

Trastornos del metabolismo de los lípidos: Revisión de las indicaciones de los productos dietéticos libres de grasa y alternativas de nutrición con alimentos de consumo ordinario

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías Sanitarias y Productos de Salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Trastornos del metabolismo de los lípidos: Revisión de las indicaciones de los productos dietéticos libres de grasa y alternativas de nutrición con alimentos de consumo ordinario

Informe de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2013

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: 1.ª julio 2013

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Particular de Costa, 12-14, 7.ª - 48010 Bilbao

NIPO: 680-13-085-6 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA) en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Güemes I, Rico R, Zubizarreta A. Trastornos del metabolismo de los lípidos: Revisión de las indicaciones de los productos dietéticos libres de grasa y alternativas de nutrición con alimentos de consumo ordinario. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.** OSTEBA

Índice de autores

Itziar Güemes Careaga. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

Rosa Rico Iturrioz. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

Alaitz Zubizarreta Aizpurua Dirección de Farmacia. Prestaciones farmacéuticas y productos sanitarios. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

Colaboraciones

Dirección de Aseguramiento y Contratación, Servicio de Inspección. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

Declaración de conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con la realización de este informe.

Coordinación del proyecto

La coordinación y dirección de este proyecto ha sido realizada por Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

Agradecimientos

A Lorea Galnares, documentalista de Osteba, a Rosana Fuentes, Gestora de Proyectos, M^a Asun Gutiérrez Iglesias y Ana Belén Arcellares Díez por su labor de gestión y apoyo administrativo en Osteba.

Este documento completo está disponible en

http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/tratmetab_lipidos.pdf

Autora para correspondencia

Rosarico-osteba@ej-gv.es (Rosa Rico Iturrioz)

Índice

Resumen estructurado	11
Laburpen egituratua	15
Structured summary	19
I. Introducción	23
II. Objetivos	27
III. Metodología	29
IV. Resultados	31
V. Conclusiones	39
VI. Recomendaciones	41
VII. Referencias	43
VIII. Anexos	59
Anexo VIII.1: Estrategia de búsqueda	59
Anexo VIII.2: Listado de fórmulas exentas de lípidos (GSLI)	65
Anexo VIII.3: Resultados de la estrategia de búsqueda sobre productos libres de grasa (GLSI)	66
Anexo VIII.4: Tablas de evidencia	67

Resumen estructurado

Título: Trastornos del metabolismo de los lípidos: Revisión de las indicaciones de los productos dietéticos libres de grasa y alternativas de nutrición con alimentos de consumo ordinario

Autores: Güemes I, Rico R, Zubizarreta A.

Tecnología: Tratamiento mediante productos dietéticos.

Palabras clave MeSH:

Trastornos: «Lymphangiectasis, Intestinal» [Mesh], «Wolman Disease» [Mesh], «Swaschman-Diamond Syndrome» [Mesh], «Hypobetalipoproteinemias» [Mesh], «Abetalipoproteinemia» [Mesh], «Hypobetalipoproteinemia, Familiar, Apolipoprotein B» [Mesh], «Mitochondrial Myopathies» [Mesh], («LIPG protein, human» [Supplementary Concept]) AND (deficit* OR deficienc*), «Apolipoprotein C-I/ deficiency» [Mesh], «Systemic carnitine deficiency» [Supplementary Concept], «Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency» [Supplementary Concept], «Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency» [Supplementary Concept], «Carnitine O-«Palmitoyltransferase/deficiency» [Mesh], «Acyltransferases/deficiency» [Mesh], «Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency» [Mesh], «3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases /deficiency» [Mesh], «3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency» [Supplementary Concept], «Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency» [Supplementary Concept], «3-Hydroxyacyl CoA dehydrogenases/deficiency» [Mesh], «Electron-Transferring Flavoproteins /deficiency» [Mesh], «Glutaric aciduria 2» [Supplementary Concept], «Smith-Lemli-Opitz Syndrome» [Mesh].

Intervención: Low-fat formula with medium chain triglycerides (MCT) Fat free formulas. Formulas limited in protein and fats MCT, Low-fat formula without MCT, Medium chain triglycerides without / with essential fatty acids, Essential fatty acids, Protein and dextrin maltose, Long chain triglycerides, Glycine modules, Cholesterol modules.

Otras palabras clave: Lenguaje libre.

Fecha: mayo 2013

Páginas: 115

Referencias: 140

Lenguaje: castellano, resúmenes en castellano, euskera e inglés

Introducción

Las administraciones sanitarias con competencias en la gestión de esta prestación son las responsables de establecer el procedimiento para proporcionar los tratamientos dietoterápicos y la nutrición enteral domiciliaria, incluido el material fungible preciso para su administración. A diferencia con

la prestación farmacéutica, en estos momentos los usuarios no han de aportar cantidad alguna por esta prestación.

Recientemente se han publicado varias normas legales por las que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la oferta de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud, y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación.

La prestación con productos dietéticos tiene una gran importancia dado que cubre las necesidades sanitarias de personas que no pueden alimentarse con alimentos de consumo ordinario, muchas de las cuales tienen patologías raras, cuyo único tratamiento es el dietético.

El procedimiento de inclusión de los productos dietéticos para usos médicos especiales en la Cartera de prestaciones del SNS no exige la presentación de evidencias sobre seguridad y eficacia que sí son requisitos imprescindibles en el caso de los productos farmacéuticos.

Se hace por ello necesario conocer y evaluar la efectividad y seguridad de dichos productos como alternativa de nutrición a los productos dietéticos libres de grasa con alimentos de consumo ordinario.

