

# Deficiencias de la $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

## Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Ribes A<sup>1</sup>; Baldellou A<sup>2</sup>; Martínez-Pardo M<sup>3</sup>; Pineda M<sup>4</sup>; Riudor E<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institut de Bioquímica Clínica, Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic, Barcelona.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza.

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

<sup>4</sup>Servicio de Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

<sup>5</sup>Unitat de Metabolopatías. Hospital Universitari Materno-Infantil Vall d'Hebrón, Barcelona.

**Palabras clave:** beta-oxidación, mitocondria, carnitina.

**Correspondencia:**

Dra. Antonia Ribes.

Institut de Bioquímica Clínica.

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular.

Edificio Helios III, Planta baja.

08028 Barcelona.

e-mail: [ARIBES@clinic.ub.es](mailto:ARIBES@clinic.ub.es)

## Introducción

Las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial son un grupo de enfermedades genéticas, de carácter autosómico recesivo, cuya principal característica clínica es la hipoglucemia hipocetósica asociada con el ayuno; sin embargo, el espectro de síntomas clínicos es muy amplio y abarca desde pacientes asintomáticos o con una leve hipotonía hasta pacientes con debilidad muscular, cardiomiopatía y fracaso hepático o multisistémico.

En general, el pronóstico depende de la forma clínica de cada paciente, pero en todos los casos, está condicionado a que se establezca un diagnóstico temprano y un manejo terapéutico correcto.

## Fisiopatología

Los ácidos grasos juegan un papel esencial en los momentos en que se requiera suplir de forma eficaz la energía suministrada por la glucosa, esto es, durante los períodos de ayuno prolongado o en momentos de gran requerimiento energético (ejercicio prolongado, infecciones). En estas situaciones, la oxidación de los ácidos grasos proporcionará los elementos necesarios para que se realice de forma adecuada la gluconeogénesis, la ureagénesis y la cetogénesis.

Los ácidos grasos son una fuente directa de energía tanto para el músculo esquelético como para el músculo cardíaco. En estos tejidos, el producto final de la  $\beta$ -oxidación (acetil-CoA) se dirige preferentemente a la formación de  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  a través del ciclo de Krebs (Fig. 1). En hígado, el acetil-CoA producido se utiliza mayoritariamente para la formación de cuerpos cetónicos, que son exportados a otros tejidos como combustible auxiliar. De esta forma, en los períodos de ayuno prolongado, el cerebro utiliza los cuerpos cetónicos producidos por la oxidación hepática de las grasas, como principal fuente energética.

Cuando está interrumpida la  $\beta$ -oxidación se produce una falta de producto final (acetil-CoA), necesario para

la formación de cuerpos cetónicos y para activar la gluconeogénesis y la ureagénesis. En consecuencia, ante los períodos de ayuno no se obtiene una respuesta energética adecuada, produciéndose una hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia y en algunos casos hiperlactacidemia.

Aunque los bajos niveles de glucosa podrían explicar la encefalopatía que se produce en estas deficiencias, se cree que ésta no es la única causa, ya que algunos pacientes presentan encefalopatía en condiciones de normoglucemia. Se cree que los efectos tóxicos de los ácidos grasos acumulados o de sus metabolitos podrían contribuir a los efectos encefalopáticos. La alteración muscular y hepática se podría justificar teniendo en cuenta que, tanto el músculo como el hígado son los tejidos donde más eficazmente tiene lugar la  $\beta$ -oxidación y en consecuencia, los que más se afectarían a raíz de una interrupción de la misma.

## Exámenes anatomopatológicos

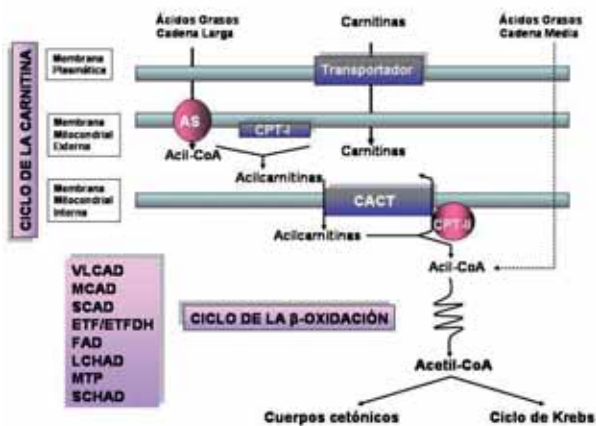
Depósitos de micro o macrovesículas grasas en hepatocitos. Depósitos lipídicos en músculo, excepto en las deficiencias que cursan sin afectación muscular (Tabla I). Aumento de las mitocondrias hepáticas y musculares (excepto en las deficiencias que cursan sin afectación muscular) con inclusiones cristaloides y desestructuración de las crestas.

