

MÉXICO  
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA  
SECRETARÍA DE  
LA DEFENSA NACIONAL

SEMAR  
SECRETARÍA DE MARINA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO DE LOS  
DEFECTOS DE OXIDACIÓN DE  
ÁCIDOS GRASOS  
(ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO)  
POBLACIÓN PEDIÁTRICA  
NIVEL DE ATENCIÓN: 1º, 2º Y 3º

**EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES**

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-764-15

CSG  
CONSEJO DE SALUBRIDAD  
GENERAL



ISSSTE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

DIF  
Nacional



Avenida Paseo de la Reforma 450, piso 13,  
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06600, México D. F.  
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC

© Copyright <Nombre de la institución desarrolladora>, "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. El personal de salud que participó en su integración han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Detección, Diagnóstico y Tratamiento de los Defectos De Oxidación De Ácidos Grasos (errores innatos del metabolismo) Población pediátrica Nivel de Atención: 1º, 2º y 3º**, México: Secretaría de Salud; **5 de octubre de 2015**

Esta guía puede ser descargada de Internet en:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>

## CIE-10: E713 TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS

### GPC: DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS DEFECTOS DE OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS (ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO) POBLACIÓN PEDIÁTRICA NIVEL DE ATENCIÓN: 1º, 2º Y 3º

#### COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN, 2015

##### COORDINADORES:

Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Nutrióloga Clínica Médica Pediatra	IMSS Distrito Federal	Jefa de Área	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Dra. Elba Elisa Delgado González	Médica Pediatra	IMSS Distrito Federal	Jefa de Área	División de Atención Prenatal y Planificación Familiar

##### AUTORES:

Dra. Elba Elisa Delgado González	Médica Pediatra	IMSS Distrito Federal	Jefa de Área	División de Atención Prenatal y Planificación Familiar
Dra. Norma Alejandra Vázquez Cárdenas	Médica Doctorado en Genética	Universidad Autónoma de Guadalajara	Profesora-Investigadora	Facultad de Medicina
Dra. Ma. Eugenia Vega Ramírez	Médica Pediatra	IMSS Distrito Federal	Médico adscrito	Hospital General, La Raza Servicio de Medicina Interna Pediátrica
LN. Paulina Zarate Márquez	Licenciada en Nutrición Maestría en Investigación Clínica	IMSS Guanajuato	Especialista en Nutrición y Dietética	UMAE 1 Centro Médico Nacional del Bajío, Guanajuato
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Nutrióloga Clínica Médica Pediatra	IMSS Distrito Federal	Jefa de Área	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica

##### VALIDACIÓN:

###### Protocolo de Búsqueda

Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Nutrióloga Clínica Médica Pediatra	IMSS Distrito Federal	Jefa de Área	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
-------------------------------	---------------------------------------	--------------------------	--------------	--

###### Guía de Práctica Clínica

Dra. Rosalía Beristáin Manterola	Nutrióloga Clínica Médica Pediatra	Hospital General de México Distrito Federal	Médica pediatra	Pediatría Hospital General de México, SSA
M. en C. Irma Zazil Olivares Sandoval	Maestría en Ciencias Nutrición Humana y Metabolismo	Intituto Nacional de Pediatría Distrito Federal	Nutrióloga	Unidad de Genética de la Nutrición

# ÍNDICE

<b>1. Clasificación.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Preguntas a Responder.....</b>	<b>6</b>
<b>3. Aspectos Generales.....</b>	<b>7</b>
1.1 Justificación.....	7
2.1 Objetivo .....	8
3.1 Definición.....	9
<b>4. Evidencias y Recomendaciones.....</b>	<b>10</b>
4.1 Sospecha clínica de los defectos de oxidación de ácidos grasos .....	11
4.2 Pruebas confirmatorias para el diagnóstico de los pacientes con defectos de oxidación de ácidos grasos .....	11
4.3 Deficiencias enzimáticas.....	12
4.3.1 Deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena media. Diagnóstico, tratamiento médico-nutricional	12
4.3.2 Deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena corta. Diagnóstico, tratamiento médico-nutricional .	12
4.3.3 Deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena larga. Diagnóstico, tratamiento médico y nutricional.....	19
4.3.4 Deficiencia del transportador de carnitina y de las enzimas carnitinpalmoiltransferasa I y II. Diagnóstico, tratamiento médico y nutricional .....	22
4.4 Asesoramiento genético y estudio molecular en defectos de oxidación de ácidos grasos .....	26
4.5 Dietoterapia y alimentación.....	28
<b>5. Anexos.....</b>	<b>31</b>
5.1 Protocolo de búsqueda .....	31
5.2 Estrategia de búsqueda .....	31
5.3 Escalas de Gradación.....	32
5.4 Tablas .....	34
5.6 Diagrama de flujo .....	40
6.6 Tabla de Medicamentos .....	41
5.7 Cédula de Verificación de aApego a las Recomendaciones .....	42
<b>6. Glosario .....</b>	<b>43</b>
<b>7. Bibliografía .....</b>	<b>44</b>
<b>8. Agradecimientos .....</b>	<b>46</b>
<b>9. Comité Académico.....</b>	<b>47</b>
<b>10. Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador .....</b>	<b>48</b>
<b>11. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica .....</b>	<b>49</b>

# 1. CLASIFICACIÓN

## CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-764-15

<b>Profesionales de la salud</b>	Pediatras, Licenciadas en nutrición, Genetistas, Neonatólogos
<b>Clasificación de la enfermedad</b>	CIE-10: E713 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos
<b>Categoría de GPC</b>	Nivel de atención de la enfermedad: primero, segundo y tercer nivel de atención.
<b>Usuarios potenciales</b>	Pediatras, Médicas/os familiares, Endocrinólogos, Médicas/os Internistas, Licenciadas/os en nutrición, Neurólogos, Neonatólogos, Médicos intensivistas, Genetistas, Dietistas, Nefrólogos, Oftalmólogos, Cardiólogos, Gastroenterólogos, Nutriólogos clínicos
<b>Tipo de organización desarrolladora</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Población blanco</b>	Pacientes pediátricos con defectos de oxidación de ácidos grasos
<b>Fuente de financiamiento/ Patrocinador</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Intervenciones y actividades consideradas</b>	Tamizaje, diagnóstico y tratamiento
<b>Impacto esperado en salud</b>	Disminución de complicaciones y muertes, al iniciar tratamiento en los primeros días de vida
<b>Metodología</b>	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
<b>Método de integración</b>	<b>Métodos empleados para colectar y seleccionar evidencia</b> Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 25 Guías seleccionadas: 1 Revisiones sistemáticas: 0. Ensayos clínicos aleatorizados: 1 Estudios observacionales: 8 Otras fuentes seleccionadas: 15
<b>Método de validación</b>	<b>Validación por pares clínicos</b> Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la guía: Hospital General de México SSA, Instituto Nacional de Pediatría
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
<b>Registro</b>	IMSS-764-15
<b>Actualización</b>	Fecha de publicación de la actualización: 5 de octubre de 2015. Esta guía será actualizada nuevamente cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación de la actualización.

<sup>1</sup> Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1º, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. En pacientes recién nacidos con sospecha mediante tamiz, de deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena media ¿Qué prueba de confirmación es más sensible y específica para el diagnóstico?
2. En pacientes recién nacidos con sospecha mediante tamiz, de deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena corta ¿Qué prueba de confirmación es más sensible y específica para el diagnóstico?
3. En pacientes recién nacidos con sospecha mediante tamiz, de deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena larga ¿Qué prueba de confirmación es más sensible y específica para el diagnóstico?
4. En pacientes recién nacidos con sospecha mediante tamiz, de deficiencia de carnitina ¿Qué prueba de confirmación es más sensible y específica para el diagnóstico?
5. En pacientes recién nacidos con deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena media ¿Cuál es el tratamiento médico-nutricional para evitar la muerte, secuelas neurológicas y cardiológicas?
6. En pacientes recién nacidos con deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena corta ¿Cuál es el tratamiento médico-nutricional para evitar la muerte, secuelas neurológicas y cardiológicas?
7. En pacientes recién nacidos con deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena larga ¿Cuál es el tratamiento médico-nutricional para evitar la muerte, secuelas neurológicas y cardiológicas?
8. En pacientes recién nacidos con deficiencia de carnitina ¿Cuál es el tratamiento médico-nutricional para evitar la muerte, secuelas neurológicas y cardiológicas?
9. ¿En qué pacientes con diagnóstico de defectos de oxidación de ácidos grasos está indicado realizar un estudio molecular?
10. ¿En qué consiste el asesoramiento genético?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 1.1 Justificación

Los defectos de oxidación de ácidos grasos son un grupo relativamente nuevo en el terreno de los errores innatos del metabolismo, el primer defecto bien documentado fue descrito a principios de los setentas en pacientes con debilidad de músculo esquelético o rabiomolisis inducida por el ejercicio y anomalías en el metabolismo de los ácidos grasos musculares, asociados a la disminución de la carnitina muscular o carnitina palmitoiltransferasa (CPT) (Engel AG, 1973), poco después el defecto de deficiencia sistémica de carnitina fue identificado. En este defecto la carnitina en músculo, hígado y plasma fueron bajas y la oxidación de ácidos grasos en ambos, músculo e hígado, fueron afectados (Karpati G, 1975). La caracterización de otros grupos de errores innatos de oxidación de ácidos grasos inicia en 1982-1983 con la descripción de la deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) en pacientes con un desorden de adaptación al ayuno, el cual fue informado por diferentes grupos de investigadores.

En total se han definido 11 defectos que afectan la oxidación de ácidos grasos mitocondriales y la cetogénesis (Roe CR, 2001), la deficiencia de MCAD es una enfermedad metabólica común implicada en algunos casos de Síndrome de muerte súbita del lactante y Síndrome de Reye. La incidencia de la deficiencia de la MCAD antes del tamiz neonatal por tandem (espectrometría de masas) en pacientes sintomáticos se encontraba en el orden de 1:35,000 a 1:135,000 y con la institucionalización de programas de tamiz neonatal por tandem en diferentes poblaciones se encuentran en rango de 1:10,000 a 1:20,000 RN vivos (Catarzi S, 2013). La mayor incidencia de MCAD es reportada en el norte de Alemania 1:4,900 RN vivos, en el sur de Alemania 1:8,500 en Estados Unidos 1:15,700, en el Sur de Nueva Gales en Australia 1:25,000 RN vivos, por otro lado en Taiwan es muy rara 1:700,000 RN vivos (Matern D, 2012). En relación a otros defectos de oxidación de ácidos grasos la incidencia es menor. La incidencia en México se desconoce.