Objetivos

Este proyecto trata de conocer las evidencias sobre seguridad y efectividad de los productos dietéticos indicados especialmente para los trastornos de metabolismo de los lípidos, que de forma resumida se trata de Fórmulas hipograsas y Fórmulas sin grasa.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura científica: definición de las preguntas clínicas en formato PICO, diseño de la estrategia de búsqueda, criterios de selección de los estudios en función de los componentes de las preguntas PICO, evaluación de su calidad y síntesis de la evidencia en tablas.

Análisis económico: SI **Opinión de expertos:** SI

Resultados

Se han seleccionado 48 estudios entre 121 identificados. No se han encontrado estudios sobre la Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta.

No se encuentran estudios sobre uso, seguridad y efectividad de las fórmulas exentas de lípidos (tipo GSLI) en el tratamiento de los trastornos del metabolismo de los lípidos.

Los trastornos estudiados son enfermedades de baja prevalencia y graves. Esta puede ser la razón por la que los estudios identificados y seleccionados son de baja calidad metodológica, en su mayoría estudios de caso único. Por ello, los resultados obtenidos se deben leer con extrema prudencia.

Conclusiones

La revisión sistemática permite obtener una imagen del estado de la investigación de seguridad y efectividad que puede ayudar a crear nuevas líneas de trabajo.

En trastornos prevalentes y/o graves se hace necesario impulsar estudios adecuadamente diseñados con el fin de obtener resultados que faciliten la toma de decisión adecuada de pacientes y profesionales de la salud.

Mientras no se publiquen investigaciones de calidad se recomienda seguir las propuestas incluidas en los protocolos elaborados por expertos clínicos admitidos por los grupos de la Cartera de Prestaciones del SNS.

Laburpen egituratua

Izenburua: Lipidoen metabolismo-nahasmenduak: Koiperik gabeko dieta-produktuetako argibideen berrikuspena eta bestelako elikadura-aukerak eguneroko jakiekin

Egileak: Guemes I, Rico R, Zubizarreta A.

Teknologia: Dieta-produktuen bidezko tratamendua.

Hitz gakoak:

Nahasmenduak: «Lymphangiectasis, Intestinal» [Mesh], «Wolman Disease» [Mesh], «Swaschman-DiamondSyndrome» [Mesh], «Hypobetalipoproteinemias» [Mesh], «Abetalipoproteinemia» [Mesh], «Hypobetalipoproteinemia, Familial, Apolipoprotein B» [Mesh], «Mitochondrial Myopathies» [Mesh], («LIPG protein, human» [Supplementary Concept]) AND (deficit* OR deficienc*), «Apolipoprotein C-I/ deficiency» [Mesh], «Systemic carnitine deficiency» [Supplementary Concept], «Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency» [Supplementary Concept], «Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency» [Supplementary Concept], «Carnitine O-«Palmitoyltransferase/deficiency» [Mesh], «Acyltransferases/deficiency» [Mesh], «Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency» [Mesh], «3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases /deficiency» [Mesh], «3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency» [Supplementary Concept], «Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency» [Supplementary Concept], «3-Hydroxyacyl CoA ehydrogenases/deficiency» [Mesh], «Electron-Transferring Flavoproteins /deficiency» [Mesh], «Glutaric aciduria 2» [Supplementary Concept], «Smith-Lemli-Opitz Syndrome» [Mesh].

Esku-hartzea: Low-fat formula with medium chain triglycerides (MCT) Fat free formulas.F ormulas limited in protein and fats MCT, Low-fat formula without MCT, Medium chain triglycerides without / with essential fatty acids, Essential fatty acids, Protein and dextrin maltose, Long chain triglycerides, Glycine modules, Cholesterol modules.

Beste hitz gako batzuk: Hizkuntza askea.

Data: 2013ko maiatza

Orrialde-kopurua: 115

Erreferentziak: 140

Hizkuntza: gaztelania; laburpenak gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez

Sarrera

Zerbitzu hau kudeatzeko eskumena duten osasun-administrazioei dagokie tratamendu dietoterapikoak eta etxeko elikadura enterala emateko prozedura ezartzea, baita tratamendurako beharrezkoa den material suntsi-

korra ematea ere. Farmazia-zerbitzuaren kasuan ez bezala, erabiltzaileek ez dute une honetan zerbitzu honengatik ezer ordaindu behar.

Berriki argitaratutako zenbait legek oinarriak ezarri dituzte Espainiako Osasun Sistemaren dieta-produktuen eskaintzan sartzeko zerbitzu mediku berezietarako dieta-elikagaiak, eta horiek finantzatzeko zenbateko maximoak ezartzeko.

Dieta-produktuen zerbitzua oso garrantzitsua da; izan ere, eguneroko elikagai arruntak hartu ezin ditzaketen pertsonen osasun-beharrak asetzen baititu. Horietako askok ezohiko patologiak dituzte, soilik tratamendu dietetikoaren bitartez artatu daitezkeenak.

Ez da segurtasunari eta eraginkortasunari buruzko frogarik aurkeztu behar erabilera mediku berezietarako dieta-produktuak EOSen zerbitzu-zorroan sartzeko; bai, ordea, farmazia-produktuak sartzeko.

Horrenbestez, produktu horiek seguruak eta eraginkorrak ote diren jakin eta aztertu behar da, koiperik gabeko dieta-produktuen eta eguneroko janari arrunten ordezkari kontsumituko badira.

