

## REVISIÓN

# Errores innatos del metabolismo intermediario. Propuesta de guía diagnóstica de urgencias en un hospital comarcal

I. Vitoria Miñana, D. Rausell Félix<sup>1</sup>, S. Lahuerta Cervera, S. Sánchez Zahonero, J. Dalmau Serra  
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. <sup>1</sup>Laboratorio de Análisis Clínico. Hospital «La Fe». Valencia

## Resumen

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades raras de diagnóstico difícil. Los EIM intermediario suelen manifestarse en los primeros días o meses de vida con clínica de descompensación metabólica tipo intoxicación. Una adecuada recogida de muestras biológicas (fundamentalmente sangre y orina) en dicha situación es clave para llegar al diagnóstico final. En el presente trabajo se resumen los principales datos clínicos y analíticos sugestivos de EIM intermediario. Asimismo, se indican los métodos adecuados de recogida de las muestras analíticas.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Errores innatos del metabolismo, diagnóstico precoz, metabolismo intermediario

## Introducción. Importancia de su estudio y protocolización

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo muy amplio de enfermedades genéticas producidas por una mutación del ADN. El trastorno, que suele ser monogénico y de herencia autosómica recesiva, se traduce en una alteración de una estructura proteica.

Se calcula que existen más de 700 EIM, y su prevalencia global es de 1 caso por cada 600 recién nacidos vivos. A pesar de tratarse de enfermedades genéticas, sólo un número muy limitado se manifiesta en el recién nacido o en la primera infancia (posiblemente menos del 50%), y alguna de ellas no se hace patente hasta la edad adulta.

El diagnóstico de los EIM es complicado<sup>1,2</sup>, por los motivos siguientes:

- Hay un gran número de EIM distintos.

## Abstract

*Title:* Inborn errors of intermediary metabolism: proposed emergency diagnostic guide for an area hospital

Inborn errors of metabolism (IEM) are rare illnesses which are difficult to diagnose. Inborn errors of intermediary metabolism generally reveal themselves in the first days of life with clinical signs of intoxication-type metabolic imbalance. Proper taking of biological samples (basically blood and urine) is of key importance to reaching a final diagnosis. This paper summarises the main clinical and analytical data pointing to inborn errors of intermediary metabolism. It also indicates suitable methods for taking the analytical samples.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Inborn errors of metabolism, early diagnosis, intermediary metabolism

- Son resultado de distintos grados de déficit enzimático.
- Tienen distinta expresión clínica según la edad.
- La mayoría son de herencia autosómica recesiva.

Por ello, el intento de protocolización puede ayudar a establecer una orientación diagnóstica, sobre todo en los casos en que hay una clínica intermitente tipo intoxicación, en los que la valoración de los signos de alarma es clave.

En muchas ocasiones el diagnóstico final se produce gracias a una adecuada recogida de muestras biológicas en el momento de la primera descompensación metabólica. Por ello, pensar que un caso puede deberse a un EIM es el primer paso para establecer el diagnóstico<sup>3</sup>.

El presente trabajo pretende servir de guía diagnóstica práctica de EIM para las urgencias pediátricas atendidas en el hospital comarcal, eslabón fundamental en la asistencia pediátrica de nuestro país en los últimos años.

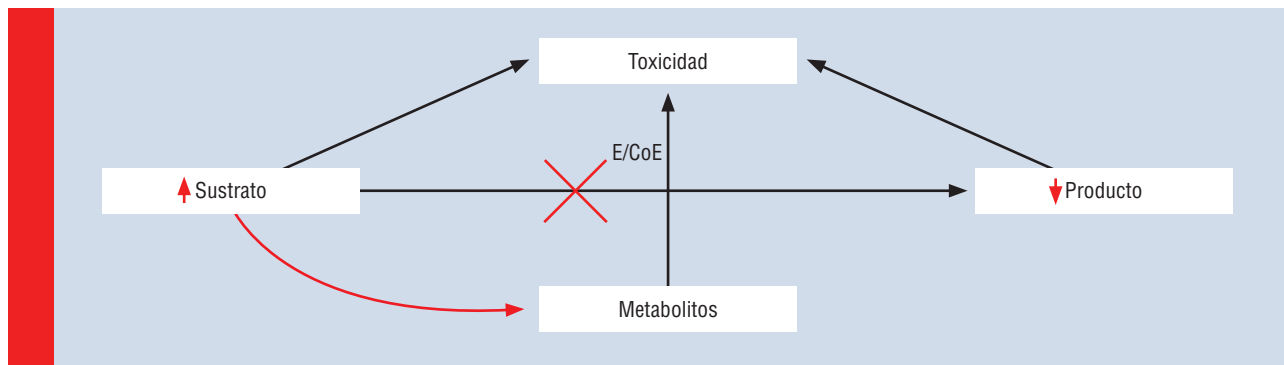


Figura 1. Mecanismos de producción de toxicidad en los errores innatos del metabolismo intermediario. CoE: coenzima; E: enzima