En junio de 2014 se publicó la NOM 034-SSA2-2013 para la prevención y control de los defectos al nacimiento, en el que se incluyen a los defectos de oxidación de ácidos grasos como parte del tamiz neonatal metabólico ampliado que se debe realizar a los recién nacidos, por lo que se hace indispensable contar con una guía de práctica clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades, la que será de utilidad en los tres niveles de atención médica.

## 2.1 Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Detección, diagnóstico y tratamiento de los defectos de oxidación de ácidos grasos** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer, segundo y tercer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- Las pruebas de tamizaje y confirmación para el diagnóstico de los trastornos de oxidación de ácidos grasos
- El diagnóstico temprano de los pacientes sintomáticos
- El tratamiento médico-nutricional de los pacientes con defectos de oxidación de ácidos grasos

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.



### 3.1 Definición

Los **defectos de oxidación de ácidos grasos (DOAG)** son un grupo heterogeneo de enfermedades causadas por la deficiencia de alguna enzima que participa en la vía del metabolismo de los ácidos grasos (Roe CR, 2001), las enzimas que se han asociado a enfermedad en el humano son:

- a) Ciclo de las carnitinas
  1. Transportador de carnitina de la membrana (CTD)
  2. Carnitin palmitoil transferasa tipo I (CPT I)
  3. Carnitin palmitoil transferasa tipo II (CPT II)
  4. Traslocasa de carnitina/acilcarnitina (CACT)
- b) Defectos de la beta oxidación
  1. Acil coenzima A deshidrogenasas de cadena muy larga (VLCAD), de cadena media (MCAD), y de cadena corta (SCAD)
  2. 2-4 dienoil CoA reductasa
  3. L-3 hidroxiaxil CoA dehidrogenasa: de cadena corta (SCHAD) y de cadena larga (LCHAD)
  4. Proteína mitocondrial trifuncional (MTPD)
  5. Deficiencia múltiple de acil CoA deshidrogenasa respondedora a riboflavina (RR-MAD) ó aciduria glutárica tipo II

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): **NICE**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

**Evidencia**




**Recomendación**



**Punto de buena práctica**



En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de "BRADEN" tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud.	<b>la Shekelle</b> <i>Matheson S, 2007</i>

## 4.1 Sospecha clínica de los defectos de oxidación de ácidos grasos

## 4.2 Pruebas confirmatorias para el diagnóstico de los pacientes con defectos de oxidación de ácidos grasos

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La aciduria dicarboxílica es un hallazgo distintivo asociado a bloqueo metabólico de la beta oxidación. Los sustratos son convertidos en ácidos dicarboxílicos en el retículo endoplásmico y beta oxidación peroxisomal. Los metabolitos intermediarios pueden ser detectados en orina y sangre	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	El diagnóstico de los defectos de beta oxidación de ácidos grasos es sugerida por patrones característicos de ácidos grasos excretados por orina, los cuales son específicos para los diferentes bloqueos enzimáticos. El análisis enzimático e inmunoquímico en mitocondrias de fibroblastos, músculo o hígado pueden confirmar el diagnóstico	<b>D NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	El análisis cualitativo o cuantitativo de los ácidos orgánicos dicarboxílicos se realizan mediante cromatografía de gases por espectrometría de masas (prueba de confirmación) (Ver anexo 5.4. Tabla 1)	<b>D NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	Las acilcarnitinas pueden ser encontradas en pacientes con acidurias orgánicas debido a la actividad de la acilcarnitina transferasa y su patrón de aparición en el plasma y orina es útil como prueba diagnóstica. Son especialmente importantes en el diagnóstico de bloqueo de la beta oxidación como en la deficiencia de VLCAD o MCAD	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	Otros metabolitos secundarios producidos por reacciones enzimáticas de la CoA libre proveniente de los residuos de Acil pueden ser detectados en la orina de los pacientes. La hexanoilglicina o fenilpropionilglicina, derivados de la glicina, son patognomónicos de la deficiencia de MCAD. La presencia de derivados de glicina o acilcarnitina en orina indica un acúmulo incrementado de acilCoA en la mitocondria	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>

	La aciduria glutárica tipo 2 es patognomónica de almacenamiento de lípidos mitocondriales por deficiencia múltiple de acil CoA deshidrogenasa o respondedor a riboflavina (RR-MAD)	<b>4</b> <b>NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	La mutación mas común en la Deficiencia de beta hidroxi-acil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) es la 1538 G>C (Ver anexo 5.4. Tabla 2)	<b>4</b> <b>NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	Se ha identificado un punto de mutación común en la deficiencia de MCAD en el locus 1p31, la mutación en el nucleótido 985 A>G que lleva a una sustitución de lisina con ácido glutámico de la proteína deshidrogenasa maduras. Un pequeño grupo (10%) de los portadores son completamente asintomáticos.	<b>4</b> <b>NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	En pacientes con deficiencia de SCAD. La aciduria dicarboxilica no es sorprendente, muchos residuos de cadena corta y ácidos grasos son observados como el ácido etilmalónico, butírico y metilsuccínico. En estos pacientes la oxidación de ácidos grasos de 4 y 6 carbonos está comprometida. Debido a que la MCAD cataliza 50% de la deshidrogenación de C4 el diagnóstico puede ser difícil ya que puede requerirse la inhibición de MCAD con un antisuero específico	<b>4</b> <b>NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>

### 4.3 Deficiencias enzimáticas

4.3.1 Deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena media.  
*Diagnóstico, tratamiento médico-nutricional*

4.3.2 Deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena corta.  
*Diagnóstico, tratamiento médico-nutricional*

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) es el defecto de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos más común. La mayoría de los niños con esta enfermedad son asintomáticos al nacer	<b>4</b> <b>NICE</b> <i>Kennedy S, 2010</i>





	La identificación de la MCADD, mediante tamiz neonatal permite reducir significativamente la morbilidad y la mortalidad	<b>D NICE</b> <i>Kennedy S, 2010</i>
	La frecuencia de la MCADD es de 1:9,000 a 1:60,000 recién nacidos vivos y se transmite por herencia autosómica recesiva	<b>4 NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i>
	Existe una tasa de mortalidad del 25% durante la primera manifestación clínica. En un niño no diagnosticado por tamiz metabólico la sintomatología puede iniciar entre los tres meses y 3 años de edad	<b>4 NICE</b> <i>Kennedy S, 2010</i>
	La incidencia de MCADD varía ampliamente según la región, la mayor frecuencia se observa en la población de los Estados Unidos de América, Reino Unido y el norte de Europa	<b>2+ NICE</b> <i>Couce ML, 2013</i> <b>2+ NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	La presentación sintomática de MCADD se caracteriza por una crisis metabólica aguda, con letargo, vómitos, hipoglucemia hipocetósica y encefalopatía que puede progresar hasta coma y muerte	<b>4 NICE</b> <i>Kennedy S, 2010</i>
	El 3% de los niños que presentan síndrome de muerte súbita del lactante, está relacionada a un defecto de oxidación de ácidos grasos	<b>4 NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i>
	Los niños con MCADD no diagnosticados en vida, han sido diagnosticados como: síndrome de muerte súbita del lactante, síndrome de Reye, hepatitis, intoxicación o causa desconocida de la muerte	<b>4 NICE</b> <i>Kennedy S, 2010</i>
	Los pacientes con MCADD no pueden oxidar los ácidos grasos de cadena media (C6 a C12). El Defecto se vuelve potencialmente mortal durante los episodios de estrés o ayuno	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	Durante los episodios de descompensación de pacientes con MCADD se puede detectar hipoglucemia con cetonemia o cetonuria proporcionalmente baja o ausente, aumento de las transaminasas, disminución del tiempo de protrombina, hiperamonemia, acidosis metabólica y aumento del ácido láctico	<b>4 NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i>

<b>E</b>	El fenotipo de MCADD varía desde un paciente asintomático hasta el que presenta síndrome de Reye-like	<b>2+ NICE</b> <i>Couce ML, 2013</i>
<b>E</b>	La enfermedad se manifiesta generalmente en los primeros años de vida, aunque también ha sido descrita la primera manifestación en la edad adulta	<b>2+ NICE</b> <i>Couce ML, 2013</i>
<b>E</b>	Existe riesgo de deterioro neurológico después de una descompensación metabólica aguda. En una cohorte retrospectiva Holandesa con pacientes diagnosticados con MCADD, el 21% presentaron discapacidad	<b>2+ NICE</b> <i>Couce ML, 2013</i> <i>Derks TG, 2006</i>
<b>E</b>	Se han descrito manifestaciones clínicas inusuales, tales como taquiarritmias ventriculares neonatales, hemorragia pulmonar y movimientos motores durante el sueño	<b>2+ NICE</b> <i>Couce ML, 2013</i>
<b>E</b>	Las manifestaciones clínicas recurrentes de MCADD son somnolencia, vómito, hipoglucemia, hepatomegalia, coma, hígado graso y aciduria dicarboxilica. Las crisis pueden ser precipitadas por infecciones	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
<b>E</b>	Bioquímicamente MCADD se caracteriza por elevación de acilcarnitinas de cadena media en la sangre, particularmente octanoilcarnitina (C8)	<b>4 NICE</b> <i>Kennedy S, 2010</i>
<b>E</b>	Es importante tener en cuenta que los valores C8 son bajos cuando la muestra se tomó 72 h después del nacimiento	<b>2+ NICE</b> <i>Couce ML, 2013</i>
<b>E</b>	Es útil la determinación de acilglicina en orina para confirmar el diagnóstico de MCADD (Ver anexo 5.4. Tabla 1)	<b>4 NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i>
<b>E</b>	Otros metabolitos secundarios en orina, patognomónicos de la deficiencia de MCAD, pueden ser detectados como: hexanoil-glicina o fenilpropionilglicina, suberilglicina.	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>

