

4.3 Patología metabólica y SMSL

Ana Jordá Lope

SÍNTESIS CONCEPTUAL

El objetivo de este capítulo es conocer aquellas enfermedades metabólicas (errores innatos del metabolismo –EIM– o errores congénitos del metabolismo –ECM–) que se asocian con mayor frecuencia al síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y revisar sus principales manifestaciones clínicas haciendo hincapié en aquellos datos que puedan orientar a un posible diagnóstico de enfermedad metabólica.

Otro punto clave en el manejo de casos de SMSL y en los episodios casi letales (o ALTE), es la instauración de un adecuado estudio metabólico postmortem (asociado a minuciosa autopsia) que permita realizar el diagnóstico de un EIM previamente no conocido y con ello evitar otros posibles fallecimientos dentro de un mismo seno familiar o bien, diagnosticar a pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento.

Finalmente, se incluyen en este capítulo unas breves pinceladas sobre el cribado neonatal ampliado para estudio de metabolopatías, un hecho que claramente podría cambiar el abordaje de esta patología, mediante el diagnóstico precoz de muchos de los EIM en pacientes asintomáticos.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) sigue representando un elevado porcentaje dentro

de las causas de muerte infantil (así, por ejemplo, supone la tercera causa en los Estados Unidos) y de forma evidente en el primer año de vida, donde es la primera causa⁽¹⁻⁴⁾.

En la actualidad se sabe que el diagnóstico de SMSL se realiza al excluir otras patologías cuando nos encontramos ante la muerte súbita e inesperada de un niño menor de un año de edad al que, tras realizar de forma correcta una valoración clínica (incluyendo historia personal y familiar), necropsia detallada así como estudio del lugar y las circunstancias que rodearon su fallecimiento, no se encuentra ninguna explicación plausible⁽¹⁻¹⁰⁾.

El SMSL no es un proceso único, sino un evento multifactorial y multicausal. Los avances técnicos han permitido con el tiempo restar ciertas enfermedades, con diagnóstico conocido, que previamente se catalogaban dentro de este grupo^(4,5). De estas enfermedades algunas, como varios de los EIM, tienen tratamiento del cual podrían beneficiarse otros casos de la misma familia.

En los diferentes estudios publicados sobre el SMSL, existen datos que sugieren, en algunos casos, enfermedades metabólicas, si bien esos mismos datos se pueden encontrar, por otros motivos, en los estudios postmortem (tanto la necropsia como el estudio metabólico^(14,16-22)). Entre otros destacan: hipoglucemia, esteatosis hepática y cardiomiopatías. Otros factores que

podrían implicar a los EIM como causa de SMSL son los datos de consanguinidad, las muertes infantiles previas en la misma familia (sin olvidar los casos graves de maltrato⁽¹¹⁻¹³⁾), antecedentes en familiares cercanos de ALTE, síndrome de Reye o alguna miopatía, o síntomas sugestivos previos a la muerte (ALTE, hipoglucemia, hipotonía, vómitos, fallo de medro, hiperventilación, infecciones graves o aumento de aminotransferasa (GPT o ALT)⁽¹⁴⁾.

El porcentaje de niños con SMSL que podrían padecer un EIM no está bien establecido, principalmente por problemas metodológicos (inclusión de niños de mayor edad, no realización en estudio postmortem de pruebas metabólicas, calidad del propio estudio postmortem, entre otros), si bien podría rondar el 0-7%^(1,2,15,20,22) según algunos autores y las técnicas empleadas.

2. TRASTORNOS METABÓLICOS QUE SE ASOCIAN A SMSL

Dentro de los errores innatos del metabolismo, muchos de ellos se han relacionado con el SMSL o con el ALTE^(1,2,7,14,15,20-23): alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial, acidurias dicarbóxicas y etilmalónicas, glucogenosis tipo I, fructosemia, enfermedad de Wolman, homocistinuria. Si bien de éstos, casi todos mostraron manifestaciones clínicas antes del fallecimiento, permitiendo su diagnóstico previo^(1,2,4,22,23,25).

