

L. Peña Quintana¹, P. Sanjurjo Crespo²

¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, ²Jefe Clínico, Unidad de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

1. INTRODUCCIÓN

La β -oxidación de los ácidos grasos (OAG) de 20 carbonos de longitud o menos (p. ej., el palmítico, esteárico u oleico, generalmente abundantes en nuestra dieta habitual), ocurre en la mitocondria y para los mayores de esta longitud tiene lugar, preferentemente, en los peroxisomas. La OAG representa el 80% de las necesidades energéticas corporales en niños después de 12-24 horas de ayuno y en situaciones de *stress* metabólico (ejercicio prolongado, infecciones, fiebre, exposición al frío) en las cuales se precisa suplir el efecto energético de la glucosa, una vez que los depósitos de glucógeno han sido deplecionados, movilizándose los ácidos grasos (AG) desde el tejido adiposo. Este proceso es de especial importancia en los primeros días de vida, cuando se produce el período de transición fetal donde se utiliza como fuente principal de energía a la glucosa, al neonato en el cual las grasas representan su mayor fuente energética.

El corazón, el músculo esquelético y el hígado son particularmente dependientes de esta vía. Los ácidos grasos son el fuel preferido del corazón (60-70% de la energía) después del nacimiento y son también una fuente importante de energía para el músculo esquelético durante el ejercicio prolongado. En el hígado, la oxidación de los AG provee energía para la gluconeogénesis y ureagénesis; de otra parte, los cuerpos cetónicos formados son conducidos a otros tejidos como combustible auxiliar. Así, el cerebro en períodos de ayuno prolongado usa como principal fuente de energía los cuerpos cetónicos formados a partir de la OAG en el hígado. Por este motivo, característicamente los desórdenes de OAG en períodos de descompensación metabólica presentan miopatía cardíaca o esquelética, así como afectación hepática.

Los errores innatos del metabolismo de la β -oxidación (EOAG) constituyen un relativo nuevo grupo de enfermedades, tras su primera publicación en 1972, habiéndose descrito varios tipos y subtipos⁽¹⁾. Existen casos descritos de EOAG que cursan con hipoglucemia sin adecuada cetogénesis, en los que aún no se ha podido detectar su base bioquímica, conociéndose como “no específicos” o “indeterminados”⁽¹⁾. Es de esperar que, en los próximos años, muchos de estos defectos y otros sean reconocidos, aumentando el número de enfermedades en este grupo. Tras el cribado neonatal se considera una incidencia global de 1/9.300⁽²⁾.

Tabla I. Sospecha clínica en los trastornos de la β -oxidación mitocondrial

- Hipoglucemia hipocetósica
- Hipoglucemia con cetonuria (cadena corta, cadena media en ocasiones)
- Miopatía esquelética
- Hipotonía
- Dolor muscular
- Debilidad muscular
- Rabdomiolisis
- Mioglobinuria
- Neuropatía periférica
- Hepatopatía transitoria o fulminante
- Cardiomiopatía dilatada o hipertrófica
- Arritmias cardíacas
- Muerte súbita
- Síndrome de Reye-like
- Síndrome de vómitos cíclicos
- Hígado graso agudo del embarazo
- Madre con síndrome HELLP en el embarazo
- Somnolencia o letargia
- Coma
- Poca ganancia ponderal
- Anorexia
- Retinopatía pigmentaria

Estos trastornos son de base genética, heredándose con carácter autosómico recesivo. Su verdadera incidencia probablemente está subestimada, ya que muchos casos pasan desapercibidos, por lo que se debe poseer una alta sospecha diagnóstica de este grupo de enfermedades ante determinadas situaciones clínicas (Tabla I).

El espectro clínico y el pronóstico es muy variable según el déficit enzimático y la edad del paciente, desde casos paucisintomáticos o con síntomas leves en situaciones de *stress* metabólico, hasta afectaciones más severas. Una característica común a todos estos trastornos (salvo los de cadena corta y, en ocasiones, los de cadena media) es la **hipoglucemia hipocetósica** en ayuno. Aproximadamente un 5% de los casos de muerte súbita en la infancia son secundarios a errores de la β -oxidación de los ácidos grasos⁽³⁾, la mayoría de los cuales han sido diagnosticados *post mortem*. Con la implementación del cribado neonatal ha cambiado significativamente la presentación clínica y su historia natural.

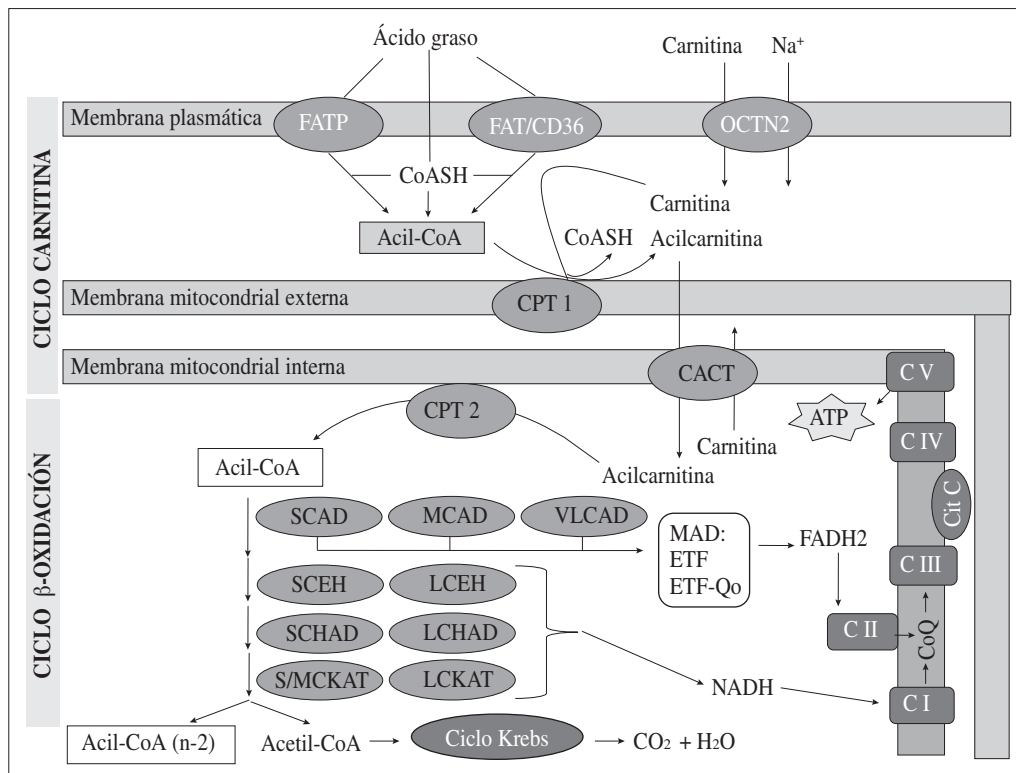


Figura 1. Ciclo de la carnitina y de la β-oxidación⁽⁴⁾. [FATP, FAT/CD36: transportador de ácidos grasos; OCTN2: transportador de carnitina; CPT 1: carnitina palmitoil transferasa I; CACT: carnitina acilcarnitina translocasa; CPT 2: carnitina palmitoil transferasa II; Acil-CoA de cadena corta (SCAD), media (MCAD) o larga (VLCAD); Enoil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCEH) o larga (LCEH); 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) o larga (LCHAD); 3-ceto-acil-CoA tiolasa de cadena corta o media (S/MCKAT) o de cadena larga (LCKAT); MTP: proteína trifuncional mitocondrial; MAD: múltiple acil-CoA deshidrogenasa; (CI, CII, CIII, CIV, CV) complejos I, II, III, IV y V de la cadena respiratoria mitocondrial].

Entre otras situaciones clínicas, como veremos posteriormente, el estudio de las arritmias cardiacas, sobre todo en el período neonatal, deben incluir en su diagnóstico diferencial los EOAG de cadena larga, ya que el acúmulo de acilcarnitinas de cadena larga pueden producir arritmias cardiacas.

Aunque en un principio se consideraban de mal pronóstico a muchos EOAG, en la mayoría de los casos el pronóstico es favorable una vez el diagnóstico es realizado y se le establece tratamiento. Tras el *screening* neonatal, la morbilidad y la mortalidad se han reducido significativamente.

2. RECUERDO BIOQUÍMICO

Más de 25 enzimas y transportadores están implicados en esta vía⁽³⁾.

El producto final de la OAG es el acetil-CoA, que puede ser utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos o, a través del ciclo de Krebs, formar CO₂ y H₂O.

La OAG requiere varias etapas:

1. Captación y activación de los AG por las células.
2. Ciclo de la carnitina para pasar los AG a la matriz mitocondrial.
3. Espiral de la β-oxidación.
4. Vía de la transferencia de electrones.
5. Enzimas para la oxidación de los ácidos grasos insaturados.
6. Síntesis de cuerpos cetónicos.

Para poder pasar a la matriz mitocondrial, los AG de cadena larga (C14 a C20) tras la captación celular, necesitan en primer lugar ser activados por la acil-CoA sintetasa (AS), que se encuentra en la fase interna de la membrana mitocondrial externa, en sus acil-CoA ésteres.

Para ser transportados hasta la matriz mitocondrial precisan del ciclo de la carnitina⁽⁴⁾ (Fig. 1), que incluye 4 etapas:

1. Entrada a la célula de la carnitina a través de la proteína transportadora de la carnitina.
2. Acción de la carnitina palmitoiltransferasa-1 (CPT-1) de la membrana mitocondrial externa que convierte los acil-CoA sustratos de cadena larga en sus respectivas acilcarnitinas.
3. Posteriormente, las acilcarnitinas son transportadas a través de la acilcarnitina translocasa de la membrana mitocondrial interna.
4. A continuación la carnitina palmitoiltransferasa-2 (CPT-2) de la membrana mitocondrial interna reesterifica las acilcarnitinas de cadena larga en sus correspondientes acil-CoAs.

Los AG de cadena media y corta (C4 a C12) pasan directamente a la matriz mitocondrial, no precisando el sistema de transporte de la carnitina.

Ya en el interior de la mitocondria, los AG entran en la espiral de la β-oxidación (Fig. 1). Por cada vuelta de ciclo de β-oxidación se forma una molécula de acetil-CoA y un acil-CoA de dos átomos de carbono menos que el acil-CoA inicial que, a su vez, puede ir entrando las veces que fuera necesario en nuevos ciclos de β-oxidación hasta convertirse en su totalidad en acetil-CoA. La β-oxidación consta de 4 etapas catalizadas por:

1. Acil-CoA deshidrogenasa, donde la coenzima es la FAD.
2. Enoil-CoA hidratasa.
3. 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa donde la coenzima es la NAD.
4. 3-ceto-acil-CoA tiolasa.

Existen 4 deshidrogenasas FAD específicas de diferente longitud de cadena de acil-CoA:

1. Deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) específica de acil-CoA de 14 a 24 átomos de carbono.
2. Deshidrogenasa de cadena larga (LCAD) específica de acil-CoA de 10 a 18 átomos de carbono.
3. Deshidrogenasa de cadena media (MCAD) específica de acil-CoA de 4 a 12 átomos de carbono.
4. Deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) específica de acil-CoA de 4 a 6 átomos de carbono.

En los peroxisomas, la β -oxidación es similar a la mitocondrial, iniciándose también a partir de los acil-CoA, pero carecen de acilcarnitina transferasa por lo que llegan los ácidos grasos en forma libre.

Cuando existe un bloqueo en la OAG se produce una ω -oxidación (oxidación del carbono más alejado del carboxílico) de los ácidos grasos en los microsomas, a través de la citocromo P450, con producción de ácidos dicarboxílicos. Estos ácidos dicarboxílicos pueden ser oxidados por la β -oxidación, dando lugar a ácidos grasos dicarboxílicos de cadena más corta. Los ácidos dicarboxílicos también se pueden producir y detectarse durante el ayuno, en la cetoacidosis diabética, uso de valproato, toma de MCT y puede representar una inmadurez enzimática transitoria en el neonato

La enoil-CoA hidratasa, la 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa y la 3-ceto-acil-CoA tiolasa se encuentran englobadas en la conocida como proteína trifuncional (MTP), que está localizada en la membrana mitocondrial interna y está compuesta de 4 subunidades α con actividad LCHAD y enoil-CoA hidratasa y 4 subunidades β con actividad 3-cetoacil-CoA tiolasa, suponiendo los 3 últimos pasos de un ciclo de β -oxidación.

Durante el primer paso de la β -oxidación hay un continuo flujo de electrones desde los ácidos grasos a la cadena respiratoria mitocondrial. Este flujo viene mediado por la flavoproteína transferidora de electrones (ETF) y la flavoproteína deshidrogenasa transferidora de electrones (ETF H2).

3. FISIOPATOLOGÍA

Básicamente, las manifestaciones clínicas son producidas por uno o dos mecanismos básicos: intoxicación o déficit energético, que pueden estar solos o en combinación.

Como consecuencia del defecto de la β -oxidación, existe un acúmulo intracelular de una serie de ácidos grasos y de derivados de ácidos grasos incluyendo los acil-CoA grasos intermediarios. Los tipos de acil-CoA ésteres acumulados depende de la naturaleza del bloqueo enzimático. En hepatocitos se observan depósitos macro y microvesicular de grasas, así como en músculo y corazón.

Debido al déficit de acetil-CoA, no es posible la activación de la gluconeogénesis ni de la ureagénesis, ni la formación de cuerpos cetónicos, con el consiguiente déficit energético lo que puede provocar hipoglucemia hipocetósica, acidemia láctica e hiperamoniemia⁽⁵⁾.

La afectación muscular y la cardíaca es obvia dado el alto requerimiento energético que precisan estos tejidos a partir de la β -oxidación de los ácidos grasos. La acumulación de acilcarnitinas de cadena larga pueden tener efecto tóxico (depende de la longitud de cadena y requiere un grupo carboxílico libre) en los

fosfolípidos del sarcolema, pudiendo interactuar con diferentes canales iónicos y producir arritmias cardíacas. Estas arritmias no se han observado en los defectos de cadena media o corta ya que estos ácidos grasos no requieren el sistema carnitina para entrar en la matriz mitocondrial⁽⁶⁾.

La afectación neurológica puede venir mediada, de una parte por los efectos de la hipoglucemia y, por otra, por los efectos tóxicos del acúmulo de ácidos grasos o sus metabolitos. Asimismo, esta autointoxicación (similar a la observada en otras acidemias orgánicas) podría explicar la descompensación fulminante y la muerte súbita en algunos pacientes.

Se han sugerido varios mecanismos para explicar los ataques similares al síndrome de Reye⁽⁷⁾:

- Disminución de la capacidad del catabolismo de los ácidos grasos para producir energía, sobre todo en períodos de ayuno.
- No formación de cuerpos cetónicos, lo cual exacerba el déficit energético.
- Secuestro mitocondrial de coenzima A como éster graso de acil-CoA, que conduce a un déficit intramitocondrial de acetil-CoA, con efectos en el ciclo del ácido tricarboxílico, en la síntesis de N-acetilglutamato y otras vías.
- Efecto tóxico del acúmulo de los intermediarios del acil-CoA y sus correspondientes acilcarnitinas.
- Toxicidad del aumento de concentración de los ácidos grasos libres.

El sistema de transporte de carnitina es potencialmente inhibido por las acilcarnitinas de cadena media y larga, lo que podría explicar el déficit secundario de carnitina observado en la mayoría de los EOAG, donde se acumulan algunos de estos metabolitos producidos por el déficit enzimático⁽⁸⁾.

4. DÉFICIT DEL TRANSPORTADOR DE CARNITINA

El déficit del transportador de carnitina (CTD) (OMIM 212140) debe considerarse como una deficiencia primaria de carnitina para proveer al CPT I. Se estima una incidencia aproximada de 1:40.000 recién nacidos. El transportador se expresa en músculo, corazón, riñones, así como en leucocitos y fibroblastos, no expresándose en hígado, donde penetra por difusión pasiva. A nivel cardíaco y muscular debido al déficit de penetración celular de carnitina, la OAG es deficitaria. El proceso se agrava por la falta de reabsorción de carnitina en riñones, lo que induce unos niveles séricos muy bajos, disminuyendo la difusión pasiva hepática, alterándose la cetogénesis. Los sustratos acil-CoA acumulados pueden ser utilizados para la síntesis de triglicéridos o entrar en la β -oxidación de los peroxisomas, que produce ácidos grasos de cadena media y ácidos dicarboxílicos, los cuales no requieren carnitina para entrar en la mitocondria, pudiendo ser completamente oxidados a este nivel, lo que explica los bajos o nulos niveles de ácidos dicarboxílicos en este EIM.

4.1. Manifestaciones clínicas

Se puede presentar desde los primeros meses de vida (forma precoz), hasta pacientes con varios años de edad (forma tardía).

Existe relación fenotipo-genotipo⁽⁹⁾ y se consideran 3 formas de presentación⁽¹⁰⁾:

- **Metabólica infantil (hepática):** la sintomatología se inicia entre los 3 meses y los 2 años de edad con descompensación metabólica caracterizada por hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia, hepatomegalia, elevación de transaminasas y encefalopatía hepática. En niños mayores puede aparecer afectación muscular. Se ha descrito también muerte súbita, incluso neonatal.
- **Miopática (cardíaca) de la infancia:** aparece a partir de los 4 años de edad (1-7 años) con miocardiopatía dilatada (puede ser progresiva y conducir a la muerte), hipotonía, debilidad muscular y elevación de CPK.
- **Presentación del adulto:** se han reportado adultos asintomáticos o con síntomas leves, incluyendo disminución de la resistencia o fatigabilidad. Se han detectado madres completamente asintomáticas tras el cribado neonatal al detectarse niveles muy bajos de carnitina en sus bebés. Otros pacientes han presentado arritmias, cardiomiopatía dilatada o anemia.

4.2. Diagnóstico

- Existe hipoglucemia hipocetósica.
- Se puede acompañar de hiperamoniemia y elevación de las transaminasas.
- Unos niveles séricos muy bajos de carnitina (<10 mM), en contraste con aumento de la excreción urinaria de carnitina, con aciduria dicarboxílica poco relevante en pacientes con esta sintomatología es, prácticamente, patognomónico de esta entidad.
- Tampoco presentan acumulación significativa de acilcarnitinas en plasma, ni acilglicinas en orina.
- El diagnóstico se confirmará a través de cultivo de fibroblastos o leucocitos donde se demuestra el defecto en la membrana plasmática del transportador de la carnitina.
- La respuesta clínica y la bioquímica al tratamiento con carnitina es espectacular, restaurándose los niveles séricos de carnitina a niveles casi normales con formación de la cetogénesis hepática y mejorando los signos clínicos de la miopatía y cardiomiopatía, a pesar de no restaurarse los niveles de carnitina a nivel muscular ni cardíaco. Los pacientes que no reciben tratamiento con carnitina suelen fallecer entre los 2 a 4 años de edad por progreso de la insuficiencia cardíaca.
- Se puede realizar diagnóstico prenatal en células de líquido amniótico.