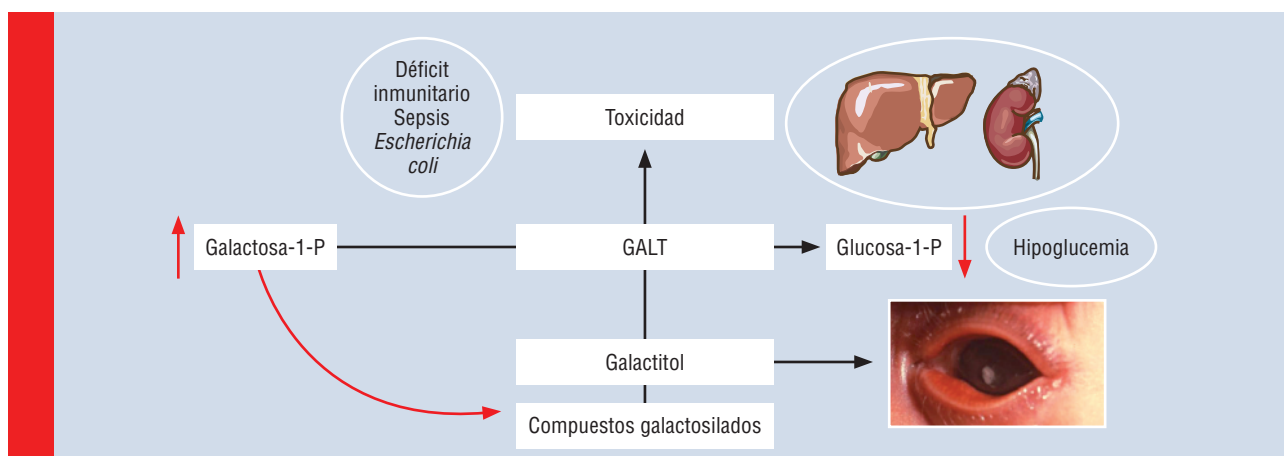


Figura 2. Mecanismos patogénicos propuestos en la galactosemia. GALT: galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa

## Causas y mecanismos generales de producción de los EIM

Según la localización y la naturaleza de la estructura proteica alterada en los EIM, se pueden producir muchas enfermedades, que pueden clasificarse desde un punto de vista fisiopatológico en tres grupos diagnósticos<sup>4-8</sup>:

1. Trastornos que cursan con clínica de «intoxicación»:
  - Se trata de EIM del metabolismo intermediario.
  - La clínica será tipo «intoxicación» aguda por la acumulación de los metabolitos previos al defecto enzimático.
  - Muchos de ellos son tratables.
2. Trastornos cuyos síntomas y signos son permanentes, progresivos e independientes de situaciones intercurrentes, no relacionados con la ingesta alimentaria:
  - Se trata de enfermedades lisosomales, peroxisomales, del metabolismo del colesterol y trastornos de glicosilación, fundamentalmente.
  - Los síntomas y signos son permanentes, progresivos e independientes de situaciones intercurrentes, y no están relacionados con la ingesta alimentaria.

- Sólo algunas enfermedades de este grupo tienen tratamiento, como el tratamiento enzimático sustitutivo.
3. Trastornos con afectación fundamental del metabolismo energético:
    - Se trata de defectos energéticos mitocondriales o citoplasmáticos.
    - Los defectos mitocondriales energéticos son más graves, y la mayoría tienen tratamientos poco exitosos.
    - Los defectos citoplasmáticos energéticos incluyen trastornos de la glicolisis, metabolismo del glucógeno y gluconeogénesis, fundamentalmente. Algunas de estas enfermedades son tratables.
    - Los síntomas se deben al defecto de producción o utilización energética en el hígado, el miocardio, el músculo, el cerebro u otros tejidos.