Aunque en la actualidad son los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos (principalmente los de cadena media, aunque también los de cadena corta, larga y muy larga y del metabolismo de la carnitina) los que están más directamente y claramente relacionados con el SMSL^(1,2,14,15,19,20,22,23). Realizando la espectrometría de masas en tándem, algunos autores han encontrado casos de acidemias glutárica e isovalérica.

A continuación se comentan los principales EIM relacionados con el SMSL:

2.1. Trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos

Los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos^(15,22-31) recogen un grupo de entidades (de las que se han descrito más de 20), de herencia autosómica recesiva, en los que está alterada la vía por la cual los lípidos (o ácidos grasos) se catabolizan para obtener energía de forma eficiente. Esta vía, además, está conectada con la producción de cuerpos cetónicos.

Para que pueda completarse esta ruta metabólica mitocondrial es necesaria la presencia de varias enzimas (carnitina palmitoil transferasa I y II; acil-CoA sintetasa y acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta -SCAD-, media -MCAD-, larga -LCAD- o muy larga -VLAD-), carnitina y diferentes cofactores (riboflavina, nicotinamida...). La alteración de cualquiera de ellos puede producir uno de estos trastornos. En la [Tabla 1](#) (modificada de la publicada por Ribes⁽¹⁾) se muestran las diferentes entidades con sus manifestaciones clínicas predominantes.

Las manifestaciones clínicas de estos trastornos, como se muestra en la [Tabla 1](#)⁽¹⁾, se encuentran en relación con los órganos de depósito de los ácidos grasos (como el hígado) o aquellos órganos con altos requerimientos energéticos (corazón y músculos). La mayoría cursan con hipoglucemia no cetósica, disfunción hepática, acidosis metabólica, rabdomiólisis, cardiomiopatía y algunos se pueden manifestar como muerte súbita o asociar clínica neurológica.

A la vista de la variabilidad de la expresión clínica, un hallazgo suele ser común a los trastornos de β -oxidación de los ácidos grasos: la inadecuada respuesta al ayuno o a los momentos de aumento de requerimientos energéticos (tales como infecciones, fiebre, ejercicio prolongado) en los que las vías encargadas de realizar la neoglucogénesis, ureagénesis y cetogénesis se encuentran interrumpidas, dejando desprovistos de aporte energético a hígado, músculos y cerebro.

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de los trastornos de la oxidación de ácidos grasos (*Modificada de Ribes*).

Deficiencia		Hepática	Cardíaco	Muscular	Asociación con SMSL
Ciclo de la carnitina	Transporte de la carnitina	Sí	Sí	Sí	Sí
	Carnitina palmitoil-transferasa I	Sí	No	No	No
	Carnitina/acilcarnitina translocasa	Sí	Sí	Sí	Sí
	Carnitina palmitoil-transferasa II	Sí	Sí	Sí	Sí
Ciclo de la β -oxidación	De transporte transmembrana de LC	Sí	No	No	No
	Acil-CoA deshidrogenasas				
	De cadena muy larga (VLCAD)	Sí	Sí	Sí	Sí
	De cadena larga (LCAD)	Sí	Sí	Sí	Sí
	De cadena media (MCAD)	Sí	No	No	Sí
	De cadena corta (SACD)	Sí	No	Sí	Sí
	3-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa				
	De cadena larga	Sí	Sí	Sí	Sí
	De cadena corta	Sí	No	No	No
	Proteína trifuncional	Sí	Sí	Sí	Sí
	2,4-Dienoil-CoA reductasa	No	No	Sí	Sí
	MC 3-cetoacil-CoA tiolasa	Sí	No	Sí	-
	Múltiple acil-CoA deshidrogenasas				
ETF-subunidad α	Sí	Sí	Sí	Sí	
ETF-subunidad β	Sí	Sí	Sí	Sí	
ETF-deshidrogenasa	Sí	Sí	Sí	Sí	
Con respuesta a riboflavina	Sí	No	Sí	No	

De entre todos los posibles trastornos descritos, es el **déficit de Acil-CoA de cadena media (MCAD)**^(15,22-24,30-34) el más frecuente y el que se da, principalmente, en los casos de SMSL. Se describe una incidencia media en los caucásicos de 1:10.000 RN y presenta las manifestaciones clínicas descritas previamente: hipoglucemia hipocetósica ante enfermedad intercurrente (pudiendo asociar letargia, convulsiones y coma), hepatomegalia con disfunción hepática aguda y muerte súbita e inexplicada.

