

Trastornos del olfato. Enfermedades que cursan con olor característico, especialmente en la infancia

J. Fleta Zaragoza, M. Bueno Lozano

Pediatra. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2018; 48: 78-84]

RESUMEN

En el presente trabajo, de revisión, se describen las distintas características del sentido del olfato, los trastornos que puede presentar y sus causas. Así mismo se estudian algunas enfermedades que cursan con un olor peculiar, especialmente referidas a la infancia y, finalmente, se incide en la importancia de algunos olores exhalados por el cuerpo y su interpretación clínica.

PALABRAS CLAVE

Olfato, olor corporal, parosmia, cáncer.

Disorders of smell. Diseases with a characteristic odor, especially in childhood

ABSTRACT

In the present work, a review describes the different characteristics of the sense of smell, the disorders that can present and their causes. Also studied are some diseases that occur with a peculiar smell, especially referring to childhood and, finally, it is influenced in the importance of some exhaled odors by the body and its clinical interpretation.

KEY WORDS

Smell, body odor, parosmia, cancer.

IMPORTANCIA

El sentido del olfato permite distinguir los aromas de los alimentos o las fragancias que nos ofrece la naturaleza. También es un sistema de alerta, que detecta si hay señales de peligro, como una fuga de gas, alimentos podridos o un incendio. Cualquier pérdida en el sentido del olfato, aunque sea mínima, puede tener un efecto negativo en la calidad de vida. También puede ser una señal de otros problemas de salud más serios.

Se estima que entre el uno y el dos por ciento de la población presenta problemas con el sentido del olfato. Los problemas aumentan con el envejecimiento y son

más comunes en los hombres que en las mujeres: casi una cuarta parte de los hombres entre 60 y 69 años tiene un trastorno del olfato, mientras que alrededor del 11 por ciento de las mujeres de esa edad manifiesta este problema^(1,2).

En el presente trabajo, de revisión, se describen las distintas características del sentido del olfato, los trastornos que puede presentar y sus causas. Así mismo se estudian algunas enfermedades que cursan con un olor característico, especialmente referidas a la infancia y, finalmente, se incide en la importancia de algunos olores exhalados por el cuerpo y su interpretación clínica.

Correspondencia: Jesús Fleta Zaragoza
Domingo Miral, s/n. 50009. Zaragoza
jfleta@unizar.es
Recibido: junio 2018. Aceptado: julio 2018

TRASTORNOS DEL OLFATO

Las personas con trastornos del olfato pueden sufrir una pérdida en la capacidad de oler o cambios en cómo perciben los olores. Los trastornos están producidos por lesiones relacionadas con las fosas nasales, con órganos afines o con procesos sistémicos, neurológicos o tumorales. También pueden aparecer ante lesiones traumáticas, relacionadas con determinadas terapias y con la edad. Son los siguientes^(2,3):

- Hiposmia**, es una reducción en la capacidad para detectar olores. Puede aparecer en casos de pólipos en fosas nasales, sinusitis, problemas dentales, infecciones, cáncer y enfermedad de Parkinson.
- Anosmia**, es la total incapacidad para detectar olores. En raras ocasiones se puede nacer sin el sentido del olfato, lo que se denomina anosmia congénita. Aparece, además, en casos de infecciones virales, consumo de medicamentos, radioterapia, traqueostomía, traumatismos y enfermedad de Wernicke.
- Parosmia**, es un cambio en la percepción normal de los olores, por ejemplo, cuando se distorsiona el olor de algo familiar, o cuando algo que normalmente agradaba, de repente se vuelve desagradable (**cacosmia**). Puede aparecer en la epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedades psiquiátricas y en personas de avanzada edad.
- Hiperosmia**, es un trastorno que supone el aumento exagerado de la sensibilidad hacia los olores. Se da en alteraciones neuronales, embarazo, enfermedad de Addison, enfermedad de Basedow, fibrosis quística y menopausia.
- Fantosmia**, u olor fantasma, es la sensación de percibir un olor que en realidad no está presente. Aparece ante tumores cerebrales, epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y Alzheimer.

Soler⁽⁴⁾, en una muestra de niños con diferentes enfermedades capaces de afectar al sentido del olfato, detectó que los trastornos que presentaban de hiposmia, disosmia y anosmia, se debían a rinosinusitis crónica, hipertrofia amigdalár, hipertrofia adenoidea, postraumatismo, infección por virus e infección de las vías respiratorias. Encontró un caso de anosmia congénita.