Este artículo se va a centrar en los trastornos del metabolismo intermediario, en los que el defecto reside en una enzima o coenzima, produciéndose una acumulación de sustrato y una disminución del producto. La acumulación de sustratos de una reacción genera en muchas ocasiones metabolitos deriva-

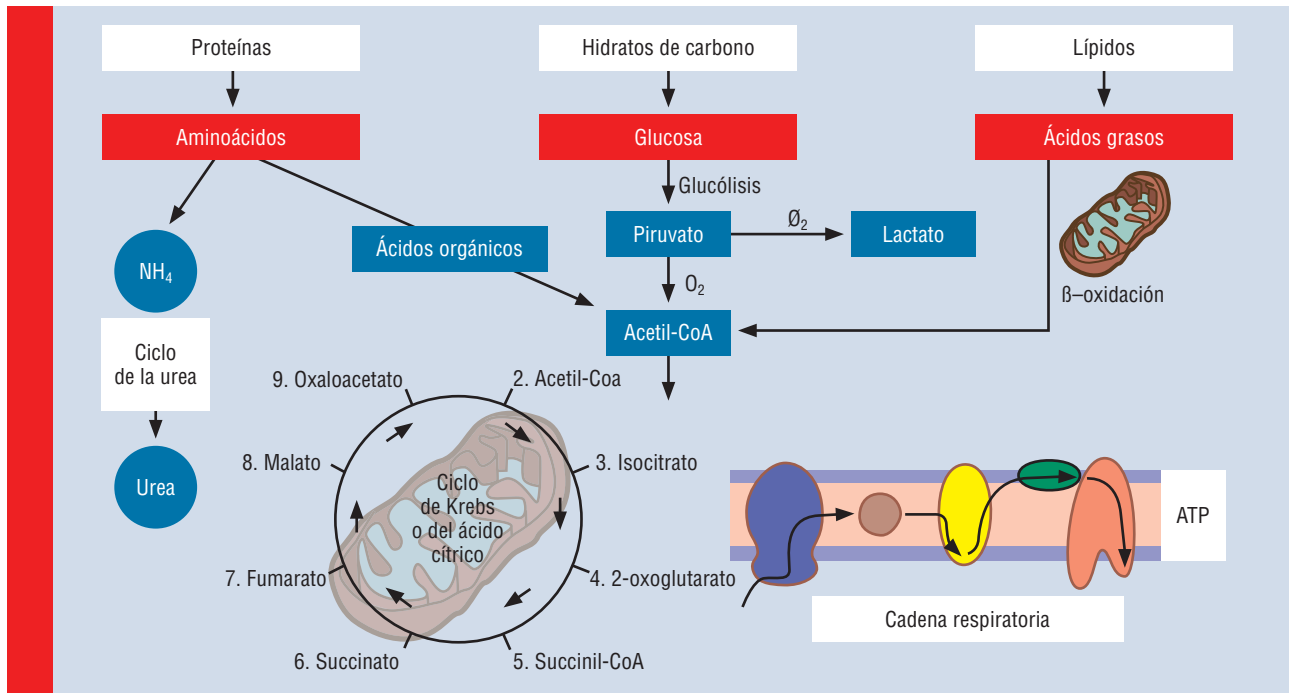


Figura 3. Esquema del catabolismo de los principios inmediatos

dos de un metabolismo alternativo. Por tanto, los síntomas se deberán a una acumulación de sustratos y de metabolitos probablemente tóxicos, junto con el déficit del producto de la reacción (figura 1).

Por ejemplo, en la galactosemia clásica por déficit de galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa (GALT), existe un déficit de glucosa-1-P, que provocará hipoglucemia, y un aumento del sustrato galactosa-1-P-fosfato, lo que producirá un aumento de galactitol (responsable de la formación de cataratas) y de compuestos galactosilados que podrían explicar el déficit inmunitario (sepsis por *Escherichia coli*), así como daño hepático y renal (figura 2)<sup>9</sup>.

Los trastornos del metabolismo intermediario pueden afectar a los tres principios inmediatos<sup>10</sup> (figura 3).

