

Criterios, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial

50. ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS

Las Enfermedades metabólicas congénitas (EMC) o errores congénitos del metabolismo se definen como alteraciones bioquímicas de origen genético causadas por un defecto específico en la estructura y función de una proteína. Individualmente son enfermedades poco prevalentes, pero en su conjunto pueden afectar a 1:784 nacidos vivos. Hasta hace pocos años la mayoría eran letales o producían graves secuelas. En el momento actual, aunque muchas de ellas generan cuadros peligrosos para la vida, cada vez hay mayor número de tratamientos disponibles, no curativos pero sí permiten mantener una aceptable calidad de vida.

Los principales grupos de EMC son:

- Las EMC que dan lugar a un cuadro de intoxicación, son los errores congénitos del metabolismo intermediario. Incluyen los trastornos del metabolismo de los aminoácidos, la mayoría de las acidurias orgánicas, enfermedades del metabolismo de los elementos traza y metales, intolerancia a carbohidratos, galactosemias y porfirias y los déficits congénitos de cofactores y vitaminas. También pueden dar un cuadro de intoxicación los defectos del ciclo de la urea y los defectos de la β -oxidación de ácidos grasos.
- Las EMC que afectan al metabolismo energético celular. En este grupo se incluirían la glucogenosis, los trastornos de la gluconeogénesis, cetogénesis y cetolisis, el hiperinsulinismo, las anomalías del metabolismo de la creatina, los errores de la vía de la pentosa-P y las deficiencias del metabolismo de purinas y pirimidinas.
- Las EMC que afectan a la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), que dan lugar a un déficit en la síntesis de ATP.
- Las EMC que afectan a moléculas complejas, como son las enfermedades peroxisomales, las enfermedades lisosomales, los trastornos congénitos de la glicosilación y los errores congénitos de la síntesis del colesterol y de los ácidos biliares.
- Otras EMC que afectan a receptores y transportadores de membrana (p.e. cistinurias, deficiencias de GLUT) y a neurotransmisores y péptidos pequeños.

La mayoría tienen diagnóstico difícil y el tratamiento puede ser complejo, a esto se suma que en muchos de ellos hay que diagnosticar y tratar simultáneamente por el riesgo de morbilidad y/o mortalidad.

Procedimientos diagnósticos:

Además de la fenilcetonuria (PKU), algunos de estos trastornos pueden detectarse en el neonato antes de que aparezcan los síntomas. En la actualidad, hay 8 comunidades autónomas que realizan el cribado neonatal ampliado para la detección de al menos 20-25 EMC. En general, el diagnóstico se realiza por sospecha clínica, basándose en pruebas bioquímicas/genéticas de laboratorio de centros especializados y coordinados que requieren experiencia:

- Estudio de extensión de la enfermedad: valoración de todos los órganos del cuerpo con estudios analíticos basales y estudios metabólicos especiales en fluidos fisiológicos.
- Pruebas radiológicas y de neuroimagen. Resonancia magnética cerebral con espectroscopía.
- Estudios neurofisiológicos, según el órgano afecto.
- Biopsia muscular y/o de piel para estudio histológico, determinaciones enzimáticas y de vías oxidativas de sustratos.
- Estudios genéticos en DNA nuclear o mitocondrial.

Procedimientos terapéuticos:

- Tratamiento dietético y nutricional específico.
- Tratamiento farmacológico incluyendo cofactores, fármacos especiales y medicamentos huérfanos de los que debe haber un stock mínimo en el servicio de farmacia del hospital.
- Técnicas de depuración extrarrenal (hemodiafiltración, hemodiálisis...).
- Procedimientos quirúrgicos de soporte (gastrostomía, etc.) en caso necesario, con información detallada del diagnóstico en caso de sedación o anestesia para garantizar una correcta práctica clínica.
- Tratamiento fisioterápico y rehabilitador, logopedia cuando así lo requieran.
- Consejo genético en todos los casos (prevención de la transmisión de la enfermedad y diagnóstico precoz).
- Hipotermia activa (corporal total y cefálica).
- Trasplante de órganos (hígado, corazón, médula ósea), generalmente excepcional.
- Tratamiento enzimático sustitutivo.

La propuesta de CSUR viene dada porque el adecuado diagnóstico y manejo de estas enfermedades requiere una experiencia amplia difícil de obtener por ser enfermedades raras, poco prevalentes, y necesitar unas herramientas específicas y un abordaje multidisciplinar.