4.3. Genética

Se ha localizado el *locus* en el brazo largo del cromosoma 5, identificándose mutaciones heterogéneas en el gen *SLC22A5*, habiéndose descrito más de 100 mutaciones diferentes (Y4X, DUP 254-264, 133X, R19P, R399Q,...). La mayoría de las familias tienen pocas mutaciones propias.

5. DÉFICIT DE CARNITÍN PALMITOILTRANSFERASA I (CPT 1)

El déficit de carnitín palmitoiltransferasa 1 (CPT 1) (OMIM 255120) es un trastorno grave, que se expresa en hígado, riñón y fibroblastos, no expresándose en músculo. Debido al déficit enzimático, no se forman las acilcarnitinas por lo que no pueden penetrar

en la mitocondria los sustratos de cadena larga para su oxidación. La vía alternativa metabólica produce intermediarios de cadena media, los cuales son, posteriormente, oxidados por la mitocondria.

5.1. Manifestaciones clínicas

Puede presentarse en forma de hipoglucemia hipocetósica, disfunción hepática, fallo multiorgánico, síndrome de Reye-like e, incluso, acidosis renal tubular. No se ha encontrado afectación cardíaca ni muscular. Algunos pacientes pueden quedar con daño neurológico. Como en la mayoría de los otros trastornos de OAG, se suele desencadenar por ayuno o *stress* metabólico.

La mayoría de los pacientes inician la sintomatología entre los 8 y 18 meses de edad, aunque también puede iniciarse en el período neonatal.

Se puede detectar por cribado neonatal, habiéndose diagnosticado a pacientes asintomáticos y que permanecen sin síntomas a lo largo del seguimiento⁽¹¹⁾, otros pueden presentar hipoglucemia hipocetósica, cardiomiopatía o muerte súbita. No obstante, son muy pocos los casos publicados para extraer conclusiones ya que su incidencia es muy baja^(11,12).

5.2. Diagnóstico

- El diagnóstico se sugiere por hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia moderada, aciduria dicarboxílica con elevación principalmente de ácido C12 dicarboxílico, presencia de 3 ácido 3-hidroxi-glutárico (13) y con niveles séricos elevados o normales de carnitina total y libre, lo que le distingue del resto de defectos de la OAG.
- Algunos pacientes tienen niveles elevados de CPK y acidosis metabólica, atribuibles a la acidosis renal tubular durante los episodios agudos.
- El diagnóstico se sospecha por la elevación de las acilcarnitinas de cadena corta y libres y bajos niveles de acilcarnitinas de cadena larga.
- El diagnóstico definitivo se realizará, mediante la medida de la actividad enzimática, en fibroblastos o leucocitos.

5.3. Genética

La CPT I presenta 3 formas isomorfas: CPT1A (hepática) (600528), CPT1B (muscular) (601987) y CPT1C (cerebral) (608846). Han sido descritos sus cDNA, conociéndose la estructura genómica de CPTA1 y, parcialmente, de CPTB1. El gen se encuentra localizado en 11q13 (CPT1A), en 22q13.3 (CPT2B) y en 19q13 (CPT1C), habiéndose descrito más de 20 mutaciones en CPT 1 A (D454G, A275T, A414V, Y498C, G709E, G710E, G465W, R316G, F343V, R160X)^(14,15), con correlación entre la severidad del déficit enzimático y la presentación clínica⁽¹³⁾. En humanos solo se han reconocido deficiencia en CPT1A, no habiéndose reconocido hasta la actualidad defectos en CPT1B y CPT1C⁽¹⁶⁾.

6. DÉFICIT DE CARNITINA-ACILCARNITINA TRANSLOCASA

El déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT) (OMIM 212138) es un EIM severo en el que se acumulan acilcarnitinas de cadena larga fuera de la matriz mitocondrial, debido

a la deficiencia enzimática. Parte de las acilcarnitinas son, probablemente, degradadas en los peroxisomas, observándose acilcarnitinas de cadena corta en orina.

6.1. Manifestaciones clínicas

Suele presentarse en los primeros días de vida con colapso cardiorrespiratorio y arritmias ventriculares, cursando posteriormente con coma hipoglucémico, hiperamoniemia, debilidad muscular con aumento de CPK y fallo hepático que le conduce a la muerte, generalmente antes del tercer mes de edad. Solo pocos pacientes han sobrevivido tras la manifestación neonatal. Los órganos predominantemente afectados son el cerebro, corazón, músculo esquelético y el hígado⁽¹⁷⁾.

Han sido descritos casos con afectación más moderada, que se presentan como coma hipoglucémico por ayuno similar a MCAD⁽¹⁸⁾.

6.2. Diagnóstico

Cursa con hipoglucemia hipocetósica, aciduria dicarboxílica severa con exceso de especies insaturadas.

La carnitinemia libre se encuentra muy descendida ($<5 \mu\text{M}$) y los niveles de acilcarnitinas de cadena larga (C16, C18) se encuentran elevados, similar a los de CPT2.

El diagnóstico se confirma al demostrar en cultivo de fibroblastos o linfocitos el déficit enzimático.

Se puede realizar diagnóstico prenatal en amniocitos o vellosidades coriales.

6.3. Genética

El gen responsable se encuentra en el cromosoma 3p21.31, habiéndose detectado numerosas mutaciones diferentes. La deficiencia completa de este transportador se asocia con un curso rápidamente progresivo de la enfermedad; mientras que una actividad residual se ha identificado con un fenotipo moderado y desarrollo casi normal, con un tratamiento apropiado.

7. DÉFICIT DE CARNITÍN PALMITOILTRANSFERASA 2 (CPT 2)

El déficit de carnitín palmitoiltransferasa 2 (CPT 2) (OMIM 255110) es un EIM con un espectro variable de síntomas y de gravedad (afecciones severas que pueden conducir a la muerte hasta otras más moderadas).

Debido al déficit de CPT 2, las acilcarnitinas de cadena larga no pueden ser convertidas en sus correspondientes acil-CoAs, acumulándose en la matriz mitocondrial. Estas acilcarnitinas pueden ser transportadas fuera de la mitocondria (se aprecian niveles elevados en plasma), produciéndose la vía metabólica alternativa de la β -oxidación peroxisomal con producción de intermediarios de cadena media, los cuales son posteriormente oxidados por completo en la mitocondria, al no requerir del ciclo de la carnitina. Por ese motivo, en esta entidad no se apreciará aciduria dicarboxílica.

7.1. Manifestaciones clínicas

Se distinguen dos formas de presentación: la infantil severa (OMIM 600649, OMIM 608836-neonatal-) y la del adulto (OMIM 255110).

La forma infantil *severa* o *hepatocardiomuscular* se puede manifestar como episodios de hipoglucemia hipocetósica, hepatomegalia, cardiomiopatía con arritmias cardíacas o fallo multiorgánico. En ocasiones se puede asociar a malformaciones congénitas. Se ha descrito su inicio sintomático como pancreatitis recurrentes, así como miopatía letal neonatal. En una proporción importante de pacientes su curso es fatal, sobre todo en el período neonatal. En este EIM los niveles séricos de carnitina están descendidos, no se aprecia aciduria dicarboxílica y están elevadas las acilcarnitinas de cadena larga.

En adultos jóvenes (15-30 años), sobre todo varones, se presenta la *forma muscular*, que se suele manifestar como debilidad o dolor muscular, rhabdmiolisis y mioglobulinuria inducidos por el ejercicio y, en más raras ocasiones, por ayuno, frío, *stress* emocional o infecciones⁽¹⁹⁾. En períodos intercrisis se suelen encontrar asintomáticos y con niveles normales de CPK. La afectación cardíaca es excepcional. En ocasiones puede existir fallo renal secundario a la mioglobulinuria y, en muy pocos pacientes, alteración de la cetogénesis por ayuno. Es la forma más común y la más benigna, así como la causa más frecuente de mioglobulinuria hereditaria. Los niveles de carnitina en sangre usualmente son normales. Se han descrito más de 200 familias.

Al igual que con CPT 1, se puede detectar por cribado neonatal, habiéndose diagnosticado pacientes asintomáticos y que permanecen sin síntomas a lo largo del seguimiento⁽¹¹⁾, otros pueden presentar hipoglucemia hipocetósica, cardiomiopatía o muerte súbita; aunque el déficit severo de CPT 2 es letal. No obstante, son muy pocos los casos publicados para extraer conclusiones ya que su incidencia es muy baja^(11,12).

7.2. Diagnóstico

Normalmente se constata hiperamoniemia, acidosis metabólica, hipoglucemia hipocetósica y niveles elevados de CPK, no apreciándose aciduria dicarboxílica.

Como se comentó anteriormente, los niveles de carnitina libre y total plasmáticas están muy descendidos en la forma hepatocardiomuscular, a diferencia de CPT 1. En la forma muscular los niveles de carnitina no se encuentran alterados o están poco descendidos.

Característicamente, las acilcarnitinas C16 a C18 se encuentran elevadas, similar a CACT.

El diagnóstico se confirmará por la medida de la actividad enzimática en fibroblastos o leucocitos (también se expresa en músculo esquelético e hígado).

Se ha descrito diagnóstico prenatal mediante estudios mutacionales o enzimáticos en vellosidades coriales o amniocitos.

7.3. Genética

El gen de la CPT 2 se encuentra en el cromosoma 1p32.

Ha sido descrita en estos pacientes una mutación *missense*, **S113L**, común en la forma muscular y que da lugar a la producción de una proteína inestable, así como a otras mutaciones que se asocian a la forma muscular (S113L, E174K, P50H,...) o hepatocardiomuscular (R631C, Y628S, F383Y, R296Q (907G>A,...))⁽²⁰⁾.

Se ha observado relación fenotipo-genotipo en esta entidad. El fenotipo de la enfermedad dependerá, aparte de otros factores,

del grado de déficit enzimático de tal manera que, en la forma infantil severa, es menor del 10%, mientras que en la forma adulta suele ser de un 25%.

8. DÉFICIT DE ACIL COENZIMA A DESHIDROGENASA DE CADENA CORTA

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) (OMIM 201470) es un EIM con una estimación de al menos 1:50.000 en Holanda⁽²¹⁾.

La acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta es una de las enzimas que cataliza la primera etapa de la β -oxidación.

8.1. Manifestaciones clínicas

Posee características clínicas muy heterogéneas, incluyendo hipertonicidad o acidosis severa neonatal, fallo de medro, hipoglucemia *cetósica*, debilidad o hipotonía en la infancia hasta formas severas de atrofia muscular y escoliosis, retraso en el lenguaje e hiperactividad u oftalmoplejia progresiva externa y miopatía en niños mayores.

Esta entidad presenta principalmente signos neurológicos (hipotonía, hipertonia, hiperactividad, retraso del desarrollo) como primeros síntomas, a diferencia de otros EOAG, especulándose efectos neurotóxicos directos del ácido etilmalónico (EMA), del ácido butírico y otros metabolitos, que se producen en esta enfermedad⁽²²⁾.

Se han descrito formas más benignas de la enfermedad, permaneciendo prácticamente asintomáticos o con episodios de hipotonía y descenso del nivel de conciencia durante períodos de crisis secundarias a procesos infecciosos⁽²³⁾.

Puede presentarse semejando el cuadro de vómitos cíclicos, por lo que se debería excluir EOAG en estos pacientes⁽²⁴⁾.

Se ha descrito en madres durante la gestación de fetos afectados con esta patología hígado graso agudo con preclampsia y síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas)^(25,26).

También han sido referidos pacientes adultos⁽²²⁾.

Se ha sugerido, tras estudio de una larga serie de pacientes afectados con esta patología⁽²⁷⁾, y dependiendo de la forma de presentación clínica, varios subgrupos clínicos:

- Grupo 1: fallo de medro con hipotonía y dificultad para la alimentación (20%).
- Grupo 2: retraso en el desarrollo mental y convulsiones (25%).
- Grupo 3: retraso en el desarrollo mental e hipotonía sin convulsiones (30%).
- Grupo 4: retraso en el desarrollo mental, fallo de medro e hipotonía (14%).
- Grupo 5: mezcla heterogénea de otros síntomas, incluyendo rasgos dismórficos, miopatía, cardiomiopatía, esteatosis hepática, distrés respiratorio y retraso del crecimiento intrauterino (7%).
- Grupo 6: asintomáticos (detectados por familiaridad o *screening* neonatal) (4%).

En esta serie de 114 pacientes solo 8 tenían historia de hipoglucemia.

Tras su inclusión en algunos programas de cribado neonatal expandido, su historia natural ha supuesto un cambio radical, ya

que, si antiguamente era considerada una entidad potencialmente amenazadora para la vida, los pacientes diagnosticados de SCAD por cribado permanecen casi todos asintomáticos, especulándose si el déficit de SCAD es meramente un fenotipo bioquímico sin correlación clínica⁽²⁸⁾, por lo que ha sido excluida de algunos programas de cribado⁽²⁸⁻³⁰⁾.

8.2. Diagnóstico

- En esta entidad es característico, a diferencia de otros errores de OAS, la ausencia de hipoglucemia hipocetósica (se podría explicar, en que SCAD es necesaria solamente al final del ciclo de la β -oxidación, pudiendo ser suficiente estímulo los pasos anteriores para la gluconeogénesis y cetogénesis) e *hipocarnitinemia*. Sin embargo, la *ratio* carnitina esterificada/carnitina libre se encuentra incrementada.
- Elevación característica en plasma de la butirilcarnitina (C4:0).
- El diagnóstico se sugiere por la excreción aumentada en orina de los ácidos orgánicos de cadena corta etilmalónico (EMA) (>20 mmol/mol) y ácido 2-metilsuccínico (el producto hidrolizado de la isomerización del etilmalónico-CoA por la metilmalonil-CoA isomerasa), así como de butirilglicina (C4:0 glicina) y de butirilcarnitina, aunque son eliminados de forma intermitente. Solo se suelen encontrar elevados en los episodios agudos, siendo normal en los períodos intercrisis. No obstante, el EMA es un hallazgo típico de la deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa, de los desórdenes de la cadena respiratoria mitocondrial, del síndrome de encefalopatía etilmalónica, de la vía intramitocondrial de la flavin adenina dinucleótido, de la enfermedad de los vómitos de Jamaica, en el tratamiento con ifofosmida e incluso se ha asociado con un aminoácido variante (G209S) en la proteína SCAD.
- En algunos pacientes se ha constatado acidemia láctica persistente.
- El diagnóstico definitivo se debe realizar con la medición de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos, linfocitos o músculo.

8.3. Genética

El gen para SCAD ha sido clonado, secuenciado y se encuentra en el cromosoma 12 q22-qter. Los defectos en el gen parecen ser heterogéneos, habiéndose descrito las mutaciones C136→T en un alelo y el otro alelo con la C139→T. Las mutaciones más frecuentes son c.511c>t y c.625G>A (27). Han sido descritas otras mutaciones (A625>A, A511>T, R147W, G185S,...) y una muy común entre los judíos Ashkenazi (319C>T).

Se sugiere que la severidad o benignidad de la enfermedad, viene relacionada con la actividad residual de la actividad enzimática; aunque no se ha hallado correlación entre el fenotipo y la excreción de EMA y, al mismo tiempo, existen pacientes asintomáticos con el mismo genotipo⁽²²⁾.

9. DÉFICIT DE ACIL COENZIMA A DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) (OMIM 201450) es el trastorno más frecuente de la

OAG. Su incidencia es de aproximadamente 1:10.000 recién nacidos en raza caucásica⁽²⁴⁾, oscilando entre 1:6.400 a 1:46.000⁽³¹⁾. Con el cribado neonatal se estima una incidencia de 1/10.000-1/18.000⁽²⁹⁾. En la población general la frecuencia de heterocigotos es de un 1-2%. Ha sido descrita más frecuentemente en países del norte de Europa y Norteamérica, con menos casos descritos en el Sur de Europa, aunque existe alguna serie publicada en España.

Debido al bloqueo enzimático no se pueden metabolizar los ácidos grasos de 4 a 12 átomos de carbono, produciéndose un incremento de ésteres de acil-CoA de cadena media, elevación de ácidos grasos de cadena media, ácidos dicarboxílicos, acilglicinas y acilcarnitinas de cadena media en plasma y orina. Secundariamente se produce una deficiencia sistémica de carnitina que agrava la OAG.

9.1. Manifestaciones clínicas

Presenta un fenotipo *muy heterogéneo*, incluyendo coma hipoglucémico, disfunción hepática aguda, muerte súbita (en muchos casos descritos en la literatura el diagnóstico fue *post mortem*) incluso en período neonatal⁽³²⁾, síndrome de Reye-like, apnea, episodios de vómitos y letargia⁽³³⁾. La mayoría de las veces suele iniciarse tras un cuadro infeccioso que se acompaña generalmente de una disminución de la ingesta oral.

La mayoría de los pacientes presentan su primer episodio antes de los 2 años de edad, con una media de 10 a 14 meses de vida, siendo mucho más raro su inicio después de los 4 años de edad; aunque hay casos descritos en la adolescencia. Se puede manifestar en el período neonatal en el 7%⁽³⁴⁾ de los pacientes, típicamente a partir del tercer o cuarto día de vida, en forma de letargia, hipotonía y vómitos, algunos de evolución fatal si no son diagnosticados, asociado a hipoglucemia y, de más rara presentación, elevación de la CPK.

También se puede presentar como síndrome de vómitos cíclicos y no pensar en esta patología como causa de esta sintomatología⁽²⁴⁾.

En mujeres embarazadas cuyo feto está afecto de MCAD se ha descrito síndrome HELLP y esteatosis hepática gravídica.

Debilidad muscular crónica la pueden presentar, preferentemente, los pacientes con diagnóstico tardío. Tras solo 1 mes de retraso en el diagnóstico a partir de la presentación de la enfermedad, la probabilidad de afectación muscular aumenta⁽³³⁾. Se ha descrito también como causa de mioglobinuria recurrente.

Algunos casos pueden permanecer asintomáticos durante muchos años, sobre todo si el paciente no ha sufrido episodios de ayuno o *stress* metabólico. Unos pacientes pueden presentar crisis repetidas, mientras en otros tras la primera pueden quedar asintomáticos.