La anosmia congénita está bien representada por el **síndrome de Kallmann**. El síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan-Morsier es la combinación de hipogonadismo hipogonadotrópico y anosmia o hiposmia. Se debe a una deficiencia en la liberación de la hormona

hipotalámica Gn-RH (hormona liberadora de gonadotropinas), probablemente por un fallo en la migración embrionaria de las neuronas productoras de Gn-RH, junto con ausencia o hipoplasia de los nervios y bulbos olfatorios. Puede asociar otras malformaciones⁽⁵⁻⁷⁾.

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DEL OLFATO

Una evaluación precisa de un trastorno del olfato incluirá un examen físico de los oídos, nariz y garganta; una revisión de la historia médica, incluyendo la exposición a sustancias químicas tóxicas o posibles lesiones y una prueba del olfato realizada por un profesional especialista. Como hemos referido anteriormente los niños pequeños tienen dificultad, tanto para expresarse, como para interpretar la sensación percibida por los diferentes olores^(1,4).

Una prueba común consiste en un folleto de papel con páginas que contienen gotas diminutas llenas de olores específicos. Se pide a la persona que raspe cada página e identifique el olor. Si no puede percibir el olor o identificarlo de manera correcta, podría indicar un trastorno del olfato o un deterioro de la capacidad para oler.

Algunas personas recuperan la capacidad para oler cuando se mejoran de la enfermedad que causó la pérdida del olfato. Otras personas pueden recuperar el sentido del olfato de forma espontánea, sin ninguna razón evidente. Si su trastorno del olfato no puede ser tratado con éxito, podría ser necesario apoyo psicológico para adaptarse.

ENFERMEDADES CON OLORES CARACTERÍSTICOS

A continuación se describen brevemente algunas enfermedades que generan diferentes tipos de olores.

Trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado

La trimetilaminuria, también conocida como síndrome de olor a pescado o síndrome de mal olor a pescado, es un raro trastorno metabólico con un patrón de herencia autosómica recesiva que causa un defecto en la normal producción de la enzima flavinmonooxigenasa 3. Cuando esta no funciona de manera correcta, o simplemente debido a que la enzima no se produce, el organismo pierde la capacidad de degradar la trimetilamina, producida por precursores presentes en la dieta, hacia el compuesto inactivo óxido de trimetilamina por medio de un proceso conocido como N-oxigenación^(8,9) (figura 1).