Los principales grupos de enfermedades que cursan con descompensación clínica y que tienen tratamiento son los siguientes (figura 4):

- Patología de las proteínas:
  - Aminoacidopatías (AA). Ejemplos: tirosinemia, homocistinuria, enfermedad de la orina de jarabe de arce (EOJA)...
  - Trastornos del ciclo de la urea (TCU). Ejemplos: déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC), déficit de arginasa...
  - Acidemias orgánicas (AO). Ejemplos: acidemia isovalérica (AIV), acidemia metilmalónica (AMM), acidemia propiónica (AP)...
- Patología del metabolismo de los hidratos de carbono: galactosemia y fructosemia, fundamentalmente.
- Patología del metabolismo de las grasas: trastornos de beta-oxidación de los ácidos grasos (FAO).

Las principales características de las enfermedades del metabolismo intermediario que producen la clínica de intoxicación son las siguientes<sup>11-13</sup>:

- No interfieren en el desarrollo embrionario, por lo que no se asocian a malformaciones o fenotipos característicos.
- Tienen un periodo libre de síntomas, y la intoxicación puede presentarse de forma aguda (mediante vómitos, coma, fallo hepático, accidente tromboembólico...) o crónica (mediante desmedro, retraso de desarrollo psicomotor, cardiomiopatía, ectopia lentis...).
- Las circunstancias que pueden desencadenar los episodios o «intoxicaciones» incluyen una situación catabólica, como el parto, la fiebre, una enfermedad intercurrente o la ingesta de alimentos.
- El diagnóstico de certeza puede establecerse, la mayoría de las veces, mediante el estudio de aminoácidos en plasma y orina, ácidos orgánicos en orina y acilcarnitinas en plasma.
- La mayoría de estos EIM son tratables en la fase aguda mediante medidas de depuración del metabolito tóxico y/o favoreciendo el anabolismo, y de forma crónica mediante una dieta y/o fármacos.

## Bases para el diagnóstico

### Anamnesis<sup>2,4</sup>

#### Antecedentes gestacionales

En el caso de EIM intermediario, no suele haber antecedentes gestacionales patológicos. Los principales EIM en los que hay

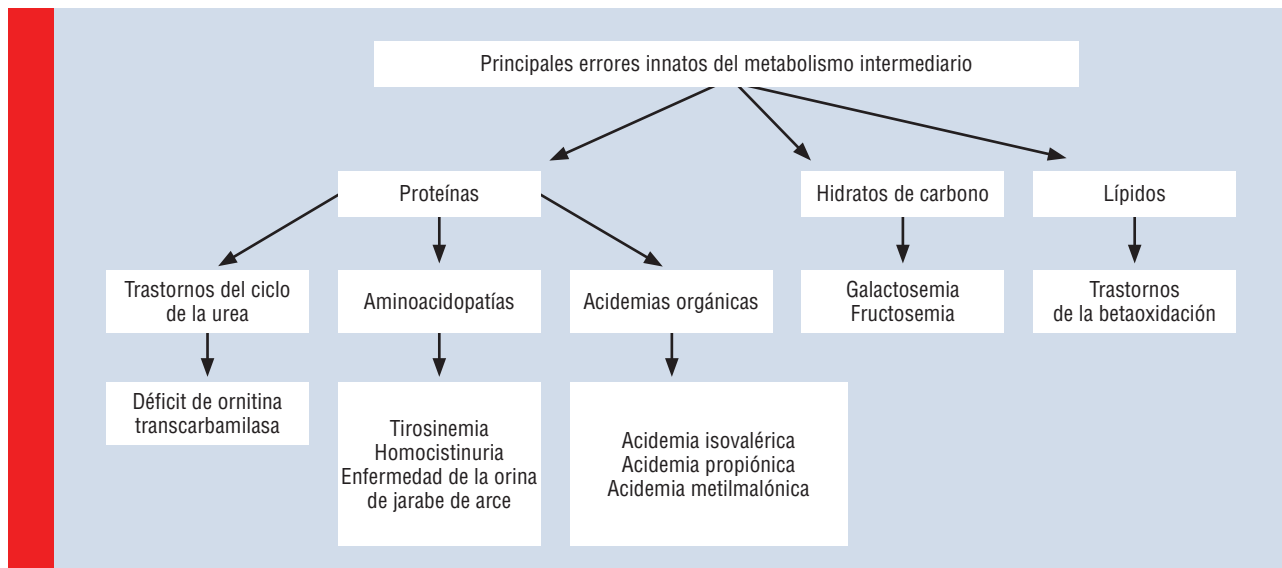


Figura 4. Principales errores innatos del metabolismo intermediario

antecedentes en la gestación que puedan ayudar al diagnóstico son:

- El síndrome de HELLP (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) en la madre y los trastornos de la betaoxidación (FAO) en el recién nacido.
- Antecedentes de convulsiones intrauterinas en la hiperglicemia no cetósica.
- Malformaciones detectadas en ecografías prenatales o hidropesía fetal no inmune, o pérdidas fetales tardías en el déficit de sulfito oxidasa (OS), mucopolisacaridosis (MPS) y enfermedades peroxisomales, entre otras.