Helburuak

Proiektu honen asmoa da berariaz lipidoen metabolismo-nahasmenduak tratatzeko diren dieta-produktuak seguruak eta eraginkorrak diren jakitea, hau da, hipograsa formulen eta koiperik gabeko formulen segurtasunari eta eraginkortasunari buruzko ebidentziak lortzea.

Metodologia

Literatura zientifikoaren berrikuspen sistematikoa: Galderak definitzea PICO formatuan (Patient Intervention Comparison Outcome), bilaketa-estrategia diseinatzea, ikerketak hautatzeko irizpideak ezartzea PICO galderen osagaien arabera, kalitatea ebaluatzea, eta tauletan frogen sintesia egitea.

Azterketa ekonomikoa: BAI (EZ) **Adituen iritzia:** BAI (EZ)

Emaitzak

Identifikatu diren 121 ikerketetatik 48 hautatu dira. Ez da ikerketarik aurkitu kate motzeko gantz-azidoen 3-hidroxi-acil-deshidrogenasaren urritasunari buruz.

Lipidoen metabolismo-nahasmenduen tratamendu-kasuetan ez da aurkitu lipidorik gabeko formulen erabilerari, segurtasunari eta eraginkortasunari buruzko ikerketarik (GSLI motakoak).

Ikertu diren nahasmenduak errotze baxuko gaixotasun larriak dira. Alegia, hori izan daiteke identifikatu eta hautatu diren ikerketen kalitate metodologiko baxuaren arrazoia; izan ere, ikerketa gehienek kasu bakarra aztertzen baitute. Horregatik, lortutako emaitzak arreta handiz irakurri behar dira.

Ondorioak

Berrikuspen sistematikoak aukera ematen du segurtasunari eta eraginkortasunari buruzko ikerketen egoera ezagutzeko, eta hori lagungarria izan daiteke lan-ildo berriak sortzeko.

Nahasmendu nagusi edo/eta larrien kasuan, egoki diseinatutako ikerketak sustatu behar dira, osasun arloko profesionalek eta pazienteek erabaki egokiak hartzea erraztuko duten emaitzak lortzeko asmoz.

Kalitatezko ikerketak argitaratzen ez diren bitartean, aditu klinikoek egin dituzten protokoloetako proposamenak jarraitzea komeni da (EOSeko zerbitzu-zorroko taldeek onartu dituztenak).

Structured summary

Title: Lipid metabolism disorders: Review of the indications of fat free dietetic products and nutritional alternatives with regularly consumed foodstuffs.

Authors: Itziar Guemes, Rosa Rico y Alaitz Zubizarreta.

Technology: Treatment by means of dietetic products.

Key words MeSH:

Disorders: «Lymphangiectasis, Intestinal» [Mesh], «Wolman Disease» [Mesh], «Swaschman-Diamond Syndrome» [Mesh], «Hypobetalipoproteinemias» [Mesh], «Abetalipoproteinemia» [Mesh], «Hypobetalipoproteinemia, Familial, Apolipoprotein B» [Mesh], «Mitochondrial Myopathies» [Mesh], («LIPG protein, human» [Supplementary Concept]) AND (deficit* OR deficienc*), «Apolipoprotein C-I/ deficiency» [Mesh], «Systemic carnitine deficiency» [Supplementary Concept], «Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency» [Supplementary Concept], «Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency» [Supplementary Concept], «Carnitine O-«Palmitoyltransferase/ deficiency» [Mesh], «Acyltransferases/deficiency» [Mesh], «Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency» [Mesh], «3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases /deficiency» [Mesh], «3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency» [Supplementary Concept], «Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency» [Supplementary Concept], «3-Hydroxyacyl CoA dehydrogenases/deficiency» [Mesh], «Electron-Transferring Flavoproteins /deficiency» [Mesh], «Glutaric aciduria 2» [Supplementary Concept], «Smith-Lemli-Opitz Syndrome» [Mesh].

Treatment: Low-fat formula with medium chain triglycerides (MCT), Fat free formulas. Formulas limited in protein and fats MCT, Low-fat formula without MCT, Medium chain triglycerides without / with essential fatty acids, Essential fatty acids, Protein and dextrin maltose, Long chain triglycerides, Glycine modules, Cholesterol modules.

Other keywords: Free language.

Date: May 2013

Pages: 115

References: 140

Language: Spanish, abstracts in Spanish, Basque and English

Introduction

Health administrations entrusted with the management of this service are responsible for establishing procedures for the provision of diet therapy treatments and domiciliary enteral nutrition, including the fungible material required for its administration. Unlike the pharmaceutical service, at this time users do not need to contribute any amount for this service.

Recently, several legal standards have been published to establish the bases for including dietetic foods for special medical uses in the offer of dietetic products of the National Health System and to establish the maximum amounts for their financing.

The provision of dietetic products is of great importance in view of the fact that it covers the health needs of people who cannot provide themselves with regularly consumed foodstuffs, many of whom have rare pathologies that can only be treated by dietetic means.

The inclusion procedure of dietetic products for special medical uses in the services portfolio of the National Health Service does not require the presentation of evidence on safety and efficiency, which is an essential requirement in the case of pharmaceutical products.

It is therefore necessary to determine and assess the effectiveness and safety of such products as a nutritional alternative to fat-free dietetic products with regularly consumed foods.

Objetive

The aim of this project is to determine the evidence concerning the safety and effectiveness of dietetic products indicated especially for lipid metabolism disorders, which in summarised form involve Low-fat Formulas and Fat-free Formulas.