El tratamiento de MCAD es simple y accesible, además de evitar y/o tratar las situaciones desencadenantes, se basa en evitar el ayuno prolongado, administración de dieta rica en hidratos de carbono de absorción lenta y administración de glucosa de forma urgente en los escenarios de alto consumo. En el caso de déficit de carnitina

(en forma de L-carnitina, a 100 mg/kg/día) o riboflavina, éstas se pueden administrar consiguiendo la reversibilidad del proceso. El aporte suplementario de triglicéridos de cadena media puede ser beneficioso en algunos cuadros.

2.2. Otras alteraciones mitocondriales^(1,2,23)

Se han identificado algunas alteraciones de la **cadena respiratoria de las mitocondrias** con expresión clínica y bioquímica similar a los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos.

Por lo general estos defectos, aunque pueden ser fatales en muchos casos, presentan un curso clínico más prolongado con deterioro neurológico progresivo (y asociación de afectación multisistémica) que permiten su diagnóstico.

2.3. Otros^(1,2,23,35)

La presencia de hipoglucemia en los análisis de los niños con SMSL hizo pensar en trastornos del **metabolismo de los hidratos de carbono** (como la glucogenosis tipo I y la fructosemia), aunque investigaciones posteriores hacen referencia a una muy escasa incidencia.

Se han asociado también las **acidemias orgánicas** (propiónica y metilmalónica) y **trastornos graves del ciclo de la urea** (en estos casos la hiperamonemia sería fundamental para su diagnóstico).

3. DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS METABÓLICOS Y SMSL

La incidencia de los EIM como causa del SMSL o de los ALTE sigue siendo desconocida (o, por lo menos, no bien conocida), y es por ello difícil saber si es correcta una investigación exhaustiva en estos casos. Aún así los EIM representan un grupo de enfermedades diagnosticables y que nos permitirían hacer diagnóstico y tratamiento en otros familiares, y consejo genético a las familias de los niños que sufrieron estos episodios.

Es, por tanto, muy importante añadir al estudio anatómo-patológico^(1,2,15-20), un protocolo correcto de estudio metabólico postmortem como se detalla a continuación^(1,2,7,15,20-22,25,34-42).

3.1. Estudio postmortem tras SMSL

En la **Tabla 2**^(1,22,35-37,40), quedan reflejadas todas las muestras que *podrían* recogerse en el estudio de SMSL para la búsqueda de EIM. La toma correcta y completa de las muestras adecuadas puede resultar compleja pero no debemos olvidar su utilidad.

Lo prioritario es recoger **sangre** (en sus diferentes formas como se detalla: sangre en tubo EDTA, plasma y sangre seca en cartoncitos) y **orina**^(22,35-37,40).

Para obtener la sangre⁽³⁶⁾ se realizará extracción de sangre periférica y, si con esto no se obtiene muestra suficiente (lo cual es frecuente si el lactante se encuentra en parada cardiorrespiratoria), se procederá a obtener la sangre directamente del corazón (mediante punción intracardíaca).

Con el fin de recoger la orina^(1,22,35-37), se procederá a sondaje vesical o bien punción suprapúbica. En el caso de que la muestra sea escasa o nula, se procederá a llenar la vejiga con 20 ml de suero salino y obtener de este modo orina diluida⁽³⁶⁾.

El LCR^(1,36,37) se recogerá si la clínica orienta a algún proceso con implicación neurológica, como, por ejemplo, presentar convulsiones previas al fallecimiento (dado que esta muestra aporta datos de neurotransmisores y complementa los parámetros estudiados en la sangre).

El humor vítreo se extraerá si no hay muestra de orina^(1,35-37) pues aporta esencialmente la misma información que esta⁽⁴¹⁾.

Se puede extraer bilis^(35,36) por punción directa de la vesícula biliar. La conservación de ésta se puede realizar igual que la sangre en tubo o bien en cartoncito de papel.

