

Aproximación diagnóstica y tratamiento de los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

L. Peña Quintana^a y P. Sanjurjo Crespo^b

^aUnidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. ^bUnidad de Metabolismo. Hospital de Cruces. Bilbao.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 524-534)

Los errores congénitos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos son un grupo complejo de enfermedades, en el que se incluyen en la actualidad hasta 22 diferentes entidades. Son de base genética, con una incidencia probablemente subestimada, debiéndose tener un alto índice de sospecha diagnóstica para su detección. Su espectro clínico y pronóstico son variables, habiendo disminuido su mortalidad tras su mejor estudio y tratamiento. Una característica común es la hipoglucemia hipocetósica; aunque no es constante y no aparece en los errores de cadena corta y en ocasiones en los de cadena media. Es característica la miopatía cardíaca o esquelética y/o con afectación hepática en períodos de descompensación metabólica, ya que estos tejidos son dependientes de la oxidación de los ácidos grasos. El diagnóstico se ha simplificado con el estudio de las acilcarnitinas en sangre, incluso en períodos de estabilidad metabólica. La determinación de acilglicinas, ácidos orgánicos, carnitina, ácidos grasos libres y 3-hidroxiácidos completaría el diagnóstico, unido al estudio enzimático y genético. En determinadas situaciones se debe recurrir a las pruebas de provocación. El tratamiento consistirá básicamente en evitar el ayuno, la restricción del aporte graso y en un incremento de los hidratos de carbono, dependiendo del tipo de error metabólico, al que se puede añadir el farmacológico (carnitina, riboflavina y carbamylglutamato).

Palabras clave:

Errores de la oxidación de los ácidos grasos. Metabolismo de los ácidos grasos. Diagnóstico prenatal. Cribado. Mitocondria. Errores innatos del metabolismo. Carnitina. Acilcarnitinas. Hipoglucemia.

DIAGNOSTIC APPROACH AND TREATMENT OF INHERITED MITOCHONDRIAL FATTY ACID OXIDATION DISORDERS

Inherited mitochondrial fatty acid oxidation disorders are a complex set of genetically-based diseases in which up to 22 different entities are currently recognized. Their incidence is probably underestimated because a high level of diagnostic suspicion is required for their detection. Their clinical spectrum and prognosis are variable. In recent years knowledge of these diseases and improved treatment have reduced associated mortality. A common characteristic of all these diseases is hypoketotic hypoglycemia, although this is not constant and does not appear in the short-chain disorders and, sometimes, does not even appear in the medium-chain disorders. Cardiac or skeletal myopathy combined and/or hepatic involvement at periods of metabolic decompensation are typical, since these tissues depend on fatty acid oxidation. Diagnosis has been simplified by the study of acylcarnitines in blood, even in periods of metabolic stability. Determination of acylglycines, organic acids, carnitines, free fatty acids and 3-hydroxy-fatty acids, together with enzymic and genetic studies, complete the diagnosis. In certain circumstances, a provocation test should be carried out. Treatment basically consists of avoiding fasting, restricting fatty acid uptake and increasing carbohydrate uptake, depending on the type of metabolic disorder. Pharmacological treatment may also be added (carnitine, riboflavine or carbamylglutamate).

Key words:

Fatty acid oxidation disorders. Fatty acid metabolism. Prenatal diagnosis. Screening. Mitocondria. Inborn

Correspondencia: Dr. L. Peña Quintana.

Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias.
Avda. Marítima del Sur, s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: med004137@nacom.es

Recibido en marzo de 2001.

Aceptado para su publicación en julio de 2001.

errors of metabolism. Carnitine. Acylcarnitines. Hypoglycemia.**INTRODUCCIÓN**

Los errores innatos del metabolismo de la betaoxidación de los ácidos grasos (β -OAG) constituyen un relativo nuevo grupo de enfermedades, tras su primera publicación en 1973. Se han descrito hasta la actualidad 22 diferentes β -OAG si consideramos algunos subtipos¹. Los β -OAG más frecuentes son el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), el déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) y el déficit de carnitina palmitoiltransferasa II (CPT-II) tipo adulto, que es la causa principal de mioglobinuria familiar. Existen casos descritos de β -OAG 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.

Estos trastornos tienen base genética, y se heredan con carácter autosómico recesivo. Su verdadera incidencia probablemente se encuentra subestimada, ya que muchos casos pasan desapercibidos², por lo que se debe poseer una alta sospecha diagnóstica de este grupo de enfermedades ante determinadas situaciones clínicas³⁻⁷ (tabla 1).

El espectro clínico y el pronóstico son muy variables según el déficit enzimático y la edad del paciente, desde casos paucisintomáticos o con síntomas leves en situaciones de estrés metabólico, hasta afectaciones más graves. 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 el 5% de los casos de muerte súbita en la infancia son secundarios a errores de la betaoxidación de los ácidos grasos⁸, la mayoría de los cuales se han diagnosticado *post mortem*. Destaca, asimismo, que en el estudio de los vómitos cíclicos deben descartarse los β -OAG⁹.

Entre otras situaciones clínicas, el estudio de las arritmias cardíacas, sobre todo en el período neonatal¹⁰, deben incluir en su diagnóstico diferencial los β -OAG de cadena larga, ya que la acumulación de acilcarnitinas de cadena larga puede producir arritmias cardíacas.