El CSUR debe garantizar la continuidad en la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto. Es fundamental la valoración familiar (al menos de los familiares de primer grado adultos).

A. Justificación de la propuesta

<p>► Datos epidemiológicos de las enfermedades metabólicas congénitas (incidencia y prevalencia).</p>	<p>Al ser enfermedades raras no hay datos epidemiológicos de todas.</p> <p>Según los recientes registros voluntarios de niños en seguimiento realizados por la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) sobre prevalencia en España: El número de PKU sería 688 pacientes,</p>
--	---

	<p>Tirosinemia tipo I: 56 pacientes, Trastornos de la homocisteína: 75 pacientes.</p> <p>Algunas prevalencias se encuentran recogidas en el informe de Orphanet, mayo 2010 (www.orpha.net): Deficiencia de acilCoA-deshidrogenasa de cadena media (1/7.000); fenilcetonuria (1/10.000), galactosemia (1/15.000); aciduria glutárica (1/40.000), enfermedad de Pompe (1/117.000), acidurias metilmalónicas (1/50.000).</p> <p>Según A. Schulze la incidencia global de 23 EMC (aminoacidopatías, acidurias orgánicas y trastornos de la beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos) de las que se realiza cribado neonatal es de 1/2.350 nacidos vivos (incluyendo variantes leves).</p> <p>La prevalencia estimada de todas las enfermedades mitocondriales causadas por defecto de OXPHOS, basada en estudios genéticos es de 1/5.000 habitantes. Están implicados alrededor de 1.500- 2.000 genes.</p>
--	---

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de las enfermedades metabólicas congénitas

<p>► Experiencia del CSUR:</p> <p>- Actividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de pacientes que deben atenderse al año para garantizar una atención adecuada de las enfermedades metabólicas congénitas: <p>- Otros datos: investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<p>Si el CSUR va dirigido a la atención de niños y adultos, esto debe reflejarse en la actividad de la Unidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 35 pacientes, adultos y niños, nuevos diagnosticados con enfermedades metabólicas congénitas en el año de media en los 3 últimos años. -250 pacientes, adultos y niños, con enfermedades metabólicas congénitas en seguimiento en el año de media en los 3 últimos años. - Docencia postgrado acreditada: el centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para pediatría. - La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad. - La Unidad participa en publicaciones en este campo. - La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, que incluyan todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con
---	---

	<p>enfermedades metabólicas congénitas para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes. ▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar. ▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar. <p>- La Unidad tiene un Programa de formación continuada en enfermedades metabólicas congénitas para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro.</p> <p>- La Unidad tiene un Programa de formación en enfermedades metabólicas congénitas, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria.</p> <p>- La Unidad tiene un Programa de formación en enfermedades metabólicas congénitas dirigido a pacientes y familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo,...).</p>
<p>► Recursos específicos del CSUR:</p>	<p>- El CSUR debe garantizar la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto mediante un acuerdo de colaboración firmado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos. <i>(Aquellos CSUR que atiendan a población en edad pediátrica, para la derivación de pacientes de la unidad, deberán estar coordinados con recursos similares de atención de adultos. Aquellos CSUR que atiendan a población adulta deben garantizar la accesibilidad a la unidad desde cualquier otra unidad pediátrica)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos que garantiza la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto, ocurra esto en el mismo o en diferente hospital y opte la Unidad a ser CSUR para la atención de niños o de adultos o de ambos. <p>- El CSUR para la atención de las enfermedades metabólicas congénitas tendrá carácter</p>