Las muestras de tejidos (piel, hígado o músculo)^(1,22,35-37,40) se recogerán cuando exista una alta sospecha diagnóstica de una enfermedad que requiera determinación enzimática en tejidos específicos, siempre que el procesado adecuado permita llegar al diagnóstico postmortem. Debe considerarse que no siempre es posible procesar adecuadamente determinadas muestras, como las muestras de biopsia de piel para el estudio de los fibroblastos que deben ser procesadas y cultivadas en las horas siguientes a la recogida o remitidas a temperatura ambiente en medio de cultivo a un centro especializado.

Idealmente, las muestras deberían obtenerse^(1,22,35) poco tiempo después de la muerte: a ser posible

TABLA 2. Muestras a recoger para estudio metabólico ante SMSL.

Muestras	Utilidad	Cantidad	Conservación
Muestras a obtener lo antes posible después de la muerte			
Fluidos			
• Sangre impregnada en el papel de filtro-cartoncitos para <i>screening</i> neonatal	Acil-carnitina, espectrometría de masas en tándem, estudio de DNA y cromosomas	Impregnar de 4 a 6 círculos del papel de filtro	Temperatura ambiente
• Plasma	Bioquímica, glucosa, iones Carnitina, acil-carnitina Estudio de DNA y cromosomas	3-5 ml	-70 -80°C
• Sangre	Estudio de DNA, glucosa, iones	5-10 ml	En tubo EDTA, -20°C
• Orina	Ácidos orgánicos, pH, aminoácidos, cuerpos cetónicos, sustancias reductoras	Mínimo 2-3 ml, 10 ml (por punción suprapúbica, sondaje o llenando vejiga con 20 ml de salino y recogiendo)	Congelado en tubo estéril, en alícuotas de 1-2 ml, a -20°C
• Humor vítreo (si no hay orina)	Ácidos orgánicos	2-3 ml, por punción intraocular en la autopsia	Refrigerado a -20°C o -70°C
• Bilis por punción directa de la vesícula biliar	Sales biliares Carnitina, acil-carnitina		Refrigerado a -20°C, también en papel filtro a temperatura ambiente
• LCR	Células, proteínas, glucosa, lactato, piruvato, aminoácidos, cultivo	4-5 ml	Refrigerado a -20°C (-70°C si es posible)
Tejidos			
• Biopsia de hígado		2 piezas por punción o de biopsia, de 100 mg (mínimo 10-20 mg de peso)	-80°C, congelados, en papel de aluminio
• Biopsia de músculo		2 piezas por punción o incisión, de 100 mg (mínimo 20-50 mg de peso)	-80°C, congelados, en papel de aluminio
• Biopsia de piel, si la sospecha de EIM es muy fundada o la historia familiar muy sugestiva	Para cultivo y estudio de fibroblastos	De 3 mm de diámetro, una de antebrazo y otra de muslo	Refrigerada (no congelada), medio de cultivo o en SSF
Muestras a obtener si se procede a la necropsia (preferentemente antes de las 3 horas después del fallecimiento)			
• Las mismas referidas (fluidos y tejidos) y:			
• Líquido pericárdico			
Imágenes			
• Radiografías AP y laterales de todo el cuerpo			
• Fotografías de todo el cuerpo y de las zonas dismórficas			

en la primera o segunda hora tras el fallecimiento. En algunos casos se pueden emplear inclusive las muestras que se hubiesen extraído al lactante con anterioridad o a su llegada al centro sanitario, y que tras el fallecimiento se encuentren en el laboratorio⁽³⁵⁾. Las muestras de tejidos (biopsias muscular y de hígado) preferentemente se obtendrán también cómo máximo a las 3 horas del *exitus*⁽¹⁾. Posteriormente se transportarán, lo antes posible, al laboratorio de referencia (en envase y modo adecuado).

Determinados parámetros carecen de validez cuando son obtenidos en muestras postmortem⁽³⁶⁾ (amino-ácidos en plasma, lactato, piruvato y carnitina) debido a la rápida lisis tisular. Salvo que las muestras se extraigan de forma inmediata tras el fallecimiento, los parámetros carecen de valor debido al rápido aumento sin significado en el proceso causante del *exitus*.