Aunque en un principio se consideraban de mal pronóstico a muchos β -OAG, en la mayoría de los casos el pronóstico es favorable una vez que se ha establecido el diagnóstico y se le administra tratamiento^{11,12}.

RECUERDO BIOQUÍMICO

La betaoxidación de los ácidos grasos (β -OAG) ocurre en la mitocondria y en los peroxisomas, siendo la de los ácidos grasos de cadena larga como el palmítico, esteárico

TABLA 1. Sospecha clínica de los trastornos de la betaoxidación y del sistema carnitina

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

o oleico, por lo general abundantes en nuestra dieta habitual, preferentemente en la mitocondria. Diferentes ácidos grasos y derivados de ácidos grasos que no pueden ser oxidados en la mitocondria son metabolizados preferentemente en los peroxisomas.

La betaoxidación de los ácidos grasos representa una importante fuente de energía, sobre todo en situaciones de ayuno (los ácidos grasos representan el fuel primario para el 80% de las necesidades energéticas corporales en niños después de 12-24 h de ayuno) y estrés 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 depleccionados, movilizándose los ácidos grasos 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 recién nacido 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 (el 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 ácidos grasos provee energía para la gluconeogé-

nesis y ureagénesis; por 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 las alteraciones de OAG en períodos de descompensación metabólica presentan miopatía cardíaca o esquelética, así como afectación hepática¹³.

Más de 25 enzimas y transportadores están implicadas en esta vía⁸.

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 ácidos grasos por las células.
2. Ciclo de la carnitina para pasar los ácidos grasos a la matriz mitocondrial.
3. Espiral de la betaoxidación.
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 ácidos grasos 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 (fig. 1), que incluye cuatro etapas:

1. Entrada a la célula de la carnitina a través de la proteína transportadora de la carnitina.

2. Acción de la carnitina palmitoiltransferasa-I (CPT-I) 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-II (CPT-II) de la membrana mitocondrial interna reesterifica las acilcarnitinas de cadena larga en sus correspondientes acil-CoA.

Los ácidos grasos 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 ácidos grasos entran en la espiral de la betaoxidación (fig. 2). Por cada vuelta de ciclo de betaoxidación 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 betaoxidación hasta convertirse en su totalidad en acetil-CoA. La betaoxidación 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-keto-acil-CoA tiolasa.

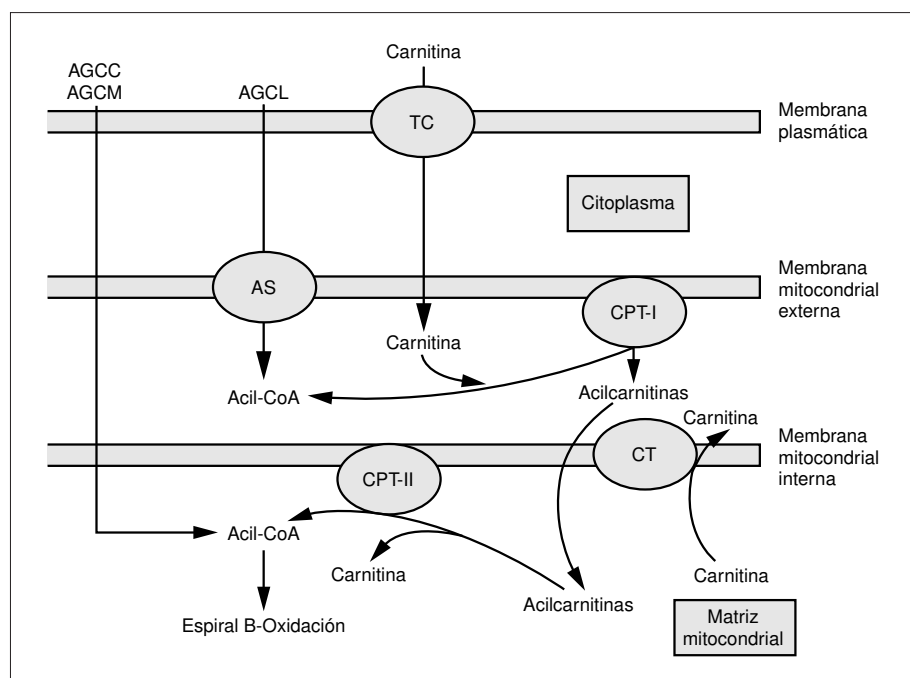


Figura 1. Ciclo de la carnitina. AGCC: ácidos grasos de cadena corta; AGCM: ácidos grasos de cadena media; AGCL: ácidos grasos de cadena larga; TC: transportador de carnitina; AS: acetil-CoA sintetasa; CPT-I y CPT-II: carnitina palmitoiltransferasas 1 y 2.