<b>E</b>	La prueba de confirmación diagnóstica es la determinación del defecto enzimático en leucocitos o fibroblastos o la mutación en MCAD	<b>4 NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i>
<b>R</b>	En un paciente con letargo, vómitos, hipoglucemia hipocetósica, hepatomegalia, encefalopatía, coma y muerte sospechar defectos de oxidación de MCAD	<b>D NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
<b>R</b>	La presencia de acilglicinas en orina hexanoilglicina o fenilpropionilglicina, suberilglicina son patognomónicos de la deficiencia de MCAD (Ver anexo 5.4. Tabla 1) La demostración del defecto enzimático en leucocitos o fibroblastos o mediante el estudio de mutaciones específicas, son el estándar de oro para MCADD	<b>D NICE</b> <i>Raimann E, 2007 Angelini C, 2006</i>
<b>R</b>	Ante un cuadro clínico de sospecha y antes de administrar glucosa se debe extraer sangre para realizar los siguientes estudios como mínimo: glucemia, gases, ionograma, amonio, 3-hidroxiacetato y lactato. De la misma extracción separar una muestra de plasma (0,5 ml como mínimo) y guardar en el congelador, para determinar posteriormente ácidos grasos libres y carnitina	<b>D NICE</b> <i>Protocolo Hispano-Luso, 2009</i>
<b>E</b>	La proteína MCAD se produce por el gen ACADM (cromosoma 1p31). Más de 30 mutaciones en este gen se han identificado, la mayoría de éstos son mutaciones erróneas, por el que se sustituye un aminoácido por otro (Ver anexo 5.4. Tabla 2)	<b>4 NICE</b> <i>Kennedy S, 2010</i>
<b>E</b>	La mutación más frecuente es una adenina a guanina en la posición de transición 985 (c.985A> G) de codificación. Alrededor del 80% de los individuos de ascendencia europea que son diagnosticados clínicamente con MCADD son homocigotos para la mutación común	<b>4 NICE</b> <i>Kennedy S, 2010</i>
<b>E</b>	En la evaluación del recién nacido se ha revelado un espectro más variado de mutaciones, con c.985A> G homocigotos que representan del 30% a 80% de los casos MCADD	<b>4 NICE</b> <i>Kennedy S, 2010</i>
<b>E</b>	El tratamiento consiste en dieta y fármacos, se debe proporcionar suficiente cantidad de glucosa para prevenir la lipólisis del tejido adiposo, siendo fundamental en el periodo neonatal y en descompensación metabólica	<b>4 NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i>

	<p>Fase aguda, se debe de intervenir con nutrición parenteral, con glucosa intravenosa en dosis de 10 mg/kg/min ó más para mantener glucemia en 100 mg/dl                  En pacientes levemente afectados, la mejoría clínica ocurrira entre 2-4 horas después del inicio de tratamiento.                  En niños gravemente comprometidos el efecto tóxico de ácidos grasos revertirá en 24-48 hrs</p>	<p><b>4 NICE</b>                  Raimann E, 2007</p>
	<p>Fase crónica, el objetivo principal es prevenir la hipoglucemia a través de una dieta fraccionada para evitar periodos de ayuno. En niños menores el ayuno no debe superar las 4 hrs y en mayores 8 hrs</p>	<p><b>4 NICE</b>                  Raimann E, 2007</p>
	<p>El pronóstico de los pacientes con MCADD es bueno y el compromiso neurológico dependerá principalmente de la magnitud y prolongación del periodo de hipoglucemia</p>	<p><b>4 NICE</b>                  Raimann E, 2007</p>
	<p>La vigilancia clínica es muy importante y los principales objetivos son la vigilancia de crecimiento, desarrollo y la dieta. La asesoría a la familia es de importancia para que tengan conocimientos de los riesgos secundarios a la enfermedad y de las acciones a tomar en caso de una enfermedad intercurrente aguda</p>	<p><b>4 NICE</b>                  Lund AM, 2010</p>
	<p>La mayoría de estas medidas son simples y pueden llevarse a cabo durante una visita ambulatoria de rutina, pocas veces es necesario realizar evaluaciones por un neuropsicólogo o terapeutas físicos y ocupacionales</p>	<p><b>4 NICE</b>                  Lund AM, 2010</p>
	<p>Los estudios bioquímicos para el seguimiento y control incluyen: la determinación de carnitina libre y acilcarnitinas</p>	<p><b>4 NICE</b>                  Lund AM, 2010</p>
	<p>El seguimiento y educación del paciente es importante durante toda la vida para prevenir la morbilidad de la enfermedad o la muerte en las crisis metabólicas</p>	<p><b>4 NICE</b>                  Lund AM, 2010</p>




	<p>Tratamiento de la hipoglucemia sintomática</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusión de solución glucosada al 10%, con 8 a 10 mg/kg/min hasta tener glucosa en sangre entre 110-120 mg/dl</li> <li>• En caso de que la hipoglucemia se asocie a convulsiones y/o edema cerebral, iniciar tratamiento:                  Corregir la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio                  Tratar con N-carbamil glutamato a 100 mg/kg/día en 4 dosis, con amonio superior a 200 microgramos/dl                  Hemofiltración en niños menores de 10 kg                  Hemodiálisis en mayores de 10 kg                  Carnitina 50-100 mg/kg/día                  Riboflavina 50-200 mg/día como prueba terapéutica en todos los casos</li> </ul>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Protocolo Hispano-Luso, 2009</i></p> <p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Couce ML, 2009</i></p> <p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Angelini, 2006</i></p>
	<p>Tratamiento crónico de la MCADD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar el ayuno prolongado, la frecuencia de la ingestión se basará en la tolerancia individual al ayuno, generalmente:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- De 0 a 12 meses: administrar alimentos cada 4 horas (día y noche)</li> <li>- mayores de 12 meses: administrar alimentos cada 4 horas durante el día y descanso nocturno de 6 horas</li> <li>- En algunos casos será necesaria la alimentación durante la noche. Considerar el uso de infusión continua con sonda nasogástrica ó nasoenteral</li> </ul> </li> <li>• Fármacos que no se deben administrar: Ácido valproico, ácido acetilsalicílico y acetaminofen, ya que inhiben la β-oxidación. Si es posible evitar la adrenalina ya que estimula la lipólisis</li> <li>• Los ácidos grasos de cadena media están contraindicados en los defectos de SCAD, MCAD</li> </ul>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i></p>
	<p>Se recomienda la prescripción de la dieta, orientando a los pacientes las cantidades y alimentos que pueden consumir (Ver anexo 5.4. Tabla 3 y 4)</p>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>
	<p>La deficiencia hereditaria de acetil CoA deshidrogenasa de cadena corta fue reportada inicialmente en 1987, esta deficiencia es considerada un raro error congénito del metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos y ha sido relacionada con retardo en el crecimiento, asociado a disfunciones neuromusculares y a una elevada excreción urinaria de ácido etilmalónico</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Osorio JH, 2009</i></p>

	<p>El hiperinsulinismo con hipoglucemia es característico de la deficiencia de acetil CoA deshidrogenasa de cadena corta</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Protocolo Hispano-Luso, 2009</i></p>
	<p>Se han descrito pocos pacientes con deficiencia de acetil CoA deshidrogenasa de cadena corta. En estos pacientes la oxidación de ácidos grasos C4 a C6 se ve comprometida</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i></p>
	<p>El diagnóstico de la Deficiencia de SCAD se realiza por la presencia de: -Aumento tetraoilcarnitina (C4) en plasma -Aumento de ácido etilmalónico (EMA) en orina sin descompensación metabólica (por lo menos en dos ocasiones)</p>	<p><b>3 NICE</b> <i>Wolfe, 2011</i></p>
	<p>Los hallazgos bioquímicos característicos de la deficiencia de SCAD pueden estar ausentes, excepto en momentos de estrés como el ayuno y enfermedad</p>	<p><b>3 NICE</b> <i>Wolfe, 2014</i></p>
	<p>En las series publicadas hasta la fecha, el 20% tienen retraso del crecimiento, dificultades de alimentación e hipotonía; 22% convulsiones y el 30% hipotonía y sin convulsiones</p>	<p><b>3 NICE</b> <i>Wolfe, 2014</i></p>
	<p>Deficiencia de SCAD se asocia con diferentes fenotipos clínicos: una forma infantil grave y una miocardiopatía de inicio tardío</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i></p>
	<p>Los pacientes con deficiencia de SCAD severa, cursan con dismorfismo facial, dificultad para la alimentación, retraso en el desarrollo, acidosis metabólica, hipoglucemia cetósica, letargia, hipotonía, crisis convulsivas, distonía, miocardiopatía</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Wolfe L, 2014</i></p>
	<p>Menos de 20 pacientes con deficiencia primaria de SCAD han sido documentados y reportados</p>	<p><b>3 NICE</b> <i>Osorio JH, 2009</i></p>

	<p>La restricción de grasas se aplica en algunos casos como ocurre en los defectos SCAD, MCAD, SCHAD, donde se debe otorgar el 20% del total de las calorías como grasas, considerando un aporte del 3% como ácidos grasos indispensables y el 1% de ácido <math>\alpha</math>-linolénico. El uso de leche descremada es recomendado en niños mayores a 2 años. En este tipo de alteración la suplementación de L-Carnitina no tiene ningún efecto</p>	<p><b>D NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i></p>
	<p>Emitir el diagnóstico de Deficiencia de SCAD cuando exista aumento de: -Tetranoilcarnitina (C4) en plasma -Ácido etilmalónico (EMA) en orina sin descompensación metabólica (por lo menos en dos ocasiones)</p>	<p><b>D NICE</b> <i>Wolfe L, 2014</i></p>
	<p>Vigilancia periódica para los pacientes con un historial de acidosis metabólica, hipoglucemia, y otros síntomas que presentan de forma aguda</p>	<p><b>D NICE</b> <i>Wolfe L, 2014</i></p>
	<p>Enviar anualmente a consulta con el personal experto o a clínicas metabólicas a los pacientes con deficiencia de SCAD para evaluar: -crecimiento y desarrollo -estado nutricional (incluyendo proteínas y depósitos de hierro, niveles de glóbulos rojos o ácidos grasos esenciales de plasma y carnitina en plasma)</p>	<p><b>D NICE</b> <i>Wolfe L, 2014</i></p>
	<p>Se recomienda seguimiento por el pediatra a los pacientes con deficiencia de oxidación de ácidos grasos (DOAG) conforme a lo establecido para pacientes pediátricos, independientemente de ser evaluado anualmente por el personal experto o clínicas metabólicas</p>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>






### 4.3.3 Deficiencia de AcilCoA deshidrogenasa de cadena larga. Diagnóstico, tratamiento médico y nutricional







EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>El tratamiento dado a pacientes con deficiencia de MCAD y LCHAD tiene intervenciones similares</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i></p>




<b>R</b>	El tratamiento de los pacientes con MCAD y LCHAD debe evitar ayuno y periodos prolongados entre los alimentos. Hay que dar dieta alta en carbohidratos, baja en grasas y suplemento de L-carnitina para prevenir la deficiencia secundaria	<b>D NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
<b>R</b>	La dosis de riboflavina recomendada para los pacientes con RR-MAD es de 100 a 200 mg/día	<b>D NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
<b>E</b>	La deficiencia de L-3 hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) se hereda como un rasgo autosómico recesivo	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
<b>E</b>	En las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, se observa además miocardiopatía dilatada y miopatía	<b>4 NICE</b> <i>Protocolo Hispano-Luso, 2009</i>
<b>E</b>	El inicio de los síntomas es en el primer año de vida: caracterizado por hipoglucemia intermitente, letargo, y coma. La presentación típica es con letargo progresivo, llegando hasta coma durante un ayuno o durante un episodio febril asociado a vómitos y diarrea, que induce un estado catabólico. hepatomegalia, cardiomiopatía y debilidad muscular son generalmente observados	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
<b>E</b>	Los pacientes con LCHAD suelen presentar una afectación multiorgánica moderada a severa, a menudo miocardiopatía y retinopatía pigmentaria en el 70% de los casos	<b>4 NICE</b> <i>Protocolo Hispano-Luso, 2009</i>
<b>E</b>	Los pacientes con deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD), presentan como parte del fenotipo daño cardiaco severo, falla orgánica múltiple, hipoglucemia hipocetósica, falla hepática y episodios de miopatía	<b>4 NICE</b> <i>Rinaldo P, 2002</i>
<b>E</b>	La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) ha sido en su mayoría descrito en niños	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>