Los períodos de descompensación metabólica a menudo requieren un período de cuidados intensivos con una mortalidad del 20-25% (suele ocurrir en el primer episodio donde con frecuencia se puede retrasar o no diagnosticar el cuadro)⁽³⁵⁾, con un 37% de secuelas neurológicas entre los supervivientes (retraso en el lenguaje, déficit de atención, trastornos de conducta, afasia, parálisis cerebral, debilidad muscular). Muchos pacientes se recuperan espectacularmente tras perfusión intravenosa de suero glucosado.

Suelen permanecer asintomáticos entre los períodos de descompensación metabólica, pudiendo prevenirse la mayoría de las crisis con un tratamiento adecuado.

De hecho, tras el diagnóstico es muy raro que ocurra un desenlace fatal, lo que enfatiza un diagnóstico precoz que ha llevado a que se incluya en varios programas de *screening* metabólico neonatal. La mayoría de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal están asintomáticos al diagnóstico y se ha objetivado una reducción del 74% de descompensaciones metabólicas y/o muerte⁽²⁹⁾ con el tratamiento de base.

Las posibles secuelas serán menores en los pacientes diagnosticados más precozmente y a los que se ha instaurado un tratamiento correcto y más rápido⁽³⁶⁾.

Los afectos no diagnosticados por despistaje neonatal pueden tener una importante morbilidad y mortalidad, habiendo cambiado su pronóstico en los detectados por cribado, los cuales presentan, en general, buena evolución clínica con las medidas terapéuticas apropiadas⁽³⁷⁾.

9.2. Diagnóstico

En la analítica encontraremos:

9.2.1. En plasma

- Hipoglucemia.
- Elevación de los ácidos grasos libres C8 (octanoico), C10:1 (cis-decenoico) y C10 (decanoico). En esta entidad es muy específico el ácido cis-decenoico.
- Niveles bajos de carnitina libre (10-50% de la normalidad).
- Ratio acilcarnitina/carnitina libre se encuentra incrementado.
- Las acilcarnitinas en plasma se suelen encontrar elevadas. En esta entidad son únicas y específicas las siguientes acilcarnitinas: C6:0; 4-cis-C8:1; 5-cis-C8:1; C-8:0; 4-cis-C10:1. Se hallan presentes tanto en los períodos de descompensación (sobre todo C8), como en los períodos de estabilidad, así como antes de iniciar el debut, por lo que se pueden usar como *screening* metabólico neonatal o en estudios *post mortem*. Típico y diagnóstico de la MCAD son los siguientes valores:
 - *Octanoilcarnitina (C8 carnitina) superior a 0,3 mmol/L.*
 - *Ratio octanoilcarnitina/decanoilcarnitina (C10 carnitina) superior a 5.*
 - *Ratio C8/C2 superior a 0,1 (es complementario a los datos anteriores).*
 - *Ausencia de carnitinas inferiores a C6 y superiores a C10.*
- Suele encontrarse hiperamoniemia, aumento de las enzimas hepáticas, hiperuricemia y elevación de CPK durante las crisis agudas.

9.2.2. En orina

- La carnitina libre en relación a la creatinina suele estar reducida (la excreción de carnitina está disminuida), con incremento relativo de las acilcarnitinas.
- La *ratio* acilcarnitina/carnitina libre está incrementado (los valores normales son ≤ 4).
- El valor diagnóstico de las acilcarnitinas en orina es limitado, ya que pueden ser variables y pueden detectarse en otros OAG. Es de valor la octanoilcarnitina.

- *Aciduria dicarboxílica (C6-C12)*: C6:0 (adípico), C8:0 (subérico), C8:1 (dehidrosubérico), C10:0 (sebácico), C10:1 (dehidrosebácico), 3-hidroxisébácico, C12:0 (dodecanedioico)
- *Hidroxiácidos* correspondientes (ω -oxidación): 5-hidroxihexanoico; 7 hidroxi octanoico. Esta aciduria dicarboxílica no es específica de MCAD, pudiendo encontrarse en otros errores de OAG, en la cetoacidosis diabética y tras la administración de triglicéridos de cadena media (MCT).
- Conjugados de glicina: *hexanolglicina*, *suberglicina* y *fenilpropionilglicina*. La hexanolglicina y suberglicina se encuentran muy elevadas durante las crisis; aunque también se constatan en la aciduria glutárica tipo II (déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa) (la elevación de butirilglicina aparece en la última entidad y no en la MCAD, por lo que se pueden distinguir ambos cuadros). La fenilpropionilglicina es un marcador específico de MCAD, aunque puede no detectarse si el paciente ingiere antibióticos o en neonatos y lactantes pequeños (es un producto bacteriano intestinal) si no se poseen métodos diagnósticos apropiados.
- Ausencia o bajos niveles de cuerpos cetónicos. Aunque la hipoglucemia hipocetósica es un hallazgo común, la producción de cuerpos cetónicos podría ser normal en episodios de descompensación, por lo que **el hallazgo de una hipoglucemia con cetonuria no debería excluir el diagnóstico de MCAD**⁽²⁴⁾. En series publicadas hasta un 29% de los pacientes con MCAD presentaban cetonuria⁽³³⁾.

9.2.3. En la biopsia hepática, si se realiza, se observa en la microscopía óptica esteatosis macro o microvesicular, que remite pasada la fase aguda y se pauta tratamiento correcto. El mecanismo de este acúmulo es desconocido en la actualidad. En los estudios ultrestructurales las mitocondrias se encuentran condensadas, debido a ensanchamiento y aumento de densidad de la matriz; en algunos pacientes también se han observado inclusiones cristaloides en la matriz y desestructuración de las crestas, lo que confiere a las mitocondrias un aspecto agrandado y anómalo.

Todos estos hallazgos anatomopatológicos no son específicos de MCAD, pudiendo encontrarse en otros defectos de la OAG.

9.2.4. El estudio de la oxidación en linfocitos del octanoil-CoA es, actualmente, la prueba más eficiente y fiable para diferenciar los efectos funcionales del genotipo mutante, de tal forma que una actividad superior o igual al 20% confirma la enfermedad, entre 20-30% necesitaría supervisión y control, mientras que si es superior al 30% no se asocia con enfermedad sintomática⁽³⁸⁾. El diagnóstico de certeza se realizará con la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos, linfocitos o tejidos (hígado, corazón, músculo esquelético y amniocitos).

9.2.5. Se puede realizar diagnóstico prenatal, ya que se ha demostrado el defecto enzimático en amniocitos. Otras posibilidades son mediante pruebas *in vitro* de la OAG o determinación de la mutación también en amniocitos.

9.2.6. En algunos países se ha incluido en el screening metabólico neonatal, dada su relativa frecuencia (similar a la PKU), el poder

cursar de forma fatal, el no soler presentarse en el período neonatal, el poder ser controlada generalmente con medidas dietéticas y asegurarse su diagnóstico (acilcarnitinas plasmáticas)^(34,35) en los primeros días de vida a través de la toma rutinaria de muestras sanguíneas para la detección de otros EIM. Otras estrategias propuestas para el *screening* neonatal han sido: detección de la mutación prevalente A985G⁽³⁹⁾, detección de los metabolitos ácido-4-cis-decenoico o hexanolglicina. Las acilcarnitinas específicas de MCAD se encuentran más elevadas en el período neonatal que en otras etapas de la vida⁽³⁴⁾.

9.3. Genética

El gen se encuentra en el cromosoma 1p31, ha sido clonado y secuenciado, siendo altamente polimórfico. El defecto molecular más frecuente hallado en el 90% de los pacientes caucásicos descritos es la **A985G**, que consiste en la mutación de una adenina por una guanina en la posición 985 del ADN codificante para MCAD, lo que conlleva el reemplazamiento de un ácido glutámico por una lisina en la posición 329 de la proteína, que afecta a su estabilidad. El 80% son homocigotos para esta mutación, el 19% son heterocigotos y el 1% restante no presenta ningún alelo con esta mutación. Ha sido descrita tanto en los países del centro y norte de Europa, como en los pacientes del sur de Europa, aunque en la población general el número de portadores es mucho menor en los países sureuropeos.

Se han descrito otras mutaciones: G799→A; C157→T; G447→A; T730→C; T1124→C, etc.

No se ha encontrado en esta entidad relación fenotipo-genotipo⁽⁴⁰⁾, debiendo existir otros factores que expliquen sus diferentes formas de presentación.

10. DÉFICIT DE 3-HIDROXI ACIL COENZIMA A DESHIDROGENASA DE CADENA CORTA Y MEDIA

El déficit de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y media (SCHAD) (OMIM 601609) es un EIM de presentación heterogénea. No se conoce con exactitud el número de enzimas con actividad HAD, la especificidad de la longitud de cadena y su distribución tisular, especulándose que existen más de una enzima con actividad sobre los sustratos 3-hidroxi C4. Son necesarios más estudios para conocer mejor esta entidad.

10.1. Manifestaciones clínicas

El primer caso descrito presentaba aparentemente una afectación exclusivamente muscular. Era un paciente de 16 años de edad, que cursó con hipoglucemia hipocetósica, mioglobulinuria intercurrente, encefalopatía y cardiomiopatía hipertrófica, falleciendo durante una descompensación aguda. La actividad de la SCHAD se encontraba muy reducida en músculo, no expresándose en fibroblastos. La actividad no fue medida en hígado, aunque se podría especular que pudiera estar baja dada la hipocetosis⁽⁸⁾. En orina se observó hipercetonuria y moderada aciduria dicarboxílica y 3-hidroxi dicarboxílica.

En 1996 se detectó en otros pacientes defectos de SCHAD, que se expresaban en fibroblastos.

Cursan con hipoglucemia hipocetósica, vómitos recurrentes semejando al cuadro de vómitos cíclicos⁽²⁴⁾, afectación hepática, en

algunos con afectación muscular, no observándose cardiomiopatía, pudiendo conducirle el defecto a un desenlace fatal.

Han sido detectados pocos pacientes hasta la actualidad, asociándose, generalmente, con hiperinsulinismo. Se puede detectar por cribado neonatal expandido.

10.2. Diagnóstico

En estos pacientes se observa también hipercetonuria.

Existe C6-C14 aciduria dicarboxílica y 3-hidroxi dicarboxílica.

En ambos tipos la *ratio* acilcarnitina/carnitina libre está elevado.

No se encuentran acilglicinas, ni alteraciones en los ácidos grasos libres o 3-OH ácidos de cadena larga.

En plasma se encuentra elevada la C4-hidroxi-acilcarnitina.

10.3. Genética

Se ha identificado el gen en el cromosoma 4q22 q26, habiéndose descrito varias mutaciones heterogéneas. El mRNA se expresa en hígado, riñón, páncreas, corazón y músculo esquelético.

11. DÉFICIT DE 3-HIDROXIACILCOENZIMA A DESHIDROGENASA DE CADENA LARGA

Descrita por primera vez en 1989, el déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) (OMIM 143450 [subunidad β], 600890 [subunidad α]) se ha sugerido 1 caso por 50.000 nacimientos; aunque por cribado neonatal se estima en 1/120.000⁽⁴¹⁾.

11.1. Clasificación

Bioquímicamente se han descrito 2 formas de deficiencia de LCHAD:

- En la primera forma (Tipo I) son deficientes las 3 actividades de MTP (*deficiencia de MTP*). Han sido descritos muy pocos casos.
- En la segunda forma (Tipo II), que es la más frecuente, existe una deficiencia aislada de la actividad deshidrogenasa (*deficiencia de LCHAD*) con actividad normal de hidratasa (78%) y actividad moderadamente descendida de tiolasa (59% del control).

11.2. Manifestaciones clínicas

En un principio se consideraban como síndrome de *Reye-like*, dada la similitud con la clínica del síndrome de Reye. Pueden tener un espectro de síntomas variando el grado de severidad entre los pacientes, aun con el mismo genotipo⁽⁴²⁾.

Los síntomas pueden comenzar desde el período neonatal hasta el año y medio de edad, siendo generalmente antes del primer año de edad (sobre los seis meses de edad). En el período neonatal se puede manifestar como letargia, hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica, aumento de lactato, taquipnea y ligera hipotonía muscular.

En etapas posteriores, los primeros síntomas suelen manifestarse como vómitos, somnolencia, rechazo de la alimentación, poca ganancia o pérdida ponderal, con acidosis metabólica, a

menudo asociado con algún proceso infeccioso o en períodos de ayuno prolongado. A esto se suele añadir hepatomegalia (por esteatosis hepática), cardiomiopatía dilatada o hipertrófica (existe infiltración grasa cardiaca), incluso con derrame pericárdico (observación personal) e hipotonía o debilidad muscular (por afectación muscular), así como hipoglucemia hipocetósica, incluso con convulsiones. Las alteraciones cardiacas pueden ser muy graves; pero pueden revertir con tratamiento adecuado⁽⁴³⁾.

Algunos pacientes pueden quedar con secuelas neurológicas si sufren crisis metabólicas⁽⁴⁴⁾ como retraso motor, hipotonía, ausencia o disminución de reflejos tendinosos, espasticidad, retraso mental, epilepsia o neuropatía periférica.

Las alteraciones hepáticas son prácticamente constantes en todos los pacientes, pudiendo cursar con descompensación aguda con características similares al síndrome de Reye, encefalopatía hepática, coma y muerte si no es tratado. Otros pacientes pueden cursar con colestasis e, incluso, hipocalcemia.

Se puede encontrar rhabdmiolisis y mioglobinuria durante las crisis.

Algunos pacientes han sido diagnosticados tras sufrir muerte súbita.

Durante la adolescencia, las manifestaciones más predominantes son la coriorretinopatía, la neuropatía periférica y la miopatía. Esta polineuropatía periférica solo se ha descrito en LCHAD y MTP y no en ningún otro EOAG. Con la evolución de la enfermedad, en algunos casos la miopatía es tan severa que induce intolerancia al ejercicio, impidiendo al paciente realizar una vida normal.

La enfermedad puede cursar con cursos intermitentes de crisis metabólicas asociadas a infecciones o ayuno.

Hasta un 30% pueden desarrollar retinopatía pigmentaria; aunque en algunas series llegan al 70%⁽⁴⁵⁾ (Fig. 2), que solo se ha descrito en LCHAD y no en MTP y en ningún otro EOAG. Se ha propuesto estadiaje de la afección ocular⁽⁴⁶⁾ según la gravedad y el tiempo de evolución:

- Al nacimiento el fundus es normal con visión normal (estadio 1).
- Rápidamente (entre los 6 meses y los 2 años de edad) ocurre dispersión pigmentaria en forma de epitelio pigmentario retiniano granular (RPE), principalmente a nivel de mácula, con agudeza visual y función visual normal para la edad pero con deterioro progresivo de la electroretinografía (estadio 2).
- La afección conduce a atrofia coriorretiniana circunscrita, oclusión de vasos coroidales y deterioro de la visión central a menudo con relativa escasez o no aparición de pigmentación en la extrema periferia de la retina (estadio 3).
- Por último, se puede desarrollar atrofia severa coriorretiniana del polo posterior, estafilomas posteriores y escotomas centrales (estadio 4). También se pueden encontrar cataratas, miopía progresiva y deterioro del campo visual y de la visión en color.

La base fisiopatológica de la degeneración retiniana es desconocida en la actualidad. Algunos autores⁽⁴⁶⁾ postulan que la degeneración de la RPE es un defecto primario de la LCHAD, que secundariamente disturba la función o el mantenimiento de la retina neurosensorial y de la corioide, especialmente la capa coriocapilar. Se basan estos datos en que la coriorretinopatía y los

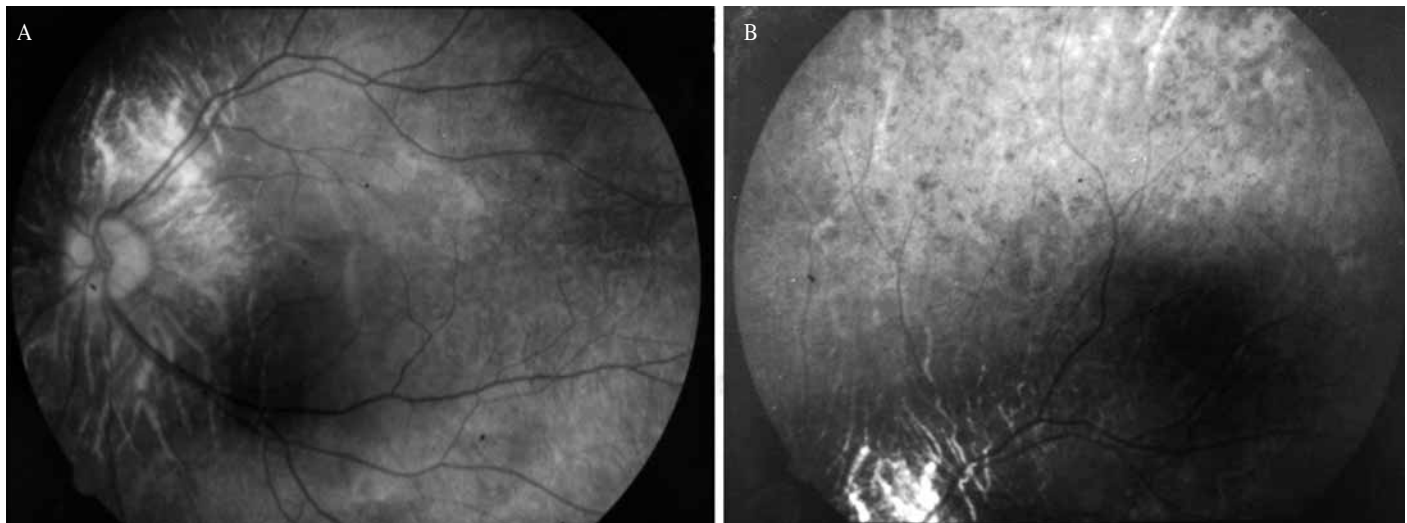


Figura 2. A) Polo posterior ocular en LCHAD: atrofia coriorretiniana con alteración difusa del epitelio pigmentario retiniano granular. B) Imagen ocular de la periferia en LCHAD: epitelio pigmentario retiniano granular.

trastornos de la electroretinografía preceden al desarrollo de miopía y estafiloma posterior, coincidiendo con la pérdida de visión macular⁽⁴⁵⁾. Alternativamente la dispersión pigmentaria puede ser causada por el defecto de la circulación coroidal.