## Sintomatología Clínica

Las principales características clínicas se agrupan en la tabla I. El debut clínico más frecuente tiene lugar durante la lactancia, a menudo asociado a procesos febriles con pérdida del apetito y vómitos. Se han descrito también algunas formas neonatales y adultas.

A grandes rasgos, la presentación clínica puede agruparse en: **hepática, cardíaca y muscular**. La combinación específica de estas manifestaciones dependerá de varios factores, incluyendo el nivel en el cual se halle bloqueada

la vía metabólica, la toxicidad potencial de los metabolitos acumulados y la actividad enzimática residual.



**Fig. 1.** Los ácidos grasos de cadena larga precisan un sistema de activación (a través de la AS: acil-CoA sintetasa) y de transporte (ciclo de la carnitina) para poder entrar en la matriz mitocondrial. El ciclo de la carnitina consta de las siguientes proteínas: proteína transportadora de la carnitina; CPT-I: carnitina palmitoiltransferasa-I; CPT-II: carnitina palmitoiltransferasa-II y CACT: acilcarnitina translocasa. En el interior de la mitocondria los ácidos grasos se someten al ciclo de la  $\beta$ -oxidación. En cada vuelta de ciclo se forma una molécula de acetil-CoA y una de acil-CoA con dos átomos de carbono menos respecto al acil-CoA inicial. El acil-CoA generado puede volver a entrar en el ciclo de la  $\beta$ -oxidación tantas veces como sea necesario, hasta convertirse totalmente en acetil-CoA, éste último podrá ser oxidado en el ciclo de Krebs o bien utilizado para la síntesis de cuerpos cetónicos. Los enzimas que intervienen en el ciclo de la  $\beta$ -oxidación son los siguientes: VLCAD: acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; LCHAD 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa; MTP: proteína trifuncional mitocondrial; ETF/ETFHD: Flavoproteína transferidora de electrones/ Flavoproteína deshidrogenasa transferidora de electrones, cuya alteración da lugar a la deficiencia múltiple de deshidrogenasa; MCAD: acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; SCAD: acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; SCHAD: 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta.

Entre los hallazgos de laboratorio más frecuentes cabe destacar: hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia, aumento de las transaminasas, hiperuricemia e hiper-

lactacidemia. La hepatomegalia y las alteraciones hepáticas son comunes a todas las deficiencias. En las alteraciones de los ácidos grasos de cadena larga, se observa además miocardiopatía dilatada y miopatía. Cabe señalar que la retinitis pigmentosa se presenta exclusivamente en las deficiencias de LCHAD y MTP mientras que el hiperinsulinismo con hipoglucemia es característico de la deficiencia de SCHAD (Tabla I). Se han descrito algunos pacientes con otras alteraciones hormonales en las deficiencias de LCHAD, MTP y SCAD.

## Diagnóstico

Desde el punto de vista bioquímico, la primera aproximación diagnóstica se establece en base a los estudios de metabolitos en plasma, orina y sangre impregnada en papel de filtro. En la Fig. 2, se especifican los marcadores concretos para cada entidad.

El paso siguiente en el diagnóstico consiste en los estudios enzimáticos y/o de oxidación de sustratos. Posteriormente, se realizará la confirmación diagnóstica a través de los estudios moleculares de gran utilidad para el diagnóstico prenatal y de portadores.

El reconocimiento de las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación es a menudo difícil, dado que la sintomatología clínica puede ser intermitente. Por otro lado, los tests rutinarios de laboratorio y los análisis de metabolitos pueden no ser informativos, particularmente, si las muestras de plasma y orina no han sido recogidas durante el episodio de descompensación aguda. Por ello, en algunos casos será necesario recurrir a tests funcionales con el fin de poner en evidencia la alteración metabólica; sin embargo, con la utilización de instrumentos de gran sensibilidad como la espectrometría de masas de triple cuadrupolo, cada vez es menos necesario recurrir a estas pruebas, por ello, se añaden al final del artículo en forma de apéndice.