<b>E</b>	Los pacientes con deficiencia de VLCAD presentan hipoglucemia, hipocetonuria, hiperamonemia y una ligera elevación de las aminotransferasas séricas	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
<b>E</b>	Los pacientes con deficiencia de VLCAD pueden agruparse en función de su evolución clínica: El primer grupo tiene inicio en los primeros meses de vida y muestra una alta mortalidad; el segundo grupo se caracteriza por episodios recurrentes de coma después del ayuno, pero no presenta miocardiopatía; el tercer grupo presenta rabdomiólisis de inicio tardío y mialgia después de ejercicio muscular	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
<b>E</b>	Diagnóstico bioquímico de deficiencia de VLCAD se realiza con elevación de ácidos grasos de C14	<b>4 NICE</b> <i>Rinaldo P, 2008</i>
<b>E</b>	La biopsia hepática en los pacientes con deficiencia de VLCAD muestra un aumento en la grasa macro y micro-vesicular y mitocondrial	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
<b>E</b>	Otro tejido frecuentemente afectado es el músculo esquelético, produciéndose hipotonía, especialmente en los defectos de acil-coenzimaA-deshidrogenasa de cadena larga y muy larga (VLCAD) o debilidad muscular con crisis de rabdomiólisis	<b>4 NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i>
<b>E</b>	Los defectos tales como LCHAD y VLCAD no requieren restricción de grasas, permitiéndose una prescripción de hasta el 30% de la energía total, considerándose el 50% como grasa de los alimentos y completando el 50% restante con triglicéridos de cadena media (MCT)	<b>4 NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i>
<b>R</b>	En la deficiencia de LCHAD y VLCAD se recomienda el uso de L-carnitina (50 mg/kg/día), ya que transporta los ácidos grasos de cadena larga (Anexo 5.3. Tabla 4)	<b>D NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i>
<b>R</b>	El tratamiento en la deficiencia de LCHAD y VLCAD incluye una dieta alta en carbohidratos y bajo contenido de grasa, reduciendo la frecuencia de episodios de rabdomiólisis	<b>D NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>

### 4.3.4 Deficiencia del transportador de carnitina y de las enzimas carnitinpalmityltransferasa I y II. Diagnóstico, tratamiento médico y nutricional

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>En los defectos del metabolismo de la carnitina, existe una alteración de la betaoxidación de ácidos grasos de cadena larga, incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Deficit de carnitina palmityltransferasa I (CPT I)</li> <li>b) Deficit de carnitina palmityltransferasa II (CPT II)</li> <li>c) Deficit de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT)</li> <li>d) Deficiencia sistémica de carnitina por deficit de transportador de carnitina de la membrana plasmática (CTD)</li> </ul>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Rinaldo P, 2002</i></p>
	<p>Las manifestaciones clínicas de CPT I consiste en encefalopatía hepática, hipoglucemia hipocetósica y la aparición brusca de falla hepática generalmente en lactantes</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Rinaldo P, 2002</i></p>
	<p>La deficiencia de carnitina palmityltransferasa (CPT II) es un defecto de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Rinaldo P, 2002</i></p>
	<p>Existen tres tipos principales de la deficiencia de CPT II: una forma letal neonatal, una forma hepatocardiomiopática infantil grave, y una forma miopática</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Wieser T, 2014</i></p>
	<p>La forma neonatal de la deficiencia de CPT II se inicia poco después del nacimiento. Los niños desarrollan insuficiencia respiratoria, convulsiones, insuficiencia hepática, miocardiopatía, arritmia, hipoglucemia hipocetósica</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Wieser T, 2014</i></p>

	<p>La forma hepatocardiomuscular infantil grave: El inicio es en el primer año de vida, afecta el hígado, corazón y los músculos. Esta forma presenta episodios recurrentes de hipoglucemia hipocetósica, convulsiones, hepatomegalia, miocardiopatía y arritmia. Pueden desencadenarse por períodos de ayuno o por enfermedades infecciosas. Estos pacientes están en riesgo de insuficiencia hepática, daño al sistema nervioso, coma y muerte súbita</p>	<p style="text-align: center;"><b>4 NICE</b></p> <p><i>Wieser T, 2014</i></p>
	<p>La forma miopática es el tipo menos grave, se caracteriza por episodio de mialgia y debilidad muscular y rhabdomiolisis. La destrucción del tejido muscular libera una proteína llamada mioglobina, en algunos casos conducen a insuficiencia renal. Los episodios de mialgias y rhabdomiólisis pueden ser desencadenados por el ejercicio, el estrés, la exposición a temperaturas extremas, infecciones o el ayuno</p>	<p style="text-align: center;"><b>4 NICE</b></p> <p><i>Wieser T, 2014</i></p>
	<p>La forma miopática de la deficiencia de CPT II es el defecto más común, afecta el músculo esquelético y es la causa más frecuente de mioglobinuria hereditaria. Es más frecuente en hombres jóvenes</p>	<p style="text-align: center;"><b>4 NICE</b></p> <p><i>Wieser T, 2014</i></p>
	<p>Se ha reportado que las concentraciones de carnitina en el recién nacido son un reflejo de los de la madre. Por lo que cuando un paciente resulta positivo en la prueba del tamiz para una deficiencia de carnitina, deberá de repetirse la medición de carnitina en plasma a las dos semanas de edad y con ello descartar a los falsos positivos, de igual manera realizar una medición en la madre, por el riesgo de estar afectada</p>	<p style="text-align: center;"><b>4 NICE</b></p> <p><i>Magoulas P, 2012</i></p>
	<p>El diagnóstico bioquímico es por espectrometría de masas en tandem. El hallazgo sugestivo para la deficiencia de CPT II es una elevación de acilcarnitinas (C12 a C18), en particular de C16 y C18. (Ver anexo 5.4. Tabla 1)</p> <p>Por lo general el diagnóstico definitivo se realiza mediante la detección de la reducción de actividad de la enzima CPT.</p> <p>El estudio genético molecular de CPT II, el único gen conocido asociado con la deficiencia de CPT II</p>	<p style="text-align: center;"><b>4 NICE</b></p> <p><i>Wieser T, 2014</i></p>
	<p>El tratamiento para los pacientes con deficiencia de CPT II es dietético con administración de carbohidratos (70%) y grasa (&lt;20%)</p>	<p style="text-align: center;"><b>4 NICE</b></p> <p><i>Wieser T, 2014</i></p>

	<p>En los defectos del transportador de carnitina de la membrana plasmática, de la carnitina-acilcarnitina translocasa y de carnitina palmitoil transferasa tipo II, se indica 150 a 200 mg/kg/día de L carnitina</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i></p>
	<p>Prevenir la insuficiencia renal durante un episodio de rabdomiolisis y mioglobinuria, mediante una buena hidratación y si es necesario diálisis peritoneal. Se debe dializar inmediatamente cuando la insuficiencia renal es inminente</p>	<p><b>D NICE</b> <i>Wieser T, 2014</i></p>
	<p>La infusión de glucosa durante las infecciones intercurrentes para prevenir el catabolismo: comidas frecuentes, evitando el ayuno prolongado, el ejercicio extremo y la exposición al frío. Proporcionar una adecuada hidratación durante un episodio de rabdomiolisis y mioglobinuria para evitar insuficiencia renal. Se deben evitar: El ácido valproico, la anestesia general, el ibuprofeno y el diazepam en dosis altas</p>	<p><b>D NICE</b> <i>Wieser T, 2014</i></p>
	<p>Para establecer el grado de severidad y las necesidades de un individuo diagnosticado con deficiencia de carnitin palmitoil transferasa II, se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen neurológico</li> <li>• Pruebas de resistencia</li> <li>• Revisión de la dieta: Reducir la cantidad grasas de cadena larga, cubrir la necesidad de los ácidos grasos indispensables</li> <li>• Proporcionar carnitina</li> <li>• Aumentar la ingestión de energía en forma de hidratos de carbono para reducir la utilización de la grasa corporal y prevenir la hipoglucemia</li> </ul>	<p><b>D NICE</b> <i>Wieser T, 2014</i></p>
	<p>En un estudio doble ciego, aleatorizado, crossover, en 10 pacientes con defectos de CPT II y deficiencia de VLDL, no se encontró mejoría de la beta oxidación con el uso de bezofibrato a 200 mg, 3 veces al día</p>	<p><b>2- NICE</b> <i>Orngreen MC, 2014</i></p>
	<p>En pacientes con hipoglucemia hipocetósica, hepatomegalia, acidosis láctica, hiperamonemia se debe sospechar de defectos de la beta-oxidación, por lo que se recomienda realizar determinación de glucosa sérica, pruebas de funcionamiento hepático, determinación de amonio, gasometría venosa, examen general de orina, en crisis metabólica. Tomar muestra en papel filtro para posteriormente realizar determinación de acilcarnitinas.</p>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar tratamiento con solución glucosada IV al 10% 2 a 5ml/kg/dosis en bolo en caso de hipoglucemia en recién nacidos, en niños mayores a dosis de 0.2 a 0.5 g/kg/dosis. Posteriormente con 10mg de g/kg/min para mantener una glucosa de 100 mg/dl</li> <li>• En caso de hiperamonemia mayor de 200 microgramos/dl iniciar tratamiento con arginina 200-400 mg/kg/día en tres dosis ó benzoato de sodio dosis 250 mg/kg/día dividido en tres dosis por sonda nasogástrica, con una dilución 100 mg por 1ml de solución glucosada.</li> <li>• En caso de acidosis láctica iniciar con bicarbonato de sodio. Iniciar tratamiento para las infecciones de vías respiratorias superiores, inferiores, urinarias, gastrointestinales por el riesgo de descompensación metabólica</li> </ul>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>
	<p>Informar a los padres que este tipo de enfermedades tienen el riesgo de descompensación metabólica por stress, aplicación de vacunas, procesos infecciosos agudos, se debe de enseñar la administración de líquidos azucarados (jugos), alimentos con carbohidratos. En caso necesario alimentación nocturna. Signos de alarma para que acudan al servicio de urgencias</p>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>
	<p>Para prevenir los episodios de mioglobinuria en pacientes con CPT II se recomienda evitar el ejercicio extenuante durante el ayuno o permanecer en lugares fríos. Durante un ataque debe usarse solución glucosada 5% como alternativa metabólica energética por vía oral o interavenosa a cubrir energía requerida</p>	<p><b>D NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i></p>
	<p>Para el tratamiento con mioglobinuria en pacientes con CPT II apegarse a la guía de mioglobinuria. Incrementar diuresis infundiendo solución salina y monitol; así como alcalinizar la orina (pH 6.5) con bicarbonato para evitar acidosis e hiperkalemia</p>	<p><b>D NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i></p>
	<p>En el síndrome de deficiencia de carnitina, la suplementación de carnitina corrige la cardiomiopatía y otros signos clínicos. En algunos casos se puede evitar el trasplante cardiaco, la dosis puede variar de 100 hasta 600 mg/kg/día, los ajustes individuales de la dosis puede requerir mediciones en plasma. Sobre efectos colaterales de la L-carnitina, no se han reportado, a excepción de diarrea ocasional o el olor corporal a pescado en algunos casos con dieta con triglicéridos de cadena media.</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i></p>