Otros autores^(45,47) postulan que la deficiencia de DHA (ácido docosahexaenoico ,22:6n-3), situación habitual en estos pacientes, puede ser un factor que contribuye al desarrollo de la degeneración retiniana, ya que el DHA se encuentra en alta concentración en los fosfolípidos membranares de los fotorreceptores retinianos, siendo el ácido graso más abundante en esta localización. Se conoce que la deficiencia de DHA se asocia con disfunción retiniana en monos rhesus y en humanos, aparte de presentarse esta patología en otros trastornos que cursan con baja concentración de DHA. El DHA no puede ser sintetizado a partir de ácidos grasos de cadena corta y se obtienen a partir de la dieta, por lo que son considerados como ácidos grasos esenciales. DHA preformados se pueden obtener a partir del pescado o sintetizados a partir del ácido linoléico (18:3n-3). Se sugiere una deficiencia en la síntesis de DHA a partir del ácido α -linoléico en estos pacientes, probablemente a partir del paso final de la β -oxidación en peroxisomas, estando normal la elongación y desaturación del ácido α -linoléico pero con alteración en la β -oxidación de C24:6n-3 a C22:6n-3, aunque esto aún no ha sido demostrado. El déficit de DHA no se corrige a pesar del aporte de ácido α -linoléico y estos autores han logrado en algunos pacientes mejoría de la función visual tras el aporte exógeno de DHA, corrigiendo el déficit de DHA.

Por último, también se ha especulado que la atrofia retiniana es secundaria a la acumulación de intermediarios tóxicos hidroxiacil-CoA tóxicos⁽⁴⁸⁾, que puede conducir a la ceguera.

Por cribado neonatal la mitad de estos pacientes presentan síntomas clínicos al diagnóstico y el tratamiento precoz no previene la enfermedad sintomática; aunque sí se reducen significativamente su morbilidad y su mortalidad⁽⁴⁹⁾.

Las manifestaciones clínicas en MTP son similares a LCHAD, aunque suelen ser más severas con muerte más precoz en estos pacientes^(50,51). Sin embargo, hay descritos pacientes con defectos

de la MTP (TIPO I) con curso benigno, que se manifiestan con debilidad muscular llamativa y progresiva o mioglobinuria recurrente tras ejercicio prolongado; pero sin hipoglucemia, hepatopatía o cardiomiopatía, por lo que existe un espectro clínico variable de la enfermedad. En esta forma también se ha descrito poli-neuropatía periférica y síndrome de distres respiratorio agudo⁽⁵²⁾. Los fenotipos severos se manifiestan muy precozmente y son a menudo letales en los primeros días o semanas de vida a pesar del diagnóstico precoz por cribado neonatal.

El LCHAD es una enfermedad grave. En los primeros años en que se describió la enfermedad, la LCHAD frecuentemente conducía a la muerte (75-90%) antes de los 2 años de edad. Sin embargo, tras el mejor conocimiento de la entidad, su curso natural puede ser favorable, estando descritos cada vez más casos con larga supervivencia (hasta un 67%) tras un diagnóstico más precoz y la instauración de tratamiento dietético⁽⁵³⁾. Por el contrario, si los pacientes no son diagnosticados y tratados, fallecen a los pocos meses de edad. La muerte, si se produce, usualmente es secundaria a fallo cardiorrespiratorio o hepático.

11.3. Sintomatología en embarazadas

En madres heterocigotas embarazadas con fetos afectados de deficiencia de LCHAD (principalmente, la mutación G 1528C) se han descrito hasta en el 79% de los casos⁽⁵⁴⁾ un espectro de situaciones clínicas que van desde preeclampsia, hígado graso agudo y síndrome HELLP (hemólisis, elevación de la enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas), pudiendo tener una patogénesis común.

El cuadro no se produce si el feto es heterocigoto.

Cuando ocurre alguna de estas complicaciones durante el embarazo, el feto tiene muchas más probabilidades de prematuridad, asfixia, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal.

Todos los niños nacidos de madres con antecedente de síndrome HELLP o hígado graso agudo durante el embarazo deben ser evaluados para descartar LCHAD⁽⁵⁵⁾ en los primeros días de vida. De otra parte, las familias con esta patología deben ser informadas de esta posibilidad durante la gestación.

No se conoce bien el mecanismo por el cuál se produce, postulándose que los metabolitos de 3-OH-acil de cadena larga producidos por la unidad feto-placenta son altamente tóxicos para el hígado, siendo quizás más severo por el descenso de la utilización metabólica de ácidos grasos durante el embarazo, en combinación con la disminución de la actividad enzimática inducida genéticamente y al incremento de la liberación de los ácidos grasos asociado con la preeclampsia severa.

El cuadro no se ha encontrado en pacientes con el tipo I (déficit de MTP).

11.4. Diagnóstico

Clínicamente, la presencia de retinopatía, neuropatía periférica unidas a 3-OH aciduria dicarboxílica ayuda a diferenciarla de otros EOAG. La hepatomegalia es frecuente, aunque puede hallarse en otros errores de este grupo de enfermedades.

11.4.1. En plasma

En las descompensaciones metabólicas son hallazgos prácticamente constantes:

- Hipoglucemia.
- Elevación de las aminotransferasas.
- Elevación de la CPK.
- Hiperamonemia.
- Deficiencia secundaria de carnitina.
- Acidosis láctica a menudo moderada o severa (se ha sugerido que en estos pacientes la oxidación de piruvato está comprometida por toxicidad de los ésteres de acil-CoA y sus 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga, no ocurriendo en los defectos de cadena media)⁽⁵⁶⁾.
- Elevación de hidroxiacilcarnitinas C14, C16, C18, siendo características OH-C16:0, OH-C18:2 y OH-C18:1.
- Elevación de los ácidos grasos libres C14 hasta C18 y de los 3-OH ácidos grasos C14 hasta C18, que también se encuentran aumentados en períodos de estabilidad y bajo tratamiento dietético.

11.4.2. Anemia, que puede estar presente en muchos pacientes.

11.4.3. En orina

- Aciduria dicarboxílica C6-C14.
- Ausencia de cetonuria.
- Ausencia de acilglicinas.
- Excreción aumentada de 3-OH-ácidos dicarboxílicos C6-C14 en episodios agudos.

11.4.4. La biopsia hepática, si se realiza, demuestra esteatosis hepática macro y microvesicular (Fig. 3), así como aumento de las mitocondrias hepáticas y musculares con inclusiones cristaloides y desestructuración de las crestas.

La acumulación grasa también se puede encontrar en corazón, músculo esquelético y túbulos renales.

11.4.5. El diagnóstico definitivo debe realizarse mediante la medición de la actividad enzimática en fibroblastos o linfocitos y no solo con los estudios bioquímicos. Defectos primarios de la

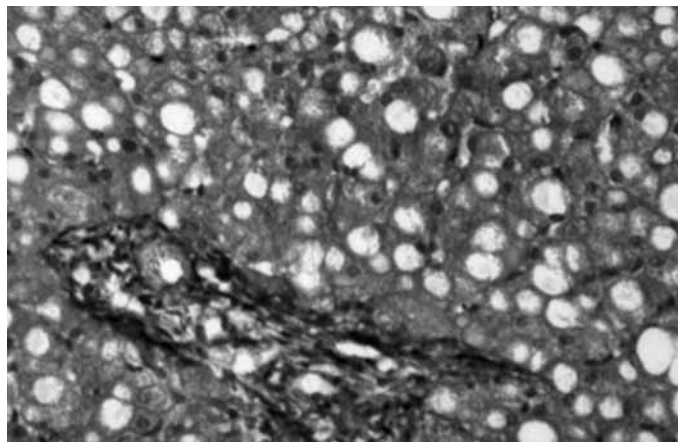


Figura 3. Esteatosis hepática en LCHAD.

cadena respiratoria pueden cursar con hipoglucemia no cetósica, aciduria dicarboxílica y/o 3-hidroxiaciduria dicarboxílica, simulando la LCHAD; aunque la baja concentración de carnitina y la hipoglucemia no son características de los defectos de la cadena respiratoria. Por este motivo, para el diagnóstico de certeza es necesario el estudio enzimático y, si es posible, el estudio genético detectando la mutación prevalente de este EOAG.

11.4.6. Actualmente se puede realizar **diagnóstico prenatal** por determinación de la actividad enzimática, del perfil de acilcarnitinas, de la capacidad total de la β -oxidación o por la identificación de la mutación prevalente de esta entidad en vellosidades coriales o amniocitos.

11.5. Genética

Los genes, tanto de las subunidades α como β , están localizados en la región p23 del cromosoma 2. En el tipo II se ha descrito en el 80% de los pacientes la mutación **G1528C** (en el ADNc que codifica a la subunidad α de MTP, que es responsable de la pérdida de actividad de LCHAD). Esta mutación da lugar a la sustitución de glutamato por glutamina en la posición 510 de la región deshidrogenasa de la proteína. Se ha estimado una proporción de portadores de esta mutación en población general de 1 en 150-200 individuos. Se han descrito otras mutaciones en pacientes heterocigotos para la mutación G1528C, como la T2198C, que da lugar a un cambio de leucina (733) a prolina, la R524ter, la R255ter, etc., que generan *nonsense* codones en la subunidad α del ARNm⁽⁵⁴⁾. No se ha podido demostrar relación fenotipo-genotipo en esta entidad, por lo que deben ser factores externos (infecciones, dieta, variaciones individuales, etc.) los que modulan la enfermedad.

El tipo I es resultado de la mutación en cada una de las subunidades α - β , es heterogénea y se han descrito varias mutaciones diferentes⁽⁵⁴⁾. No se ha detectado en esta entidad la mutación G1528C. Se sugiere en este tipo una relación fenotipo-genotipo.

12. DÉFICIT DE ACIL-COENZIMA A DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA

La acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) es una de las 4 acil-CoA deshidrogenasas, con diferente espe-

cificidad de longitud de cadena, que catalizan la primera etapa de la OAG.

El déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) (OMIM 201475) es un EIM de la β -oxidación de caracterización molecular reciente; pero de descripción clínica algo anterior adscritos a LCAD. Por cribado neonatal se ha descrito una alta incidencia de 1/31.500 en EE.UU.⁽⁵⁷⁾. El número de casos descritos en la literatura va en aumento, probablemente porque engloba muchos de los casos previamente asignados a trastornos LCAD⁽⁵⁸⁾, habiéndose incluso descrito series amplias⁽⁵⁹⁾. Por este motivo, todos los pacientes diagnosticados previamente de LCADD deben ser reevaluados para descartar VLCAD. Debido al déficit enzimático, existe una acumulación intramitocondrial de ésteres de acil-CoA de cadena larga que, tras la transesterificación con carnitina, son liberados dentro del plasma como acilcarnitinas y excretados en la bilis.

12.1. Manifestaciones clínicas

Se han descrito tres fenotipos clínicos diferentes:

12.1.1. Unos pacientes presentan la *forma infantil severa* o **cardiomiopática** con inicio de la sintomatología en los primeros meses de vida (antes de los 8 meses de edad) o en el período neonatal generalmente, como en otros EOAG, tras ayuno o *stress* metabólico, asociada frecuentemente a cardiomiopatía hipertrófica en ocasiones con arritmias e, incluso, con derrame pericárdico. La mortalidad es elevada (75%) y suele ocurrir durante la primera descompensación metabólica.

12.1.2. Otros pacientes presentan un *fenotipo moderado* o **hipoglucémico** con inicio más retrasado, ausencia de miocardiopatía, baja mortalidad y presencia de hipoglucemia hipocetósica, similar a la MCAD.

12.1.3. La tercera presentación, conocida como **muscular** o del **adulto**, se presenta en la adolescencia e incluso en adultos y se expresa únicamente a nivel muscular en forma de dolor muscular generalizado, rabdomiolisis y mioglobulinuria, que suele ser progresiva e inducida por el ejercicio, ayuno o *stress*, sin afectación cardíaca ni hipoglucemia, simulando la forma muscular de déficit de CPT2^(60,61). Ha sido descrita, asimismo, presentación más temprana (5 años de edad) asociada a afectación miocárdica y curso favorable.

Sin embargo, una distinción clara entre las dos primeras formas de presentación es, en ocasiones, difícil, ya que la cardiomiopatía también puede ser observada en pacientes con inicio más tardío de la enfermedad.

12.2. Diagnóstico

12.2.1 En plasma

- Un incremento de los ácidos grasos libres C14:1 n-9 (ácido cis-5-tetradecenoico) en primer lugar y en menor proporción de C:14:2 y C16:2 son marcadores específicos de déficit de VLCAD. Sin embargo, elevación moderada de estos marcadores asociados a otros ácidos grasos anómalos se han

observado en MAD y LCHAD. Estos metabolitos permanecen elevados incluso durante los períodos de estabilización metabólica.

- La correspondiente *acilcarnitina C14:1 (tetradecenoilcarnitina)* también es específica de esta entidad. Otras especies de acilcarnitinas de cadena larga (C14:0, C16:0, C16:1, C16:2, C18:0, C18:1 y C18:2) se encuentran, asimismo, elevadas.
- Acidosis láctica. Al igual que en LCHAD, se ha sugerido que en estos pacientes la oxidación de piruvato está comprometida por toxicidad de los ésteres de acil-CoA y sus 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga, no ocurriendo en los defectos de cadena media⁽⁵⁶⁾.
- Deficiencia secundaria de carnitina.
- Incremento variable de enzimas hepáticas.
- Hipoglucemia.
- Elevación de CPK.

12.2.2. En orina

- No se aprecia cetonuria.
- Aciduria dicarboxílica C6-C14 (durante los períodos de descompensación metabólica).
- 3-hidroxiaciduria dicarboxílica (durante los períodos de descompensación metabólica).
- No se detectan acilglicinas.
- No se detectan acilcarnitinas
- Excreción baja de carnitina.

12.2.3. La biopsia hepática, si se realiza, demuestra esteatosis macro y microvesicular, que se pueden asociar a inflamación y fibrosis portal, sin haberse observado colestasis y necrosis. La microscopía electrónica pone de manifiesto unas mitocondrias de apariencia condensada por incremento de la densidad de la matriz mitocondrial, desestructuración de las crestas e inclusiones cristaloides.

12.2.4. El diagnóstico se confirmará por la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos, linfocitos o tejidos (se expresa en hígado, corazón y músculo esquelético). El diagnóstico basado en el ADN no es posible, dado su amplio espectro mutacional y no poseer ninguna mutación prevalente.

12.2.5. Se puede realizar **diagnóstico prenatal** en amniocitos o vellosidades coriales.

De otra parte, la mayoría de los pacientes diagnosticados por cribado neonatal están asintomáticos al diagnóstico y muchos permanecen asintomáticos con medidas preventivas. Entre un 10 y un 20% presentan episodios de rabdomiolisis, generalmente a partir de los 3 años⁽⁶²⁾.

12.3. Genética

El ADNc de VLCAD y su secuencia genómica ha sido identificado. El gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 entre las bandas p11.2 y p11.13105. Posee cerca de 5,4 kb y contiene 20 exones. El espectro mutacional es heterogéneo e incluye distintas mutaciones consistentes en cambio o deleciones de aminoácidos, de maduración de ARN o de terminación de cadena que dan lugar

a la pérdida total de actividad de la enzima. Sin embargo, otras mutaciones de cambio de aminoácido y de delección de aminoácido pueden permitir que exista una actividad residual de la enzima. Se han descrito varias mutaciones diferentes (128G→A; 473C→A; 476→G; del 102; del 249-50, etc.), no observándose ninguna mutación prevalente, lo que implica una variabilidad tanto genética como fenotípica^(63,64).

Existe una clara *relación fenotipo-genotipo*, entre la naturaleza de la mutación y la severidad de la enfermedad. Los pacientes con la forma infantil severa poseen mutaciones que conllevan ningún tipo de actividad de VLCAD, siendo la afectación multiorgánica y de mayor gravedad (fenotipo severo). Por el contrario, los pacientes con la forma moderada o del adulto poseen mutaciones que pueden inducir actividad enzimática residual suficiente de VLCAD para cubrir los requerimientos metabólicos en condiciones normales; sin embargo, en situaciones de *stress* metabólico o ayuno no se pueden cubrir los altos requerimientos, lo que induce descompensación metabólica con su cortejo sintomático (hipoglucemia hipocetósica, afectación muscular)⁽⁶³⁾.

13. DÉFICIT DE 2,4 DIENOIL-COENZIMA A REDUCTASA

El déficit de 2,4 dienoil-CoA reductasa (DECR1) (OMIM 222745) es un EIM descrito en 1990.

Esta enzima es necesaria para la degradación de los ácidos grasos insaturados de doble enlace con cadena par, como el ácido linoleico. Convierte el 2,4-dienoil CoA a 3-trans-enoil CoA. Se ha incluido en algunos programas de cribado neonatal, aunque de incierta significancia clínica, como el SCAD.

13.1. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Debuta en el período neonatal en forma de hipotonía persistente, dificultad para la alimentación, asociado a diferentes malformaciones, falleciendo en los primeros meses de vida tras acidosis respiratoria. En la necropsia se ha observado hipertrofia biventricular.

El diagnóstico se sugiere por la presencia en plasma y orina de la acilcarnitina *2-trans,4-cis-C10:2*, que es un intermediario de la degradación del ácido linoleico y sustrato para la 2,4 dienoil-CoA reductasa. No se observa ni hipoglucemia, ni aciduria dicarboxílica, ni acilglicinas. Los ácidos grasos libres son normales, con niveles de carnitina bajos o normales y *ratio* acilcarnitina/carnitina libre elevada.

13.2. Genética

El gen está clonado, secuenciado y se localiza en el cromosoma 8q 21.3.

14. DÉFICIT DE 3-CETOACIL-COENZIMA A TIOLASA DE CADENA MEDIA

El déficit de 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena media (MCKAT) (OMIM 602199) es un EIM de caracterización reciente (1997)⁽⁶⁵⁾. Esta enzima cataliza la división de cadena media a cadena corta de 3-cetoacil-CoAs.

14.1. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Se ha descrito en el período neonatal en forma de vómitos, acidosis respiratoria, deshidratación y disfunción hepática asociado a rabdomiolisis con mioglobinuria. El paciente falleció precozmente. Otros casos descritos⁽¹⁾ se han manifestado de forma heterogénea con cardiomiopatía, intolerancia al ayuno y muerte súbita.

Los ácidos orgánicos en orina ponen de manifiesto: aciduria láctica cetósica con aciduria dicarboxílica C6-C12 (de forma especial C10-C12).

El diagnóstico se confirma por la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos.

15. DÉFICIT DE 3-CETOACIL-COENZIMA A TIOLASA DE CADENA LARGA

Ha sido descrito un paciente con déficit de 3-cetoacil-coenzima A tiolasa de cadena larga (LCKAT) (OMIM 143450) en el año 2006⁽⁶⁶⁾.