Esencialmente, la recogida de muestras ante la sospecha de EIM en caso de SMSL no difiere de lo que se necesita para el diagnóstico de otras enfermedades genéticas que podrían resultar en la muerte inesperada de un lactante; por tanto, la utilidad de un protocolo de recogida adecuado es doble, para estudios metabólicos y genético.

Además de garantizar el correcto almacenamiento y procesamiento de las muestras obtenidas, otro punto de especial relevancia es el de su adecuado registro y seguimiento así como de la transmisión de los resultados obtenidos a otros clínicos así como a las familias afectadas. Cada centro debería identificar a la persona, unidad o servicio que se encargue de esta difícil pero tremendamente útil tarea (por ejemplo, unidad de metabolismo, unidad de enfermedades raras, unidad de genética...). Asimismo, debe identificarse donde quedaría reflejada esta información para posteriores situaciones, dado que la historia del lactante fallecido, en muchos casos, queda inaccesible e incompleta (plantearse anotarlo en la historia de la madre, del padre...).

3.2. Estudio en casos de episodios casi letales

En la *Tabla 3*⁽¹⁾ se aprecia también cómo recoger y conservar las muestras para estudio metabólico en los niños que han sufrido un ALTE.

Estudios similares deberían hacerse a hermanos de niños fallecidos por SMSL.

Desde el punto de vista de la prevención, resulta de interés el estudio y seguimiento de los hijos de las madres que padecieron síndrome de HELLP durante el embarazo (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia), cuadro que, en algunos estudios, se asocia con trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos en el hijo, principalmente de cadena larga^(1,35).

4. CRIBADO NEONATAL⁽⁴²⁻⁵⁰⁾

En los últimos años asistimos a una clara mejora en el diagnóstico de pacientes con EIM asintomáticas con la ampliación del cribado metabólico neonatal en nuestro país^(42,44,50).

A las pruebas previas de *screening* neonatal que incluían (con una o dos muestras de sangre en papel filtrante) el despistaje del hipotiroidismo y la fenilcetonuria, se han ido añadiendo la fibrosis quística y la hiperplasia suprarrenal congénita.

En los últimos años algunas comunidades (como Galicia, Murcia, Madrid, Andalucía⁽⁵⁰⁾ o Extremadura) han incorporado a sus programas de cribado, el empleo de la **espectrometría de masas en *tándem***^(43-46,49,50) (en sus siglas inglesas MS/MS) para la realización del **cribado neonatal ampliado**, permitiendo la búsqueda de aminoacidopatías, defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos y acidurias/academias orgánicas. Con ello han ampliado el espectro de diagnóstico en pacientes asintomáticos lo que cambia la situación ante la que se encuentra el clínico (conocer el diagnóstico

TABLA 3. Estudio metabólico a realizar en casos de ALTE.

Muestra	Parámetro a estudio
Analítica básica para estudios metabólicos	
Sangre	Electrolitos Glucemia Calcemia, fosforemia y magnesemia Gasometría Pruebas de función hepática Lactato, pirúvico Amonio (sin compresor, enviar en hielo) Aminoácidos
Orina	Aminoácidos Ácidos orgánicos
Analítica ampliada en pacientes con sospecha de trastorno de la β -oxidación	
Plasma	Carnitina Acilcarnitinas Ácidos grasos libres 3-hidroxi ácidos grasos
Orina	Acil-glicinas
Cultivo de fibroblastos	Estudios enzimáticos
Estudios genéticos	

previo en paciente que sufre muerte súbita) y le permite no sólo diagnosticar, sino tratar las manifestaciones clínicas, hacer prevención (explicando a las familias como evitar situaciones de estrés, como tratarlo, etc.) y consejo genético a familias afectas. Aunque a este respecto es preciso resaltar que en este cribado no se estudian los defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga que, aunque con frecuencia menor a los de cadena media, también se asocian al SMSL.

Una cuestión, no obstante, parece no tener respuesta aún. Se desconoce cuántos de estos niños con resultado positivo (verdadero positivo) presentarán manifestaciones clínicas y cuántos no lo harán.