## 4.4 Asesoramiento genético y estudio molecular en defectos de oxidación de ácidos grasos




EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En conjunto los defectos de la beta oxidación de los ácidos grasos pertenecen al grupo de enfermedades genéticas con un patrón de herencia autosómico recesiva.	<b>4 NICE</b> <i>Roe CR, 2001</i>
	Para que un individuo esté afectado, cada una de las dos copias del gen deberán de tener una mutación. Una mutación la heredó del padre y la otra de la madre. Por ello, por definición, cada uno de los padres de un individuo afectado son portadores obligados y cada uno tiene una mutación en una copia del gen	<b>4 NICE</b> <i>Roe CR, 2001</i>
	Los portadores o heterocigotos, presentan disminución de la actividad enzimática, teóricamente del 50%, sin embargo la gran mayoría de los casos son totalmente asintomáticos	<b>4 NICE</b> <i>Roe CR, 2001</i>
	El médico genetista explicará a los padres del individuo afectado la historia natural de la enfermedad, el modo de herencia y el riesgo genético para otros miembros de la familia	<b>Punto de buena práctica</b>
	Los padres portadores de un individuo afectado, deberán recibir asesoramiento genético durante el cual se explique, que en CADA embarazo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tienen un 25% de probabilidad de tener otro hijo igualmente afectado</li> <li>- Tienen un 50% de probabilidad de tener un hijo portador de la misma mutación del padre o de la madre y que por definición permanecerá asintomático como ellos</li> <li>- Tienen un 25% de probabilidad de tener un hijo completamente sano, es decir sin ninguna de las mutaciones de los padres</li> </ul>	<b>Punto de buena práctica</b>
	Dado que existe una gran variabilidad clínica y bioquímica entre los pacientes afectados y que muchos permanecen asintomáticos hasta la edad adulta, los hermanos aparentemente sanos de un individuo enfermo, deberán ser estudiados por el servicio de genética para descartar que estén igualmente afectados	<b>Punto de buena práctica</b>

	<p>Los hermanos que no estén afectados (bioquímicamente), tienen riesgo de ser portadores (2 de 3). El estatus de portador se confirma a través del estudio molecular, que permita identificar alguna de las dos mutaciones patogénicas previamente identificadas en el caso índice (hermano afectado). Si no se cuenta con esta información, es difícil bioquímicamente confirmar el estado de portador</p>	<p style="text-align: center;"><b>4 NICE</b></p> <p>Roe CR, 2001</p>
	<p>Si se identificaron las dos mutaciones patogénicas en el caso índice y si se cuenta con el servicio en la institución es posible realizar un diagnóstico prenatal, ya sea por amniocentesis entre las 15 y 18 semanas de gestación o a través de una muestra de vellosidades coriónicas entre la semana 10 y 12. De igual manera el diagnóstico se puede hacer preimplantacional</p>	<p style="text-align: center;"><b>Punto de buena práctica</b></p>
	<p>Sería deseable implementar el estudio molecular para la detección de mutaciones en los diferentes genes relacionados con los defectos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos; lo cual, además de contribuir a mejorar el asesoramiento genético, nos permitiría conocer la frecuencia y distribución de las mutaciones en nuestra población</p>	<p style="text-align: center;"><b>Punto de buena práctica</b></p>
	<p>Debido a que los errores innatos de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, pueden ser causados por mutaciones en cualquiera de los genes que codifican las diferentes enzimas involucradas en la vía metabólica (Ver anexo 5.4. Tabla 2), la tendencia actual es que el estudio molecular deberá de realizarse sólo en el gen que se sospeche mutado y ello se logra con un adecuado diagnóstico clínico y bioquímico que permita identificar el defecto metabólico con base en los metabolitos alterados (Ver anexo 5.4. Diagrama de flujo)</p>	<p style="text-align: center;"><b>D NICE</b></p> <p>Roe CR, 2001</p>
	<p>Debido a la relación de síndrome HELLP y falla hepática aguda con los defectos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, es recomendable que los recién nacidos de madres afectadas se hagan un estudio bioquímico específico que permita diagnosticar oportunamente estos defectos, para disminuir el riesgo de una crisis metabólica que conlleve a mortalidad</p>	<p style="text-align: center;"><b>Punto de buena práctica</b></p>

## 4.5 Dietoterapia y alimentación

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En defectos de oxidación de ácidos grasos de LCHAD y MCAD la ingestión de alimentos debe ser frecuente para evitar catabolismo, en caso de proceso infeccioso o estrés se debe adecuar el aporte de energía para evitar descompensación del paciente	<b>4 NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>
	En defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga, media y corta el tiempo máximo de ayuno es: Hasta 8 horas en infantes entre 6 y 12 meses Hasta 10 horas durante el segundo año de vida Hasta 12 horas después de los 2 años	<b>3 NICE</b> <i>Derks TG, 2007</i>
	Se recomienda no mantener en ayuno al paciente más de las horas que se marcan a continuación: Niños menores de 4 meses, no más de 4 horas Entre 5 y 12 meses, se puede agregar una hora por mes hasta máximo 8 horas	<b>D NICE</b> <i>Gillingham M, 2010</i>
	Para evitar ayunos prolongados se recomienda <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comidas frecuentes</li> <li>• Aporte de almidón o fécula de maíz crudo a dosis de 2 g/kg/día diluída en agua</li> </ul>	<b>D NICE</b> <i>Matern D, 2014</i>
	El aporte de energía, de los hidratos de carbono y proteínas debe prescribirse con base en las Recomendaciones de Ingesta Dietética (Anexo 5.4. Tabla 3)	<b>4 NICE</b> <i>IOM, 2006</i>
	Aportar energía con base a las Recomendaciones de Ingesta Dietética (Anexo 5.4. Tabla 3)	<b>D NICE</b> <i>IOM, 2006</i>
	Incrementar la ingestión de hidratos de carbono durante los episodios en los que el requerimiento energético sea mayor	<b>D NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i>

<b>E</b>	<p>En defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga, media y corta: Aporte de grasas del 20% máximo de las kcal, siendo el 3.5% de ácido linoleico, un 7% como linolénico y triglicéridos de cadena larga. Considerando un aporte del 3% como ácidos grasos esenciales y el 1% de ácido <math>\alpha</math>- linolénico (Anexo 5.4. Tabla 3 y 4)</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Martínez M, 2010</i></p>
<b>E</b>	<p>El aporte de lípidos oscila entre 13-39%</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Leslie ND, 2011</i></p>
<b>R</b>	<p>En defectos de ácidos grasos de cadena larga: Dar TCM (1.5-2 cc/kg/día repartir en 6 dosis)</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Martínez M, 2010</i></p>
<b>R</b>	<p>En defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena media y corta: Prohibición absoluta de ingesta de TCM</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Martínez M, 2010</i></p>
<b>E</b>	<p>En defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga: El paciente debe apegarse a una dieta que provea ingestión adecuada de proteína para la edad y una ingesta limitada de ácidos grasos de cadena larga (10% de la energía total). La dieta debe proveer del 10 al 20% de la energía a través de TCM. (Anexo 5.4. Tabla 3 y 4)</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Gillingham M, 2003</i></p>
<b>E</b>	<p>Los pacientes con aporte bajo de lípidos están en riesgo de generar deficiencias de vitaminas liposolubles</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Gillingham M, 2003</i></p>
<b>R</b>	<p>Se recomienda ingestión de multivitamínico de acuerdo a las vitaminas deficientes y suplementación con aceites vegetales como parte del 10% de los ácidos grasos de cadena larga, para proveer ácidos grasos esenciales. Niños entre 4 y 8 años de edad deben consumir 10g de ácido linoleico y 0.9g de ácido <math>\alpha</math>- linolénico por día</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Gillingham M, 2003</i></p>

	<p>El ácido docosahexaenoico (DHA) es esencial en los defectos de LCHAD y VLCAD, sugiriéndose proporcionar 65 mg/día en lactantes y 130 mg/día en niños con más de 20 kilos de peso, con ello se prevendrá deficiencias de DHA. Este ácido graso es indispensable para la formación de estructuras de membrana del cerebro y retina</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Raimann E, 2007</i></p>
	<p>El consumo de grasas debe restringirse a 25% del total de calorías con aporte reducido en ácidos grasos de cadena larga. Deben incrementarse los hidratos de carbono y lograr una distribución energética alta en hidratos de carbono y baja en grasas para evitar los episodios de rabdiomiólisis</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i></p>
	<p>El principal cuidado a tener en los pacientes con deficiencia múltiple de acilCoA deshidrogenasa respondedora a riboflavina es el ayuno prolongado, para evitar el acúmulo de metabolitos intermediarios</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Angelini C, 2006</i></p>

## 5. ANEXOS

### 5.1 Protocolo de búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **Fatty acids oxidation disorders or defects**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

#### Criterios de inclusión:

Documentos escritos en inglés, español y francés.

Documentos publicados los últimos **5 años** o, en caso de encontrarse escasa o nula información, documentos publicados los últimos **10 años** (rango extendido).

Documentos enfocados a detección, diagnóstico y tratamiento de los defectos de oxidación de ácidos grasos

#### Criterios de exclusión:

Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés

### 5.2 Estrategia de búsqueda

#### 5.2.1 Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Fatty acid oxidation disorders** en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el(los) término(s) **fatty acid oxidation**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 284 resultados, de los cuales se utilizaron 2 documentos en la elaboración de la guía.