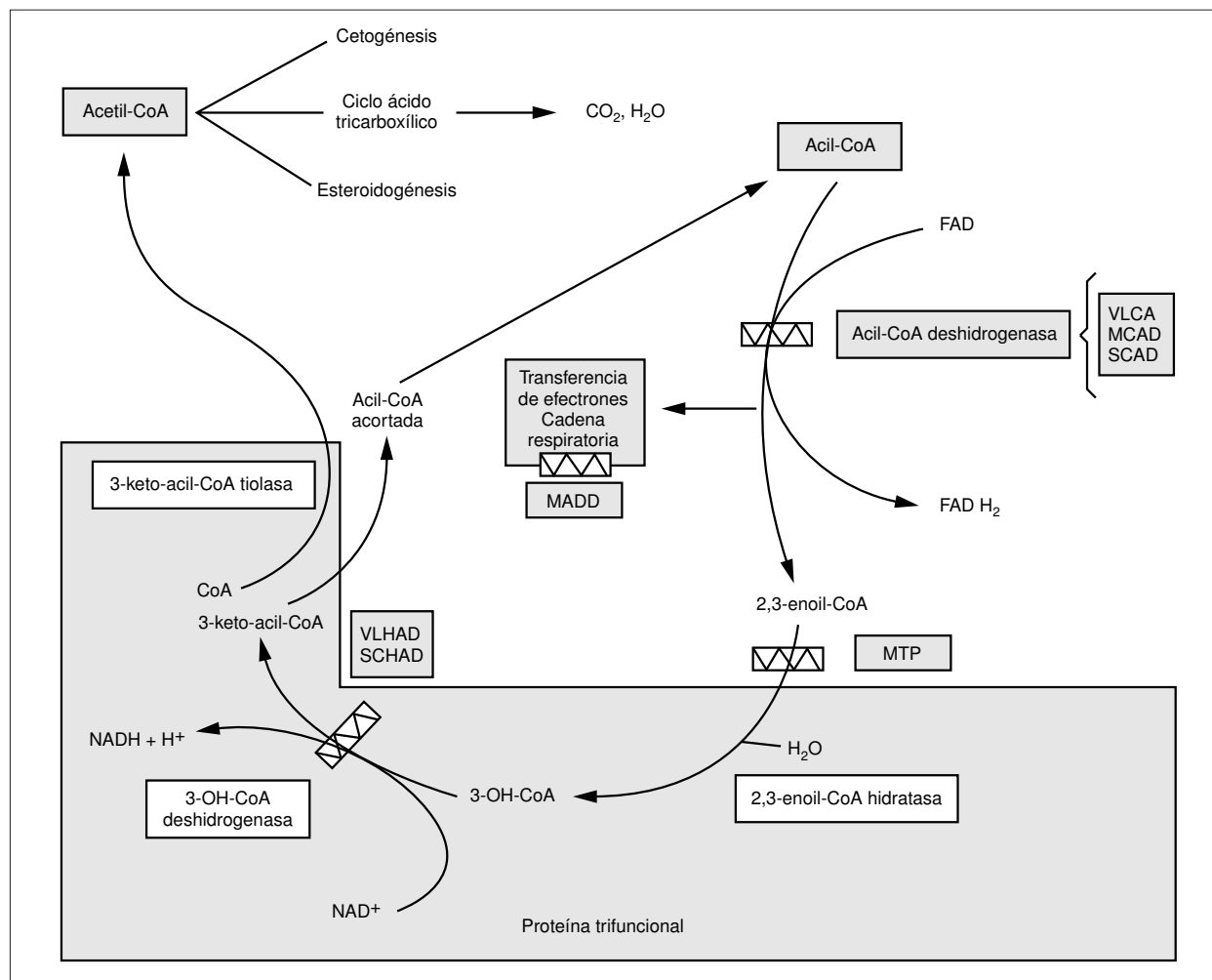


Figura 2. Espiral de la betaoxidación y déficits enzimáticos. LCHAD: déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; MADD: deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa; MCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; MTP: déficit de proteína trifuncional; SCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; SCHAD: déficit de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; VLCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.

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

1. VLCAD específica de acil-CoA de 14 a 24 átomos de carbono.
2. LCAD específica de acil-CoA de 10 a 18 átomos de carbono.
3. MCAD específica de acil-CoA de 4 a 12 átomos de carbono.
4. SCAD específica de acil-CoA de 4 a 6 átomos de carbono.

La enoil-CoA hidratasa, la 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa y la 3-keto-acil-CoA tiasa se encuentran englobadas en la conocida como proteína trifuncional (MTP), que está localizada en la membrana mitocondrial interna y está compuesta de 4 subunidades alfa con actividad

LCHAD y enoil-CoA hidratasa y 4 subunidades beta con actividad 3-keto-acil-CoA tiasa, suponiendo los 3 últimos pasos de un ciclo de betaoxidación.

Durante el primer paso de la betaoxidación 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).

En los peroxisomas la betaoxidación 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 gammaoxidación (oxidación del carbono más alejado del carboxílico) de los ácidos grasos en los microsomas, a través de la citocromo P-450, con producción de ácidos di-

carboxílicos. Estos ácidos dicarboxílicos pueden ser oxidados por la betaoxidación, produciendo 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 recién nacido.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Sospecha clínica

Se debe tener la sospecha clínica de un β -OAG ante determinadas situaciones (tablas 1 y 2): hipoglucemia hipocetósica (en los errores de cadena corta y en ocasiones en los de cadena media, puede existir cetonuria, por lo que el hallazgo de cetonuria no debe descartar los β -OAG)^{9,14}, miopatía esquelética con hipotonía, dolor o debilidad muscular y rhabdomiólisis con mioglobulinuria, neuropatía periférica, hepatopatía transitoria o fulminante, miocardiopatía dilatada o hipertrófica, arritmias cardíacas, muerte súbita, síndrome de Reye-like, síndrome de los vómitos cíclicos, hígado graso agudo del embarazo, síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas) del embarazo, somnolencia o letargia, coma, poca ganancia ponderal, anorexia, retinopatía pigmentaria¹⁵⁻¹⁹.