Methodology

Systematic review of the scientific literature: Definition of clinical questions in PICO format, design of the search strategy, selection criteria of studies in accordance with the components in the PICO questions, evaluation of their quality and the synthesis of the evidence in tables.

Economic analysis: YES **(NO)** **Expert opinion:** YES **(NO)**

Results

Forty-eight studies were selected from 121 identified studies. No studies were found on short chain fatty acid 3-hydroxyacyl-deshydrogenase deficiency.

No studies were found on the use, safety and effectiveness of lipid free formulas (GSLI type) in the treatment of lipid metabolism disorders.

The disorders studied are low prevalence, serious illnesses. This may be the reason why the studies identified and selected are of low methodological

quality and are mainly studies of single cases. For this reason, the results obtained must be read with extreme care.

Conclusions

The systematic review allows us to obtain an idea of the status of the research into the safety and effectiveness, which might be an aid to creating new lines of research.

In prevalent and/or serious disorders it is necessary to promote appropriately-designed studies in order to obtain results that facilitate the adequate decision taking process of patients and health professionals.

Until quality research papers have been developed, it is recommended to follow the proposals included in the protocols developed by clinical experts, accepted by the Services Profile groups of the National Health Service.

I. Introducción

Antecedentes

A propuesta de la Subdirección General de Alta Inspección y Cartera de Servicios se ha incluido en el Convenio de colaboración para el desarrollo del Plan de Calidad para el SNS en materia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias el proyecto: Trastornos del metabolismo de los lípidos: Revisión de las indicaciones de los productos dietéticos libres de grasa y alternativas de nutrición con alimentos de consumo ordinario.

Real Decreto 1205/2010, de 24 de septiembre. (Extracto del informe de 16 de noviembre de 2010 de la Subdirección General de Alta Inspección y Cartera de Servicios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad).

La prestación con productos dietéticos se recoge en la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, y comprende la dispensación de los tratamientos dietoterápicos a las personas que padezcan determinados trastornos metabólicos congénitos y la nutrición enteral domiciliaria para las personas que, a causa de su situación clínica, no pueden cubrir sus necesidades nutricionales con alimentos de uso ordinario.

El contenido de esta prestación se determina en el anexo VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización, en el cual además de las características generales de la prestación se detallan las situaciones clínicas y las patologías a las que va dirigida.

Se financian como prestación con productos dietéticos aquellos productos inscritos en el Registro General Sanitario de Alimentos como alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales indicados para las patologías y situaciones clínicas que establece el citado Real Decreto 1030/2006 e incluidos en la Oferta de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud.

El procedimiento y los criterios para la inclusión de productos en la Oferta se establecieron por la Orden SCO/3858/2006, de 5 de diciembre, por la que se regulan determinados aspectos relacionados con la prestación de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud.

Asimismo dicha orden regulaba el Comité Asesor para la Prestación con Productos Dietéticos como órgano coordinador entre las administraciones sanitarias implicadas en la gestión de esta prestación en el que están representadas las Comunidades Autónomas, las Mutualidades de Funcionarios

y diversos órganos del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, y su finalidad es el seguimiento y la realización de propuestas en relación a esta prestación.

Las administraciones sanitarias con competencias en la gestión de esta prestación son las responsables de establecer el procedimiento para proporcionar los tratamientos dietoterápicos y la nutrición enteral domiciliaria, incluido el material fungible preciso para su administración. En general, se facilita a través de las oficinas de farmacia, si bien en algunos casos se realiza directamente desde centros sanitarios. A diferencia con la prestación farmacéutica, en estos momentos los usuarios no han de aportar cantidad alguna por esta prestación. Hay que tener en cuenta la trascendencia económica de esta prestación, que en el año 2009 alcanzó los 310 millones de euros y que ha ido aumentando de forma importante en los últimos años, con niveles de crecimiento interanual superiores al 15%.

La Ley 53/2002, de medidas fiscales, administrativas y del orden social, en su artículo 123, apartado primero, facultó al Gobierno para que, a propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo (actualmente Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad), y previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, estableciera importes máximos de financiación para cada tipo de producto facilitado en las prestaciones con productos dietéticos. Además, en su apartado segundo, recoge que a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud, para cada producto dietético destinado a las patologías o trastornos metabólicos determinados por la normativa que regula las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud, se decidirá si se incluye, o se excluye, de las prestaciones con productos dietéticos, teniendo en cuenta una serie de criterios generales, objetivos y publicados.

En base a lo establecido en dicha Ley, recientemente se ha publicado el Real Decreto, de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación.

Como desarrollo de este real decreto se ha publicado la Orden SPI/2958/2010, de 16 de noviembre, por la que se establece el procedimiento para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la Oferta de productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para la aplicación de los importes máximos de financiación, que deroga la Orden SCO/3858/2006, de 5 de diciembre.

Como consecuencia de estas nuevas normas, las empresas deberán proponer al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, para cada una de las presentaciones de sus productos, un precio de venta de la empresa que no supere el importe máximo de financiación que le corresponde en función de lo establecido en dicho real decreto.

Necesidad de evaluación

La prestación con productos dietéticos tiene una gran importancia dado que cubre las necesidades sanitarias de personas que no pueden alimentarse con alimentos de consumo ordinario, muchas de las cuales tienen patologías raras, cuyo único tratamiento es el dietético.

El procedimiento de inclusión de los productos dietéticos para usos médicos especiales en la Cartera de prestaciones del SNS no exige la presentación de evidencias sobre seguridad y eficacia que sí son requisitos imprescindibles en el caso de los productos farmacéuticos.