<p>- Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR necesarios para la adecuada atención de las enfermedades metabólicas congénitas⁴:</p>	<p>los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar.</p> <p>Todos los Servicios/Unidades relacionados con la Unidad tendrán experiencia en la atención de pacientes, infantiles y adultos, con enfermedades metabólicas congénitas. El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de laboratorio: la problemática diagnóstica que plantean estas enfermedades es diversa y el apoyo metodológico a través de un laboratorio capacitado es esencial. <ul style="list-style-type: none"> a) Disponibilidad en el propio centro de: <ul style="list-style-type: none"> - Determinaciones bioquímicas urgentes específicas para EMC las 24 horas del día: Glucosa, amonio, gasometría, lactato, cuerpos cetónicos, transaminasas, urea, creatinina, coagulación, CPK (creatina fosfoquinasa), triglicéridos y ácido úrico. b) Disponibilidad en el propio centro o en el laboratorio de apoyo logístico que pueda dar respuesta urgente (en, al menos, 48-72 horas) a la solicitud de: <ul style="list-style-type: none"> - Determinaciones bioquímicas de parámetros específicos para EMC: aminoácidos, acilcarnitinas y ácidos orgánicos. c) Disponibilidad en el propio centro o en el laboratorio de apoyo logístico de: <ul style="list-style-type: none"> - Determinaciones bioquímicas específicas para EMC: Ácidos grasos libres, ácidos grasos de cadena muy larga, esteroides, ácidos biliares, sialotransferrina, purinas y pirimidinas, piruvato, 7-dehidrocolesterol, creatina, ácido guanidinoacético y mucopolisacáridos. <p>Para la realización de estas determinaciones el laboratorio tiene que contar con tecnologías especializadas de cromatografía de intercambio iónico (CII), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM), espectrometría de masas en tándem (MS-MS).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinaciones enzimáticas y de vías oxidativas de diferentes sustratos en células y/o tejidos (p.e. músculo). - Análisis de mutaciones en gen/genomas nucleares o mitocondriales, de deleciones y deplecciones del ADN mitocondrial, implicados en la patología correspondiente.
---	--

- Cultivo de tejidos (fibroblastos de piel, linfoblastos, amniocitos).
- Estudios de microscopía óptica y de microscopía electrónica en biopsia muscular.

Para b) y c) el laboratorio del centro y/o el/los de apoyo logístico deben estar sometidos a la acreditación de procedimientos y técnicas diagnósticas en análisis bioquímicos y determinaciones enzimáticas de organismos como ERNDIM (European Research Network Disorders Inherited Metabolism) (www.erndimqa.nl) o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (http://www.cdc.gov/labstandards/nsqap_links.html) y en pruebas genéticas del EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) (www.emqn.org).

El/los laboratorio/os tienen que tener un protocolo para el envío de muestras que refleje cómo se han de recepcionar, preparar, almacenar y custodiar las muestras que se envíen y se haga un seguimiento de las mismas. El protocolo debe estar actualizado y ser conocido y utilizado por el personal del laboratorio/os.

En el caso de envío de muestras a otros países, el/los laboratorio/os deberán cumplir los trámites y permisos necesarios de acuerdo con la normativa vigente (Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas; Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos).

- Servicio/Unidad de pediatría.
- Servicio/Unidad de cuidados intensivos neonatales, pediátricos y de adultos, con capacidad de realizar técnicas de depuración extra-renal.
- Servicio/Unidad de nutrición y dietética.
- Servicio/Unidad de digestivo.
- Servicio/Unidad de neurología.
- Servicio/Unidad de endocrinología.
- Servicio/Unidad de nefrología.
- Servicio/Unidad de cirugía pediátrica.
- Servicio/Unidad de cardiología.

	<ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de oftalmología. - Servicio/Unidad de hematología - Servicio/Unidad de otorrinolaringología. - Servicio/Unidad de traumatología. - Servicio/Unidad de rehabilitación. - Servicio/Unidad de cirugía general y digestivo. - Servicio/Unidad de anestesia y reanimación. - Servicio/Unidad de farmacia, que disponga de un stock mínimo de fármacos específicos para urgencias metabólicas. <i>(Se adjunta al final de la ficha)</i> - Servicio/Unidad de psiquiatría/psicología clínica para apoyo psicológico a los pacientes y familias con EMC. - Servicio/Unidad de trabajador social. - Servicio/Unidad de diagnóstico por imagen, que incluya neurorradiología, TAC y RM. - Disponibilidad de Servicio/Unidad de genética y asesoramiento genético.
<p>► Seguridad del paciente</p> <p><i>La seguridad del paciente es uno de los componentes fundamentales de la gestión de la calidad. Más allá de la obligación de todo profesional de no hacer daño con sus actuaciones, la Unidad debe poner en marcha iniciativas y estrategias para identificar y minimizar los riesgos para los pacientes que son inherentes a la atención que realiza:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas. - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño. - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos).