La 3-cetoacil-coenzima A tiolasa de cadena larga forma parte de la subunidad β (HADHB) de la proteína mitocondrial trifuncional (MTP), que supone los tres últimos pasos de la β -oxidación.

15.1. Manifestaciones clínicas

El paciente, un recién nacido de sexo masculino, desarrolló acidosis láctica, edema pulmonar y cardiomiopatía hipertrófica con fallo cardiaco, inmediatamente después del nacimiento, y falleció a las 6 semanas de edad. No se constató esteatosis hepática.

15.2. Diagnóstico

Se apreció aciduria dicarboxílica e hidroxidicarboxílica.

Se constató elevación de las acilcarnitinas C14:1 y C16:1 y de las hidroxidicarboxílicas C16OH y C18:1OH.

La carnitina se encontraba en los límites bajos de normalidad.

El diagnóstico se confirmó mediante cultivo de linfocitos y fibroblastos.

15.3. Genética

El gen *HADHB* se encuentra localizado en el cromosoma 2p23. Se han descrito mutaciones heterogéneas (185G>A [R62H] en el exón 4, 1292T>C [F431S] en el exón 15, ...).

16. DEFECTO DEL TRANSPORTADOR DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA LARGA

Descrito en 1998, el déficit de transporte de ácidos grasos de cadena larga (DTAGCL) (OMIM 603376) por Al-Odaib en 2 pacientes⁽⁶⁷⁾. El defecto se localiza a nivel de la membrana plasmática.

16.1. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

En un paciente se presentó en forma de fallo hepático agudo recurrente, sin afectación ni muscular ni cardíaca que, en ocasiones, se acompañaba de hiperamonemia y encefalopatía. Entre los episodios el paciente se encontraba asintomático, con desarrollo y estado nutricional normal. Finalmente requirió trasplante hepático

al evolucionar a insuficiencia hepática crónica. El otro paciente se manifestó bruscamente como fallo hepático agudo que requirió trasplante hepático. De especial interés es que *no existía infiltración grasa hepática* en ninguno de los pacientes. El mecanismo de la insuficiencia hepática es desconocido en la actualidad.

No se observan acilcarnitinas, acilglicinas ni aciduria orgánica. La carnitina libre plasmática se puede encontrar normal o descendida con una *ratio* acilcarnitina /carnitina libre normal.

17. DEFICIENCIA MÚLTIPLE DE ACIL-COENZIMA A DESHIDROGENASA

La deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MAD) (aciduria glutárica tipo II) (OMIM 231680 [α -ETF o IIA], 130410 [β -ETF o IIB]) y 231675 [ETF H2 o ETF QO o IIC]), agrupa una serie de EIM causados por defectos en el complejo mitocondrial ETF/ETF-QO, vía que transfiere electrones desde la primera etapa de la β -oxidación al sistema de transporte de electrones. Estos déficits enzimáticos bloquean la β -oxidación de los ácidos grasos, la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada y de glutaril-CoA en la vía metabólica de lisina, triptófano e hidroxilisina.

17.1. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Este grupo representa uno de los errores más graves de la β -oxidación de los ácidos grasos. El cuadro se puede manifestar en forma de hipoglucemia, hipotonía, acidosis, cardiomiopatía y coma en el período neonatal, siendo fatal en muchas ocasiones. Se puede asociar a malformaciones congénitas, lo que implica que pueden afectarse incluso desde el período prenatal.

Otras formas menos severas se manifiestan de forma similar a la MCAD, con inicio más tardío y con cuadros intermitentes que pueden simular a los vómitos cíclicos⁽¹⁷⁾ y con debilidad muscular moderada o severa o encefalopatías agudas asociadas con infecciones⁽⁶⁸⁾.

Algunos pacientes responden al tratamiento con riboflavina (vitamina B₂), ya que actúa como cofactor en la transferencia de electrones.

Se puede detectar por cribado neonatal expandido.

17.2. Diagnóstico

17.2.1. En plasma

- Hipoglucemia hipocetósica.
- Acidosis con aumento del anión gap.
- Aumento de los ácidos grasos libres. Tanto la forma neonatal como la forma moderada presentan un incremento variable de los metabolitos encontrados en MCAD o VLCAD, siendo más elevados en la forma neonatal todos los ácidos grasos C6 a C18 y en la forma moderada C10:1 y C12:1.
- Deficiencia secundaria de carnitina.
- Elevación de las acilcarnitinas plasmáticas: C4:0, C5:0, iso-valeril, 2-metilbutiril.

17.2.2. En orina

- Ausencia de cetonuria.
- Aumento de ácidos orgánicos: C5:0, C10:0, etilmalónico, glutárico, isovalérico.
- La excreción de acilglicinas es variable, dependiendo de la severidad del defecto y de las condiciones clínicas del paciente;

Tabla II. Manifestaciones clínicas en las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial

Deficiencia (abreviación proteína)	Año descripción	Mckusick OMIM	Hipoglucemia ayuno	Cetonuria	Miocardopatía	Miopatía	Hepatopatía	Otros
Transporte ácido grasos (FATP1)	1998	600691	+	-	-	-	+++	
Transporte ácido grasos DTAGCL	1998	603376	+	-	-	-	+++	
Acil-CoA sintetasa (LACS)	1990	152425						
Transporte de carnitina (CTD)	1975	603377 212140	+	-	+++	+	-	Cardiomegalia Vacuolas lipídicas en músculo Muerte súbita
Carnitina palmitoil-transferasa-I hepática (CPT1A)	1981	600528 255120	+	-	-	+	+++	Acidosis tubular renal Hígado graso Muerte súbita
Carnitina palmitoil-transferasa I muscular (CPT1B)	1996	601987						
Carnitina palmitoil-transferasa-I cerebral (CPT 1C)	2002	608846			No se han descrito pacientes todavía. El modelo murino de CPTI B es letal			
Carnitina acilcarnitina translocasa (CACT)	1992	212138	+++	-	+++	+	+++	Debut neonatal severo Cardiomegalia Bradycardia. Arritmia Muerte súbita

Tabla II. (continuación) Manifestaciones clínicas en las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial

Deficiencia (abreviación proteína)	Año descripción	Mckusick OMIM	Hipoglucemia ayuno	Cetonuria	Miocardopatía	Miopatía	Hepatopatía	Otros
Carnitina palmitoil-transferasa 2 (CPT2) neonatal severa	1988	608836	+++	-	+++	+	+++	Quistes renales Depósitos lipídicos en músculo, corazón, hígado y riñón
Carnitina palmitoil-transferasa 2 (CPT2) infantil-adulta	1973	600649 255110	-	-	-	+++	-	Mioglobinuria Rabdomiolisis Debilidad y dolor muscular desencadenado por el ejercicio
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	1993	201475	+	-	+++	+	+++	Muerte súbita Mioglobinuria Rabdomiolisis
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	1982	201450	+++	-	-	-	+++	Muerte súbita
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	1984	201470	+	+	+	+	+	Retraso crecimiento Oftalmoplejia Muerte súbita
3-hidroxi-Acil-CoA deshidrogenasa (LCHAD)	1988	6009016	+	-	+++	+	+++	Mioglobinuria Retinopatía Polineuropatía periférica Muerte súbita
Proteína trifuncional mitocondrial (MTP)	1992	143450	+	-	+++	+	+++	Mioglobinuria Retinopatía Polineuropatía periférica Muerte súbita
3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)	2001	601609 609975	+++	-	-	+	-	Hiperinsulinismo Retraso mental Convulsiones Muerte súbita
3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena media (MCKAT)	1997	602199	+	-	+	+	+++	Rabdomiolisis y Mioglobinuria neonatal Muerte súbita
Múltiple de deshidrogenadas, (MAD): ETFDH	1985	231680 231675	+++	-	+	+	+	Malformaciones congénitas
Múltiple de deshidrogenadas (MAD) ETF-alfa	1985	231680	+++	-	+	+	+	Malformaciones congénitas
Múltiple de deshidrogenadas (MAD) ETF-beta	1990	231680 130410	+++	-	+	+	+	Malformaciones congénitas
2,4-dienoil-CoA reductasa (DECR1)	1990	222745	-	-	-	+++	-	
3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena larga (LCKAT)	2006	143450			+++	-	-	
Succinil-CoA: 3-oxoacid-CoA transferasa (OXCT)	1972	245050	-	+	(+)	(+)	-	Muerte súbita Coma/letargia Taquipnea

en las formas severas existe elevación de las glicinas tanto de las cadenas rectas como de las ramificadas; en las formas moderadas solo se encuentra aumento de BG, isobutirilglicina (IBG) e isovalerilglicina (IVG).

17.2.3. El diagnóstico se confirma por la medida de la flavoproteína transportadora de electrones en fibroblastos.

17.3. Genética

El gen de la aETF, bETF y ETF QO se localiza, respectivamente, en los cromosomas 15q23q25, 19q13.3 y 4q32qter, con relación fenotipo-genotipo. Las *null-mutations* están asociadas con un curso severo y fatal de la enfermedad. Existen formas moderadas, incluyendo las respondedoras a la riboflavina (el precursor de FAD). En todos ellos se han descrito varias mutaciones.

Tabla III. Ácidos grasos, ácidos orgánicos y acilglicinas en EOAG

Trastorno	AGL 3OHAG (P)	AO (O)	AG (O)
FATP1		N	N
DTAGCL		N	N
LACS	?	?	?
CTD	N	N	N
CPT1A hepática	3-OH cadena media C16-C18	C12 dicarboxílicos	N
CPT1B muscular	?	?	?
CPT1C cerebral	?	?	?
CACT	N	Aciduria dicarboxílica severa exceso especies insaturadas	N
CPT2 neonatal severa	3-OH cadena media C16-C18	N	N
CPT2 infantil-adulto	N	N	N
SCAD	N	Etilmalónico, 2-Metilsuccínico	C4:0
MCAD	3-OH cadena media C8,C10:1,C10	C6:0 hasta C12:0 5-OH-hexanoico 7-OH-octanoico	C6:0 hasta C8:0 Hexanoglicina Suberglicina Fenilpropionilglicina
VLCAD	3-OH-cadena media C14:1,C14:2,C16:2	C6:0 hasta C14:0	N
SCHAD muscular	N	N	N
SCHAD hepática	N	Aciduria dicarboxílica e OH C6:0 hasta OH C14:0	N
LCHAD	3-OHC14-C18 C14-C18	OH C6:0 hasta OHC14:0 C6:0 hasta C14:0	N
MTP	3-OHC14-C18 C14-C18	OH C6:0 hasta OHC14:0 C6:0 hasta C14:0	N
MAD ETFQO	3-OH-cadena media C6 a C18 (C10:1,C14:1)	C5:0,C10:0, etilmalónico	C4:0,C6:0,C8:0, Isovaleril, isobutiril
MAD α -ETF	3-OH-cadena media C6 a C18 (C10:1,C14:1)	C5:0,C10:0, etilmalónico	C4:0,C6:0,C8:0, Isovaleril, isobutiril
MAD β -ETF	3-OH-cadena media C6 a C18 (C10:1,C14:1)	C5:0,C10:0, etilmalónico	C4:0,C6:0,C8:0, Isovaleril, isobutiril
MAD RIBOF	3-OH-cadena media C6 a C18 (C10:1,C14:1)	C5:0,C10:0, etilmalónico	C4:0,C6:0,C8:0, Isovaleril, isobutiril
DECR1	N	N	N
MCKAT	N	C6 hasta C12	N
LCKAT	?	Aciduria dicarboxílica y aciduria OH-dicarboxílica	?
OXCT	N	-	-

AGL: ácidos grasos libres; 3OHAG: 3-OH ácidos grasos; AO: ácidos orgánicos; AG: acilglicinas; P: plasma; O: orina; E: elevada; MB: muy baja; B: baja; N: normal; FATP1: déficit transporte ácidos grasos cadena larga; DTAGCL: déficit transportador ácidos grasos cadena larga; LACS: déficit de acil-CoA sintetasa de ácidos grasos de cadena larga; CTD: déficit transporte carnitina; CPT1: déficit carnitín palmitoil transferasa I; CACT: déficit carnitina/acilcarnitina translocasa; CPT2: déficit carnitín palmitoil transferasa II; SCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena corta; MCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena media; VLCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa cadena muy larga; SCHAD: déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa cadena corta; LCHAD: déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa cadena larga; MTP: déficit proteína trifuncional; MAD ETFQO: déficit múltiple acil CoA deshidrogenasa tipo IIC; MAD α -ETF: déficit múltiple acil-CoA deshidrogenasa tipo IIA; MAD β -ETF: déficit múltiple acil-CoA deshidrogenasa tipo IIB; MAD RIBOF: déficit múltiple acil-CoA deshidrogenasa con respuesta a riboflavina; DECR1: déficit 2,4 dienoil-reductasa; MCKAT: déficit 3-ketoacil-coenzima A tiolasa cadena media; LCKAT: déficit de 3-ketoacil-coenzima A tiolasa de cadena larga; OXCT: déficit de succinil-CoA: 3-oxoacid-CoA transferasa.

18. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS ERRORES DEL SISTEMA CARNITINA Y DE LA β -OXIDACIÓN

18.1. Sospecha clínica

En general, podemos sospechar estos trastornos ante sintomatología cardíaca, hepática, muscular o neurológica, aislada o combinada (Tablas I y II), unido a hipoglucemia hipocetósica (aunque en los errores de cadena corta y en ocasiones en los de cadena media, puede existir cetonuria por lo que el hallazgo de esta no debe descartar los EOAG). La clínica dependerá del déficit enzimático, variando su grado de severidad entre los pacientes, aun con el mismo genotipo. Se suelen manifestar ante situaciones de ayuno o estrés metabólico, desde los primeros meses de vida (forma precoz), hasta pacientes con varios años de edad (forma tardía), aunque en la mayoría de los casos se inicia entre los 8 y 18 meses de edad, generalmente tras un cuadro infeccioso acompañado de una disminución de la ingesta oral.

Algunos casos pueden permanecer asintomáticos durante muchos años. Unos pacientes pueden presentar crisis repetidas, mientras en otros tras la primera pueden quedar asintomáticos. No obstante, en períodos intercrisis se suelen encontrar asintomáticos.

Los EOAG más frecuentes son MCAD, LCHAD, VLCAD y CPT II tipo adulto, que es la causa principal de mioglobinuria familiar.

18.2. Fase aguda

Si la sospecha diagnóstica es durante un episodio de descompensación metabólica, la hipoglucemia hipocetósica (la hipocetosis no se presenta en los errores de cadena corta y en ocasiones en los de cadena media) suele ser el motivo principal de alerta de un EOAG (Tabla II). Las aminotransferasas, el amonio y la CPK generalmente están elevadas dependiendo del EOAG. La acidosis metabólica es otro hallazgo frecuente, siendo inusual el anión gap. Si se presenta suele ser por acidosis láctica.

En los casos de descompensación metabólica, ya que muchos marcadores de los EOAG no se detectan en los períodos de estabilización, se deben realizar lo más próximo al evento y, a ser posible, antes de instaurar cualquier tratamiento las siguientes determinaciones:

18.2.1. En plasma (guardar 0,5 ml mínimo en congelador):

- Electrolitos.
- Gases.
- Piruvato. Lactato.
- Ácido úrico.
- Glucosa.
- 3-hidroxi butirato.
- Acetoacetato.
- Amonio.
- Aminotransferasas.
- CPK.
- Carnitina total y libre.
- Acilcarnitinas.
- Ácidos grasos libres.
- Ácidos grasos 3-Hidroxi.

18.2.2. En orina (guardar en congelador de -20°C aproximadamente 10 ml de la primera micción que realice):

- Cetonas.
- Ácidos orgánicos.
- Acilglicinas.

18.3. Estudio de metabolitos

De una forma práctica, los pilares para el estudio bioquímico de los EOAG se basan en 3 grupos:

1. Análisis en orina de ácidos orgánicos y acilglicinas.
2. Análisis en sangre de carnitina (total y libre) y acilcarnitinas.
3. Análisis en sangre de ácidos grasos libres y 3-hidroxi-ácidos.

18.3.1. Las **acilglicinas** se forman por la transesterificación de un éster acil-CoA con glicina a través de la acción de la acil-CoA:glicina-N-aciltransferasa (glicin-N-acilasa). En SCAD la excreción urinaria de butiril-glicina (BG) está incrementada. Una combinación de las acilglicinas en orina hexanolglicina (HG), fenilpropionilglicina (PPG) y suberglicina (SG) son específicas de MCAD. En MAD la excreción de acilglicinas es variable, dependiendo de la severidad del defecto y de las condiciones clínicas del paciente; en las formas severas existe elevación de las glicinas, tanto de las cadenas rectas como de las ramificadas; en las formas moderadas solo se encuentra aumento de BG, isobutirilglicina (IBG) e isovalerilglicina (IVG)⁽⁶⁹⁾ (Tabla III).

La aciduria dicarboxílica hipocetósica de cadena media (C6-C10) con insaturados (C8:1<C8, C10:1>C10) se encuentra en MCAD (en ocasiones con cetonuria), VLCAD y LCHAD. En LCHAD se encuentra 3-hidroxi aciduria dicarboxílica C6-C14.

18.3.2. Los **niveles de carnitina** nos ayudan en el diagnóstico, tanto en fase aguda como en estabilidad. En los defectos de transporte de carnitina los niveles plasmáticos están muy disminuidos, en contraste con su persistente excreción urinaria. En CPT I los niveles totales de carnitina están elevados. En el resto de EOAG se encuentran reducidos un 25-50%, aunque se pueden encontrar dentro de rangos normales (Tabla IV). Las acilcarnitinas son específicas en determinados errores, tanto en descompensación como intercrisis (Tabla IV).