BÚSQUEDA	RESULTADO
(("fatty acids"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "fatty acids"[All Fields] OR ("fatty"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "fatty acid"[All Fields]) AND oxidation[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "disorder"[All Fields])) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2009/08/24"[PDat] : "2014/08/22"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]).	284

#### 5.2.1.1 Segunda Etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con el término **Fatty acid oxidation disorders**. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

SITIOS WEB	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
<a href="http://www.tripdatabase.com/search?criteria=fatty+acid+oxidation+disorders+guidelines">http://www.tripdatabase.com/search?criteria=fatty+acid+oxidation+disorders+guidelines</a>	275	2
<a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpc?p_p_id=3&amp;p_p_lifecycle=0&amp;p_p_state=maximized&amp;p_p_mode=view&amp;p_p_col_id=column-5&amp;p_p_col_count=1&amp;_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch">http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpc?p_p_id=3&amp;p_p_lifecycle=0&amp;p_p_state=maximized&amp;p_p_mode=view&amp;p_p_col_id=column-5&amp;p_p_col_count=1&amp;_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch</a>	0	0
<a href="http://www.guideline.gov/">http://www.guideline.gov/</a>	0	0
<a href="http://www.nice.org.uk/Search?area=NICE.Search&amp;q=fatty+acid+oxidation+disorder">http://www.nice.org.uk/Search?area=NICE.Search&amp;q=fatty+acid+oxidation+disorder</a>	0	0
<b>Total</b>	<b>275</b>	<b>2</b>

### 5.3 Escalas de Gradación

NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA POR NICE**	
NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
<b>1++</b>	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
<b>1+</b>	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
<b>1-</b>	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
<b>2++</b>	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
<b>2+</b>	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
<b>2-</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
<b>4</b>	Opinión de expertos

\*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-“ no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación., Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

\*\*National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005.The guidelines manual 2009.



**GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)**

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
<b>A</b>	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
<b>B</b>	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
<b>C</b>	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
<b>D</b>	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
<b>D(BPP)</b>	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

**NIVELES DE EVIDENCIA, PARA ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (OCEBM) 2009\***

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	DIAGNÓSTICO
<b>A</b>	1a	Revisiones Sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad**, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos
	1b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico
	1c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
<b>B</b>	2a	Revisiones sistemáticas de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad
	2b	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de categorización del diagnóstico
	3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad
<b>C</b>	3b	Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia
	4	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente, los estándares de referencia no son objetivos, cegados o independientes, o las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes.
<b>D</b>	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"

\*Adaptado de Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) Centre for Evidence Based Medicine-Levels of Evidence (March 1009). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?oO1025>. Visitado 28 agosto 2014

\*\*Estudios con homogeneidad : se refiere a que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección

## 5.4 Tablas

<b>Tabla 1. PERFIL DE CARNITINAS EN TAMIZ POR TÁNDEM</b>		
Defecto enzimático	Marcador primario	Marcador secundario
Deficiencia de acilCoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	C4	C4/C3
Deficiencia de acilCoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	C8	C6, C10, C10:1, C8/C10
Deficiencia de acilCoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	C14:1	C14, C16, C12, C14:2, C18, C14:1/C16, C18:1
Deficiencia múltiple de acilCoA deshidrogenasas (RR-MAD) ó acidemia glutárica tipo II	C14:1	C4, C5, C5-DC, C6, C10, C14, C16
Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPTII 2)	C 16	C18, C18:1
Deficiencia de carnitina acilcarnitina translocasa (CATD)		
Deficiencia palmitoil transferasa I (CPT-I)	CO/ (C16+C18)	
Deficiencia de carnitina libre	C16:1OH, C16OH, C18:1OH, C18 OH	C 16OH/C16
Deficiencia del transportador de carnitina	C0, C16, C18	
Deficiencia de proteína mitocondrial trifuncional (MTPD)	C16-OH, C16:1-OH, C18-OH, C18:1-OH	
Campos HD. Tamiz de los errores innatos del metabolismo por espectrometría de masas en tándem: principales biomarcadores. Rev Med Chile 2011; 139: 1356-1364		

<b>Tabla 2. CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LOS DEFECTOS DE OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS</b>					
<b>Nombre del defecto</b>	<b>Enzima</b>	<b>Gene</b>	<b>Locus</b>	<b>Mutaciones frecuentes</b>	<b>Método de estudio</b>
Deficiencia del transportador de carnitina de la membrana plasmática (CTD)	CUD <sup>1</sup>	<i>OCTN2</i> ( <i>SLC22A5</i> )	5q31.1	Heterogeneidad alélica	Secuenciación
Deficiencia de la carnitina palmitoil transferasa tipo I	CPTI	<i>CPT1A</i>	11q13.3	p.Pro479Leu p.Gly710Glu	Secuenciación
Deficiencia de la carnitina palmitoil transferasa tipo II	CPTII	<i>CPT2</i>	1p32.3	Heterogeneidad alélica	Secuenciación
Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT)	CACT	<i>SLC25A20</i>	3p21.31	Heterogeneidad alélica	Secuenciación
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)	VLCAD	<i>ACADVL</i>	17p13.1	c.848T>C <sup>2</sup>	Secuenciación <sup>3</sup> MLPA
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena larga	LCAD	<i>ACADL</i>	2q34	Las mutaciones reportadas en este gen no se han asociado a un defecto de la oxidación de los ácidos grasos en humanos.	
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	MCAD	<i>ACADM</i>	1p31.1	c.985A>G <sup>1</sup>	Secuenciación
Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	SCAD	<i>ACADS</i>	12q24.31	c.319C>T variantes de susceptibilidad: c.511C>T y c.625G>A	Secuenciación
Deficiencia de 3 – hidroxiacil – CoA deshidrogenasa de cadena larga	LCHAD	<i>HADHA</i>	2p23.3	c.1528G>C	Secuenciación
Deficiencia de la proteína trifuncional	MTP	<i>HADHA</i> <i>HADHB</i>	2p23.3 2p23.3	c.1528G>C -	Secuenciación Secuenciación
1. Mutación presente en más del 80% de los casos (Andresen et al, 2001) 2. Esta mutación sólo explica el 20% de los casos (Very long gene reviews) 3. El estudio de secuenciación permite identificar hasta el 85% de las mutaciones, si resulta negativo deberá de desarrollarse una estrategia que permita identificar deleciones o duplicaciones que escapan a la secuenciación como MLPA. CACT: Wang GL, et al. Expanded molecular features. Mol Genet Metab 2011 HADHA: Piekutowska – Abramczuk D, et al. J Inherit Metab Dis 2010 4. MTP: Boutron A, et al. Mol Genet Metab 2011 5. Nombre del defecto: Rinaldo P, Cowan TM, Matern D. Acylcarnitine profile analysis. Genet Med 2008;10(2):151–156					

**Tabla 3 . INGESTA DIARIA RECOMENDADA (IDR)**

<b>Grupo de edad</b>	<b>Agua (l/d)</b>	<b>Hidratos de carbono (g/d)</b>	<b>Fibra (g/d)</b>	<b>Lípidos (g/d)</b>	<b>Acido linoléico (g/d)</b>	<b>Acido linolénico (g/d)</b>	<b>Proteína (g/d)</b>
meses o años							
0 a 6 m	0.7	60*	ND	31	4.4	0.5	9.1
6 a 12 m	0.8	95*	ND	30	4.6	0.5	11.0
1 - 3 años	1.3	130	19	ND	7	0.7	13
4 – 8 años	1.	130	25	ND	10	0.9	19
Hombres							
9 – 13 años	2.4	130	31	ND	12	1.2	34
14–18 años	3.3	130	38	ND	16	1.6	52
Mujeres							
9 – 13 años	2.1	130	26	ND	10	1.0	34
14–18 años	2.3	130	26	ND	11	1.1	46

Consultado en <http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.aspx> el 23 de Febrero de 2015

**Tabla 4. EJEMPLO DE CÁLCULO. DIETA PARA PACIENTE 3 MESES. PESO 5.5 kg (LCHAD, deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)**

<b>Recomendación:</b>			
-	Proteína:	10 – 12%	
-	Energía para la edad:	120 (95-145) Kcal/kg	
-	Lípidos:	20%	
o	TCM (triglicéridos de cadena media):	50% del requerimiento de lípidos.	
o	3% del RET de ácido linoléico		
o	1% del RET -linoléico.		
o	Ácido docosaheptaenoico:	65mg para niños menores de 20kg y 130mg para mayores de 20kg.	
-	Líquidos:	150 – 125ml/kg.	
-	L-carnitina:	50-150mg/kg.	
-	Glicina:	100-200mg/kg/día.	
-	Riboflavina:	100-200mg/kg/día.	
-	Osmolaridad:	Ajustar osmolaridad, adicionando agua, a 450 mOsm/L para infantes. Ajustar a 750 mOsm/L para niños.	

<b>Nutrimiento</b>	<b>%</b>	<b>kcal</b>	<b>Gramos totales</b>
<b>Proteína</b>	12%	79.2 kcal	19.8 g
<b>HCO</b>	58%	382.8 kcal	95.7 g
<b>Lípidos</b>	20%	132 kcal	14.6 g
<b>TOTAL</b>	100%	660 kcal	130.17 g

Líquidos:  $5.5 \times 150 = 825\text{ml/día}$ .

**Lípidos:**  
 Ácido docohexaenóico: 65mg; Aceite TCM:  $132 \times 0.5 = 66\text{kcal} = 7.33\text{g}$ ; Ácido linoléico:  $660 \times 0.03 = 19.8\text{kcal} = 2.2\text{g}$ ;  
 Ácido -linoléico:  $660 \times 0.01 = 6.6\text{kcal} = 0.73\text{g}$

**Tabla 4.1 Nutrimientos contenidos en los alimentos que se utilizan en la dieta**

<b>Alimento</b>	<b>Medida</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Lípidos</b>	<b>Ácido Linoléico</b>	<b>Ácido a-Linolénico</b>	<b>TCM</b>	<b>Proteína</b>	<b>Energía</b>
Aceite de TCM	100ml	0.10	9.33	0.00	0.00	9.33	0.02	76.50
Modulo de Aminoacidos	100g	0.27	0.54	0.00	0.00	0.54	19.71	84.24
Aceite de Soya	10ml	0.50	4.52	2.30	0.35	0.00	0.00	40.39
Miel	1 cda	8.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	467.50
Totales			14.39	2.30	0.35	9.87	19.73	668.63
% del RET			19.37	3.10	0.47	13.29	11.80	

Modificado del Protocolo 20. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Defects. En: Acosta P, Yanicelli S. Nutrition Support Protocols 4ª ed, 2001. Ed Library of congress, Catalog card no 97-066096 p. 376-391.