Tabla I. Síntomas clínicos en las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial.

| DEFICIENCIA                                      | GEN          | Año 1ª descripción     | Hipoglucemia hipocetósica | Hepatomegalia | Cardiomiopatía | Debilidad muscular/miopatía | Otras características   |
|--|--------------|------------------------|---------------------------|---------------|----------------|-----------------------------|---|
| <b>CICLO DE LA CARNITINA</b>                     |              |                        |                           |               |                |                             |   |
| Transporte de carnitina                          | <i>OCTN2</i> | 1988                   | +                         | +             | +              | +                           |   |
| Carnitina palmitoiltransferasa I                 | <i>CPT1A</i> | 1981                   | +                         | +             | -              | -                           | Tubulopatía proximal y distal, nefromegalia. Expresión mayoritaria en hígado. Expresión mayoritaria en músculo. |
| Carnitina palmitoiltransferasa I                 | <i>CPT1B</i> | No pacientes descritos |                           |               |                |                             |   |
| Carnitina palmitoiltransferasa I                 | <i>CPT1C</i> | No pacientes descritos |                           |               |                |                             |   |
| Carnitina palmitoiltransferasa II Juvenil/adulta | <i>CPT2</i>  | 1973                   | -                         | -             | -              | +                           | Rabdomiolisis, mioglobulinuria, nefromegalia.   |
| infantil severa                                  | <i>CPT2</i>  | 1991                   | +                         | +             | +              | +                           |   |

Tabla I. Síntomas clínicos en las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial.

| DEFICIENCIA  | GEN                 | Año 1ª descripción     | Hipoglucemia hipocetósica | Hepatomegalia | Cardiomiopatía | Debilidad muscular/ miopatía | Otras características   |
|--|---------------------|------------------------|---------------------------|---------------|----------------|------------------------------|---|
| <b>CICLO DE LA <math>\beta</math>-OXIDACIÓN Acil-CoA deshidrogenasas de cadena muy larga</b> | <i>VLCAD</i>        | 1993                   | +                         | +             | +              | +                            | Rabdomiolisis, mioglobinuria.   |
| de cadena larga ( <i>ACAD 9</i> )  | <i>LCAD</i>         | No pacientes descritos |                           |               |                |                              | Expresión exclusiva en sistema nervioso central.<br>Descrita frecuentemente como causa de muerte súbita infantil. |
| de cadena media  | <i>MCAD</i>         | 1982                   | +                         | +             | -              | -                            |   |
| de cadena corta  | <i>SCAD</i>         | 1987                   | -                         | ±             | -              | ±                            |   |
| <b>3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasas de cadena larga (LCHAD)</b>                             | <i>HADHA</i>        | 1988                   | +                         | +             | +              | +                            | Reitinitis pigmentosa, neuropatía periférica, mioglobinuria.  |
| proteína trifuncional (MTP)  | <i>HADHB/ HADHA</i> | 1992                   | +                         | +             | +              | +                            |   |
| De cadena corta  | <i>HADHSC</i>       | 2001                   | +                         | -             | -              | -                            | Hiperinsulinismo.   |

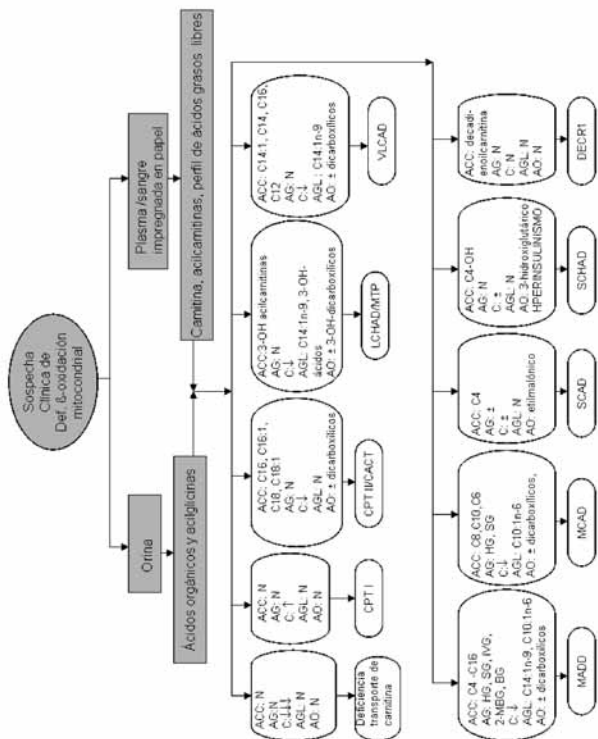
Continuación Tabla I.