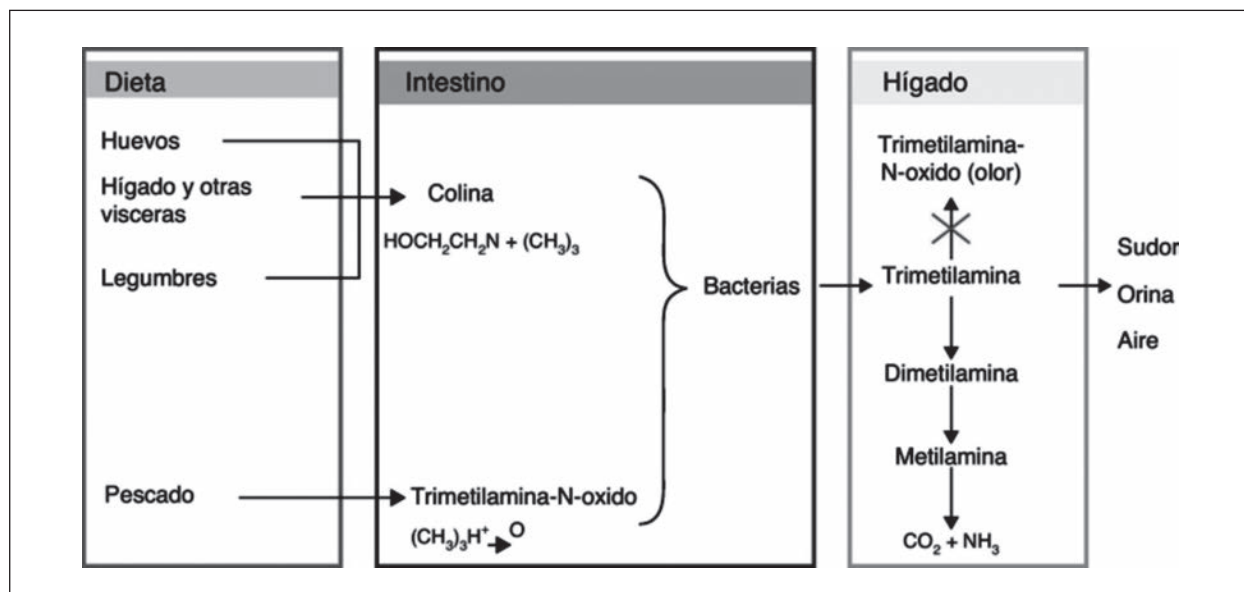


Figura 1. Metabolismo de la trimetilamina. Esquema⁽⁹⁾.

La principal enzima responsable de la N-oxigenación de la trimetilamina se encuentra codificada por el gen FMO3, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24.3). La trimetilamina así producida se acumula en el organismo y es liberada a través de la transpiración, orina, sudor, secreciones vaginales y aliento, otorgándoles un fuerte olor característico^(10,11).

El primer caso clínico de trimetilaminuria fue descrito en 1970, pero las referencias literarias se remontan a varios miles de años. La obra *La Tempestad*, de Shakespeare describe al descastado Calibán, de la siguiente manera: «Él huele como a pescado; un tremendamente antiguo y oloroso pescado...». El folclore hinduista, contenido en la historia épica *Majabhárata* (compuesta alrededor del siglo III a. C.), describe a una doncella, la madre de Viasa, que «creció para convertirse en una muchacha bella y justa, pero un olor a pescado siempre la envolvía».

La incidencia es de 1/40.000 personas y es más frecuente en mujeres. En nuestro país se han publicado cinco casos de esta enfermedad en niños, el último de ellos en 2013. Se trataba de una paciente de 13 meses de edad que presentaba olor a pescado podrido en el cabello y en la orina tras la ingesta de tintorera y merluza⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce o la enfermedad de jarabe de arce

Esta enfermedad es causada por la deficiencia de la enzima deshidrogenasa alfa-cetoácido ramificado, se caracte-



Figura 2. Extracción de la savia del tronco del arce, para elaborar el jarabe⁽¹⁹⁾.

riza por el acúmulo de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina y es una de las principales aminoacidopatías. El acúmulo de estos aminoácidos y sus correspondientes cetoácidos confieren un olor característico a jarabe de arce, a todos los fluidos corporales, especialmente de plasma, orina y LCR. Precisamente este olor llamó la atención a los primeros que describieron la enfermedad

en cuatro miembros de una misma familia (Menkes, Hurst y Craig, en 1954) y lo compararon con el olor que emitía el jarabe de arce y muy parecido también con el del «azúcar quemado» (figura 2).

Es una entidad con una herencia autosómica recesiva y tiene una incidencia de 1/185.000 recién nacidos. Se han descrito varios fenotipos clínico-bioquímicos: forma clásica, forma intermedia, forma intermitente y forma sensible a la tiamina^(17,18).

Acidemia isovalérica

Es una de las acidemias orgánicas más frecuentes; descrita por primera vez en 1966. Su prevalencia se estima en 1/250.000 nacimientos. Se trata de un trastorno congénito del metabolismo de la leucina, secundario a un déficit enzimático que impide la conversión del ácido isovalérico en ácido beta-metil crotonico. Es una enfermedad con herencia autosómica recesiva de gran heterogeneidad genética y gran expresión fenotípica, causada por la deficiencia selectiva de la enzima mitocondrial isovaleril-CoA deshidrogenasa, que cataliza la conversión de isovaleril-CoA a 3-metilcrotonil-CoA. El gen de la isovaleril CoA deshidrogenasa se localiza en el brazo largo del cromosoma 15 en la región q14-15^(19,20).

La clínica neonatal se manifiesta con vómitos, rechazo del alimento, deshidratación, letargia, coma y cetoacidosis metabólica, hiperglucemia (puede simular un coma diabético), diarrea y alteraciones granulopoyéticas, entre otros signos y síntomas. Los niños que sobreviven manifiestan algunos de los síntomas descritos en forma de episodios que se caracterizan por presentar un olor corporal característico a «pies sudados» o, según otros autores a «queso», debido al acúmulo de ácido isovalérico en fluidos fisiológicos; este olor desaparece en períodos de remisión de la enfermedad⁽²¹⁻²⁶⁾ (figura 3).