Objetivo y ámbito del proyecto

Este proyecto trata de evaluar específicamente los productos dietéticos indicados especialmente para los trastornos de metabolismo de los lípidos que aparecen en el Anexo VII, Apartado 7, sección C del RD 1030/2006, de 15 de Septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización.

De forma resumida, se trata de Fórmulas hipograsas con triglicéridos de cadena media (MCT) y fórmulas sin grasa.

Se hace, pues, necesario obtener una información contrastada basada en la evidencia científica que soporte la decisión de mantener o retirar estos productos de la Cartera de Servicios.

II. Objetivos

- II.1. Conocer los productos que se prescriben actualmente mediante visado de inspección.
- II.2. Revisar las indicaciones para las que se prescriben los productos dietéticos para usos médicos especiales (libres de grasa) incluidos en la Cartera de Servicios del SNS.
- II.3. Conocer la efectividad y seguridad de dichos productos.
- II.4. Conocer las alternativas de nutrición a los productos dietéticos libres de grasa con alimentos de consumo ordinario.

III. Metodología

Formación de un grupo multidisciplinar que asesora en el enfoque, ámbito e indicaciones formado por profesionales clínicos prescriptores, personas expertas en metodología, y personal de la administración sanitaria que trabaja en la regulación y gestión de estas prestaciones (Inspección médica).

Para el objetivo 1 y 2

Identificación de casas comerciales y productos dietéticos.

Revisión de las indicaciones y alternativas de nutrición ordinaria susceptibles de incorporarse en la evaluación comparativa con los productos dietéticos libres de grasa.

Para el Objetivo 3 y 4

Realización de una RS de la evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de los productos dietéticos para usos médicos especiales (libres de grasa) y de la efectividad comparada con las alternativas de nutrición ordinaria.

1. Para ello se han formulado preguntas en formato P.I.C.O. (paciente/ indicación clínica intervención, comparación y resultados).

P: Paciente/enfermedad/condición clínica: **C. Transtornos del metabolismo de los lípidos (C.1. C.2, C3, y C4).**

I: Intervención o tratamiento. **Diversas fórmulas y módulos indicados en el Real Decreto 1030/2006.** (Ver listado de los productos identificados).

C: Intervención o tratamiento alternativo con la que se compara la anterior: alimentos de consumo ordinario.

O: Medida de eficacia de la intervención (calidad de vida, curación, ingresos hospitalarios, etc).

2. Se ha diseñado la estrategia de búsqueda abierta en el tiempo (ver Anexo VII.1) y se han establecido de criterios de inclusión y exclusión de los estudios para la búsqueda bibliográfica y para la selección de los estudios. Estos criterios están relacionados con los componentes de las pregunta PICO. Se han seleccionado los estudios publicados a partir de 1990.

3. Se ha realizado la evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos siguiendo los criterios de las Fichas de Lectura Crítica (FLC) de Osteba.
4. Se ha realizado la síntesis de los estudios presentada en tablas de evidencia que contiene datos sobre los estudios, diseño, intervención, comparación y resultados, (seguridad y efectividad). Las revisiones no sistemáticas se describen de forma narrativa y los estudios primarios en tablas de evidencia.

IV. Resultados

IV.1. Productos prescritos

Se han identificado las casas comerciales y fórmulas actualmente prescritas. Ver Anexo VIII.2

IV.2. Resultados de la Revisión Sistemática

Se han identificado 121 estudios. Se han excluido 73 estudios por no cumplir los criterios de inclusión, en particular, por no evaluar fórmulas hipograsas ni tratamientos dietéticos o dietas hipolipídicas, por no evaluar tratamientos en general, por tratar únicamente del diagnóstico de la condición clínica o de pruebas genéticas, o por tratarse de pacientes con comorbilidades importantes o condiciones muy particulares.

Los 48 estudios seleccionados se presentan de forma resumida en cada una de las tablas de evidencia referidas a las condiciones clínicas: trastornos del metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga, de cadena media y/o corta, de cadena muy larga, larga, media y corta, y sobre defectos de la síntesis del colesterol: Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

No se han encontrado estudios sobre la Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta.

No se encuentran estudios sobre uso, seguridad y efectividad de las fórmulas exentas de lípidos (tipo GSLI) en el tratamiento de los trastornos del metabolismo de los lípidos. Ver Anexo VIII.3

IV.3. Resultados clínicos

Con respecto al resto de trastornos, a continuación se resumen brevemente y se indican las tablas en las que se encuentra disponible el resto de la información. En este apartado no se incluyen las citas bibliográficas. En su lugar, se remite a la tabla de evidencia correspondiente y al apartado de referencias bibliográficas. Ambas están organizadas por patología.

Trastornos en la absorción intestinal de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga:

- **Linfangiectasia intestinal (E. de Wolman).**

En relación con los trastornos del metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga, Linfangiectasia intestinal-E.de Wolman, se ha identificado un estudio descriptivo, una revisión de casos, tres series de casos y cuatro estudios de caso único de baja calidad.

En la revisión de casos de Desai, 2009 se describen resultados favorables al tratamiento de la Linfangiectasia intestinal con Triglicéridos de Cadena Media (TCM) y cambios en la dieta. El resto de estudios describen resultados positivos de diferentes alternativas de tratamientos con Fórmulas de TCM y dieta baja en grasas. Ver Tabla 1, en Anexo VIII.4

La revisión concluye que a pesar de que el tratamiento con TCM no es completamente curativo en todos los casos, mejora los síntomas de la linfangiectasia primaria y disminuye la mortalidad. Se considera una opción válida en el grupo de población pediátrica.