18.3.3. Actualmente se pueden determinar simultáneamente los ácidos grasos libres y los 3-hidroxi ácidos grasos en plasma (valores normales $<1 \mu\text{mol/L}$)⁽⁷⁰⁾. Elevación importante de 3-hidroxi C14-C18 ácidos grasos y, en menor proporción, de los $> \text{C10}$ se encuentran en LCHAD y MTP, tanto en períodos agudos (en mayor proporción), estables y en tratamiento dietético con bajo consumo de ácidos grasos de cadena larga, lo que supone un relevante marcador, tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento. Durante las crisis se encuentran elevación de 3-hidroxi ácidos grasos de cadena media en MCAD, VLCAD, MAD, CPTI y CPTII. Existe un incremento generalizado, aunque inespecífico, de los ácidos grasos libres de cadena larga en LCHAD y MTP. Sin embargo, en MCAD se observa un característico fuerte incremento de los ácidos grasos C8 (octanoico), C10:1 (decenoico) y C10 (decanoico); aunque el octanoico es el que se encuentra más elevado, el decenoico es muy importante tanto para el diagnóstico

Tabla IV. Carnitina, acilcarnitinas y localización cromosómica en EOAG

Deficiencia (abreviación de la proteína)	Nombre del gen	Locus	Carnitina libre (plasma)	Acilcarnitinas (plasma o sangre seca)		Ácidos grasos libres/3-hidroxi-ácidos (plasma)	Ácidos orgánicos (orina)	Acilglicinas (orina)
				Elevadas	Disminuidas			
Transporte de carnitina (CTD)	<i>SLC22A5</i>	5q23.3	Muy baja, <10% de los controles	Ninguna	C2, C3, C16, C18, C18:1	Normal	Normal	Normal
Carnitina palmitoiltransferasa-I hepática (CPT1A)	<i>CPT1A</i>	11q13	Elevada	Relaciones: C3/C16, C0/(C16+C18)	C16, C18, C18:1, C18:2 Relaciones: (C16+C18:1)/C2	Normal	Normal	Normal
Carnitina acilcarnitina translocasa (CACT)	<i>SLC25A2</i>	3p21	Disminuida	C14, C16, C16:1, C16:DC, C18, C18:1, C18:2, C18:1-DC Relaciones: C14:1/C2, (C16+C18:1)/C2	C2 Relaciones: C3/C16, C0/(C16+C18)	Normal	Ácidos dicarboxílicos	Normal
Carnitina palmitoiltransferasa 2 (CPT2)	<i>CPT2</i>	1p32	Disminuida	C6-DC, C8-DC, C12, C14, C16, C16:1, C16-DC, C18, C18:1, C18:2, C18:1-DC Relaciones: C14:1/C2, (C16+C18:1)/C2	C2 Relaciones: C3/C16, C0/(C16+C18)	Normal	Ácidos dicarboxílicos	Normal
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	<i>ACADVL</i>	17p11	Disminuida	C12, C12:1, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1, C18, C18:1, C18:2 Relaciones: C14:1/C2, C14:1/C12:1, C14:1/C16	Ninguna	C14:1n-9	Ácidos dicarboxílicos	Normal
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	<i>ACADM</i>	1p31	Disminuida	C6, C8, C3-DC, C5-DC, C10, C10:1 Relaciones: C8/C2, C8/C10, C8/C16	C2	C10:1n-6	Ácidos dicarboxílicos, 5-hidroxi-hexanoico, 7-hidroxi-octanoico	Hexanoilglicina, suberilglicina, fenilpropionilglicina
Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	<i>ACADS</i>	12q22	Disminuida	C4 Relaciones: C4/C2, C4/C3, C4/C8	Ninguna	Normal	Ácidos etilmalónico, 2-metilsuccínico	Normal
3-hidroxi-Acil-CoA deshidrogenasa (LCHAD)	<i>HADHA</i>	2p23	Disminuida	C14, C14:1, C14:2, C14-OH, C14:1-OH, C16:1, C16-OH, C16:1-OH, C18:1, C18:2, C18-OH, C18:1-OH, C18:2-OH Relaciones: C14:1/C2, C14:1/C16, C16-OH/C16, C18-OH/C18	Ninguna	C14:1n-9/ 3-hidroxi-ácidos de cadena larga (C14:0 - C18:0)	Ácidos 3-hidroxi-dicarboxílicos de cadena larga	Normal
Proteína trifuncional mitocondrial (MTP)	<i>HADHA</i> <i>HADHB</i>	2p23 2p23	Disminuida	C14, C14:1, C14:2, C16:1, C16-OH, C16:1-OH, C18:1-OH, C18:2-OH Relaciones: C14:1/C2, C14:1/C16, C16-OH/C16, C18-OH/C18	Ninguna	C14:1n-9/ 3-hidroxi-ácidos de cadena larga (C14:0 - C18:0)	Ácidos 3-hidroxi-dicarboxílicos de cadena larga	Normal
3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)	<i>HADHSC</i>	4q22	Disminuida	C4-OH	Ninguna	Normal	Ácido 3-hidroxi-glutárico	Normal
Múltiple de deshidrogenasas (ETFDH, ETFB)	<i>ETFDH</i> <i>ETFA</i> <i>ETFB</i>	4q32 15q23 19q13	Disminuida	C4, C5, C5-DC, C6, C8, C10:1, C10, C12, C12:1, C14, C14:1, C14:2, C16, C16:1 Relaciones: C4/C2, C4/C3, C5/C0, C5/C2, C5/C3, C8/C2, C14:1/C2, C14:1/C16, (C16+C18:1)/C2	Ninguna	C10:1n-6, C14:1n-9	Ácidos dicarboxílicos, etilmalónico, 2-hidroxi-glutárico, glutárico	Butirilglicina, Isobutirilglicina, isovalerilglicina , 2-metilbutirilglicina, tiglilglicina, hexanoilglicina, suberilglicina
2,4-dienoil-CoA reductasa (DECR1)	<i>DECR1</i>	8q21	Disminuida	C10:2	Ninguna	Normal	Normal	Normal Hiperlipisemia

En negrita se indican las alteraciones más relevantes.

como para la monitorización de MCAD, ya que los otros dos son menos específicos y pueden encontrarse elevados si el paciente ingiere triglicéridos de cadena media. En VLCAD el aumento característico es, principalmente, de los ácidos grasos de cadena larga C14:1, C14:2 y C16:2. En MAD, tanto la forma neonatal como la forma moderada, presenta un incremento variable de los metabolitos encontrados en MCAD o VLCAD, siendo más elevados en la forma neonatal todos los ácidos grasos C6 a C18 y en la forma moderada C10:1 y C12:1. Los pacientes con defecto en el sistema de transporte de carnitina (CPT1 y CPT2) presentan un incremento de los ácidos grasos de cadena larga, principalmente C16 y C18 aunque ninguno de forma patognomónica, mientras que los ácidos grasos de cadena media se encuentran dentro de rangos normales⁽⁷⁰⁾ (Tabla III).

18.4. Fase de estabilización

Si el paciente no está en descompensación metabólica cuando nos consulta y tenemos la sospecha diagnóstica de un EOAG, se debe realizar estudio metabólico para la detección de marcadores específicos que pueden permanecer elevados incluso durante los períodos de estabilidad.

En este sentido, el diagnóstico de los EOAG se ha simplificado mediante la determinación de los niveles de *acilcarnitinas en sangre*⁽⁷¹⁾. Debido a que la mayoría de los EOAG están asociados a alteraciones del metabolismo de la carnitina, los ésteres de carnitina (acilcarnitinas) se encuentran elevados en fluidos corporales y tejidos, tanto en períodos de descompensación metabólica como en períodos estables (Tabla IV). Las acilcarnitinas pueden ser incluso medidas mediante la impregnación de sangre en papel de filtro (pueden servir los del *screening* metabólico neonatal, que están ampliamente difundidos).

También la determinación de *ácidos grasos libres y 3-OH ácidos grasos* son de mucha utilidad en esta situación de estabilidad, como comentamos anteriormente (Tabla III).

18.5. Estudios enzimáticos o de oxidación de sustratos

Si el resultado del estudio de metabolitos es característico de una entidad concreta, se puede proseguir con el análisis enzimático o molecular del defecto específico. Si los resultados de los estudios de metabolitos no son concluyentes, se recomienda proseguir con el estudio de *oxidación de palmitato deuterado en fibroblastos y el análisis de las acilcarnitinas generadas*^(72,73). Con este último método, se consigue poner en evidencia la alteración metabólica independientemente del estado clínico y del tratamiento del paciente y se va a poder obtener un perfil de acilcarnitinas característico para cada entidad (a excepción de las deficiencias CPTII/CACT y LCHAD/MTP, que bioquímicamente no se van a poder diferenciar). Por lo tanto, el estudio de oxidación de palmitato deuterado va a ser de gran ayuda para la confirmación diagnóstica e incluso para realizar el diagnóstico en aquellos casos en que el estudio inicial de metabolitos no ha sido informativo^(74,75). Cabe destacar que este método no va a ser de utilidad en la deficiencia del transportador de carnitina, por lo que otros estudios como el de incorporación de carnitina en fibroblastos o el análisis molecular, serán necesarios para confirmar el diagnóstico. Por otro lado, debido a la necesidad de confirmar los resultados del cri-

Tabla V. Períodos de ayuno en situación metabólica estable

Edad	Horas de ayuno nocturno
Neonatos	3
< 6 meses	4
6-12 meses	6-8
> 1 año	8-10

bado neonatal lo antes posible, algunos autores han desarrollado estudios enzimáticos en linfocitos⁽⁷⁵⁾.

18.6. Estudios moleculares

Una vez orientado el diagnóstico hacia una entidad concreta, se procederá al estudio molecular⁽⁷⁶⁾. En algunos casos, en que existen mutaciones con una prevalencia muy importante (deficiencias de MCAD, LCHAD y CPT-II juvenil/adulta), se suele proceder directamente desde el estudio de metabolitos al molecular.

18.7. Diagnóstico prenatal

Si se conocen las mutaciones familiares en el gen implicado, el diagnóstico se realizará a través del estudio molecular en el ADN o ARN extraído de vellosidades coriales o de amniocitos cultivados. Por el contrario, si en la familia hay antecedentes de un hijo afecto de una deficiencia de la β -oxidación mitocondrial, pero el análisis molecular no se pudo realizar, cabe la posibilidad de efectuar el estudio de oxidación de palmitato deuterado en vellosidades coriales o en amniocitos cultivados.

18.8. Exámenes anatomopatológicos

Algunas deficiencias cursan con depósitos de micro o macrovesículas grasas en hepatocitos y/o depósitos de lípidos neutros en músculo, excepto en las deficiencias que cursan sin afectación muscular (Tabla II). En algunas deficiencias se puede observar aumento de las mitocondrias hepáticas y musculares con inclusiones cristaloides y desestructuración de las crestas.

18.9. Diagnóstico precoz neonatal

De reciente incorporación en algunos cribados neonatales, se han propuesto varias entidades (MCAD, VLCAD, LCHAD, MTP, CPT 1, CPT 2, CTD, MAD, M/SCHAD, SCAD, DECR1) para su detección con la determinación de acilcarnitinas en sangre mediante espectrometría de masas en tándem⁽⁴¹⁾. No todas están recomendadas para su inclusión y varía según los países.

18.10. Test de provocación

Con respecto a los *test de provocación* (test de ayuno, test de sobrecarga de LCT (aceite de girasol), MCT, ácido fenilpropiónico o carnitina)⁽⁷⁷⁾ deben ser realizados por personal experto, siguiendo un protocolo preestablecido, con una monitorización muy cuidadosa para evitar los riesgos metabólicos y solo se deben practicar con el paciente en buen estado de salud y nutricional. En la actualidad no se realizan debido a la determinación de los metabolitos específicos, a los estudios enzimáticos y a los genéticos por lo que no son descritos en este capítulo.

Tabla VI. Alimentos en los trastornos de la β -oxidación

	Alimentos recomendados	Alimentos limitados o con moderación	Alimentos desaconsejados
Lácteos	Leche y yogur desnatados Quesos menor a un 20% de grasa Requesón Queso fresco (tipo Burgos o Villalón) Derivados lácteos hechos con leche desnatada	Quesos entre 20-30% de grasa Natillas sin huevo Flan de vainilla Helados, lácteos	Leche entera Derivados lácteos de leche entera (nata, cremas) Quesos duros o mayor a un 30% de grasa
Cereales	Pan, pasta italiana, arroz, harinas de cereales, gofio, cereales, <i>krispis</i> , <i>frostis</i> , sémola de trigo, tapioca Integrales y galletas integrales (mayores de 4 años de edad)	Pasta italiana con huevo <i>Pizza</i> , canelones, lasaña. Pan de <i>baguette</i> Soja en grano	Bollería y pastelería (magdalena, <i>croissant</i> , ensaimadas, bollos, hojaldres, bizcochos, pasteles, torrijas, buñuelos,...), galletas, ganchitos
Frutas	Todas	Aguacate, aceitunas	
Verduras y hortalizas	Todas		Patatas <i>chips</i>
Legumbres	Todas		
Carnes y aves	Pollo y pavo sin piel Conejo, ternera Codorniz, perdiz Caballo	Jamón serrano sin tocino Jamón cocido (no de York) o lacón Salchichas de pollo o ternera Caza Vaca, buey, cerdo, cordero y cabrito bien limpio de grasa Fiambre de pavo o pollo (90% sin grasa)	Embutidos (salami, mortadela, salchichón, chorizo, butifarra, sobrasada...) Hamburguesas comerciales Salchichas, morcillas Paté Vísceras (riñones, callos, mollejas, sesos, hígado,...) Pato, ganso, gallina Vaca, buey, cordero, cerdo y cabrito con grasa
Pescados y mariscos	Blanco (merluza lenguado, gallo, mero, bacalao, emperador, dorada, salmonete, rape, pescadilla, trucha...) Mariscos (almejas, cangrejo, calamares, sepia, caracoles, cigalas, congrio, gambas, langosta, langostino, mejillones, ostras, pulpos)	Azul (bonito, atún, caballa, salmón, boquerón, sardina, chicharro,...) Marisco (anchoas)	Pescado azul en conserva Huevas de pescado Caviar Marisco (anguilas)
Azúcares	Azúcar, miel, caramelos de azúcar, mermeladas, frutas en almíbar, sorbetes, polos, compota, dulce de membrillo, gomitas de frutas, repostería casera realizada con leche desnatada	Cacao en polvo con azúcar e instantáneo	Pastelería y bollería industrial Chocolate Dulces navideños Postres que contengan leche entera, huevo, nata o mantequilla Cacao en polvo sin azúcar a la taza
Huevos	Clara de huevo	Huevo entero	
Aceites y grasas	<i>Ketchup</i>	Aceite de oliva, girasol, maíz, soja (conociendo con exactitud la cantidad que le está permitida) Mostaza Bechamel Salsa de tomate en conserva	Mantequilla, manteca, margarina, panceta, sebo, tocino, bacón, aceite de palma y coco Mayonesa
Bebidas	Agua mineral, zumos de frutas, infusiones, bebidas refrescantes		
Frutos secos	Castañas, dátiles		Coco Cacahuets, almendras, avellanas, nueces, pistacho. Pipas de girasol
Varios		Croquetas caseras (con la cantidad permitida de aceite)	Alimentos precocinados que precisan fritura (empanadillas, carne o pescado empanado, croquetas,...) Churros Palomitas de maíz
Forma de preparación de los alimentos	Cocidos, asados en su jugo al horno. Crudos. En papillote. A la plancha. Cocido o asado en microonda	Estofados (controlar la cantidad de aceite permitida)	Empanados, fritos, rebozados

19. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial⁽⁴¹⁾ hay que realizarlo con la encefalopatía etil-malónica (OMIM 602473), la LPIN 1 (OMIM 268200), la lipasa ATGL (OMIM 610717) y con otras entidades que hasta hace poco se clasificaban dentro de los EOAG como la deficiencia 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (OMIM 246450), la deficiencia 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa (OMIM 605911), y la ACAD 9 (OMIM 611126)⁽⁷⁸⁾.

20. TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE β -OXIDACIÓN Y DEL SISTEMA CARNITINA

Las medidas terapéuticas actuales para el manejo clínico de estas entidades podemos diferenciarlas en *dietéticas*, *farmacológicas* y *sintomáticas*. Una vez diagnosticado el paciente, es fundamental proveerle de suficiente glucosa para prevenir la lipólisis del tejido adiposo, siendo primordial en el período neonatal y en las descompensaciones metabólicas⁽⁶⁰⁾. En un futuro cabe esperar la posibilidad de una terapia génica. Dentro de este apartado, será también importante considerar las *medidas domiciliarias* para prevenir y disminuir el número de descompensaciones, así como el *tratamiento de urgencia hospitalario*.

20.1. Tratamiento dietético

La base del tratamiento dietético consiste en **prevenir los períodos de ayuno** y asegurar las calorías suficientes durante los períodos de *stress* metabólico, para no requerir en lo posible el uso de ácidos grasos como fuel⁽⁸⁰⁾.

De otra parte, clásicamente se ha recomendado en todos estos EOAG *la restricción del aporte graso con un incremento del aporte de carbohidratos*, ofertando suficientes ácidos grasos esenciales y manteniendo un aporte calórico adecuado e ininterrumpido. Los defectos de cadena larga pueden tener riesgo de deficiencia de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, por lo que deben monitorizarse sus niveles plasmáticos.

Para prevenir **los períodos de ayuno**, se deben usar hidratos de carbono de absorción lenta para mantener niveles en sangre de normogluemia⁽⁵³⁾:

- Para ello se aconsejan comidas frecuentes durante el día, que aseguren un aporte constante de glucosa. El tiempo óptimo entre comidas no está bien establecido y puede variar de forma individual, dependiendo de la edad, del peso, del crecimiento y del déficit enzimático.
- Para niños menores de 1 año de edad, las comidas deben ser cada 3-4 horas.
- Para niños mayores de esta edad, las comidas pueden ser cada 4-5 horas y nunca superior a 8 horas de ayuno.
- Los períodos de ayuno quedan especificados en la tabla V⁽⁸¹⁾.
- Es aconsejable realizar una comida a medianoche. Se puede usar almidón de maíz crudo (maicena) a partir de los 8 meses de edad^(82,83), cuando ya las enzimas pancreáticas poseen la capacidad óptima para su adecuada absorción. Este preparado posee una gran cantidad de cadenas de glucosa ramificada que se hidrolizan y liberan lentamente, permitiendo mantener cifras de normogluemia entre 6-8 horas, siendo más efectivo que

una toma equivalente de glucosa cada 3 horas. Se comienza con 1,0-1,5 g/kg y puede ser incrementada gradualmente hasta 1,75-2 g/kg a los 2 años de edad.

- En caso de no usarse la maicena, se puede recurrir a la ingestión de otros hidratos de carbono.
- En casos graves, sobre todo con afectación cardiaca o dificultad para la alimentación, se debe plantear la nutrición enteral a débito continuo nocturna a través de sonda nasogástrica o gastrostomía.
- No omitir nunca el desayuno.

El tratamiento dietético se completa con una restricción del aporte graso y un incremento de los carbohidratos (Tabla VI)^(84,85). La restricción grasa cuantitativa parece una medida adecuada, aunque el grado de la misma no se ha precisado de una forma consensuada y, si es necesaria, en todas las variantes. Se aconseja, en general, una restricción del 30% o menos de grasas de las calorías totales. Otras cuestiones por resolver son: la eficacia o no de la dieta hipograsa, la máxima tolerancia de LCT o si el contenido de la leche materna en LCFA y VLCFA sobrepasa las posibilidades de su metabolización. Para resolver estas cuestiones serán necesarios futuros estudios.