5. RESUMEN DE PUNTOS CLAVE

- Dentro de los muchos factores y patologías que se han asociado al SMSL y al ALTE, los errores innatos del metabolismo no suponen

un gran porcentaje si bien algunas de ellas tienen tratamiento previo.

- Los trastornos de β -oxidación de los ácidos grasos y, en particular, el déficit de Acil-CoA de cadena media (MCAD), son los EIM principalmente relacionados con este tipo de episodios, en los que la primera manifestación de la enfermedad puede ser la muerte súbita del paciente.
- La incorporación al cribado neonatal de la espectrometría de masas en tándem (en sus siglas inglesas MS/MS) permite diagnosticar EIM en pacientes asintomáticos e implantar algunas medidas preventivas y terapéuticas en los mismos.

6. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. González Lamuño por su revisión exhaustiva de este capítulo, corrección de esos errores y aporte de información imprescindible en la elabo-

ración. A la Dra. Leonardo Cabello por su ayuda inestimable en la búsqueda de una bibliografía que se ha resistido.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Labayru Echeverría MT, Pérez Estévez E. Muerte súbita y enfermedades metabólicas. En: Sanjurjo P, Beldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 141-8.
2. Cardesa-García JJ, Galán E. Muerte súbita del lactante. En: Cruz M (ed). Tratado de Pediatría. 10ª ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 2244-50.
3. Hunt CE, Hauch FR. Síndrome de muerte súbita del lactante. En: Nelson. Tratado de Pediatría. 18ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 1736-42.
4. American Academy of Pediatrics. Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The Changing Concept of Sudden Infant Death Syndrome: Diagnostic Coding Shifts, Controversies Regarding the Sleeping Environment, and New Variables to Consider in Reducing Risk. *Pediatrics*. 2005; 116: 1245-55.
5. Malloy MH, MacDorman M. Changes in the Classification of Sudden Unexpected Infant Deaths: United States, 1992-2001. *Pediatrics*. 2005; 115: 1247.
6. Krous HF, Beckwith B, Byard RW, Rognum TO, Bajnowski T, Corey T, Cutz E, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004; 114: 234.
7. McClain M. Sudden unexpected infant and child death: A guide for emergency department personnel. Boston, MA: Massachusetts Center for Sudden Infant Death Syndrome 2008. Available at: <http://www.bmc.org/Documents/bmc-SIDSGuideforEDpersonnel.pdf> (Accessed on March 28, 2012).
8. Byard RW, Krous HF. Sudden infant death syndrome: overview and update. *Pediatr Dev Pathol*. 2003; 6: 112.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sudden infant death syndrome—United States, 1983-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996; 45: 859.
10. Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol*. 1991; 11: 677.
11. American Academy of Pediatrics. Hymel HP. Distinguishing sudden infant death syndrome from child abuse fatalities. *Pediatrics*. 2006; 118: 421-7.
12. Carpenter RG, Waite A, Coombs RC, et al. Repeat sudden unexpected and unexplained infant deaths: natural or unnatural? *Lancet*. 2005; 365: 29.
13. Reece RM. Fatal child abuse and sudden infant death syndrome: a critical diagnostic decision. *Pediatrics*. 1993; 91: 423.
14. Seashore MR, Rinaldo P. Metabolic disease of the neonate and young infant. *Semin Perinatol*. 1993; 17: 318.
15. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr*. 1998; 132: 924.
16. Krous HF, Byard RW. International standardized autopsy protocol for sudden infant death. Appendix 1. En: Byard RW, Krous HF (eds). *Sudden Infant Death Syndrome: Problems, Progress, Possibilities*. London: Arnold; 2001. p. 319.
17. Smialek JE, Lambros Z. Investigation of sudden infant deaths. *Pediatrician*. 1988; 15: 191.
18. Bass M, Kravath RE, Glass L. Death-scene investigation in sudden infant death. *N Engl J Med*. 1986; 315: 100.
19. Valdes-Dapena M. The sudden infant death syndrome: pathologic findings. *Clin Perinatol*. 1992; 19: 701.
20. Côte A. Investigating sudden unexpected death in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11: 219-25.
21. Moore A, Debelle G, Symonds L, Green A. Investigation of sudden unexpected deaths in infancy. *Arch Dis Child*. 2000; 83: 276-7.
22. Walter JH. SIDS and inborn errors of metabolism. *Current Paediatrics*. 1992; 4: 216-7.
23. Bonham JR, Downing M. Metabolic deficiencies and SIDS. *J Clin Pathol*. 1992; 45: 33.
24. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010; 95: 40.
25. Weiner DL. Metabolic emergencies. En: Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM (eds). *Textbook of pediatric emergency medicine*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. p. 1193.