Manifestaciones clínicas

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)^{9,14} suele ser el motivo principal de alerta de un β -OAG (tabla 2). Las aminotransferasas, el amonio y la creatinofosfoquinasa (CPK) generalmente están elevadas dependiendo del β -OAG. 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 β -OAG no se detectan en los períodos de estabilización, se deben realizar lo más próximo al evento las siguientes determinaciones:

1. *En plasma*. Electrolitos, gases, piruvato, lactato, glucosa, amonio, aminotransferasas, CPK, carnitina total y libre, acilcarnitinas, ácidos grasos libres, ácidos grasos 3-hidroxi, cuerpos cetónicos, β -OH-butirato, acetoacetato.

2. *En orina (guardar en congelador)*. Cetonas, ácidos orgánicos y acilglicinas.

Estudio bioquímico

De una forma práctica los pilares para el estudio bioquímico de los β -OAG se basan en los tres grupos que se exponen a continuación.

Análisis en orina de ácidos orgánicos y acilglicinas

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 hexanoglicina (HG), fenilpropionilglicina (PPG) y suberglicina (SG) son específicas de MCAD. En MAD la excreción de acilglicinas es variable, según la intensidad del defecto y de las condiciones clínicas del paciente; en las formas graves existe elevación de las glicinas tanto de las cadenas rectas como ramificadas; en las formas moderadas sólo se encuentra aumento de BG, isobutirilglicina (IBG) e isovalerilglicina (IVG)²⁰ (tabla 3).

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-hidroxiaciduria dicarboxílica C6-C14. Los trastornos del ciclo de la carnitina y el defecto de transporte de ácidos grasos de cadena larga no presentan aciduria dicarboxílica (tabla 3).

Análisis en sangre de carnitina (total y libre) y acilcarnitinas

Los niveles de carnitina nos ayudan en el diagnóstico, tanto en fase aguda como en estabilidad. En los defectos de transporte de carnitina los valores 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 β -OAG se encuentran reducidos el 25-50%, aunque se pueden encontrar dentro de rangos normales (tabla 3).

Las acilcarnitinas son específicas en determinados errores, tanto en descompensación como intercrisis^{21,22} (tabla 3).

Análisis en sangre de ácidos grasos libres y 3-hidroxi-ácidos grasos

Actualmente se pueden determinar simultáneamente los ácidos grasos libres y los 3-hidroxi-ácidos grasos en plasma (valores normales < 1 μ mol/l)²³. Elevación importante de 3-hidroxi-C14-C18 ácidos grasos y en menor proporción de los > 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, CPT-I y CPT-II. 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

TABLA 2. Manifestaciones clínicas y localización cromosómica

Trastorno	Año descripción	Mckusick	Hipoglucemia ayuno	Cetonuria	Miocardopatía	Miopatía	Hepatopatía	Otros	Cromosoma
DTAGCL	1998	603.376	+	-	-	-	+++		
CTD	1988	212.140	+	-	+++	+	+	Muerte súbita Fibroes. endoc.	5
CPT-I	1988	255.120	+	-	-	+	+++	Muerte súbita Tubulopatía renal	11q22-q23
CATR	1992	212.138	+	-	+++	+	+	Muerte súbita Arritmia	3p21.31
CPT-II grave	1988	255.110	+	-	+++	+	+	Quistes renales	1p32
CPT-II adulto	1973	255.110	-	-	-	+++	-	Mioglobinuria	1p32
SCAD	1987	201.470	+	+	+	+++	+	Muerte súbita	12q22-qter
MCAD	1982	201.450	+++	+	-	-	+	Muerte súbita	1p31
VLCAD	1993	201.475	+	-	+++	+	+	Muerte súbita Mioglobinuria	17p11.2-p11.13105
SCHAD muscular	1991	601.609	+	+	+	+	-		4q22q26
SCHAD hepática	1996	601.609	+	+	-	+	+	Muerte súbita	4q22q26
LCHAD	1989	600.890	+	-	+++	+	+++	Muerte súbita Retinopatía Polineuropatía periférica	2p23
MTP	1992	143.450 600.890	+	-	+++	+	+++	Muerte súbita Mioglobinuria Polineuropatía periférica	2p23
MAD ETFQO	1985	231.675	+++	-	+	+	+	Muerte súbita Malformación congénita	4q32qter
MAD α -ETF	1985	231.680	+++	-	+	+	+	Muerte súbita Malformación congénita	15q23q25
MAD β -ETF	1990	130.410	+++	-	+	+	+	Muerte súbita Malformación congénita	19q13.3
MAD RIBOF	1982		+	-	-	+	-		
DER	1990	222.745	-	-	-	+++	-		8q21.3
MCKAT	1997	602.199	+	+	+	+++	+	Muerte súbita Mioglobinuria	
HMG-CoA S	1997	142.940 600.234	+++	-	-	-	+		1p13-p12 5p14-p13
HMG-CoA L	1976	246.450	+++	-	+	+	+		1pter-p33