#### Antecedentes familiares

La mayoría de los EIM son patologías con herencia autosómica recesiva, pero habitualmente en las familias no se encuentran otros casos de enfermedad (debido al menor número de hijos actual por familia, a mutaciones *de novo*, etc.). Hay que valorar la existencia de familiares fallecidos en los primeros días de vida, sobre todo por sepsis (en la que se haya aislado el germen o no), muerte súbita o miocardiopatía. También se deben valorar los antecedentes familiares de encefalopatías no filia-das, y cualquier otro síndrome clínico no definido debe hacernos sospechar. No obstante, la ausencia de antecedentes familiares de interés no tiene por qué hacernos pensar que no se trata de un EIM.

Si hubiera sospecha de EIM, se confeccionaría un árbol genealógico detallado. Debe investigarse también la existencia de consanguinidad (frecuente en los musulmanes y en la etnia gitana).

En ocasiones la herencia de estas enfermedades está ligada al sexo, como en el caso del déficit de OTC.

#### Antecedentes en el periodo neonatal precoz

La mayoría de los pacientes afectados de EIM tipo «intoxicación» son recién nacidos a término, adecuados para su edad gestacional, debido a que la placenta es capaz de detoxificar moléculas pequeñas resultantes del defecto enzimático. No obstante, pueden existir cuadros dismórficos cuando se trata de un EIM por acumulación de moléculas de mayor peso, como en los trastornos lisosomales y peroxisomales.

Los EIM que cursan con sintomatología inmediata al nacimiento (apatía, hipotonía y/o convulsiones, fundamentalmente) no son objetivo de este protocolo, ya que no suelen presentarse más tarde con una clínica de intoxicación.

En la mayoría de EIM intermediario no hay antecedentes gestacionales, neonatales y familiares de interés.

#### Sintomatología<sup>4,14-16</sup>

Tras un periodo libre de síntomas, el recién nacido puede empezar a presentar, tras la ingesta de lactancia materna o artificial, un deterioro más o menos brusco, con un cortejo de síntomas y signos inespecíficos, como letargia, vómitos, rechazo de tomas, dificultades para la alimentación, alteraciones de la respiración, hipotonía, dificultad respiratoria, deshidratación o convulsiones.

La sintomatología de los EIM es inespecífica, pero debe recordarse la asociación de vómitos y letargia.

El tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la aparición de los primeros síntomas depende de la naturaleza del bloqueo metabólico y del grado de afectación ambiental (tipo de alimentación, situación de estrés catabólico...). No obstante, en general puede ser útil saber que el tiempo libre de síntomas es de:

- Unas horas o unos días: FAO y TCU.
- Primera o primeras semanas: AO, AA, galactosemia.

- Primer o primeros meses: tirosinemia.
- A partir de los 4-6 meses: fructosemia (con la introducción de la fruta).
- A partir del año de vida: TCU.

#### Los trastornos de FAO:

- Se manifiestan en las primeras horas de vida por la menor ingesta de alimento (glucosa) y los mayores requerimientos energéticos debido al estrés del parto.
- La hipoglucemia hipocetósica es el signo guía de este trastorno.

#### Los TCU:

- Pueden manifestarse ya en las primeras horas de vida debido al catabolismo proteico. También lo pueden hacer a partir del año de vida por el mayor aporte proteico en la población general.
- La hiperamoniemia es su signo guía.

#### Las AO:

- En general se manifiestan más precozmente (primera o segunda semana) la acidemia propiónica y la acidemia metilmalónica, a medida que aumenta el aporte de leche (por su contenido en determinados aminoácidos).
- La acidemia isovalérica suele presentarse al final del primer mes.
- El signo guía es la acidosis metabólica con anión gap elevado junto con cetosis (y/o hiperamoniemia, hipoglucemia, hiperlactacidemia) secundaria a la acumulación de ácidos orgánicos, metabolitos intermediarios producidos por un bloqueo en las reacciones finales del catabolismo de determinados aminoácidos.
- En algunas AO, como la acidemia metilmalónica con homocistinuria, no hay acidosis metabólica.