	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica). - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).
<p>► Existencia de un sistema de información adecuado: <i>(Tipo de datos que debe contener el sistema de información para permitir el conocimiento de la actividad y la evaluación de la calidad de los servicios prestados)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad. - La Unidad dispone de un <i>registro de pacientes con enfermedades metabólicas congénitas</i>, que al menos debe contar con: <ul style="list-style-type: none"> - Código de Identificación Personal. - Nº historia clínica. - Fecha nacimiento. - Sexo. - País de nacimiento. - Código postal y municipio del domicilio habitual del paciente. - Régimen de financiación. - Fecha y hora de inicio de la atención. - Fecha y hora de la orden de ingreso. - Tipo de contacto (Hospitalización, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Cirugía ambulatoria, Procedimiento ambulatorio de especial complejidad, Urgencias). - Tipo de visita (Contacto inicial, Contacto sucesivo).

	<ul style="list-style-type: none"> - Procedencia (atención primaria; servicios del propio hospital; otros servicios; servicios de otro hospital/centro sanitario; iniciativa del paciente; emergencias médicas ajenas a los servicios; centro sociosanitario; orden judicial). - Circunstancias de la atención (No programado, Programado). - Servicio responsable de la atención. - Fecha y hora de finalización de la atención. - Tipo de alta (Domicilio, Traslado a otro hospital, Alta voluntaria, Exitus, Traslado a centro sociosanitario). - Dispositivo de continuidad asistencial (No precisa, Ingreso en hospitalización en el propio hospital, Hospitalización a domicilio, Hospital de día médico, Urgencias, Consultas). - Fecha y hora de intervención. - Ingreso en UCI. - Días de estancia en UCI. - Diagnóstico principal (CIE 10 ES). - Marcador POA1 del diagnóstico principal. - Diagnósticos secundarios (CIE 10 ES). - Marcador POA2 de los diagnósticos secundarios. - Procedimientos realizados en el centro (CIE 10 ES): <ul style="list-style-type: none"> - Procedimientos diagnósticos: Tipo de procedimiento y fecha de realización. - Procedimientos terapéuticos: Tipo de procedimiento y fecha de realización. - Procedimientos realizados en otros centros (CIE 10 ES). - Códigos de Morfología de las neoplasias (CIE 10 ES). - Complicaciones (CIE 10 ES). - Seguimiento del paciente. <p><i>La unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</i></p>
<p>► Indicadores de procedimiento y resultados</p>	<p>Los indicadores se concretarán con las Unidades designadas.</p>

<p>clínicos del CSUR^b :</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad dispone de los siguientes protocolos y procedimientos, actualizados y conocidos por todos los miembros de la Unidad: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Protocolo de actuación en caso de descompensación de pacientes con enfermedades metabólicas congénitas utilizado por todos los miembros de la Unidad y coordinado con el sistema de atención urgente del hospital. ▪ Protocolo para evaluar la calidad del control clínico (Coeficiente de inteligencia, índice de control de la dieta, número descompensaciones/año). ▪ Procedimiento para medir el grado de satisfacción de los centros remitores mediante un cuestionario consensuado. ▪ Procedimiento para medir el grado de satisfacción de los pacientes. - La Unidad, además de los datos correspondientes a los criterios de designación referidos a actividad, mide los siguientes datos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes ≤ 14 años nuevos diagnosticados con enfermedades metabólicas congénitas en el año en la Unidad. ▪ Pacientes ≤ 14 años con enfermedades metabólicas congénitas en seguimiento en el año en la Unidad. - La Unidad mide los siguientes indicadores: <ul style="list-style-type: none"> ▪ % pacientes nuevos diagnosticados de enfermedades metabólicas congénitas: Pacientes nuevos diagnosticados con enfermedades metabólicas congénitas / Total pacientes nuevos estudiados en el año. ▪ % Reingresos por descompensación: Total pacientes reingresados por descompensación / Total ingresos en la Unidad. ▪ Tiempo medio de respuesta a la primera consulta: Total días de espera entre la solicitud de atención y la 1ª consulta al paciente / Total primeras consultas. ▪ Tiempo medio de diagnóstico (excluyendo los enfermos mitocondriales y los pacientes de diagnóstico mediante cribado ampliado): Total días de espera entre la 1ª consulta y la consulta en que se comunica el diagnóstico / Total primeras consultas.
---	--

^a Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.

^b Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad e Innovación.