Diabetes tipo I

Producida porque el páncreas es incapaz de producir insulina, es lo que se denomina diabetes insulino-dependiente, que provoca hiperglucemia y glucosuria, fundamentalmente. Es la enfermedad endocrina más frecuente en la infancia; su incidencia se estima en nuestro país en 15/100.000⁽²⁷⁻²⁹⁾.

El niño presenta polifagia y al no poder utilizar la glucosa, la energía se obtiene a partir del metabolismo de las grasas, por lo que el niño diabético presenta una pérdida progresiva de peso y adelgaza visiblemente. La hiperglucemia sostenida y el metabolismo de las grasas para obtener energía hacen que se produzca un aumento de los

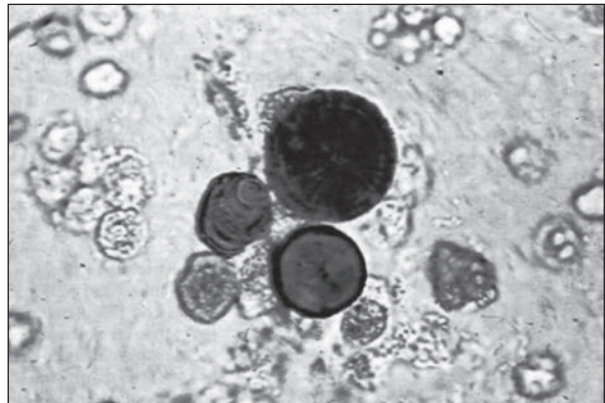


Figura 3. Cristales de leucina en orina: visión microscópica⁽²⁷⁾.

cuerpos cetónicos (popularmente llamados acetona). Si los niveles de estas sustancias son muy altos se produce un estado de cetoacidosis, que requiere un rápido tratamiento en el hospital⁽³⁰⁾. Este olor a acetona puede producirse también en otras situaciones relacionadas al final de este apartado.

Cáncer en la infancia

Cada año se diagnostican cerca de 1.400 nuevos casos de cáncer en niños de 0 a 18 años en España. A pesar de ser una enfermedad rara, el cáncer infantil es la primera causa de muerte por enfermedad hasta los 14 años. Considerando todos los grupos de edad, los cánceres más frecuentes en la infancia son la leucemia, el linfoma y el tumor cerebral. A partir de los diez años, también hay una mayor incidencia de osteosarcoma^(31,32).

Todos los tipos de cáncer, incluyendo los que se dan en la infancia, tienen un proceso patológico común: las células cancerosas crecen de forma descontrolada, adquieren tamaños y morfologías anómalos, ignoran sus límites habituales en el interior del cuerpo, destruyen células vecinas y, al final, se acaban produciendo metástasis⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Los compuestos volátiles diferentes emitidos por la alteración metabólica de los enfermos con cáncer podrían ser detectados por los perros mediante el olor. Puede que estos avances lleven a una nueva tecnología con la que se pueda detectar diferentes tipos de cáncer de manera precoz, económica y eficaz.

Infecciones

Las personas que trabajan en ambientes hospitalarios, acostumbrados a tratar a pacientes de ciertas infecciones

pueden caracterizar el olor de algunas infecciones. Por ejemplo, la difteria tiene un olor dulce, los pacientes de fiebre tifoidea huelen parecido a pan recién horneado y los pacientes de un tipo de tuberculosis pueden desprender un olor parecido al de la cerveza. Los pacientes con fiebre amarilla exhalan olor parecido al de una carnicería, la insuficiencia hepática a pescado crudo, la infección de vejiga a amoníaco y la infección anaeróbica a manzanas podridas.

Otra situación frecuente en pediatría: olor a acetona

La acetona es un elemento volátil que, en contacto con el aire, desprende un aroma inconfundible, como el de una manzana. El aliento de un niño que tiene acetona es muy particular ya que da la impresión de oler a manzanas podridas o ácidas, del tipo reineta, desde el momento en el que se despierta por la mañana. El olor puede ir acompañado de somnolencia, irritabilidad e inapetencia, además de otros signos y síntomas. Hay algunas situaciones que favorecen la aparición de la acetona en el niño, como por ejemplo el ayuno prolongado, una dieta desequilibrada rica en grasas, fiebre alta, gran esfuerzo físico y vómitos⁽¹⁾.