#### La galactosemia:

- Se manifiesta entre la primera y la cuarta semana de vida, debido a una alteración en el metabolismo de la lactosa.
- El signo guía es la hipoglucemia con afectación hepática.

Además de lo indicado anteriormente, hay una serie de situaciones clínicas que deben hacer sospechar la presencia de un EIM, como las siguientes:

- Cuadro de deterioro neurológico en el que coexistan coma e hipertensión: hay que pensar en la EOJA.
- Cuadro de deterioro neurológico con hipotonía axial e hipertensión de los miembros inferiores: hay que pensar en una AO.
- Candidiasis repetidas con trombopenia y neutropenia: AO.
- Sospecha de sepsis con hemocultivo negativo, neutropenia y trombopenia: AO.
- Cetosis en un lactante pequeño: AO.
- Sepsis por *E. coli*: galactosemia.
- Coagulopatía grave en un lactante con escasa afectación de las enzimas hepáticas: tirosinemia.
- Vómitos con acidosis metabólica (habitualmente asociados a la alcalosis metabólica por pérdida de HCl): AO.

Finalmente, se debe sospechar EIM en todas las situaciones clínicas moderadas o graves con una etiología no clara y en las que, a pesar de administrar el tratamiento adecuado, el paciente no mejora, como las siguientes:

- Hipoglucemia inexplicable o persistente.
- Alteraciones cardiológicas:
  - Miocardiopatías.
  - Arritmias.
- Hepatopatía aguda.

#### Exploraciones complementarias

Para el diagnóstico certero de un EIM se suelen distinguir tres niveles: analítica de primer nivel (que se solicita en la misma consulta de urgencias), de segundo nivel (muestras de sangre y orina, que se recogen en la consulta de urgencias y se congelan para su análisis posterior) y de tercer nivel, para confirmar el diagnóstico, cuya responsabilidad suele corresponder a la unidad de metabolopatías del hospital de referencia (sangre total para estudio de mutaciones, biopsia de piel o de otros tejidos para estudios enzimáticos y/o de mutaciones). Dado el enfoque del presente trabajo, se abordarán los dos primeros niveles de análisis.

#### Analítica de primer nivel<sup>4,17,18</sup>

##### En sangre

- Hemograma.
- Bioquímica: Iones (Na, K, Cl), glucosa, CPK, GOT, GPT, GGT, urea, ácido úrico.
- Gasometría, para poder realizar el cálculo del anión gap:

$$\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) = 8 \text{ a } 16 \text{ (valor normal)}$$

- Estudio de coagulación.
- 3-hidroxibutirato (cuerpo cetónico presente en sangre, de fácil determinación mediante el aparato portátil Sense-Optium®, que es el mismo que se emplea para medir la glucemia digital, pero con tiras reactivas especiales).

En ciertas ocasiones se determinará:

- Ácido láctico:
  - Sobre todo ante una acidosis metabólica con anión gap elevado y una clínica neurológica sin afectación circulatoria.
  - Contenedor de la muestra: según el laboratorio, puede ser una jeringa de gasometría, un tubo con fluoruro o un tubo con ácido perclórico.
- Amonio:
  - La principal indicación es la letargia o las convulsiones de causa no clara.
  - La muestra de sangre para la determinación del amonio debe ser venosa o arterial, y hay que evitar el uso del garrote (la extracción no debe ser dificultosa, para evitar la hemólisis). Se recoge, en un tubo de EDTA, 1 mL de sangre.

Las recomendaciones para la extracción y el procesamiento de la muestra para la determinación de ácido láctico y amonio son:

1. Reposo del grupo muscular del brazo en el que se realiza la extracción.
2. No utilizar torniquete.
3. Conservar la muestra en frío (baño de hielo).
4. Remitir la muestra inmediatamente al laboratorio.

#### En orina

- pH (tira de orina).
- Cuerpos cetónicos (CC) (aceto-acetato) (tira de orina).
- Cuerpos reductores. En el laboratorio.

#### Interpretación de la analítica de primer nivel con especial referencia al diagnóstico de un posible EIM<sup>4,19-21</sup>

##### *Alteración en la gasometría*

##### *Alcalosis metabólica o alcalosis respiratoria*

- TCU.
- La acidosis metabólica o la no alteración del equilibrio ácido-base no descarta un TCU.