**Tabla 5. EJEMPLO DE CÁLCULO. DIETA PARA PACIENTE DE 14 MESES DE EDAD. PESO 10 kg**
**(MCAD, deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)**
**Recomendación:**

- Proteína: mayor o igual 23 g
- Energía para la edad: 1300 (900-1800 kcal/día)
- Lípidos: 15-25%
  - o TCM: prohibidos.
  - o 3% del RET de ácido linoleico
  - o 1% del RET -linolénico.
  - o Ácido docosahexaenoico: 65mg para niños menores de 20kg y 130mg para mayores de 20kg.
- Líquidos: 900-1800ml/día.
- L-carnitina: 50-150mg/kg.
- Glicina: 100-200mg/kg/día.
- Riboflavina: 100-200mg/kg/día

-Osmolaridad: Ajustar osmolaridad, adicionando agua, a 450 mOsm/L para infantes. Ajustar a 750 mOsm/L para niños

**Tabla 5.1 Nutrimientos contenidos en los alimentos que se utilizan en la dieta**

Alimento	Medida	Equivalentes	Lípidos g	Ácido Linoleico g	Ácido a-Linolénico g	TCM g	Proteína g	Energía kcal
Cereal listo para servir	1 cda (6g)	12	2.04	0	0	0	4.2	180
Cereal con frutas envasado	1 cda	3	0.21	0	0	0	0.48	30
Zanahoria	¼ tza + 1 ½ c (43g)	2	0	0	0	0	1	40
Plátano	1/2 pza	1	0	0	0	0	0.6	57
Carne	1 cda (6g)	3	2.01	0	0	0	4.74	42
Módulo de aminoácidos	100g	0.4	0.8	0	0	0.8	29.2	124.8
Aceite de Soya	10ml	2.5	22.6	11.5	1.75	0	0	201.93
Miel	1 cda	12	0	0	0	0	0	660
Totales			27.66	11.5	1.75	0.8	40.22	1335.73
% del RET			19.15	7.96	1.21	0.55	12.38	

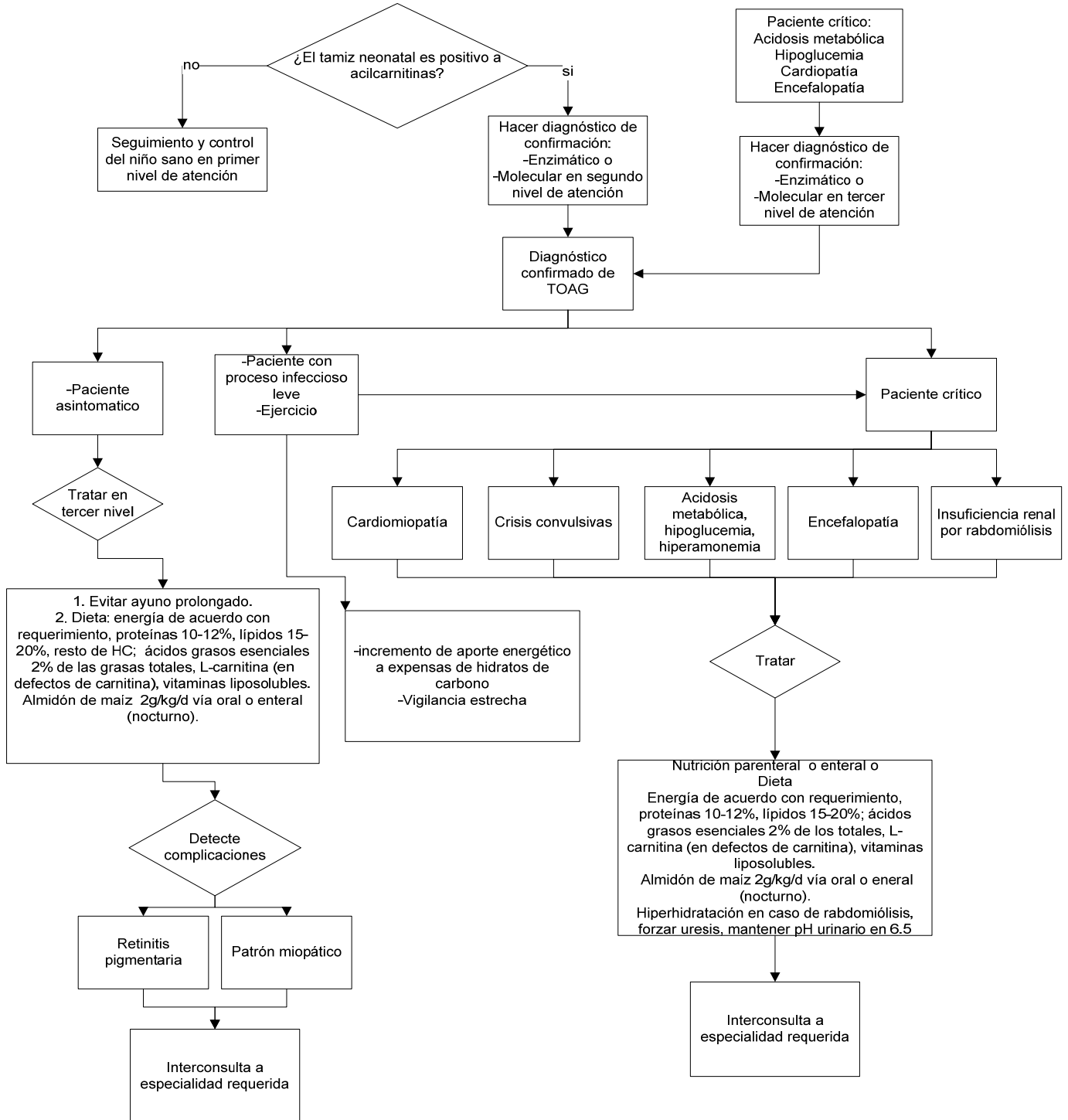
Modificado del Protocolo 20. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Defects. En: Acosta P, Yanicelli S. Nutrition Support Protocols 4ª ed, 2001. Ed Library of congress, Catalog card no 97-066096 p. 376-391.

<b>Tabla 5.2 Horarios y plan de alimentación del ejemplo de cálculo</b>	
<b>DIETA PARA PACIENTE DE 14 MESES DE EDAD. PESO 10 kg</b>	
<b>(MCAD, deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)</b>	
<b>HORARIO</b>	<b>ALIMENTOS</b>
<b>Desayuno 8 am</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 cdas de cereal listo para servir.</li> <li>- ¼ tza + 1 ½ c de zanahoria</li> <li>- 1 cda de carne.</li> <li>- 10ml de aceite de soya.</li> <li>- 10g de Modulo de aminoacidos*</li> </ul>
<b>Colación matutina 11 am</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 cda de cereal con frutas envasado.</li> <li>- 4 cdas de miel.</li> </ul>
<b>Comida 2 pm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 cdas de cereal listo para servir.</li> <li>- ¼ tza + 1 ½ c de zanahoria</li> <li>- 1 cda de carne.</li> <li>- 10ml de aceite de soya.</li> <li>- 20g de *Modulo de aminoacidos.</li> </ul>
<b>Colación vespertina 6 pm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 cda de cereal con frutas envasado.</li> <li>- 4 cdas de miel.</li> </ul>
<b>Cena 9 pm</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 cdas de cereal listo para servir.</li> <li>- 1 cda de carne.</li> <li>- 5ml de aceite de soya.</li> <li>- 10g de *Modulo de aminoacidos.</li> </ul>
<b>Colación nocturna 2:30 am</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 cdas de miel.</li> <li>- ½ pza de plátano</li> </ul>

\*Ver etiqueta del producto.

## 5.6 Diagrama de flujo

### TRASTORNOS DE OXIDACIÓN DE ACIDOS GRASOS (TOAG)





## 6.6 Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de los pacientes con **Defectos de oxidación de ácidos grasos**, publicados en el Cuadro Básico Interinstitucional y aceptados por el IMSS

CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA	PRESENTACIÓN	TIEMPO
<b>010.000.2171.00</b>	Levocarnitina	100 mg/kg/día en 4 dosis	Tabletas masticables 1 g	Toda la vida
<b>010.000.2169.00</b> <b>010.000.2169.01</b> <b>010.000.2169.02</b>	Levocarnitina	100 mg/kg/día	1g/5 ml. Envase con 5 ampolletas de 5 ml 1g/5ml. Envase con 25 ampolletas de 5 ml 1g/5ml. Envase con 50 ampolletas de 5 ml	Toda la vida

## 5.7 Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones

<b>CIE-9-MC / CIE-10</b>	E713 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos	
<b>Código del CMGPC:</b>		
<b>TÍTULO DE LA GPC</b>		
DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS DEFECTOS DE OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS (ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO)		<b>Calificación de las recomendaciones</b>
<b>POBLACIÓN BLANCO</b>	<b>USUARIOS DE LA GUÍA</b>	<b>NIVEL DE ATENCIÓN</b>
Pacientes pediátricos con defectos de oxidación de ácidos grasos	Pediatras, Médicas/os familiares, Endocrinólogos, Médicas/os Internistas, Licenciadas/os en nutrición, Neurólogos, Neonatólogos, Médicos instensivistas, Genetistas, Dietistas, Nefrólogos, Oftalmólogos, Cardiólogos, Gastroenterólogos, Nutriólogos clínicos	Primero, segundo y tercer nivel de atención
		<b>(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)</b>
Se ha identificado la deficiencia enzimática del paciente		
Se evita el ayuno prolongado, de acuerdo a la edad del paciente y los tiempos establecidos		
La dieta está calculada y prescrita de acuerdo a la deficiencia enzimática del paciente		
Se prescribe multivitamínico, de acuerdo a las vitaminas deficientes		
El genetista ha explicado el patrón de herencia y las probabilidades de tener otro hijo afectado a los padres		
Total de recomendaciones cumplidas (1)		
Total de recomendaciones no cumplidas (0)		
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)		
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado		
<b>Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)</b>		
<b>Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)</b>		

## 6. GLOSARIO

**Prueba de tamiz neonatal para deficiencia de oxidación de ácidos grasos (DOAG):**

Prueba que se realiza al recién nacido, tomando sangre del talón en el tercer o quinto día de vida, se hace la medición de acilcarnitinas y carnitina libre en espectrometro de masas en tandem y su propósito es detectar con una alta sensibilidad casos con riesgo de presentar la enfermedad. Bajo ninguna circunstancia puede sustituir a una prueba de confirmación de caso, ni en casos sintomáticos.

**Pruebas de confirmación diagnóstica de DOAG:** Son aquellas pruebas diagnósticas en las que se identifican metabolitos, enzima o mutación del gen asociado(s) a la enfermedad, son altamente específicas, son de utilidad tanto para casos probables detectados por tamiz neonatal como para casos con sospecha clínica de la enfermedad.