OLORES CORPORALES Y SALUD

Tener ciertos olores corporales es bastante común y, aunque muchos son desagradables, cumplen funciones importantes en el organismo como secretar sustancias tóxicas y regular la temperatura del cuerpo. Son raros en pediatría y se manifiestan preferentemente a partir de la adolescencia. Destacaremos los siguientes^(1,3).

- Olor a levadura.** El flujo vaginal es normal cuando su color es cristalino o blanco, pero sin un olor específico. Cuando tal secreción cambia a blanca y espesa, con un olor a levadura o masa de pan, es posible que haya algún tipo de infección provocada por candida u otro tipo de hongo presente en esta zona. La mayoría de veces este tipo de afecciones están asociadas al embarazo, la diabetes o el uso de antibióticos.
- Fuerte olor en los pies.** Un fuerte olor en los pies indica la presencia de bacterias y hongos que, al hacer contacto con el aire, se descomponen expandiendo su desagradable aroma. Este tipo de trastorno se puede producir, entre otras cosas, por cambios hormonales, falta de higiene y trastornos nerviosos.
- Halitosis o mal aliento de la boca.** Se produce como resultado de una mala higiene bucal o algún tipo de infección que crea un ambiente adecuado para la proliferación de bacterias. Este olor puede afectar la calidad de vida de quien lo padece, pues crea serios problemas en su autoestima y aislamiento social. Algunas de sus causas pueden ser un absceso, caries, enfermedad de las encías, infección pulmonar, infección de garganta e ingesta de determinados alimentos.
- Olor a pescado en genitales.** Un mal olor a pescado en el área vulvo vaginal suele ser preocupante y muy difícil de controlar cuando se desconoce su origen. Si ese olor se vuelve más intenso después de mantener relaciones sexuales o de la menstruación, es muy probable que se trate de vaginosis bacteriana una afección que se produce cuando las bacterias patógenas son más numerosas que las saprofitas. Sus síntomas pueden incluir una secreción gris, dolor, picor y ardor.
- Mal olor en las axilas.** Las bacterias que se desarrollan en las axilas son una causa principal de este mal olor corporal. Cuando no se tiene la higiene adecuada y no se utilizan productos desodorantes, es posible que este mal olor aparezca con toda su intensidad. No obstante, en algunos casos, se debe a una condición de salud, como la bromhidrosis, asociada con el mal funcionamiento de las glándulas apocrinas, que causa un olor muy desagradable e imposible de disimular.
- Olor fuerte al orinar.** La orina tiene un olor particular; no obstante, cuando ese aroma es fuerte, penetrante y desagradable, es una señal que se debe tener en cuenta porque alerta de varias enfermedades. Algunas de las posibles causas de este mal olor incluyen: reacción ante algún medicamento o vitamina, haber comido espárragos, infecciones urinarias y diabetes. En la mayoría de casos el fuerte olor viene acompañado de un color amarillo oscuro en la orina y una leve sensación de ardor al terminar de orinar.
- Mal olor en el cuero cabelludo.** El cuero cabelludo también puede desarrollar un olor desagradable como resultado de diferentes afecciones. Se podría pensar que es falta de higiene, pero no en todos los casos es así. Cuando hay exceso de producción por parte de las glándulas sebáceas o algún tipo de levadura, se puede producir ese aroma desagradable acompañado de prurito y enrojecimiento.

NARIZ ELECTRÓNICA

En nuestro metabolismo diario, nuestros cuerpos producen sustancias químicas imperceptibles que se evaporan en el aire. Las células cancerosas, como hemos referido anteriormente, tienen un metabolismo diferente que las normales, y por lo tanto emiten un patrón distinto de elementos químicos y un olor diferente. Algo parecido puede suceder ante determinadas enfermedades, como por ejemplo la tuberculosis y la diabetes.

El órgano olfatorio del perro, ubicado dentro de la nariz, es aproximadamente cuatro veces más grande que el del humano, y el sentido del olfato de un perro es, aproximadamente, 50-100 veces más poderoso que el nuestro. Hay que recordar que los humanos tenemos cinco millones de receptores de olor, pero los perros cuentan con 300 millones. Aunque todos los perros tienen el sentido del olfato muy desarrollado, algunas razas tienen una capacidad mayor de olfato de una sustancia determinada.