- **Enfermedad de Swaschman Swaschman-Diamond-Syndrome.**

La revisión de Dror, 2011 plantea un abordaje de esta grave enfermedad con dieta nutricional y la utilización de complementos para mantener el nivel de las vitaminas solubles en grasas.

El estudio de caso único de muy baja calidad (Lee, 2008) plantea un abordaje de suplementación multivitamínica y dieta de grasa media alta en un lactante para mejorar la ganancia de peso y esteatorrea.

No hay mas evidencias relacionadas con el uso de fómulas nutricionales. Ver Tabla 2, en Anexo VIII.4

- **A- β -lipoproteinemia e hipo- β -lipoproteinemia.**

Los cuatro estudios de caso único (Rafique, 2011, Hasosah, 2010, Plauter, 2008 y Scoazec, 1992) y un estudio de tres casos (Triantafillidis, 1998) tratan este síndrome con administración de vitaminas liposolubles A y E y de dieta modificada que incluya triglicéridos de cadena media y o fórmula de TCM. Ver Tabla 3, en Anexo VIII.4

- **Citopatías mitocondriales con alteración de función pancreática.**

El ensayo clínico aleatorio y cruzado (Tarnopolski, 1997) estudió el efecto de monohidrato de creatina en 7 pacientes con citopatía mitocondrial. Los resultados fueron estadísticamente significativos (P 0,05), para aumentar

la resistencia de actividades de alta intensidad y no tuvo efectos evidentes en las actividades de baja intensidad. Ver Tabla 4, en Anexo VIII.4

Defectos de la hidrólisis intravascular de triglicéridos de cadena larga y/o muy larga (Hiperlipoproteinemia I de Friedrickson):

- **Deficiencia de la lipoprotein-lipasa endotelial (LPL).**

Se describe un estudio de caso único (Mizhusima, 1998) de una mujer de 32 años embarazada que mantuvo los niveles séricos de triglicéridos debajo de 2.000 mg/dL mediante dieta baja en grasa y calorías y apoyo de TCM. El bebé nació prematuramente, por cesárea y sano, aunque prematuramente. Con esta estrategia se evitó la pancreatitis hiperlipidémica gestacional.

Un estudio de cohortes retrospectivo (Feoli Fonseca, 1998) revisó los cursos clínicos de 16 pacientes de menos de un año de edad que presentaban quilomicronemia, entre 1972 y 1995. Este estudio sirvió para describir las características de la LPL y evaluar la seguridad y efectividad de la restricción severa de grasas.

Se mantuvo un nivel metabólico satisfactorio durante un periodo prolongado de tiempo. No se observaron efectos adversos sobre el crecimiento pero se obtuvieron valores anormales de hierro sérico, fosfatasa alcalina y calcio tota. Ver Tabla 5, en Anexo VIII.4

- **Deficiencia de APO C II.**

Un estudio de caso único (Yanai, 2007) muestra que la ingestión de aceite de diacilglicerol (DAG) y una dieta restringida en grasas (10g) y energía (900 kcal) redujo los niveles séricos de triglicéridos a 230 mg/dl en tres semanas tras el ingreso por esta patología de difícil tratamiento. Concluyen que la DAG resulta beneficiosa en la mejora postprandial de la hiperlipidemia. Ver Tabla 6, en Anexo VIII.4

Deficiencias en la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga:

- **Defectos del transportador de la carnitina.**

El único estudio identificado (El Hattab, 1993) propone tratar la descompensación metabólica y las funciones musculares esqueléticas y cardíacas con 100-400 mg/kg/día vía oral de Levocarnitina (L-carnitina) si se inicia antes del daño irreversible de los órganos. Ver Tabla 7, en Anexo VIII.4

- **Deficiencia de la carnitin-palmitoil-transferasa (CPT) I y II.**

Las revisiones de Bonefont de 1999 y 2014, plantean el suministro suficiente de glucosa para prevenir la lipólisis del tejido adiposo en esta enfermedad. El suministro de carnitina podría ser útil en deficiencias severas de CPT II.

Una serie de casos (Roe, 2008) estudió a siete pacientes con deficiencia de CPT II que llevaban entre 7 y 61 meses en la dieta de triheptanoín 30% a 35% de la ingesta total diaria de calorías (anaplerótica). Los resultados fueron satisfactorios: solo dos pacientes experimentaron rhabdomiólisis y todos regresaron a la normalidad incluyendo la práctica de actividades físicas de esfuerzo. Se eliminó la restricción de ejercicio.

La serie de Haworth, 1992, con tres pacientes de la misma familia les trata exitosamente con triglicéridos de cadena media y evitación de ayuno, previniendo los episodios de hipoglucemia potencialmente fatales.

Otra serie de casos (Al Aqeel, 2001) trató con dieta alta en carbohidratos, baja en ácidos grasos de cadena larga y con triglicéridos de cadena media a tres pacientes con el síndrome de Reye.