##### *Acidosis metabólica*

- Con anión gap normal:
  - Diarrea.
  - Acidosis tubular renal.
- Con anión gap elevado:
  - Aumento de aceto-acetato (CC en orina) o 3-OH-butirato (CC en sangre).
  - Aumento de ácidos orgánicos (AO): AIV, AMM, AP.
  - Aumento de lactato (véase más adelante):
    - Hipoxia (acidosis láctica, enfermedades mitocondriales).
    - AO: AIV, AMM, AP.

##### *Hipoglucemia*

- Hipoglucemia con CC normales o bajos:
  - FAO.
  - Hiperinsulinismo.
  - Con acidosis láctica: trastornos de la gluconeogénesis.
  - Otros: galactosemia, tirosinemia...
- Hipoglucemia cetósica:
  - Neonato: AO.
  - Niño mayor: hipoglucemia cetósica, hipopituitarismo en mayores de 1 año.

##### *Hemograma*

- Trombopenia más leucopenia: AO.

##### *Hiperbilirrubinemia mixta*

- Muchos EIM.
- Valorar la presencia de galactosemia, tirosinemia y FAO.

##### *Alteración de la coagulación*

- Tirosinemia.

##### *Hipertransaminasemia*

- TCU, FAO, enfermedades mitocondriales.

##### *Cuerpos cetónicos*

- Hipocetosis con hipoglucemia: FAO.
- Hiperacetosis con acidosis en el recién nacido: AO.

En niños mayores, la presencia de cetosis es una respuesta fisiológica del organismo ante el ayuno o los estados catabólicos.

El recién nacido no genera CC con facilidad, por lo que su presencia debe alertar al clínico acerca de un EIM.

##### *CPK elevados*

- FAO, glucogenosis, enfermedades mitocondriales.

##### *Cuerpos reductores en orina*

Cuando el resultado es positivo indica la existencia de:

- Galactosa: galactosemia.
- Fructosa: intolerancia hereditaria a la fructosa o déficit de fructosa 1,6 bifosfatasa.
- Otros: ácido hidroxifenilpirúvico (presente en la tirosinemia).

##### *Urea*

- Urea disminuida: TCU.

##### *Ácido láctico*

- Acidosis láctica aislada: déficit de piruvato carboxilasa (PC), déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH), alteraciones del ciclo de Krebs, alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial (CR).
- Acidosis láctica con hipoglucemia: FAO, glucogenosis, AO.

Es importante conocer las causas más frecuentes de la elevación del ácido láctico no relacionada con el EIM:

- Torniquete.
- Dificultad de extracción de la muestra.
- Actividad muscular.
- Convulsión.
- Respiración asistida.
- Hipoxia, isquemia.
- Shock, sepsis, fallo renal, diabetes mellitus.

##### *Amonio*

Los valores normales de amonio son:

- Recién nacido: <110  $\mu\text{mol/L}$ .
- Mayores de 1 mes: <50  $\mu\text{mol/L}$ :
  - Hiperamoniemia con alcalosis: TCU.
  - Hiperamoniemia con acidosis metabólica: AO.
  - Hiperamoniemia con pH normal y sin cetosis: FAO.

Las causas más comunes de falsas elevaciones de amonio son la extracción incorrecta de la muestra y el retraso en su procesamiento.

##### *Analítica de segundo nivel<sup>17,18,20</sup>*

Es muy importante que se recojan muestras de sangre y orina en el momento de la urgencia para que se pueda solicitar la analítica de segundo nivel. Esto permitirá llegar al diagnóstico

con mucha mayor facilidad que realizando las mismas determinaciones en situaciones de intercrisis o de estabilidad clínica.

Desde un punto de vista práctico, harían falta las siguientes muestras, y se pueden solicitar las determinaciones indicadas a continuación:

### Muestras de sangre

1. Tubo seco (sin anticoagulante), 2-3 mL de sangre:
  - Aminoácidos.
  - Carnitina y acilcarnitinas (en algunos laboratorios, esta determinación se hace en sangre impregnada en papel).
2. Tubo de 1 mL de ácido perclórico al que se añadirá 1 mL de sangre:
  - Ácidos láctico y pirúvico.
  - CC: aceto-acetato y 3-OH-butirato.

Para la toma de las muestras se deben seguir las mismas recomendaciones que las señaladas para el ácido láctico y el amonio.