Algunos perros han sido entrenados para identificar varios tipos de cáncer, como el colorrectal, ovárico y pulmonar. Se cree que pueden detectarlo con más del 90% de fiabilidad. Sin embargo, la idea no es que los perros trabajen en los departamentos de oncología de los hospitales, sino que le ayuden a identificar este «olor». Los perros no son los únicos animales que pueden oler el cáncer. A parecer, también pueden hacerlo las moscas de la fruta.

Algunos investigadores ya utilizan unos sensores llamados, aunque incorrectamente, «narices electrónicas». Estos sistemas imitan de una manera extremadamente simplificada el principio del sistema olfativo de los mamíferos. Los prototipos imitan los receptores de olor de una nariz usando nanotubos de carbono, cada uno con una muestra de ADN adherida. Estas muestras logran transformar la mezcla de químicos en el aire en señales eléctricas. Actualmente ya se emplean distintos tipos de «narices electrónicas» en diversos ámbitos: para detectar gas venenoso en zonas de guerra o aseverar la calidad de una cerveza⁽³⁶⁾ (figura 4).

Detectar la tuberculosis sin pruebas químicas o de esputo es también una realidad gracias a una nariz electrónica que tiene la capacidad de «oler» esta enfermedad en las personas, en tan solo unos minutos. Su uso es muy sencillo: el paciente debe respirar con una boquilla en el aparato y solo se necesita una conexión a internet para que los datos se pasen a un servidor. Una vez que llegan los datos, en unos minutos se envían los resultados por correo al sitio donde se realizó la prueba⁽³⁷⁾.

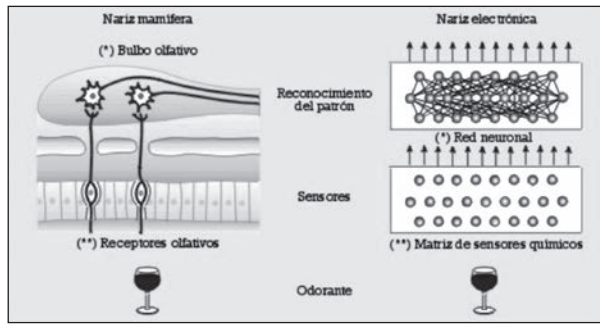


Figura 4. Nariz de los mamíferos y nariz electrónica. Esquema⁽³⁷⁾.

Está a punto de irrumpir en el mundo del diagnóstico médico el BreathLink, un aparato diseñado para detectar el cáncer de mama. Aunque sus creadores dicen que hay que realizar más pruebas, se estima que esta tecnología podría estar disponible próximamente al alcance de cualquier hospital.

CONCLUSIONES

Los trastornos del olfato en el niño son raros, exceptuando los secundarios a procesos respiratorios altos, agudos o crónicos. Las enfermedades que cursan con olor característico son, fundamentalmente, la diabetes, infecciones varias y metabolopatías. El olor a acetona puede aparecer ante diversas situaciones que no suelen tener trascendencia, exceptuando la diabetes. En el futuro el papel a desarrollar por la denominada «nariz electrónica» puede ser decisivo de cara al diagnóstico de algunos procesos causantes del olor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gañán L, Montserrat JR. Alteraciones del olfato. En: Escobar C, Igea JM, eds. Rinología básica. Madrid: Just In Time; 2010. p. 33-46.
2. Urbano A, Estruch R. Trastornos de los sentidos. En: Ferreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna. Madrid: Harcourt Brace; 2016. p. 1383-1384.
3. Trastornos del olfato. National Institute on Deafness and other Communication Disorders (NIDCD). 2016. [Acceso el 10 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.nidcd.nih.gov/es/espanol/gusto-y-olfato>
4. Soler GM. Alteraciones del olfato en los niños. An Orl Mex 2014; 59: 51-58.
5. Trarbach EB, Silveira LG, Latronico AC. Genetic insights into human isolated gonadotropin deficiency. Pituitary 2007; 10: 381-391.