Bibliografía:

1. Saudubray JM, Sedel F. Enfermedades metabólicas hereditarias. Generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª ed. Ergón: Madrid; 2010; p:63-112.
2. Sanjurjo P, Baldellou A. Sistemas de organización para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Acta Pediatr Esp 2008; 66 (suppl 1): S1-S12.
3. Sanderson A, Green, A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midland , UK 2006. Arch. Dis. Child. 91:896-899.
4. J. Gerard Loeber & Peter Burgard & Martina C. Cornel & Tessel Rigter & Stephanie S. Weinreich & Kathrin Rupp & Georg F. Hoffmann & Luciano Vittozzi. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 - From blood spot to screening result. J Inherit Metab Dis 2012 (online 3 mayo)
5. Peter Burgard & Kathrin Rupp & Martin Lindner & Gisela Haege & Tessel Rigter & Stephanie S. Weinreich & J. Gerard Loeber & Domenica Taruscio & Luciano Vittozzi & Martina C. Cornel & Georg F. Hoffmann. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 – From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. J Inherit Metab Dis 2012 (online 28 abril).
6. Marín, JL, Aldamiz L, Castiñeiras D, Dalmau J, Fernández A, González-Lamuño D, Juan MJ, Jiménez L, Pérez-Cerdá C. 2010 Programas de cribado neonatal en España: Actualización y Propuestas de Futuro. Documento de consenso. Editado por el Real Patronato sobre discapacidad, Ministerio de Sanidad y Política Social. Gobierno de España.
7. Burton H, Sanderson S, Shortland G, Lee P: Needs assessment and review of services for people with inherited metabolic disease in the United Kingdom. J Inherit Metab Dis 2006; 29: 667-76.
8. Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. Pediatrics 2009; 123: 1191-207.
9. García Silva MT, Pineda Marfá M, Martín Hernández E, Quijada Fraile P, Martín Casanueva M.A. Las enfermedades de la fosforilación oxidativa (OXPHOS): sintomatología y diagnóstico clínico. En Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª edición, Eds Sanjurjo P y Baldellou A. Ergon 2009 Madrid p.669-704.
10. García-Silva MT. Trastornos del Metabolismo energético. Las enfermedades mitocondriales. Acidosis lácticas en pediatría. Curso Online de Enfermedades Raras Metabólicas año 2008, de la Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo (SEEIM) avalado por SEAFORMEC. Modulo 5.

11. Pineda Marfá M, García-Silva MT, Artuch Iriberry R. Tratamientos en las enfermedades Mitocondriales. En Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª edición, Eds Sanjurjo P y Baldellou A. Ergon 2009 Madrid.
12. Koene S, Smeitink J. Mitochondrial medicine: entering the era of treatment. J Intern Med 2009; 265: 193-209.
13. [Finsterer J](#), [Harbo HF](#), [Baets J](#), [Van Broeckhoven C](#), [Di Donato S](#), [Fontaine B](#), [De Jonghe P](#), [Lossos A](#), [Lynch T](#), [Mariotti C](#), [Schöls L](#), [Spinazzola A](#), [Szolnoki Z](#), [Tabrizi SJ](#), [Tallaksen CM](#), [Zeviani M](#), [Burgunder JM](#), [Gasser T](#); European Federation of Neurological Sciences. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of mitochondrial disorders. [Eur J Neurol](#) 2009 Dec;16(12):1255-64.
14. Rodenburg RJ Biochemical diagnosis of mitochondrial disorders. [J Inherit Metab Dis](#) 2011 Apr;34(2):283-92. Epub 2010 May 4.

STOCK MÍNIMO DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA URGENCIAS METABÓLICAS

a) Fármacos con disponibilidad permanente:

- Ácido fólico.
- Ácido folínico.
- l-Arginina.
- Benzoato sódico.
- Betaína anhidra.
- Biotina (vitamina B8)
- Carbamilglutamato.
- l-Carnitina.
- Diazóxido.
- Fenilacetato.
- Fenilbutirato sódico.
- Hidroxicobalamina (Vitamina B12).
- Piridoxina (Vitamina B6).
- Piridoxal fosfato.
- Riboflavina (Vitamina B2).
- Tiamina (Vitamina B1).

b) Fármacos con disponibilidad en 48-72 horas:

- L- Citrulina.
- Coenzima Q10 (Ubiquinona).
- Creatina.

- Dextrometorfán.
- Dicloracetato.
- Glicina.
- L-Dopa.
- L-Isoleucina.
- L-Valina.
- Manosa.
- NTBC (2-(2- nitro- 4- trifluorometilbenzoil)- 1, 3- ciclohexanodiona).
- Sapropterina.
- Vitamina C.