**Caso probable de DOAG:** Es todo niño que en la prueba de tamiz neonatal por tandem presenta valores de acil carnitinas de cadena par por encima del valor de corte, puede estar asintomático o presentar signos clínicos de la enfermedad.

**Caso probable de alguna enfermedad (específica) de DOAG:** Aquel caso que cumple criterios clínicos y bioquímicos de alguna enfermedad (específica) de DOAG.

**Caso confirmado de DOAG:** Es aquel niño detectado por tamiz neonatal, en quien se confirmó alguna de las deficiencias enzimáticas del metabolismo de los ácidos grasos

**Caso descartado de DOAG:** Es aquel niño detectado por tamiz neonatal, en quien se descartó la enfermedad mediante prueba de confirmación diagnóstica específica.

**Caso no confirmado:** Es aquel caso probable detectado por tamiz neonatal que por motivos ajenos a la responsabilidad del programa de tamiz neonatal, no se le realizó la prueba de confirmación.

**Caso confirmado de alguna enfermedad (específica) de DOAG:** aquel caso que cumple con criterios clínicos y bioquímicos específicos

**Caso incierto:** Es aquel niño que resultó positivo en tamiz neonatal pero que las pruebas confirmatorias no permiten definir un diagnóstico clínico- bioquímico del defecto enzimático (fenotipo incierto)

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta P, Yannicelli S. Protocolo 20. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Defects. Nutrition Support Protocols 4ª ed, 2001. Ed Library of congress, Catalog card no 97-066096 p. 376-391.
2. Angelini C, Federico A, Reichmann H, Lombes A, Chinnery P y Turnbull D. Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders. *Eur J Neurol* 2006; 13: 923-929.
3. Campos HD. Tamiz de los errores innatos del metabolismo por espectrometría de masas en tándem: principales biomarcadores. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1356-1364.
4. Catarzi S, Caciotti A, Thusberg J, et al. Medium-chain Acyl-CoA deficiency: Outlines from newborn screening, in silico predictions, and molecular studies. *The Scientific World Journal* 2013; 1-8. Article ID 625824
5. Couce ML, Bustos G, García-Alix, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, Sáenz de Pipaón M, Serrano M, Sanjurjo P. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70:183-188.
6. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, Leao-Teles E, Martín E, Santos H, et al. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8:102. doi:10.1186/1750-1172-8-102 <http://www.ojrd.com/content/8/1/102>
7. Derks TG, Reijngoud DJ, Waterham HR, Gerver WJ, Van Den Berg MP, Sauer PJ, Smit GP. The natural history of medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands: clinical presentation and outcome. *J Pediatr* 2006;148(5): 665-670
8. Derks TG, Van Spronsen FJ, Van Der Hilst CS, Span MM, Smit GP. Safe and unsafe duration of fasting for children with MCAD deficiency. *Eur J Pediatr* 2007;166:5-11.
9. 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(2): 114.
10. Gillingham M. Nutrition management of patients with inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation. In: Acosta P (Ed) Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders. Jones and Bartlett Publishers 2010, USA.
11. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes Essential Guide Nutrient Requirements 2006. Consultado en noviembre de 2015 en [http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~//media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/5\\_Summary%20Table%20Tables%201-4.pdf](http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/~//media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/5_Summary%20Table%20Tables%201-4.pdf)
12. Karpati G, Carpenter S, Engel AG, Watters G, Allen J, Rothman S, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency: clinical, morphologic, biochemical and pathophysiologic features. *Neurology* 1975;25:16. Consultado el 2 de junio de 2015 en [http://www.neurology.org/content/25/1/16.abstract?ijkey=cb31167aea7b59e63db3c9d177f6ebbc7d9e1d79&keytype=tf\\_ipsecsha](http://www.neurology.org/content/25/1/16.abstract?ijkey=cb31167aea7b59e63db3c9d177f6ebbc7d9e1d79&keytype=tf_ipsecsha)
13. Kennedy S, Potter BK, Wilson K, Fisher L, Geraghty M, Milburn J, Chakraborty P. The first three years of screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) by newborn screening ontario. *BMC Pediatrics* 2010; 10:82. doi:10.1186/1471-2431-10-82 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/82>
14. Leslie ND, Tinkle BT, Strauss AW, et al. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency; 2009 actualizado 2011. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviewsTM [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6816/>
15. Lund AM, Skovby F, Vestergaard H, Chistensen M, Cristensen E. Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherited Metab Dis* 2010; 33(5) oct: 496-500.

16. Martínez M, Gómez L, Ruiz M, Sánchez-Valverde F, Dalmau J. Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones de la oxidación mitocondrial de las grasas. En Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP; 2010: 371-378. Consultado el 19 de enero de 2015 en [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/alt\\_grasas.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/alt_grasas.pdf)
17. Matern D, Rinaldo P. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 Apr 20 [Updated 2012 Jan 19]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviewsTM [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk1224/>
18. Magoulas P, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet Journal Rare Diseases 2012; 7: 68.
19. Orngreen MC, Madsen KL, Preisler N, Andersen G, Vissing J, Laforet P. Bezafibrate in skeletal muscle fatty acid oxidation disorders. A randomized clinical trial. Neurology 2014;82: 607.
20. Osorio JH, Ribes A, Lluc M. Diagnóstico "in vitro" de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta. Biosalud 2009; 8: 96-101.
21. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más 30 días de vida. Grupo de consenso reunido en Lisboa 2006 y Madrid 2007. Año 2009, 2ª edic. Consultado el 15 de noviembre 2014 en <http://ae3com.eu/noticias/protocolo-hispano-luso-hiperonemias.pdf>
22. Raimann E, Cornejo V. Defectos de la oxidación de ácidos grasos, causa de hipoglucemia no cetósica en el niño. Rev Chil Nutr 2007; 34(1): 1-13. Consultado en [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182007000100003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182007000100003&script=sci_arttext) en mayo 2015
23. Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 2: 2297-2326.
24. Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. GeneReviews. 2004. [Actualizado 2014]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1253/>
25. Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Deshydrogenase Deficiency 2011, actualizado 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63582/>

## 8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

### **Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS**

	Secretaria				
Srita. Luz María Manzanares Cruz	Coordinación Técnica Coordinación de UMAE	de	Excelencia	Clínica.	
	Mensajero				
Sr. Carlos Hernández Bautista	Coordinación Técnica Coordinación de UMAE	de	Excelencia	Clínica.	

## 9. COMITÉ ACADÉMICO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA**

Dr. Jaime Antonio Zaldívar Cervera	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfina Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzurez Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

## 10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

### DIRECTORIO SECTORIAL      DIRECTORIO DEL CENTRO DESARROLLADOR

**Secretaría de Salud**      **Instituto Mexicano del Seguro Social**  
Dra. Mercedes Juan      Dr. Javier Dávila Torres  
*Secretaria de Salud*      *Director de Prestaciones Médicas*

**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
Dr. José Antonio González Anaya      Dr. José de Jesús González Izquierdo  
*Directora General*      *Titular de la Unidad de Atención Médica*

**Instituto de Seguridad y Servicios  
Sociales de los Trabajadores del Estado**  
Lic. José Reyes Baeza Terrazas      Dr. Jaime Antonio Zaldivar Cervera  
*Director General*      *Coordinador de Unidades Médicas de Alta  
Especialidad*

**Sistema Nacional para el Desarrollo  
Integral de la Familia**  
Lic. Laura Vargas Carrillo      Dr. Arturo Viniegra Osorio  
*Titular del Organismo SNDIF*      *Coordinador Técnico de Excelencia Clínica*

**Petróleos Mexicanos**  
Dr. Emilio Ricardo Lozoya Austín  
*Director General*

**Secretaría de Marina Armada de México**  
Almte. Vidal Francisco Soberón Sanz  
*Secretario de Marina*

**Secretaría de la Defensa Nacional**  
Gral. Salvador Cienfuegos Zepeda  
*Secretario de la Defensa Nacional*

**Consejo de Salubridad General**  
Dr. Leobardo Ruíz Pérez  
*Secretario del Consejo de Salubridad General*



## 11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

	Dr. Eduardo González Pier	Presidente
	<b>Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud</b> Dr. Pablo Antonio Kuri Morales	Titular
	<b>Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud</b> Dr. Guillermo Miguel Ruíz-Palacios y Santos	Titular
	<b>Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad</b> Dr. Gabriel Jaime O'Shea Cuevas	Titular
	<b>Comisionado Nacional de Protección Social en Salud</b> Dra. María de las Nieves García Fernández	Titular
	<b>Secretaría Técnica del Consejo Nacional de Salud</b> Dr. Leobardo Carlos Ruíz Pérez	Titular
	<b>Secretario del Consejo de Salubridad General</b> General de Brigada M. C. Daniel Gutiérrez Rodríguez	Titular
	<b>Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional</b> Contraalmirante SSN, M.C. Pediatra Rafael Ortega Sánchez	Titular
	<b>Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México</b> Dr. Javier Dávila Torres	Titular
	<b>Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social</b> Dr. Rafael Manuel Navarro Meneses	Titular
	<b>Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado</b> Dr. Marco Antonio Navarrete Prida	Titular
	<b>Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos</b> Lic. Mariela Amalia Padilla Hernández	Titular
	<b>Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia</b> Dr. Ricardo Camacho Sanciprián	Titular
	<b>Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia</b> Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
	<b>Comisionado Nacional de Arbitraje Médico</b> Dr. Sebastián García Saisó	Titular
	<b>Director General de Calidad y Educación en Salud</b> Dra. Laura Elena Gloria Hernández	Titular
	<b>Directora General de Evaluación del Desempeño</b> Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
	<b>Director General de Información en Salud</b> M en A María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
	<b>Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</b> Dr. Jaime Agustín González Álvarez	Titular 2015-2016
	<b>Secretario de Salud y Director General del Organismo Público Descentralizado de Salud de Jalisco</b> Dr. Jesús Zacarías Villareal Pérez	Titular 2015-2016
	<b>Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Nuevo León</b> Dr. Jorge Eduardo Mendoza Mezquita	Titular 2015-2016
	<b>Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Yucatán</b> Dr. Enrique Luis Graue Wiechers	Titular
	<b>Presidente de la Academia Nacional de Medicina</b> Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Titular
	<b>Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía</b> Lic. José Ignacio Campillo García	Titular
	<b>Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.</b> M. en C. Víctor Manuel García Acosta	Asesor Permanente
	<b>Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.</b> Dr. Francisco Hernández Torres	Asesor Permanente
	<b>Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.</b> Lic. Alejandro Alfonso Díaz	Asesor Permanente
	<b>Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.</b> Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
	<b>Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud</b> M. en C. Julio César Ballesteros del Olmo	Invitado
	<b>Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría</b> Dr. Jesús Ojino Sosa García	Secretario Técnico
	<b>Director de Integración de Guías de Práctica Clínica, CENETEC-Salud</b>	