Tabla I. Síntomas clínicos en las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial.

| DEFICIENCIA   | GEN   | Año 1ª descripción | Hipoglucemia hipocetósica | Hepatomegalia | Cardiomiopatía | Debilidad muscular / miopatía | Otras características   |
|---|-------|--------------------|---------------------------|---------------|----------------|-------------------------------|---|
| 2,4-Dienoil-CoA acil-CoA reductasa Múltiple deshidrogenasas (MAD) | DECRI | 1990               | -                         | -             | -              | +                             | Las formas severas pueden cursar, con dismorfia facial, quistes renales, malformaciones cerebrales, distonia, disquinesia, megacefalia. |
| Flavoproteína deshidrogenasa transferidora de electrones          | ETFDH | 1985               | +                         | +             | +              | +                             |   |
| Flavoproteína transferidora de electrones                         | ETFA  | 1986               | +                         | +             | +              | +                             |   |
| Flavoproteína (subunidad $\alpha$ )                               | ETFB  | 1991               | +                         | +             | +              | +                             |   |
| Flavoproteína transferidora de electrones (subunidad $\beta$ )    |       |                    |                           |               |                |                               |   |
| Con respuesta a la riboflavina                                    |       | 1976               | +                         | +             | -              | +                             |   |

Continuación Tabla I.





**Fig. 2.** Aproximación diagnóstica en las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial a través del estudio de metabolitos. Abreviaciones: ACC: acilcarnitinas; AG: acilglucinas; C: carnitina libre; AGL: ácidos grasos libres; AO: ácidos orgánicos; HG: hexanoilglicin; SG: suberilglicin; IVG: isovalerilglicina; 2-MBG: 2-metilbutirilglicina; BG: butirilglicina; DECRI: dienoil-CoA reductasa.

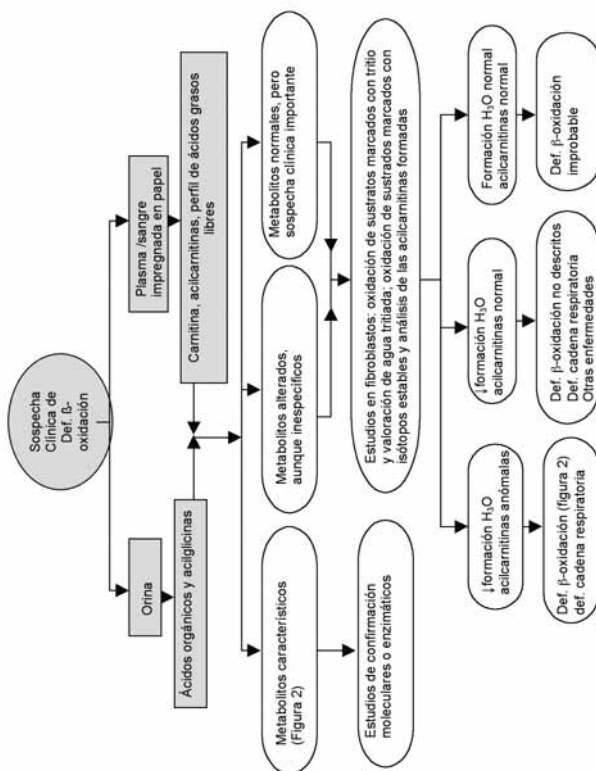


Fig. 3. Diagnóstico diferencial de las deficiencias de la  $\beta$ -oxidación mitocondrial.

## Recogida de muestras y tratamiento de emergencia

1. Ante un cuadro clínico de sospecha y antes de administrar glucosa se procederá a una extracción de sangre para realizar como mínimo la siguiente analítica: glucemia, gases, ionograma, amonio, 3-hidroxibutirato y lactato. De la misma extracción separar una muestra de plasma (0,5 ml como mínimo) y guardar en el congelador, para posteriores estudios de ácidos grasos libres y carnitina.

Es importante que en el servicio de urgencias se disponga de papeles de filtro (del mismo tipo que los del diagnóstico precoz neonatal) y se impregne de 2 a 4 gotas de sangre de la misma extracción. Esta muestra será muy útil para el estudio de acilcarnitinas. La analítica puede ser menos informativa si la muestra se obtiene con posterioridad.

Si la extracción lo permite será importante realizar: transaminasas, aminoácidos, ácido úrico, CPK, piruvato y acetoacetato.