6. Versiani BR, Trarbach E, Koenigkam M, Santos AC, Elias LL, Moreira AC. Clinical assessment and molecular analysis of GnRHR and KAL1 genes in males with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 173-179.
7. Fontecha M, Hoyos R, Iglesias C, Rodríguez MD, Rodríguez A. Síndrome de Kallmann-Maestre de San Juan. Presentación de 2 casos clínicos. *An Pediatr* 2009; 71: 88-9.
8. Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 517-521.
9. Furnes B, Feng J, Sommer SS, Schlenk D. Identification of novel variants of the flavin-containing monooxygenase gene family in African Americans. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 187-93.
10. Hernández D, Addou S, Lee D, Orengo C, Shephard EA, Phillips IR. Trimethylaminuria and a human FMO3 mutation database. *Hum Mutat* 2003; 22: 209-213.
11. Mazón A, Gil A, Berrade S, Bandrés T, Wevers R, Engelke U. Primary trimethylaminuria or fish odor syndrome. A novel mutation in the first documented case in Spain. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 219-221.
12. Romero A, Bermejo M, Benito E, Barros F, Galán E. Trimethylaminuria primaria o síndrome del olor a pescado: diagnóstico precoz desde atención primaria. *An Pediatr* 2013; 78: 272-274.
13. Chalmers RA, Bain MD, Michelakakis H, Zschocke HJ, Iles RA. Diagnosis and management of trimethylaminuria (FMO3 deficiency) in children. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 162-172.
14. Yamazaki H, Fujieda M, Togashi M, et al. Effects of the dietary supplements, activated charcoal and copper chlorophyllin, on urinary excretion of trimethylamine in Japanese trimethylaminuria patients. *Life Sci* 2004; 74: 2739-47.
15. Almenar MV, Llinares F, Torregrosa ME, Segrelles M. Trimethylaminuria (síndrome de olor a pescado): descripción de un caso. *Med Clin (Barc)* 2008; 131: 356-357.
16. Montoya T, Díaz P, Olivar J, Elviro R, Wevers G. Trimethylaminuria: el síndrome de olor a pescado. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 337-340.
17. Dalmau J, Vitoria I. Enfermedad de orina de jarabe de arce. En: M. Cruz, ed. *Tratado de Pediatría*. Madrid: Ergón; 2011. p. 798-799.
18. García MC, Baldellou A. Aproximación inicial al niño con sospecha de enfermedad metabólica. En: M. Moro, S. Málaga, L. Madero, eds. *Tratado de Pediatría*. 11 ed. Tomo I. Madrid: Panamericana; 2014. p. 1136-1142.
19. Rezvani I, Rosenblatt DS. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos. Valina, leucina, isoleucina y acidemias orgánicas relacionadas. En: RM. Kliegman et al. eds. *Nelson. Tratado de Pediatría*. 20 ed. Vol. I. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 680-689.
20. Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142: 95-103.
21. Spinty S, Rogozinski H, Lealman et al. Second case of a successful pregnancy in maternal isovaleric acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 697-698.
22. Grünert S, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab K, Vockley J. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 25: 7:9.
23. Rondón R, Indriago L, Tovar V, Betancourt R. Acidemia isovalérica: a propósito de un caso. *Arch Venez Pediatr Puer* 2012; 75 (Supl. 1): 2.
24. Martín I. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la acidemia isovalérica. *Rev Biomed* 2006; 17: 213-223.
25. Ensenauer R, Fingerhut R, Maier E, Polanetz R, Olgemöller B, Röschinger W. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns. *Clin Chem* 2011; 57: 623-626.
26. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 383-389.
27. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am* 2015; 99: 1-16.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014; 37: S14-80.
29. Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med* 2015; 42: 42-60.
30. Introduction to ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Compendium. Pediatr Diabetes* 2014; 15: S1-3.
31. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014; 15: 2497-506.
32. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *Cancer J Clin* 2014; 64: 83-103.
33. Moore SW. Developmental genes and cancer in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 755-760.
34. Kinlen L. Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing. *Brit J Cancer* 2011; 104: 12-18.
35. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncology* 2009; 27: 2356-2362.
36. Bartlett PN, Gardner JW. *Electronic Noses: Principles and Applications*. Oxford: Oxford Univ Press; 1999. p. 236-243.
37. Sentidos humanos, sensores y electrónica. [Acceso el 10 de junio de 2018]. Disponible en: <http://mimosa.pntic.mec.es/~pfema37/web/2.htm>