Hay que tapar el tubo con un parafilm, invertirlo varias veces, ponerlo en baño de hielo y remitirlo inmediatamente al laboratorio.

Idealmente, se deben centrifugar (p. ej., en el laboratorio de urgencias), separar y congelar el sobrenadante.

- El cociente ácido láctico/ácido pirúvico (L/P) es útil para valorar la etiología. Un L/P <25 sugiere un déficit de PDH o un trastorno de la gluconeogénesis. Un L/P >30 sugiere un déficit de PC o una alteración de la CR.
- La relación 3-OH-butirato/aceto-acetato mayor de 2/1 sugiere una alteración de la CR.

### Muestras de orina

Muestra de al menos 10 mL de orina, recogida en el momento más próximo posible a la situación urgente, e idealmente procedente de varias micciones.

En la muestra, que se debe congelar, se solicitarán:

- Cuerpos reductores.
- Aminoácidos.
- Ácidos orgánicos.

Si se trata de una hipoglucemia, además es importante recoger un tubo seco de 1,5 mL, en el que se puede determinar insulina, GH y cortisol.

En resumen, ante un caso clínico sugestivo de EIM hay que tratar la situación clínica (hipoglucemia, hiperamoniemia, acidosis metabólica...), pero sin olvidar recoger muestras biológicas (sobre todo de sangre y orina) que resultarán fundamentales para poder llegar al diagnóstico final. ■

### Bibliografía

1. Sanjurjo Crespo P. Aproximación clínica a los errores innatos del metabolismo (EIM). ¿Qué manifestaciones clínicas deben hacer sospechar un EIM? *Pediatr Integr*. 2002; 6: 671-682.
2. Rebage V, García JP, Baldellou A, López-Pisón J, Peña JL. Errores congénitos del metabolismo en el periodo neonatal. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas*, 3.ª ed. Madrid: Ergon, 2010; 121-140.
3. Martín Sánchez MJ, Legarda Tamara M, Dalmau Serra J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en atención primaria. *Bol Pediatr*. 2007; 47: 111-115.
4. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inher Metab Dis*. 2006; 29: 261-274.
5. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde F. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (I). *Acta Pediatr Esp*. 2001; 59: 424-435.
6. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (II). *Acta Pediatr Esp*. 2002; 60: 393-401.
7. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (III). *Acta Pediatr Esp*. 2002; 60: 528-534.
8. Ruiz M, Santana C, Trujillo R, Sánchez-Valverde, Dalmau J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (y V). *Acta Pediatr Esp*. 2002; 60: 677-684.
9. Vitoria I, Dalmau J. Galactosemia. En: Sierra C, ed. *Casos clínicos en nutrición infantil*. Madrid: Ergon, 2010; 151-158.
10. Levy PA. Inborn errors of metabolism (I): overview. *Pediatr Rev*. 2009; 30: 131-137.
11. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998; 102: e69.
12. Van Karnebeek CD, Houben RF, Lafek M, Giannasi W, Stockler S. The treatable intellectual disability APP [www.treatable-id.org](http://www.treatable-id.org): a digital tool to enhance diagnosis & care for rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 47.
13. Van Karnebeek CD, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2012; 105: 368-381.
14. Leonard JV, Morris AAM. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 6-14.
15. Levy PA. Inborn errors of metabolism (II): specific disorders. *Pediatr Rev*. 2009; 30: e22-8.
16. Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism. En: Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic Diseases*, 5.ª ed. Heidelberg: Springer, 2012; 87-101.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedure for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. NCCLS H3-A5 2003; 23(32), 5.ª ed. [consultado 9-1-13]. Disponible en: <http://isoforlab.com/phocadownload/csli/H3-A5.pdf>
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for handling and processing of blood specimens. NCCLS H18-A3 2004; 24(38), 2.ª ed. [consultado 9-1-13]. Disponible en: <http://isoforlab.com/phocadownload/csli/H18-A3.pdf>
19. Ruiz M, Santana M. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Acta Pediatr Esp*. 1998; 56: 39-52.
20. Touati G, Mochel F, Rabier D. Diagnostic procedures: functional tests and post-mortem protocol. En: Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic Diseases*, 5.ª ed. Heidelberg: Springer, 2012; 87-101.
21. Laboratory investigations. En: Clarke JTR, ed. *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*, 3.ª ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2006; 241-295.