2. Recoger una muestra de orina (10 ml aproximadamente) para determinar ácidos orgánicos (guardar en el congelador). Dado que no siempre es posible recoger orina antes de iniciar el tratamiento, será importante que se recoja la primera micción. Nunca se debe postponer la recogida de orina, ya que el perfil de metabolitos podría normalizarse, al normalizarse la situación clínica.
3. **Tratamiento sintomático de la hipoglucemia**
  - a) Administrar 2 ml/Kg de glucosa al 25%.
  - b) Si es necesario, perfusión de suero glucosado al 10%, a un ritmo de 8 a 10 mg/Kg/min, hasta estabilizar los valores de glucemia alrededor de 110-120 mg/dl (5-6 mmol/L).
4. **Si existe acidosis metabólica**, corregir todo el exceso de bases, en el menor tiempo posible, con bicarbonato sódico I.V.

5. Si las cifras de amonio son superiores a 200 microgramos/dl, se debe proceder al tratamiento específico de la hiperamoniemia.
6. En caso de que la hipoglucemia se asocie a convulsiones y/o edema cerebral, iniciar tratamiento según pauta habitual.
7. Una vez confirmado el diagnóstico se administrará el tratamiento específico.
8. **Fármacos y otros productos que no se deben administrar**  
Ácido valproico, ácido acetilsalicílico y acetaminofen, ya que inhiben la  $\beta$ -oxidación. Si es posible, evitar la adrenalina, ya que estimula la lipólisis. No se debe administrar aceite de MCT mientras no se conozca el defecto exacto del paciente.

## Tratamiento crónico

Excepto en la deficiencia de SCHAD, cuyo único tratamiento consiste en la administración de Diazóxido, el tratamiento para las restantes deficiencias se basa fundamentalmente en:

1. **Evitar el ayuno prolongado.** La frecuencia de la ingesta se basará en la tolerancia individual al ayuno. Generalmente:
  - De 0 a 12 meses: administrar alimentos cada 4 horas (día y noche).
  - > 12 meses: administrar alimentos cada 4 horas durante el día y descanso nocturno de 6 horas.
  - En algunos casos será necesaria la alimentación durante la noche. Si es preciso, utilizar sonda nasogástrica.
2. **Dieta rica en hidratos de carbono,** a la vez que se restringe en un 15-20% las calorías procedentes de las grasas, manteniendo la ingesta calórica total normal.  
Para cenar se recomienda la administración de una papilla que contenga 2 g/Kg de almidón crudo de maíz, con ello, se consigue retrasar el ayuno.

3. Se han de cubrir los requerimientos de **ácidos grasos esenciales y de vitaminas liposolubles.**

#### 4. Suplementos

##### - L-carnitina

Es indispensable en los pacientes con deficiencia primaria de carnitina: 100 mg/Kg/día dividido en 4 dosis (antes de cada comida).

En los otros defectos, la deficiencia de carnitina es secundaria y suele corregirse espontáneamente ajustando adecuadamente el tratamiento dietético. A pesar de ello, algunos autores consideran que su administración puede favorecer la eliminación de los ácil-CoA acumulados en forma de acilcarnitinas. Sin embargo, los efectos clínicos siguen siendo dudosos.

##### - Riboflavina

La administración de dosis farmacológicas (50-200 mg/día) produce una mejoría evidente en algunos pacientes afectos de deficiencia múltiple de deshidrogenasas (MAD). La prueba terapéutica estaría indicada en todos los casos.

##### - Aceite de MCT

El uso de MCT (0,1-0,3 g/100 Kcal) como fuente dietética de grasas es beneficiosa en todas las deficiencias que impliquen a los ácidos grasos de cadena larga.

Se recuerda que está prohibido administrar MCT en el caso de una deficiencia de ácil-CoA deshidrogenasa de cadena media, corta y deficiencia de MADD.

##### - Triheptanoín

Beneficioso para el tratamiento de la cardiomiopatía y de la rabiomiolisis en las deficiencias de los ácidos grasos de cadena larga. Todavía en fase experimental.

## Monitorización del tratamiento

La monitorización del tratamiento por análisis de los metabolitos anómalos en fluidos biológicos puede ser

difícil, ya que algunos de ellos serán a menudo indetectables. La valoración de carnitina libre en plasma, intentando que se mantenga dentro los valores control, y la de acilcarnitinas así como la de ácidos grasos libres y ácidos grasos esenciales son los indicadores más útiles.