26. Saudubray JM, Chappentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *Metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1327.
27. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998; 102: E69.
28. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Rev Physiol*. 2002; 64: 477-502.
29. Duran M, Hofkamp M, Rhead WJ, Saudubray JM, Wadman SK. Sudden child death and 'healthy' affected family members with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatrics*. 1986; 78: 1052-7.
30. Stanley CA. Disorders of fatty acid oxidation. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G (eds). *Inborn Metabolic Diseases—Diagnosis and Treatment*, 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 139-50.
31. Ogier de Baulny H, Superti-Furga A. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and ketone body metabolism. En: Blau N, Hoffmann GF, Leonard JV, Clarke JTR (eds). *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 147-70.
32. Howat AJ, Bennett MJ, Variend S, Shaw L. Deficiency of medium chain fatty acylcoenzyme A dehydrogenase presenting as the sudden infant death syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 288: 976.
33. Olpin SE. The metabolic investigation of sudden infant death. *Ann Clin Biochem*. 2004; 41: 282.
34. Bennett MJ, Powell S. Metabolic disease and sudden, unexpected death in infancy. *Hum Pathol*. 1994; 25: 742.
35. Rinaldo P. Postmortem investigations. En: Hoffman GF, Zschocke J, Nyhan WL (eds). *Inherited Metabolic Diseases. A clinical approach*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 335-8.
36. Touati G, Huber J, Saudubray JM. Diagnostic procedures: function test and postmortem protocol. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walters JH (eds). *Inborn metabolic diseases. Diagnostic and treatment*. 4th ed. Berlin: Springer Medizin Verlag; 2006. p. 60-70.
37. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahlar S, Mayatepek E. Postmortem investigations. En: *Inherited Metabolic Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 171-2.
38. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 6.
39. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84: F205.
40. Ernst LM, Sondheimer N, Deardorff MA, et al. The value of the metabolic autopsy in the pediatric hospital setting. *J Pediatr*. 2006; 148: 779.
41. Bennett MJ, Ragni MC, Hood I, Hale DE. Comparison of post-mortem urinary and vitreous humour organic acids. *Ann Clin Biochem*. 1992; 29 (Pt 5): 541.
42. Sanjurjo Crespo P. Conceptos de screening neonatal y diagnóstico metabólico urgente. En: *Urgencias metabólicas en el periodo neonatal y del lactante*. Madrid: Ergon; 2004. p. 11-14.
43. Pasquali M, Longo N. Newborn screening and inborn errors of metabolism. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011; 157: 1.
44. Vento M. La espectrometría de masas tándem (MS/MS): un avance en el cribado de metabolopatías en el periodo neonatal. *An Esp Pediatr*. 2002; 56: 586-7.
45. Chace DH, DiPerna JC, Naylor EW. Laboratory integration and utilization of tandem mass spectrometry in neonatal screening: a model for clinical mass spectrometry in the next millennium. *Acta Paediatr Suppl*. 1999; 88: 45.
46. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. *J Child Neurol*. 1999; 14(Suppl 1): S4.
47. Bartlett K, Eaton SJ, Pourfarzam M. New developments in neonatal screening. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997; 77: F151.
48. Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics*. 2004; 114: 909.
49. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2304.
50. Programa de detección precoz de errores congénitos del metabolismo. Evaluación e instrucciones para profesionales. Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras de Andalucía. Servicio Andaluz de Salud. Coordinador: González-Meneses López A. Sevilla: 2011. p. 9-12.