Se sugirió en los defectos de cadena larga restricción de LCT al 9% de la energía total, ya que normalizaba las acilcarnitinas plasmáticas, con un total de MCT+LCT del 20% de la energía total⁽⁴⁷⁾. Estos mismos autores recomiendan en la actualidad restricción de LCT al 10% de la energía total, ya que restricciones inferiores a esta cifra comportan un alto riesgo de déficit de ácidos grasos esenciales y cifras superiores aumentan sus metabolitos, potencialmente tóxicos⁽⁸⁶⁾.

Con respecto a los de cadena media y corta en la actualidad no se aconseja restricción cuantitativa⁽³⁷⁾.

En cuanto a la restricción cualitativa de las grasas, en los trastornos de cadena larga comporta clásicamente la sustitución del aporte de triglicéridos de cadena muy larga y larga, por los de cadena media (MCT) a dosis de 2-3 g/kg/día en el primer año de vida y 1-1,25 g/kg/día en los mayores de 1 año o 10-20% de la energía total^(82,83) ya que suprime la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, previniendo la acumulación de metabolitos tóxicos (intermediarios de 3-hidroxi-ácidos grasos de cadena larga), del lactato y de las acilcarnitinas⁽⁸⁷⁾. De otra parte, no requieren del sistema de la carnitina para entrar en la mitocondria. Estos aceites contienen ácidos grasos de cadena par de 8 (octanoato) (principalmente) y 10 (decanoato) carbonos de longitud y no dependen para su metabolización de las enzimas de cadena larga, que son deficientes en estas variedades. Se ha sugerido que la mejor proporción de octanoato/decanoato es de 1:3⁽⁸⁷⁾. La cantidad mínima a administrar es del 10% de las calorías, ya que cantidades inferiores no logran disminuir significativamente los metabolitos anómalos⁽⁸⁸⁾.

Se ha sugerido la suplementación con aceite de cadena impar, principalmente de 7 (heptanoato) carbonos de longitud para la afectación muscular y cardiaca en VLCAD, con muy buenos resultados⁽⁸⁹⁾. Sin embargo, no parece ser mejor que el MCT ordinario de cadena par, en otros defectos de cadena larga⁽⁹⁰⁾. En modelos experimentales de cardiomiopatía por déficit de utilización de los ácidos grasos de cadena larga, la perfusión de heptanoato aumenta

en un 50% la concentración tisular en intermediarios del ciclo de Krebs y mejora la resistencia al estrés⁽⁹¹⁾. Se precisan más estudios para confirmar estos resultados.

El MCT está claramente contraindicado en SCAD, HAD, MCAD, MAD, HMGCS2 y HMGCL.

Para el manejo dietético de los LCHAD y VLCAD durante la época de la lactancia existen preparados comerciales de dos tipos:

- a) Completos:
- Monogen (Nutricia-SHS): en este producto se ha modificado el aspecto cuantitativo lipídico (25% del total calórico) y, sobre todo, cualitativo, básicamente con una reducción de los ácidos grasos de cadena larga y muy larga (20%), con un elevado componente de MCT (80%).
 - Lipistar (Vitaflo): en esta fórmula, el 41,2% de las calorías totales provienen de los lípidos, que se distribuyen en 80,1% de MCT, 18,4% de LCT, 0,48% de DHA y 0,97% de AA.
- b) Modulares (Basic-f de Milupa –no disponible en España–, mezcla libre de grasa de Nutricia-SHS y ProViMin de Ross): son preparados prácticamente exentos de grasa (0,5; 0,8 y 1,4 g por 100 g, respectivamente, siendo MCT el componente exclusivo de este último).

En varios estudios referidos al tratamiento dietético de LCHAD^(45,47) encuentran deficiencia de DHA con dietas con gran predominio de MCT en el componente graso, correlacionando este déficit con la función retiniana y el desarrollo de retinitis pigmentaria en estos pacientes, tratando de efectuar un rescate empleando suplementos de DHA (DHASCO 65 mg/día para <20 kg y 130 mg >20 kg). Con dicho rescate consiguen: 1- la normalización bioquímica de los niveles de DHA en los cuatro casos estudiados y la mejoría de los potenciales evocados visuales en tres casos. Sin embargo, estos mismos autores⁽⁹²⁾, en estudios posteriores, demuestran que la suplementación con DHA no previene la progresión de la retinopatía en todos los casos, por lo que no puede desprenderse una correlación estrecha entre DHA y retinitis pigmentaria. ¿Podrían extrapolarse, al menos parcialmente, estos problemas fisiopatológicos a VLCAD?

Por tanto, cuando se usan estos preparados de manera exclusiva sobre todo en los primeros meses de vida, deben ser monitorizados para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales.

Como consecuencia de lo expuesto, podría deducirse que el aporte de C18:2n-6 (linoleico) y de α -linolénico debe suponer, respectivamente, un 3-4% y 0,5-1% del total calórico, con una relación 5/1-10/1, para evitar el riesgo de déficit de ácidos grasos esenciales. Esta misma proporción deben poseerlas las fórmulas comerciales completas, para poder ser utilizadas como alimento exclusivo en los 4-5 primeros meses de la vida en pacientes afectados de déficit de cadena larga; en caso contrario, deben ser suplementadas con un aceite vegetal que contenga una cantidad elevada de linoleico y suficiente de α -linolénico (para no incrementar demasiado el aporte de otros LCFA no esenciales) y una proporción de linoleico/linolénico adecuada. Nosotros hemos elegido la soja con buenos resultados. Otros aceites que se pueden usar con el mismo fin son los de nuez, canola, linaza y cártamo^(82,83).

En conclusión, el tratamiento dietético se basará en:

- a) En los **déficits de cadena larga** (CPT-I, CPT-II, CACT, VLCAD, LCHAD/MTP):
- Evitar el ayuno (medida principal) (almidón de maíz crudo o hidratos de carbono a medianoche, nutrición enteral nocturna).
 - Restricción de LCT al 10% de la energía total (normaliza las acilcarnitinas plasmáticas).
 - Suplementación con MCT (2-3 g/kg/día en el primer año de vida; 1-1,25 g/kg/día en los mayores de 1 año) o 10-20% de la energía total.
 - Aporte de linoleico y de α -linolénico, respectivamente, del 3-4% y 0,5-1% del total calórico, con una relación 5/1-10/1.
 - Total MCT+LCT = 20-30% de la energía total.
 - Aceite de soja como fuente de precursores de ácidos grasos esenciales.
 - En pacientes con trastornos del complejo MTP incluyendo LCHAD aporte de DHA a dosis de 65 mg/día en niños con peso inferior a 20 kg y de 130 mg/día con peso superior a 20 kg^(49,81,93). Otros grupos no aconsejan su uso rutinario, aunque añaden aceite de nuez a la dieta⁽⁹⁴⁾.
 - Los pacientes con dolor o debilidad muscular inducidos por el ejercicio se benefician del aporte de MCT (o carbohidratos) 20 minutos antes de la realización del mismo a dosis de 0,25-0,5 g MCT/kg^(81,95). Deben realizar períodos de descanso y rehidratación si los entrenamientos son largos⁽⁴⁹⁾.
 - Monitorización de los niveles plasmáticos de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, por el riesgo de déficit. Puede existir déficit bioquímico sin manifestaciones clínicas⁽⁹⁶⁾.
- b) En los **déficits de cadena media y corta**:
- Mantener comidas regulares y evitando ayunos prolongados sobre todo en los primeros 6 meses de vida⁽⁴⁹⁾.
 - Cuando la edad lo permita, introducir alimentos que contengan azúcares lentos⁽³⁷⁾.
 - En la actualidad, no se aconsejan modificaciones dietéticas (excepto durante las agudizaciones) manteniendo un aporte lipídico normal (30-35% de las calorías)⁽³⁷⁾.
 - El MCT está contraindicado en los trastornos de cadena media, corta y en la deficiencia múltiple de deshidrogenadas (MAD), pudiéndose usar dietas modulares sin MCT (*Basic-f* de Milupa, mezcla libre de grasa de SHS, *Pro Vimin*), teniendo mucho cuidado de no ingerir ácidos grasos de cadena media en la dieta habitual (fórmulas con MCT o productos dietéticos con aceite de coco).
 - Ingestión de azúcares lentos antes de cualquier esfuerzo físico notable superior a las actividades habituales, por el riesgo de rabiomolisis. No se aconseja limitar las actividades físicas ni el deporte escolar.

20.2. Medidas domiciliarias

Las medidas domiciliarias son importantes, prestando especial cuidado a las enfermedades intercurrentes o las situaciones clínicas que originen ayuno. Se debe alertar a los padres de la necesidad

Tabla VII. Tratamiento: medidas domiciliarias

**Trastornos de la β -oxidación
Tratamiento (medidas domiciliarias)**

- Evitar ayuno prolongado: medida principal
- Fase 1: “Comienzo de una intercurencia”
Aumentar en cantidad y frecuencia la ingesta de carbohidratos: fruta, mermelada, pastas, arroz, pan, maizena
 - Fase 2: “Inicio de intolerancia digestiva”
Usar bebidas con carbohidratos: soluciones glucosadas, agua azucarada, coca-cola
 - Fase 3: “Intolerancia a sólidos y líquidos”
Acudir al hospital: comienzo del tratamiento glucosa i.v.

de utilizar soluciones glucosadas orales o polímeros de glucosa y aumentar en cantidad y frecuencia la ingesta de carbohidratos como frutas, mermeladas, pastas, arroz, pan, maizena o gofio ante fenómenos tipo: vómitos, fiebre o rechazo alimentario (Tabla VII). Deben acudir al hospital si las medidas recomendadas resultan insuficientes.

20.3. Tratamiento hospitalario de urgencia

Es fundamental manejar adecuadamente las crisis agudas de hipoglucemia con glucosa hipertónica al 25% (2 ml/kg) o administrando al menos de 7 a 12 mg/kg/min de glucosa endovenosa al 10% (mejor que al 5%), monitorizando la misma hasta estabilizar los niveles de glucemia alrededor de 110-120 mg/dl (5-6 mmol/L). Es preferible el uso de una vía central. Se pueden administrar soluciones de polímeros de glucosa al 10-15% a través de sonda nasogástrica, sola o con la perfusión glucosada i.v. si el paciente no presenta vómitos o diarreas⁽⁷²⁾; aunque en la práctica diaria se usan las perfusiones i.v. En pacientes con trastornos severos y/o con descompensaciones frecuentes, valorar la colocación de un *port-a-cath*, para poseer una vía fácil de acceso en caso de emergencia⁽⁷²⁾. Resulta muy oportuno y básico para el diagnóstico, si es posible y el estado del niño nos lo permite, la recogida de muestras biológicas previas al comienzo de esta terapéutica. Concomitantemente es necesario asegurar una hidratación adecuada. Retrasos en el tratamiento de urgencia pueden provocar muerte súbita o daño cerebral permanente. Si el paciente está en coma, su resolución puede ser rápida, aunque en otras ocasiones puede durar entre 2 a 4 horas o, incluso, 1-2 días, dependiendo de la severidad.

Cabe también la posibilidad de administrar dosis bajas de insulina (0,05-0,1 U/kg/h) cuando es necesaria la utilización de elevadas cantidades de glucosa i.v.

Si existe acidosis metabólica, se debe corregir rápidamente con bicarbonato sódico i.v.

Inicialmente no es necesario tratar la hiperlactacidemia o la hiperamoniemia, si ambas son leves o moderadas. Si las cifras de amonio son superiores a 200 mg/dl se debe tratar, pudiéndose utilizar carbamilglutamato a dosis de 250 mg/kg/d.

Con respecto al uso de carnitina en las descompensaciones agudas, no existe consenso, ya que algunos grupos⁽⁸¹⁾ aconsejan abandonarla por la posibilidad de producción de acilcarnitinas tóxicas, que pueden provocar muerte súbita y otros grupos la

recomiendan^(37,77), bien por vía oral (100 mg/kg) en 2 dosis o en perfusión continua i.v. según la gravedad.

Es aconsejable que los pacientes posean un documento de información (carta de urgencia) destinada a todos los médicos, en especial a los de urgencias para autorizar un pase preferente a urgencias y donde se describa la enfermedad, las circunstancias que generan riesgo de descompensaciones, los riesgos clínicos y las medidas a tomar en caso de descompensaciones⁽³⁷⁾.

20.4. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de los trastornos de la β -oxidación y del sistema carnitina se centra en la utilización de detoxificadores como la carnitina o glicina, y de coenzimas como la riboflavina (algunos pacientes con MAD responden con la suplementación con riboflavina ya que es un cofactor para estas enzimas). De otra parte, también existe la posibilidad de utilizar otros fármacos en una vertiente más sintomática como: 1- dosis bajas de insulina (0,05-0,1 U/kg/h) en la utilización de elevadas cantidades de glucosa i.v. en las descompensaciones. 2- carbamilglutamato (250 mg/kg/d) en caso de hiperamoniemia, como comentamos anteriormente.

De forma individual y dependiendo del déficit enzimático, el tratamiento farmacológico consistirá en:

20.4.1. Carnitina

El empleo de este detoxificador permanece aún en cierta controversia, por el riesgo del acúmulo de acilcarnitinas de cadena larga y su potencial efecto en la producción de arritmias cardíacas. Es absolutamente indispensable en el trastorno primario de captación o transporte de carnitina, donde a dosis elevadas (200-400 mg/kg/peso) puede rescatar la posible miocardiopatía de estos pacientes mientras que en los pacientes diagnosticados por cribado neonatal se sugiere la administración de carnitina inicialmente a 150 mg/kg/día en tres dosis diarias, aconsejándose mantener niveles superiores a 20 μ M de carnitina libre en plasma. Está indicada también en mujeres embarazadas con esta patología, ya que la carnitina no es teratogénica.

Puede ser contraproducente en los trastornos relacionados con el transporte de las acilcarnitinas (deficiencia de CPT I, CPT II y CACT).

En los pacientes con MCAD se puede usar durante la fase aguda de la enfermedad o en las descompensaciones, donde funciona como eliminador de metabolitos tóxicos (octanoil-carnitina); sin embargo, en la fase crónica de la enfermedad, su utilidad es más cuestionable.

Su uso sistemático en el resto de las entidades es controvertido. La tendencia actual es a no prescribirla, salvo en las entidades descritas anteriormente. Solo se debería valorar, y con mucha precaución, si se demuestran niveles bajos de carnitina, administrándose dosis bajas de 20-50 mg/kg/día en 4 tomas antes de las comidas. En adultos la dosis recomendada es de 150 mg/kg/día⁽⁸²⁾.

Altas dosis de carnitina puede incrementar la motilidad intestinal con diarrea o disconfort intestinal y/o producir trimetilamina con olor corporal a pescado.

La dieta aporta el 75% de los requerimientos diarios de carnitina en población sana⁽¹⁰⁾, lo que podría jugar un importante papel, sobre todo en pacientes asintomáticos.

No hay ensayos clínicos controlados aleatorios, publicados o en curso, sobre su uso⁽⁹⁷⁾.

20.4.2. Riboflavina

Está indicada a dosis de 50-200 mg/día en todos los pacientes con MAD, ya que algunos de ellos responden a este cofactor⁽⁹⁸⁾. Se ha sugerido, asimismo, en SCAD aunque sus efectos positivos no parecen ser favorables⁽²²⁾.

20.4.3. Preoperatorio

Si el paciente requiere período de ayuno por cualquier intervención, incluidas extracciones dentales, se recomienda la administración intravenosa de suero glucosado al 10% antes, durante y después de la intervención⁽⁹⁴⁾. Existen casos descritos de muerte en pacientes con EOAG no reconocidos, que han sido sometidos a extracciones dentales y que precisaron ayuno antes de la intervención, realizándose el diagnóstico *post mórtem*.

20.4.4. Polivitamínico

Se debe suplementar con un complejo polivitamínico y mineral que contenga todas las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) por el riesgo de déficit, tras el tratamiento dietético⁽⁸⁶⁾; aunque otros grupos solo lo recomiendan en déficit documentado⁽⁸¹⁾.

20.4.5. Creatina

Se ha sugerido la creatina (4 g/día) en pacientes con LCHAD y frecuentes descompensaciones metabólicas con sintomatología muscular y que no responden a los cambios dietéticos, obteniéndose buenos resultados⁽⁹⁹⁾.

20.4.6. Bezafibrato

Los fibratos, utilizados habitualmente como hipolipemiantes, son agonistas del PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptor α*), un factor de transcripción nuclear que activa la expresión de las enzimas de la β -oxidación. El bezafibrato y otros activadores PPAR permitirían aumentar la expresión de las enzimas de la β -oxidación y mejorar las capacidades de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en los fibroblastos de pacientes afectados de VLCAD y CPTII, posiblemente en relación con una actividad residual de la enzima deficitaria. En la actualidad se encuentra en fase experimental en estos tipos, abriéndose una puerta para otros déficits enzimáticos^(91,100).

20.4.7. D, L-3-hidroxiubutirato

Se ha ensayado el uso de cuerpos cetónicos (β -hidroxiubutirato de sodio -700-900 mg/kg/día-) por vía enteral, como fuente de acetil-coenzima-A en déficits severos del transporte de electrones, con buenos resultados. No se han comunicado efectos deletéreos; aunque su potencial eficacia no ha sido aún comprobada en otros defectos de la oxidación de los ácidos grasos⁽¹⁰¹⁾.

20.4.8 Otras medidas

Evitar *el ácido píválico, valproico, salicilatos y acetaminofen* por consumir carnitina y la *adrenalina* por su efecto lipolítico.

Administración de *coenzima Q10 (ubiquinona)* cuando se sospeche la existencia de una afectación mitocondrial primaria o secundaria concomitante, sobre todo, en MAD⁽⁶⁸⁾.

En pacientes con trastornos severos y/o con descompensaciones frecuentes, valorar la colocación de una vía central (*port-a-cath*), para poseer una vía de fácil acceso en caso de emergencia.

21. SEGUIMIENTO

Se debe valorar periódicamente (3-4 veces/año) el peso, la talla, el desarrollo psicomotor y realizar una cuidadosa anamnesis, principalmente ante la presencia de síntomas oculares y/o musculares, dependiendo del trastorno.

Es de capital importancia la revisión dietética en cada visita.

De forma regular se deben medir la CPK, AST, ALT, carnitina libre plasmática y acilcarnitinas.

La mejor monitorización del tratamiento es la evaluación clínica⁽⁹⁴⁾. La efectividad del tratamiento viene indicada por la remisión de la sintomatología, la normalización de la CPK y de las transaminasas (ambos marcadores son ideales en la monitorización del tratamiento) y la reducción de las acilcarnitinas⁽⁸¹⁾.