Otro estudio con tres casos (Schaefer, 1997) pone en cuestión el tratamiento de estos pacientes con triglicéridos de cadena media. Ver Tabla 8, en Anexo VIII.4

- **Deficiencia de la carnitin-acil-carnitin-translocasa.**

El abordaje agudo y a largo plazo de esta enfermedad es muy complejo. Como se señala en la revisión realizada por Rubio Gozalvo, 2004, el abordaje de la dieta de triglicéridos de cadena media (MCT) baja en grasa con suplementos de carnitina tienen resultados al parecer positivos pero irregulares. Junto con otros dos estudios de un caso (Lapriore, 2001 y Parini, 1999) y otro estudio de dos casos ((Pierre, 2007), concluyen que se necesita ajustar cuidadosamente el tratamiento dietético para mejorar el pronóstico. Ver Tabla 9, en Anexo VIII.4

- **Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga.**

El único estudio de un caso (Largilliere, 1995) describe los resultados positivos del tratamiento de un bebé con dista baja en grasas con suplementación de carnitina por vía oral (100 mg/kg de peso corporal/día). Ver Tabla 10, en Anexo VIII.4

- **Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga (LCHAD), incluyendo la deficiencia de la enzima trifuncional.**

Un estudio observacional con 9 pacientes (Gillingham, 2006) evalúa el consumo de triglicéridos de cadena media (TCM) inmediatamente antes del ejercicio para mejorar la tolerancia en niños con déficit de LCHAD. Los resultados mostraron un mejor control metabólico tras el ejercicio.

Un estudio de caso único (Gillingham, 1999) y una serie de casos (Lund, 2003) concluyen que no hay beneficios con los TCM y proponen directrices para basar la dieta nutricional individualizada (evitar ingesta de ácidos grasos de cadena larga (10% de la energía total) y complementar el suministro de energía con aceite de MCT. Ver Tabla 11, en Anexo VIII.4

Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos de cadena media y/o corta:

- **Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media.**
- **Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta.**

En dos estudios descriptivos (Wolfe, 1993 y Touma, 1992) se plantea que no es necesario el tratamiento de la deficiencia SCAD, sin presencia de síntomas.

No hay recomendaciones generalmente aceptadas para la manipulación de la dieta o el uso de carnitina y / o la suplementación de riboflavina. Sin embargo, dado el riesgo de episodios de descompensación metabólica, resulta recomendable el aumento de la vigilancia por la deshidratación, la acidosis metabólica y/o la hipoglucemia.

La base del tratamiento de la deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media, es la prevención de un episodio agudo, evitando períodos prolongados de ayuno y proporcionando la suplementación de glucosa necesaria.

Con el fin de prevenir la deshidratación, la acidosis metabólica y/o hipoglucemia se deben evitar períodos de ayuno de más de 12 horas especialmente ante una enfermedad febril o gastrointestinal.

En 2010 se publica el estudio de cohortes (16 pacientes) de Van Meldegen. El dinucleótido de flavina adenina (FAD) es un factor esencial para la función de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta. Los pacientes fueron tratados con riboflavina (Vit B2) 10 mg / kg / día para

una dosis máxima de 150 mg tres veces al día. No se pudo demostrar que estos complementos tuvieran un efecto clínico. Ver Tabla 12, en Anexo VIII.4

- **Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta.**

No se han encontrado estudios que evalúen el tratamiento. Algunos autores proponen sustituir la deficiencia de 3-hidroxiacil- CoA deshidrogenasa (HAD), tanto para la deficiencia de hidroxiacil-Co deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD), como para la deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media y corta. Ver Tabla 13, en Anexo VIII.4

Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga, larga, media y corta:

- **Deficiencia del complejo electrotransfer-flavoproteína (ETFQoDH).**

Solamente se ha seleccionado un estudio de caso único (Bell, 1990) que no muestra resultados relevantes. Ver Tabla 14, en Anexo VIII.4

- **Deficiencia del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial.**

El único estudio identificado (Bugiani, 2006) hizo un seguimiento a tres niños, dos de ellos con leucoencefalopatía. Se les trató con riboflavina que resultó en un incremento de dos veces de la actividad del complejo II en los pacientes, por lo que apoyaban un posible papel de la riboflavina para reducir la tasa de progresión de la enfermedad. Ver Tabla 15, en Anexo VIII.4

- **Aciduria glutárica tipo II, en la que se afecta la β -oxidación mitocondrial de cualquier ácido graso de diferentes longitudes de cadena (muy larga, larga, media y corta).**

Solamente se ha identificado un estudio de caso único (Beresford, 2006) con Aciduria glutárica Tipo II. Una niña de 14 años con miopatía proximal profunda fue tratada con riboflavina 50 mg tres veces al día, carnitina 100 mg / kg, y una dieta con bajo contenido de grasa, baja en proteínas, y con alto contenido de carbohidratos.

Se observó una mejora constante en la fuerza muscular y la tolerancia al ejercicio. La aciduria glutárica Tipo II se puede presentar como una miopatía proximal en la adolescencia, y no puede estar asociada con hipoglucemia. Ver Tabla 16, en Anexo VIII.4

Defectos de la síntesis del colesterol: Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. (SLOS)

La revisión de Porter, 2008 y Bataille, 2000 señalan que la mayoría de los pacientes son tratados con suplementación dietética de colesterol. Sugie-

ren iniciar la intervención de forma temprana aunque no se ha evaluado adecuadamente el impacto de estas dietas en el comportamiento o autismo.

La revisión de Kelley, 2000 pone en cuestión la relación entre la baja ingesta de colesterol y la falta de desarrollo cognitivo ya que el colesterol cerebral se sintetiza localmente y no se puede ser transportado a través de la barrera hematoencefálica. El retraso mental refleja mas la encefalopatía embriológica que el déficit de colesterol.

El estudio de cohortes retrospectivo vde Haas, 2007 evaluó en 59 pacientes el efecto del colesterol solo y junto al inhibidor de la reductasa HMG-CoA simvastatina sobre los esteroides en plasma (en 39 pacientes) y sobre las medidas antropométricas en 20 pacientes.