DTAGCL: déficit transporte ácidos grasos cadena larga; CTD: déficit transporte carnitina; CATR: déficit carnitina/acilcarnitina translocasa; CPT-I: déficit carnitina palmitoiltransferasa I; CPT-II: déficit carnitina palmitoiltransferasa 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; DER: déficit 2,4 dienoil-reductasa; MCKAT: déficit 3-keto-acil-coenzima A tiolasa de cadena media; HMG-CoA S: déficit 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A sintetasa; HMG-CoA L: déficit 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A liasa.

elevado, el decenoico es muy importante tanto para el diagnóstico 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 (CPT-I y CPT-II) presentan un incremento de los ácidos grasos de cadena larga, principalmente

TABLA 3. Metabolitos en los errores de la betaoxidación de los ácidos grasos

Trastorno	CL (P)	AC/CL (P)	AC (P)	AGL 3OHAG (P)	AO (O)	AG (O)
DTAGCL	B-N	N	N		N	N
CTD	MB	N	N	N	N	N
CPT-I	E-N	N	N	3-OH de cadena media C16-C18	N	N
CATR	B-N	E	C16:0, 18:0, C18:1, C18:2	N	N	N
CPT-II severa	B-N	E	C16:0, C18:0, C18:1, C18:2	3-OH de cadena media C16-C18	N	N
CPT-II adulto	B-N	E	C16:0, C18:0, C18:1, C18:2	N	N	N
SCAD	B-N	E	C4:0	N	Etilmalónico, 2-metilsuccínico	C4:0
MCAD	B-N	E	C6:0, C8:0, C8:1, C10:1	3-OH de 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	B-N	E	C14:1, C14:0, C16:0, C16:1 C16:2, C18:0, C18:1, C18:2	3-OH de cadena media C14:1, C14:2, C16:2	C6:0 hasta C14:0	N
SCHAD muscular	B-N	E	N	N	N	N
SCHAD hepática	B-N	E	N	N	OH C6:0 hasta OH C14:0	N
LCHAD	B-N	E	OH-C16:0, OH-C18:2, OH-C18:1	3-OHC14-C18 C14-C18	OH C6:0 hasta OHC14:0 C6:0 hasta C14:0	N
MTP	B-N	E	OH-C16:0, OH-C18:2 OH-C18:1	3-OHC14-C18 C14-C18	OH C6:0 hasta OHC14:0 C6:0 hasta C14:0	N
MAD ETFQO	B-N	E	C4:0, C5:0, isovaleril, 2-metilbutiril	3-OH de 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	B-N	E	C4:0, C5:0, isovaleril, 2-metilbutiril	3-OH de 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	B-N	E	C4:0, C5:0, isovaleril, 2-metilbutiril	3-OH de cadena media C6 a C18 (C10:1, C14:1)	C5:0, C10:0, etilmalónico	C4:0, C6:0, C8:0, isovaleril, isobutiril
MAD RIBOF	B-N	E	C4:0, C5:0, isovaleril, 2-metilbutiril	3-OH de cadena media C6 a C18 (C10:1, C14:1)	C5:0, C10:0, etilmalónico	C4:0, C6:0, C8:0, isovaleril, isobutiril
DER	B-N	E	C10:2n-6	N	N	N
MCKAT	B-N	E		N	C6 hasta C12	N
HMG-CoA S	N	N	N	N	N	N
HMG-CoA L	N	N	Metilglutaril	N	3-OH-3 metilglutarico	N

CL: carnitina libre; AC: acilcarnitina; 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; DTAGCL: déficit transporte ácidos grasos de larga; CTD: déficit transporte carnitina; CATR: déficit carnitina/acilcarnitina translocasa; CPT-I: déficit carnitina palmitoiltransferasa I; CPT-II: déficit carnitina palmitoiltransferasa II; SCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; MCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; VLCAD: déficit acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; SCHAD: déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; LCHAD: déficit 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de 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; DER: déficit 2,4-dienoil-reductasa; MCKAT: déficit 3-keto-acil-coenzima A tiolasa de cadena media; HMG-CoA S: déficit 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A sintetasa; HMG-CoA L: déficit 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A liasa.

C16 y C18 aunque ninguno de forma patognomónica, mientras que los ácidos grasos de cadena media se encuentran dentro de rangos normales²³ (tabla 3).

Marcadores específicos

Si el paciente no está en descompensación metabólica cuando nos consulta y tenemos la sospecha diagnóstica de un β -OAG, se debe realizar estudio metabólico para la detección de marcadores específicos que pueden permanecer elevados incluso durante los períodos de estabilidad. De entrada no es aconsejable realizar prueba de provocación.

En este sentido, el diagnóstico de los β -OAG se ha simplificado mediante la determinación de los valores de

acilcarnitinas en sangre. Debido a que la mayoría de los β -OAG 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 3). Las acilcarnitinas pueden ser incluso medidas mediante la impregnación de sangre en papel de filtro (pueden servir los del cribado 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 se ha comentado anteriormente (tabla 3).

