de las CCAA se obtienen los siguientes resultados:

COMUNIDADES AUTÓNOMA ENFERMEDADES	Andalucía	Aragón (1)	Asturias	Baleares	Canarias	Cantabria	Castilla La Mancha	Castilla y León	Cataluña	Com. Valenciana (2)	Extremadura	Galicia	Madrid	Murcia (3)	Navarra	País Vasco
Fenilcetonuria, (PKU)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tirosinemia tipos I, II y III	X	X							X		X	X	X	X		
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)	X	X					X		X		X		X	X		X
Homocistinurias (CBS)	X	X					X		X		X	X		X		X
Argininemia (ARG)	X										X	X				
Cistinuria												X				
Citrulinemia tipo I y II (CIT I, CIT II)	X								X		X	X		X		
Aciduria Argininsuccínica (ASA)	X										X			X		
Lisinuria con intolerancia a las proteínas (LIP)												X				
Alcaptonuria												X				
Hiperglicinemia no cetósica (NKH)												X				
Histidinemias												X				

Incluye la Rioja (1). Incluye la Ciudad Autónoma de Ceuta (2). Incluye la Ciudad Autónoma de Melilla (3)

Anexo II: Tabla II. Resumen de las metabolopatías estudiadas en los distintos programas de cribado metabólico neonatal de las CCAA:

Aminoacidopatías	Tipo de herencia	Síntomas clínicos	Tratamiento
Fenilcetonuria (PKU)	Autosómica recesiva	Retraso mental Alteraciones cognitivas y conductuales	Restricción dietética de proteínas Suplementación con tirosina Suplementación con BH4 en algunos casos
Tirosinemia	Autosómica recesiva	Tipo I Cirrosis hepatocarcinoma raquitismo.	Restricción dietética de proteínas con suplementación dietética con aa que no contengan fenilalanina, tirosina. Trasplante hepático. Fármaco NTBC
		Tipo II Ulceras corneales Hiperqueratosis palmo-plantar	Restricción dietética de proteínas Suplementación dietética con aa que no contengan fenilalanina, tirosina.
		Tipo III Déficit intelectual Ataxia	Restricción dietética de proteínas.
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD)	Autosómica recesiva	Vómitos, letargia, coma, muerte	Restricción dietética de proteínas. Suplementación dietética con fórmulas adaptadas con tiamina.
Homocistinuria (CBS)	Autosómica recesiva	Osteopenia, luxación del cristalino miopía y retraso mental	Restricción dietética de proteínas Suplementación dietética con fórmulas adaptadas Vit B12 Vit B6.
Argininemia (ARG)	Autosómica recesiva Defecto en el ciclo de la Urea	Encefalopatía, alcalosis respiratoria, retraso del crecimiento retraso mental	Restricción dietética de proteínas. Suplementación dietética con fórmulas adaptadas. Benzoato, Fenilbutirato.
Cistinuria (CIT)	Autosómica recesiva	Cálculos renales	Aumentar la hidratación. Administración de fármacos que disminuyan los niveles cistina y aumente su solubilidad.

Aminoacidopatías	Tipo de herencia	Síntomas clínicos	Tratamiento
Citrulemia	Autosómica recesiva Defecto del ciclo de la urea	Tipo I Vómitos, letargia, coma y muerte	Restricción dietética de proteínas Suplementación dietética con aa esenciales Benzoato, Fenilbutirato.
		Tipo II Ictericia, retraso del crecimiento y disminución hepática variable.	Restricción dietética de proteínas Suplementación dietética con vitaminas liposoluble y fórmulas de triglicéridos de cadena media Trasplante hepático.
Aciduria Argininsuccínica (ASA)	Autosómica recesiva Defecto del ciclo de la urea	Hiperamonemia letargia, convulsiones, coma, muerte Hepatopatía Alteraciones neurológicas	Restricción dietética de proteínas. Suplementación dietética con aa esenciales (arginina) Benzoato, fenilbutirato
Lisinuria con intolerancia a las proteínas (LIP)	Autosómica recesiva	Hiperamonemia Vómitos, diarrea Retraso del crecimiento Osteoporosis	Restricción dietética de proteínas Suplementación con citrulina Ca, Vit D
Alcaptonuria	Autosómica recesiva	Orina oscura Ocronosis Artrosis	Tratamiento sintomático: ejercicio, analgésicos
Hiperglicemia no cetósica (NHK)	Autosómica recesiva	Hipotonía, crisis de apnea, convulsiones, retraso mental	Restricción dietética de proteínas. Benzoato sódico. Dextrometorfan
Histidinemia	Autosómica recesiva	Retraso mental leve. Problemas en el habla.	Restricción dietética de proteínas.