Los niveles plasmáticos de carnitina libre pueden servir en pacientes no suplementados, indicando la cantidad de acilcarnitinas formadas por excreción en bilis y orina, con la consiguiente pérdida de carnitina libre⁽⁸¹⁾.

Hay una clara reducción de las acilcarnitinas al inicio del tratamiento, siendo de ayuda para la evaluación de la eficacia del tratamiento. Sin embargo, su valor en la monitorización a largo plazo es dudoso, considerándose un buen control si sus niveles se encuentran entre el rango de normalidad y hasta 3 veces superior. Sin embargo, hay pacientes asintomáticos y con normalización de CK, AST y ALT con niveles muy elevados de las mismas y viceversa⁽⁹⁴⁾.

Los defectos de cadena larga pueden tener riesgo de deficiencia de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, por lo que deben monitorizarse sus niveles plasmáticos. Si es posible, es mejor realizar el perfil de ácidos grasos eritrocitarios ya que refleja mejor el estatus nutricional a largo plazo que los niveles plasmáticos⁽⁹⁴⁾. Puede existir déficit bioquímico sin manifestaciones clínicas.

Los pacientes con deficiencias de cadena larga, MAD y CTD precisan de estudio cardiológico anual (ECG -monitorización de 24 horas en CTD-) y ecocardiograma⁽⁹⁴⁾.

Los pacientes con trastornos del complejo MTP, incluyendo LCHAD, deben realizarse una exploración oftalmológica anual para evaluación de signos de retinopatía o control de la misma, si la tuviera. Según el estadio de la afectación ocular se podría plantear electroretinografía y potenciales evocados visuales⁽⁹⁴⁾.

Asimismo, en los pacientes con trastornos del complejo MTP incluyendo LCHAD debe realizarse una evaluación anual de la velocidad de conducción nerviosa⁽⁸¹⁾.

Los pacientes con SCAD no precisan monitorización⁽⁹⁴⁾.

22. AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los Dres. D. Pedro Valls, D. Laureano León y D. Miguel Fernández, de los Servicios de Oftalmología, Anatomía patológica y Genética, respectivamente, del Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias (Las Palmas de Gran Canaria), así como a D. Manuel Melián en la confección de las figuras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Curr Opin Pediatr.* 1998; 10: 615-21.
2. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 521-6.
3. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK 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;132:924-33.
4. Houten SM, Wanders RJA. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 469-77.
5. Bennett MJ. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 533-7.
6. Bonnet D, Martin D, Lonlay P, Villain E, Jouvet P, Rabier D et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation.* 1999; 100: 2248-53.
7. Pollit RJ. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. *J Inher Metab Dis.* 1995; 18: 473-90.
8. Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. En: Scriver C, Beaudet AL, Sly W et al. (eds.). *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2297-326.
9. Rose EC, di San Filippo CA, Ndukwe Erlingsson UC, Ardon O, Pasquali M, Longo N. Genotype-phenotype correlation in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat.* 2012; 33: 118-23.
10. Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 68.
11. Illsinger S, Lücke T, Peter M, Ruitter JP, Wanders RJ, Deschauer M et al. Carnitine-palmitoyltransferase 2 deficiency: novel mutations and relevance of newborn screening. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A: 2925-8.
12. Wilcken B. Disorders of the carnitine cycle and detection by newborn screening. *Ann Acad Med Singapore.* 2008; 37 (Suppl): 71-3.
13. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006; 142C: 77-85.
14. Gobin S, Thuillier L, Jogl G, Faye A, Tong L, Chi M et al. Functional and structural basis of carnitine palmitoyltransferase 1A deficiency. *J Biol Chem.* 2003; 278: 50428-34.
15. Bennet MJ, Bennett MJ, Boriack RL, Narayan S, Rutledge SL, Raff ML. Novel mutations in CPT 1A define molecular heterogeneity of hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency. *Mol Genet Metab.* 2004; 82: 59-63.
16. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med.* 2004; 25: 495-520.
17. Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJ. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med.* 2004; 25: 521-32.
18. Pierre G, Macdonald A, Gray G, Hendriks C, Preece MA, Chakrapani A. Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 815.
19. Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2009; 10: 97-121.
20. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest.* 2003; 83: 1543-54.
21. van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Niezen-Koning KE, Hogeveen M, Ijlst L et al. Clinical, biochemical, and genetic heterogeneity in short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *JAMA.* 2006; 296: 943-52.
22. Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008; 95: 195-200.
23. Ribes A, Riudor E, Garavaglia B, Martínez G, Arranz A, Ivernizzi F et al. Mild or absent clinical signs in twin sisters with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 317-20.
24. Rinaldo P. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders and cyclic vomiting syndrome. *Dig Dis Sci.* 1999; 44: 97-102.
25. Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, Gregersen N, Millington DS et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr.* 2001; 138: 585-8.
26. Bok LA, Vreken P, Wijburg FA, Wanders RJ, Gregersen N, Corydon MJ et al. Short-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: studies in a large family adding to the complexity of the disorder. *Pediatrics.* 2003; 112: 1152-5.
27. Pedersen CB, Kølvråa S, Kølvråa A, Stenbroen V, Kjeldsen M, Enseñauer R et al. The ACADS gene variation spectrum in 114 patients with short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is dominated by missense variations leading to protein misfolding at the cellular level. *Hum Genet.* 2008; 124: 43-56.
28. Van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33: 507-11.
29. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics.* 2009; 124: e241-8.
30. Waisbren SE, Levy HL, Noble M, Matern D, Gregersen N, Pasley K et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: an examination of the medical and neurodevelopmental characteristics of 14 cases identified through newborn screening or clinical symptoms. *Mol Genet Metab.* 2008; 95: 39-45.
31. Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ. The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genet Med.* 2006; 8: 205-12.
32. Lovera C, Porta F, Caciotti A, Catarzi S, Cassanello M, Caruso U et al. Sudden unexpected infant death (SUDI) in a newborn due to medium chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency with an unusual severe genotype. *Ital J Pediatr.* 2012; 38: 59.
33. Iafolla AK, Thompson RJ, Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Clinical course in 120 affected children. *J Pediatr.* 1994; 124: 409-15.
34. Chace DH, Hillman SL, Van Hove JLK, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 1997; 43: 2106-13.
35. Clayton PT, Doig M, Ghafari S, Meaney C, Taylor C, Leonard JV et al. Screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 109-15.
36. Wilson CJ, Champion MP, Collins JE, Clayton PT, Leonard J. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. *Arch Dis Child.* 1998; 80: 459-62.
37. Feillet F, Ogier H, Cheillan D, Aquaviva C, Labarthe F, Baruteau J et al. Medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase (MCAD) deficiency: French consensus for neonatal screening, diagnosis, and management. *Arch Pediatr.* 2012; 19: 184-93.
38. Sturm M, Herebian D, Mueller M, Laryea MD, Spiekerkoetter U. Functional effects of different medium-chain acyl-CoA dehydrogenase geno-

- types and identification of asymptomatic variants. *PLoS One*. 2012; 7: e45110.
39. Romppanen EL, Mononen T, Mononen I. Molecular diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency by oligonucleotide ligation assay. *Clin Chem*. 1998; 44: 68-71.
 40. Andresen BS, Bross P, Udvari S, Kirk J, Gray RGK, Kmock S et al. The molecular basis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in compound heterozygous patients-is there a correlation between genotype and phenotype? *Hum Mol Genet*. 1997; 6: 695-708.
 41. Sanjurjo P, García-Villoria J, Peña Quintana L, Merinero B, Couce ML, Ribes A. Protocolo de la AECOM. Deficiencias de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *Acta Pediatr Esp*. 2011; 69 (Supl.): S77.
 42. Ijlst L, Uskikubo S, Kamijo T, Hashimoto T, Ruiter JPN, Klerk JBC et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: high frequency of the G1528C mutation with no apparent correlation with the clinical phenotype. *J Inher Metab Dis*. 1995; 18: 241-4.
 43. Martínez-Quintana E, Peña-Quintana L, Artiles-Vizcaíno JA, Rodríguez-González F. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and cardiogenic shock. *Int J Cardiol*. 2009; 136 (1): e1-2.
 44. Tyni T, Palotie A, Viinikka L, Valanne L, Salo M, Dobeln U et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with the G1528C mutation: Clinical presentation of thirteen patients. *J Pediatr*. 1997; 130: 67-76.
 45. Harding CO, Gilligan MB, van Calcar SC, Wolff JA, Verhoeve JN, Mills MD. Docosahexaenoic acid and retinal function in children with long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1999; 22: 276-80.
 46. Tyni T, Kivela T, Lappi M, Summanen P, Nikoskelainen E, Pihko H. Ophthalmologic findings in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation. *Ophthalmology*. 1998; 105: 810-24.
 47. Gillingham M, Van Calcar S, Ney D, Wolff J, Harding C. Dietary management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD). A case report and survey. *J Inher Metab Dis*. 1999; 22: 123-31.
 48. Tyni T, Paetau A, Strauss AW, Middleton B, Kivelä T. Mitochondrial fatty acid beta-oxidation in the human eye and brain: implications for the retinopathy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 2004; 56: 744-50.
 49. Spiekerkoetter U, Bastin J, Gillingham M, Morris A, Wijburg F, Wilcken B. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 555-61.
 50. Den Boer den Boer ME, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, van Thuijl AO, Wanders RJ, Wijburg FA. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: a severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr*. 2003; 142: 684-9.
 51. Angdisen J, Moore VD, Cline JM, Payne RM, Ibdah JA. Mitochondrial trifunctional protein defects: molecular basis and novel therapeutic approaches. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005; 5: 27-40.
 52. Lundy CT, Shield JP, Kvittingen EA, Vinorum OJ, Trimble ER, Morris AA. Acute respiratory distress syndrome in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *J Inher Metab Dis*. 2003; 26: 537-41.
 53. Peña L, Cetera N, Ramos JC, Marti M, Cabrera JC, Acosta N et al. Evolución de dos casos con deficiencia en 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. *Anal Esp Ped*. 1997; 89: 27-8.
 54. Strauss AW, Bennett MJ, Rinaldo P, Sims HF, O'Brien LK, Zhao Y et al. Inherited long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and a fetal-maternal interaction cause maternal liver disease and other pregnancy complications. *Semin Perinatol*. 1999; 23: 100-12.
 55. Gutiérrez Junquera C, Balmaseda E, Gil E, Martínez A, Sorli M, Cuartero I et al. Acute fatty liver of pregnancy and neonatal long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 103-6.
 56. Ventura FV, Ruiter JPN, Ijlst L, Tavares de Almeida I, Wanders RFA. Lactic acidosis in long-chain fatty acid β -oxidation disorders. *J Inher Metab Dis*. 1998; 21: 645-54.
 57. Arnold GL, Van Hove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, Burton B et al. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2009; 96: 85-90.
 58. Pons R, Cavadini P, Baratta S, Invernizzi F, Lamantea E, Garavaglia B. Clinical and molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol*. 2000; 22: 98-105.
 59. Vianey-Saban C, Divry P, Brivet M, Nada M, Zabot MY, Mathieu M et al. Mitochondrial very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical characteristics and diagnostic considerations in 30 patients. *Clin Chim Acta*. 1998; 269: 43-62.
 60. Merinero B, Pascual Pascual SI, Pérez-Cerdá C, Gangoiti J, Castro M, García MJ et al. Adolescent myopathic presentation in two sisters with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1999; 22: 802-10.
 61. Ogilvie I, Pourfarzam M, Jackson S, Stockdale C, Bartlett K, Turnbull DM. Very long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting with exercise-induced myoglobinuria. *Neurology*. 1994; 44: 467-73.
 62. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 501-6.
 63. Andresen BS, Olpin S, Poorthuis BJHM, Scholte HR, Vianey-Saban C, Wanders R et al. Clear correlation of genotype with phenotype in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1999; 64: 479-94.
 64. Mathur A, Sims HF, Gopalakrishnan D, Gibson B, Rinaldo P, Vockley J et al. Molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing pediatric cardiomyopathy and sudden death. *Circulation*. 1999; 99: 1337-43.
 65. Kamijo T, Indo Y, Souri M, Aoyama, Hara T, Yamamoto S et al. Medium chain 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase deficiency: a new disorder of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *Pediatr Res*. 1991; 42: 569-76.
 66. Das AM, Illsinger S, Lücke T, Hartmann H, Ruiter JP, Steuerwald U et al. Isolated mitochondrial long-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency resulting from mutations in the HADHB gene. *Clin Chem*. 2006; 52: 530-4.
 67. Al Odaib A, Shneider BL, Bennett MJ, Pober BR, Reyes-Múgica M, Friedman AL et al. A defect in the transport of long-chain fatty acids associated with acute liver failure. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1752-7.
 68. Gregersen N, Andresen BS, Pedersen CB, Olsen RK, Corydon TJ, Bross P. Mitochondrial fatty acid oxidation defects--remaining challenges. *J Inher Metab Dis*. 2008; 31: 643-57.
 69. Costa CG, Guérard WS, Struys EA, Holwerda U, Brink HJ, Tavares de Almeida I et al. Quantitative analysis of urinary acylglycines for the diagnosis of β -oxidation defects using GC-NCI-MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2000; 21: 1215-24.
 70. Costa CG, Dorland L, Holwerda U, Tavares de Almeida I, Poll-The BT, Jakobs C et al. Simultaneous analysis of plasma free fatty acids and their 3-hydroxy analogs in fatty acid β -oxidation disorders. *Clin Chem*. 1998; 44: 463-71.
 71. Osorio JH, Pourfarzam M. Determination of normal acylcarnitine levels in a healthy pediatric population as a diagnostic tool in inherited errors of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 548-52.

72. Saudubray JM, Martin D, Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: A series of 107 patients. *J Inher Metab Dis.* 1999; 22: 488-502.
73. Schmidt-Sommerfeld E, Bobrowski PJ, Penn D, Rhead WJ, Wanders RJA, Bennett MJ. Analysis of carnitine esters by radio-high performance liquid chromatography in cultured skin fibroblast from patients with mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Pediatr Res.* 1998; 44: 210-4.
74. Laforet P, Vianey-Saban C. Disorders of muscle lipid metabolism: diagnostic and therapeutic challenges. *Neuromuscular Disorders.* 2010; 20: 693-700.
75. Wanders RJA, Ruiten JPN, Ijlst L, Waterham HR, Houten SM. The enzymology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its application to follow-up analysis of positive neonatal screening. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33: 479-94.
76. Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid β -oxidation disorders. *Clin Chim Acta.* 2002; 323: 37-58.
77. Wanders RJA, Vreken P, Boer MEJ, Wijburg FA, Gennip AH, Ijlst L. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA β -oxidation. *J Inher Metab Dis.* 1999; 22: 442-87.
78. He M, Rutledge SL, Kelly DR, Palmer CA, Murdoch G, Majumder N et al. A new genetic disorder in mitochondrial fatty acid beta-oxidation: ACAD9 deficiency. *Am J Hum Genet.* 2007;81:87-103.
79. Kompore M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2008; 15: 140-9.
80. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol.* 2002; 64: 477-502.
81. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, Grotzke M, Baumgartner MR, Boehles H et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *J Inher Metab Dis.* 2009; 32: 498-505.
82. Vockley J, Singh RH, Whiteman DA. Diagnosis and management of defects of mitochondrial beta-oxidation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5: 601-9.
83. Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders: a survey of current treatment strategies. *J Am Diet Assoc.* 2002; 102: 1800-3.
84. Peña Quintana L, Ramos Varela JC, Cazenave Guier E, Cetera Depetris N. Dieta y trastornos de la beta-oxidación. En: Novartis Consumer Health, SA. Manual de Recomendaciones nutricionales y dietéticas al alta hospitalaria en Pediatría. Barcelona: Editorial Glosa; 2007. p. 249-56.
85. Potter BK, Little J, Chakraborty P, Kronick JB, Evans J, Frei J et al. Variability in the clinical management of fatty acid oxidation disorders: results of a survey of Canadian metabolic physicians. *J Inher Metab Dis.* 2012; 35: 115-23.
86. Gillingham MB, Connor WE, Matern D, Rinaldo P, Burlingame T, Meeuws K et al. Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2003; 79: 114-23.
87. Jones PM, Butt Y, Bennett MJ. Accumulation of 3-hydroxy-fatty acids in the culture medium of long-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) and mitochondrial trifunctional protein-deficient skin fibroblasts: implications for medium chain triglyceride dietary treatment of LCHAD deficiency. *Pediatr Res.* 2003; 53: 783-7.
88. Martínez-Quintana E, Peña-Quintana L, Artiles-Vizcaíno JA, Rodríguez-González F. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2009; 136:e1-2.
89. Roe Ch R, Sweetman L, Roe DS, David F, Brunengraber H. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. *J Clin Invest.* 2002; 110: 259-69.
90. Jones PM, Butt YM, Bennett MJ. Effects of odd-numbered medium-chain fatty acids on the accumulation of long-chain 3-hydroxy-fatty acids in long-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficient skin fibroblasts. *Mol Genet Metab.* 2004; 81: 96-9.
91. Labarthe F. New therapeutic approaches in mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Arch Pediatr.* 2008; 15: 608-10.
92. Harding CO, Gillingham M, Connor WE, Neuringer M, Weleber RG. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation does not prevent retinal degeneration in LCHAD deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2002; 25 (Supp 1): 71.
93. Gillingham MB, Weleber RG, Neuringer M, Connor WE, Mills M, van Calcar S et al. Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Mol Genet Metab.* 2005; 86: 124-33.
94. Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, Christensen M, Christensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33: 495-500.
95. Gillingham MB, Scott B, Elliott D, Harding CO. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2006; 89: 58-63.
96. Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. *An Esp Pediatr.* 2001; 55: 524-34.
97. Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Administración de suplementos de carnitina para los errores congénitos del metabolismo (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CD006659. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
98. Stanley CA, Bennett MJ, Mayatepek E. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathway. En: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn Metabolic Diseases.* 4ª ed. Berlin: Springer; 2006. p. 175-90.
99. Shortland GJ, Schmidt M, Losty H, Leonard JV. LCHAD deficiency treated with cretine. *J Inher Metab Dis.* 2001; 24 (Supp 1): 71.
100. Djouadi F, Bastin J. PPARs as therapeutic targets for correction of inborn mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis.* 2008; 31: 217-25.
101. Van Hove JL, Grünwald S, Jaeken J, Demaerel P, Declercq PE, Bourdoux P et al. D,L-3-hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet.* 2003; 361: 1433-5.