Pruebas de provocación

En el caso de que no pueda establecerse un diagnóstico con lo anterior, pueden emplearse *pruebas de provocación*. Estas pruebas deben realizarse por personal experto, siguiendo un protocolo preestablecido y con una monitorización muy cuidadosa para evitar los riesgos metabólicos. Sólo se deben practicar con el paciente en buen estado de salud y nutricional. En la actualidad se realizan menos debido a la determinación de estos metabolitos específicos, a los estudios enzimáticos y a los genéticos.

Test de ayuno

En esta prueba se valoran los cuerpos cetónicos a partir de la lipólisis endógena. Los pacientes se someten a ayuno prolongado, monitorizándose constantemente los valores de glucemia (al menos cada hora al inicio y cada media hora al final del ayuno). El ayuno se mantendrá durante 12 h en los lactantes menores de 6 meses, 20 h en 6-12 meses y 24 h en los mayores de 1 año de edad. Puede tomar agua durante el ayuno. El ayuno se suspenderá si los valores de glucemia son inferiores a 3,0 $\mu\text{mol/l}$. Se obtienen a intervalos regulares (basal [ayuno habitual], 15, 20 y 24 h) muestras sanguíneas para medición de glucosa, cuerpos cetónicos, carnitina y ácidos grasos libres. También se deben cuantificar las acilcarnitinas. Si se tiene que suspender el ayuno antes del tiempo estimado, se obtendrán muestras en ese momento y registrar las horas de ayuno. Se recoge orina en períodos de 4 h (registrándose el horario de cada muestra y guardándose a -70°C) desde el inicio hasta el final de la prueba y en la 4 h posteriores a la realimentación, para determinación de ácidos orgánicos, cuerpos cetónicos, acilglicinas y acilcarnitinas. Este test debe realizarse bajo un estricto control médico, para obviar las posibles complicaciones metabólicas. Una cetogénesis inadecuada asociada a un *ratio* ácidos grasos libres/cuerpos cetónicos alto, es muy indicativo de defecto en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

Prueba de sobrecarga de LCT (aceite de girasol)

Tras al menos 3 días previos de dieta normal, se procede a un ayuno nocturno de 8-10 h, según el grado de intolerancia al mismo. Tras éste, se administra al paciente por vía oral o a través de sonda nasogástrica 1,5 g/kg de peso de aceite de girasol. Se miden los valores de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres en sangre a las 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 h. También se deberían cuantificar las acilcarnitinas en sangre. Se recogen dos muestras de orina desde las 0 a las 3 h y desde las 3 a las 6 h tras la ingesta del aceite, para la determinación de ácidos orgánicos²⁴. El test da información total de la oxidación hepática de los ácidos grasos de cadena larga desde la captación celular hasta la formación de cuerpos cetónicos. Es útil en los trastornos del ciclo de la carnitina, en todos los defectos de la OAG de cadena larga y en MAD. En todos estos defectos los cuerpos cetónicos se encuentran muy

descendidos a pesar de la sobrecarga. Los pacientes con defectos intramitocondriales comienzan a excretar ácidos dicarboxílicos. En MCAD no se encuentra ninguna alteración.

Prueba de sobrecarga de MCT

Después de ayuno nocturno de 8 h se le administra por vía oral al paciente 1,5 g/kg de peso de MCT. La metodología es igual que en el test de LCT²⁴. Este test no es generalmente de utilidad, ya que es difícil de interpretar y posiblemente peligroso en MCAD²⁵. Por otra parte, el diagnóstico de MCAD puede ser identificado más fácilmente con otras pruebas diagnósticas, que no inducen riesgo corporal. El test es normal en los déficit de OAG de cadena larga con cetogénesis normal, mientras que los pacientes con MCAD acumulan ácidos grasos de cadena media y no se produce cetogénesis.

Prueba de sobrecarga de ácido fenilpropiónico

Se administran por vía oral 25 mg/kg de peso de fenilpropionato (tiene olor y sabor desagradable). No es necesario ayunas ni otras medidas previas. Se recoge orina durante las 6 h de la sobrecarga para análisis de fenilpropionilglicina y ácido hipúrico. En individuos normales el fenilpropiónico es completamente oxidado, mientras que los pacientes con MCAD excretan del 5 al 70% de la dosis ingerida en forma de fenilpropionilglicina²⁴. Es bien tolerado y fácil de realizar²⁵. Al igual que el test anterior, para el diagnóstico de MCAD se poseen otras alternativas menos cruentas.

Prueba de sobrecarga de carnitina

Se administra L-carnitina (100 mg/kg de peso). No se requiere ayuno ni otras medidas especiales. Se recoge plasma a las 3 h y/u orina durante 6 h tras la sobrecarga, para análisis de acilcarnitinas. Los defectos que cursan con formación de acilcarnitinas, pueden ser identificados con la medición de estos ésteres de carnitina.

Otras determinaciones

Otras determinaciones que nos pueden ayudar en el diagnóstico son los estudios *in vitro* de la betaoxidación en linfocitos o fibroblastos. Estos métodos son laboriosos, costosos y sólo al alcance de pocos laboratorios²⁵, por lo que están pocos extendidos y no se utilizan habitualmente en el diagnóstico de los β -OAG.