## Descompensación en domicilio

- 1.- Ante situaciones clínicas que pueden conducir a una **hipoglucemia** (rechazo del alimento, vómitos, diarreas, fiebre), administrar periódicamente soluciones azucaradas. Ejemplo:  
Zumos de frutas con azúcar, 1 vaso de agua con una cucharada de azúcar, caramelos.
- 2.- La presencia de: palidez, sudoración fría, hipotonía son signos de hipoglucemia. Ante estas situaciones es necesario extremar las medidas e insistir en la administración de las soluciones azucaradas.
- 3.- Si el niño no tolera la administración oral y persiste la sintomatología, acudir al servicio de urgencias más cercano para el tratamiento de la hipoglucemia.

## Apéndice

Tests funcionales en caso de estricta necesidad.

### 1. Test de ayuno

Es muy informativo. Existe el peligro de hipoglucemia, por ello hay que realizarlo bajo estrecha vigilancia, después de haber concertado su necesidad.

El tiempo de ayuno dependerá de la edad del paciente:

| Edad       | horas ayuno |
|------------|-------------|
| < 1 mes    | 6           |
| 1-3 meses  | 8           |
| 3-12 meses | 12          |

|          |    |
|----------|----|
| 1-3 años | 18 |
| > 3 años | 24 |

### *Metodología*

\* La glucosa sanguínea se medirá cada hora.  
Hacia el final del ayuno se medirá cada 1/2 hora.

### *Extracción de sangre para:*

Lactato/piruvato.

Cuerpos cetónicos/ácidos grasos libres.

Amonio.

Carnitina, acilcarnitinas.

Se realizarán dos extracciones: basal y final. Si se tuviera que parar el ayuno antes del tiempo previsto, extraer sangre y anotar las horas de ayuno.

\* **NOTA:** Aprovechando las extracciones inicial y final, impregnar un par de gotas de sangre en papel de filtro (por si fuera necesario determinar las acilcarnitinas).

### *Recogida de orina para:*

Ácidos orgánicos.

Acilglicinas.

Acilcarnitinas (si es necesario).

Se recogerá la micción basal y a continuación todas las micciones hasta finalizar el ayuno, anotando en cada pote las horas de ayuno.

## **2. Test de sobrecarga de LCT (aceite de girasol)**

Es informativo para las deficiencias del ciclo de la carnitina y para las que impliquen los ácidos grasos de cadena larga.

Con esta prueba se valora la formación de cuerpos cetónicos a partir de la oxidación directa de los ácidos grasos suministrados, mientras que en la prueba de ayuno se valoran los cuerpos cetónicos a partir de la lipólisis endógena. En las deficiencias del ciclo de la carnitina y de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, no hay síntesis de cuerpos cetónicos a partir del aceite de girasol.

### *Metodología*

Después del ayuno nocturno se administra oralmente 1,5 g/Kg de aceite de girasol y se valora 3-hidroxi butirato y acetoacetato en sangre, las determinaciones se realizan a los 0, 90 y 180 minutos.

### **3. Test de sobrecarga de MCT**

Para confirmar la síntesis de cuerpos cetónicos en los defectos del ciclo de la carnitina y en los defectos de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, se puede efectuar sobrecarga con MCT (triglicéridos de cadena media), que está totalmente PROHIBIDA si pudiera haber sospecha de defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena media o corta. Se procederá igual que en la sobrecarga de LCT.

## **Referencias**

1. Bartlett K. and Pourfarzam M. Defects of  $\beta$ -oxidation including carnitina deficiency. *International Review of Neurobiology* 2002; 53:469-516.
2. Bartlett K. and Eaton S. Mitochondrial  $\beta$ -oxidation. *Eur. J. Biochem.* 2004; 271:462-469.
3. Hussain Khalid, Clayton PT, Krywawych S, Chatziandreou I, Mills P, Ginbey D.W., Geboers AJJ, Berger R, Van Den Berg IET and Eaton S. Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SCHAD gene. *J. Pediatr* 2005; 146:706-708.
4. Molven A, Matre GE., Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njølstand PR, Jellum E and Søvik O. Familial Hyperinsulinemic Hypoglycemia Caused by a Defect in the SCHAD Enzyme of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Diabetes* 2004; 53:221-227.
5. Rinaldo P, Matern D, and Bennet MJ. Fatty Acid Oxidation Disorders. *Annu. Rev. Physiol.* 2002; 64:477-502.
6. Roe CR, Sweetman L, Roe DS., David F and Brunengraber H. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. *The Journal of Clinical Investigation* 2002; 110:259-269.



7. Keow GS, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid,  $\beta$ -oxidation disorders. *Clinica Chimica Acta* 2002; 323:37-58.
8. Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders: A survey of current treatment strategies. *Diet Assoc.* 2002;102: 1800-1806.