En ocasiones, la concentración de *acilcarnitinas* puede encontrarse en concentraciones bajas en períodos de estabilización metabólica, habiéndose desarrollado métodos para su determinación en cultivos de fibroblastos de piel²⁶ o células sanguíneas periféricas para localizar el defecto enzimático específico de la OAG. Este método puede reemplazar al de la valoración de la oxidación de los ácidos grasos *in vitro*, ya que el último no da información sobre la deficiencia enzimática.

El diagnóstico se confirmará por la *determinación enzimática en fibroblastos, linfocitos o tejidos* y si es posible se complementará con el *estudio genético*²⁷⁻³¹ (tabla 2).

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas actuales para el manejo clínico de estas entidades pueden diferenciarse 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. 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*.

Tratamiento dietético

La base del tratamiento dietético consistirá en prevenir los períodos de ayuno y en restringir el aporte de grasa con un incremento de los hidratos de carbono.

En todos estos trastornos es fundamental evitar el ayuno (no más de 8 h y según tolerancia individual) y asegurar las calorías suficientes durante los períodos de estrés metabólico, para no requerir en lo posible el uso de ácidos grasos como fuel. El empleo de almidón crudo de maíz (1,5-2 g/kg peso) en la cena o la toma de hidratos de carbono a media noche suele ser suficiente para mantener al paciente en estabilidad metabólica¹². En defectos graves, asociados con frecuencia a miocardiopatía y dificultades para la alimentación, debería valorarse la nutrición enteral a débito continuo nocturna.

Por otra parte, clásicamente se ha recomendado en todos estos β -OAG la restricción cuantitativa del aporte de grasa con un incremento del aporte de hidratos de carbono, aunque existe controversia al respecto en la actualidad. El grado de la restricción de grasa cuantitativa no se ha precisado de una forma consensuada. En los defectos de cadena larga se sugiere restricción de LCT al 9% de la energía total, ya que normaliza las acilcarnitinas plasmáticas, y aporte de MCT hasta completar un total de MCT + LCT del 20% de la energía total³². Con respecto a los de cadena media y corta existe también controversia en cuanto al grado de restricción cuantitativa, e incluso algunos grupos de trabajo no aconsejan restricción de grasa en los defectos más moderados como MCAD³³. Siempre que se realice restricción de grasa se deben ofertar suficientes ácidos grasos esenciales y mantener 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 valores plasmáticos.

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) en 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 10-15% de la energía total. El MCT está claramente contraindicado en SCAD, SCHAD, MCAD, MAD, HMG-CoA-liasa y HMG-CoA-sintetasa.

En conclusión, el tratamiento dietético se basará en:

1. En los déficit de cadena larga:

a) Evitar el ayuno (medida principal) (almidón de maíz crudo o hidratos de carbono a media noche, nutrición enteral nocturna).

b) Restricción de LCT al 9% de la energía total (normaliza las acilcarnitinas plasmáticas).

c) 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 10-15% de la energía total.

d) Total MCT + LCT = 20% Energía total.

e) Aceite de soja como fuente de precursores de ácidos grasos esenciales.

f) Se sugiere tratamiento con DHA³⁴: 65 mg DHA triglicérido (DHASCO)/día en pacientes con peso inferior a 20 kg; 130 mg DHA triglicérido (DHASCO)/día en pacientes con peso superior a 20 kg.

g) Monitorización de los valores plasmáticos de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, por el riesgo de déficit.

2. El MCT está claramente contraindicado en SCAD, SCHAD, MCAD, MAD, HMG-CoA-liasa y HMG-CoA-sintetasa, siendo la medida dietética principal en estos pacientes evitar el ayuno prolongado (almidón de maíz crudo nocturno o hidratos de carbono a media noche, nutrición enteral nocturna). En MCAD, así como en los otros trastornos, la restricción de grasa es motivo de debate en la actualidad.

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 de utilizar soluciones glucosadas orales ante fenómenos tipo: vómitos, fiebre o rechazo alimentario (tabla 4). Deben acudir al hospital si las medidas recomendadas resultan insuficientes.

Tratamiento de urgencia hospitalario

Es fundamental manejar de forma adecuada 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 intravenosa al 10% (mejor que al 5%), monitorizando la misma hasta estabilizar los valores glucémicos 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 por vía intravenosa (i.v.) si el paciente no presenta vómitos o

diarreas²⁵; aunque en la práctica diaria se usan las perfusiones i.v. En pacientes con trastornos graves y/o con descompensaciones frecuentes valorar la colocación de un *portacath*, para poseer una vía fácil de acceso en caso de emergencia²⁵. Resulta muy oportuno y básico para el diagnóstico, si es posible y el estado del niño lo permite, la recogida de muestras biológicas previas al comienzo de este tratamiento. Concomitantemente es necesario asegurar una hidratación adecuada. Retrasos en el tratamiento de urgencia pueden provocar muerte súbita o lesión cerebral permanente. Si el paciente está en coma, su resolución puede ser rápida, aunque en otras ocasiones puede durar entre 2 a 4 h o incluso 1-2 días, dependiendo de la intensidad.

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 g/dl se debe tratar, pudiéndose utilizar carbamilglutamato en dosis de 250 mg/kg/día.

Se puede considerar la posibilidad de usar carnitina i.v. en dosis de 100 mg/kg/día en estas descompensaciones agudas²⁴.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de los trastornos de la betaoxidación 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). Sin embargo, cabe la posibilidad de utilizar otras coenzimas cuando se sospeche la existencia de una afectación mitocondrial primaria o secundaria concomitante con los trastornos de betaoxidación. También existe la posibilidad de utilizar otros fármacos en una vertiente más sintomática como: *a)* dosis bajas de insulina (0,05-0,1 U/kg/h) en la utilización de elevadas cantidades de glucosa i.v. en las descompensaciones; *b)* carbamilglutamato (250 mg/kg/día) en caso de hiperamoniemia. Por fin es necesario tener en cuenta la necesidad de evitar diversos fármacos (fundamentalmente por consumir carnitina) como el ácido pivalico, valproico, salicilatos y acetaminofeno, así como también la adrenalina por su efecto lipolítico³⁵.

Carnitina

El empleo de este detoxificador permanece 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 de carnitina (defecto de

TABLA 4. Tratamiento de los trastornos de la betaoxidación: medidas domiciliarias

Medida principal: evitar el ayuno prolongado
<i>Fase 1. Comienzo de un intercurrente</i>
Aumentar en cantidad y frecuencia la ingesta de hidratos de carbono: fruta, mermelada, pastas, arroz, pan, maicena
<i>Fase 2. Inicio de intolerancia digestiva</i>
Usar bebidas con hidratos de carbono: soluciones glucosadas, agua azucarada, coca-cola
<i>Fase 3. Intolerancia a sólidos y líquidos</i>
Acudir al hospital: comienzo del tratamiento glucosa i.v.

transporte), donde en dosis elevadas (200-400 mg/kg/peso) puede rescatar la posible miocardiopatía de estos pacientes. La tendencia actual es no usar carnitina de forma sistemática en trastornos de la espiral de la betaoxidación, pudiendo resultar contraproducente en los trastornos de paso de membrana (formas dependiente de CPT y translocasa). En todo caso las concentraciones plasmáticas y tisulares de carnitina libre y acilcarnitinas pueden resultar muy orientadores ante la duda de su utilización (iniciar con dosis bajas de 20-30 mg/kg/día si se demuestran valores bajos de carnitina y de forma excepcional), siendo necesarios para su monitorización. 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.

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.

Preoperatorio

Si el paciente requiere período de ayuno por cualquier intervención, incluidas extracciones dentales, se recomienda la administración por vía i.v. de suero glucosado al 10% antes, durante y después de la intervención, sugiriéndose además acompañarse de la administración i.v. de L-carnitina. Existen casos descritos de muerte en pacientes con β -OAG no reconocidos, que han sido sometidos a extracciones dentales y que precisaron ayuno antes de la intervención, realizándose el diagnóstico *post mortem*³⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 615-621.
- Roe CR, Coates PM. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WE, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7ª ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 1501-1533.

3. Ribes A, Riudor E, Garavaglia B, Martinez 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: 317-320.
4. 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: 810-824.
5. 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: 100-112.
6. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF et al. A fetal fatty-acid oxidation disorders as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340: 1723-1731.
7. Pons R, Cavadini P, Baratta S, Ivernizzi F, Lamantea E, Garavaglia B. Clinical and molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 98-105.
8. 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 first year of life. *J Pediatr* 1998; 132: 924-933.
9. Rinaldo P. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders and cyclic vomiting syndrome. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 97-102.
10. 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: 2248-2253.
11. 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: 459-462.
12. Peña L, Cetera N, Ramos JC, Martí M, Cabrera JC, Acosta N et al. Evolución de dos casos con deficiencia en 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. *An Esp Pediatr* 1997; 89: 27-28.
13. Pollit RJ. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 473-490.
14. Iafolla AK, Thompson RJ, Roe CR. Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Clinical course in 120 affected children. *J Pediatr* 1994; 124: 409-415.
15. Vianey-Saban C, Divry P, Brivet M, Nada M, Zobot 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.
16. 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 Met Dis* 1999; 22: 802-810.
17. 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: 467-473.
18. 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: 1337-1343.
19. Al Odaib A, Shneider BL, Bennett MJ, Pober BR, Reyes-Mugica 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: 1752-1757.
20. Costa CG, Guérand 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: 1215-1224.
21. 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: 2106-2113.
22. 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: 109-115.
23. 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: 463-471.
24. Wanders RJA, Vreken P, Boer MEJ, Wijburg FA, Gennip AH, Ijlst L. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA β -oxidation. *J Inher Met Dis* 1999; 22: 442-487.
25. 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 Met Dis* 1999; 22: 488-502.
26. 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: 210-214.
27. 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.
28. 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.
29. Ijlst L, Uskikubo S, Kamijo T, Hashimoto T, Ruiten 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: 241-244.
30. 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.
31. 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: 479-494.
32. 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 Met Dis* 1999; 22: 123-131.
33. Stanley CA. Disorders of fatty acid oxidation. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds. *Inborn Metabolic Diseases*, 3^a ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 141-150.
34. Harding CO, Gillighan 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 Met Dis* 1999; 22: 276-280.
35. Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo P. Alteraciones de la Beta-oxidación y del sistema carnitina. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas*. Madrid: Ergón. (En prensa).
36. Roe CH R, Wiltse HE, Sweetman L, Alvarado LL. Death caused by perioperative fasting and sedation in a child with unrecognized very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2000; 136: 397-399.