Las series de casos de Starck, 2002 con 7 pacientes, Sikora, 2004 con 14 pacientes y Chan, 2009 con 12 pacientes obtienen resultados inconsistentes. Chan apoya la suplementación del colesterol dietético y justifica el tratamiento combinado de SLOS con una dieta enriquecida con colesterol y Simvastatina.

El estudio de Informe sobre caso únicos (Nowaczyk, 1999) relata resultados positivos en tres pacientes. Ver Tabla 17, en Anexo VIII.4

V. Conclusiones

Los resultados de la búsqueda bibliográfica son muy limitados. Se trata de estudios de casos y de diseños con bajo rigor metodológico para poder extraer conclusiones.

No se han encontrado estudios que valoren la seguridad y efectividad de los productos sin grasas (GLSI) para poder emitir conclusiones basadas en la evidencia científica.

La revisión sistemática permite obtener una imagen del estado de la investigación de seguridad y efectividad que puede ayudar a crear nuevas líneas de trabajo.

En trastornos prevalentes y/o graves se hace necesario impulsar estudios adecuadamente diseñados con el fin de obtener resultados que faciliten la toma de decisión adecuada de pacientes y profesionales de la salud.

VI. Recomendaciones

En relación con los productos libres de grasa (GLSI) identificados, mientras no se publiquen investigaciones de calidad, se recomienda seguir las propuestas incluidas en los protocolos elaborados por expertos clínicos admitidos por los grupos de trabajo de Cartera de Prestaciones del SNS.

VII. Referencias

VII.1. General

1. Real Decreto 1205/2010, de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación. BOE número 222 de 16-9-06.
2. Real Decreto 431/1999, de 12 de marzo, por el que se modifica la Reglamentación técnico-sanitaria, para la elaboración, circulación y comercio de preparados alimenticios para regímenes dietéticos y/o especiales, aprobada por Real Decreto 2685/1976, de 16 de octubre. BOE número 62 de 13-3-1999.
3. Real Decreto 1091/2000, de 9 de junio, por el que se aprueba la reglamentación Técnico-sanitaria específica de los alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales. BOE número 130 de 10 de junio de 2000.
4. Real Decreto 2685/1976, de 16 de octubre de 1976, de la presidencia de gobierno, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria para la elaboración, circulación y comercio de preparados alimenticios para regímenes dietético y/o especiales. BOE número 284, de 26 de noviembre de 1976.
5. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE número 222 de 16 de septiembre de 2006.
6. Gómez Ramos MJ, González Valverde FM, Sánchez Álvarez C. Estudio del estado nutricional en la población anciana hospitalizada. *Nutr Hosp.* 2005 Jul-Aug; 20 (4): 286-292.
7. Guía de nutrición enteral domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. Unidad de Prestaciones. Subdirección de Cartera de Servicios y Nuevas Tecnologías. Gabinete Té Nutrición Enteral Domiciliaria.
8. Cuerda Compés MC. Nutrición Enteral Domiciliaria. *Nutr Hosp.* 2009; 24(2): 111-112.

9. Izaola O, de Luis Román DA, Cabezas G, Rojo S, Cuellar L, Terroba MC, et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) como método de evaluación nutricional en pacientes hospitalizados. *An Med Interna*. 2005 Jul; 22(7): 313-6.

VII.2. Revisión sistemática

Referencias C.1.1.1. Trastornos en la absorción intestinal de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga

1. Desai AP, Guvenc BH, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Pediatr Surg*. 2009 Aug; 19(4): 241-5.
2. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Wolman's disease). *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 5.
3. Biselli M, Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Lorenzini S, Bonvicini F, et al. Acquired intestinal lymphangiectasia successfully treated with a low-fat and medium-chain triacylglycerol-enriched diet in a patient with liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 May; 18(5): 561-4.
4. Koo NH, Lee HJ, Jung JW, Hwan KS, Lee KM, Hwang JS. Primary intestinal lymphangiectasia: a response to medium-chain triglyceride formula. *Acta Paediatr*. 2005 Jul; 94(7): 982-3.
5. Aoyagi K, Iida M, Matsumoto T, Sakisaka S. Enteral nutrition as a primary therapy for intestinal lymphangiectasia: value of elemental diet and polymeric diet compared with total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci*. 2005 Aug; 50(8): 1467-70.
6. Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanisi F, Contaldo F. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition*. 2000 Apr; 16(4): 303-4.
7. Lee WS, Boey CC, Goh AY, Chang KW, Iyngkaran N. Intestinal lymphangiectasia--a report of three Chinese children in Malaysia. *Singapore Med J*. 1998 Sep; 39(9): 418-21.
8. Won KC, Jang BI, Kim TN, Lee HW, Chung MK, Lee HW. A case of primary intestinal lymphangiectasia. *Korean J Intern Med*. 1993 Jan; 8(1): 51-5.

9. Nazer HM, Abutalib H, Hugosson C, al-Mahr M, Ali MA. Intestinal lymphangiectasia masquerading as coeliac disease. *Ann Trop Paediatr.* 1991; 11(4): 349-55.

Estudios excluidos

10. Chen CP, Chao Y, Li CP, Lo WC, Wu CW, Tsay SH, et al. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia: a case report. *World J Gastroenterol.* 2003 Dec; 9(12): 2880-2.
11. Bhasker M, Moses PD. Intestinal lymphangiectasia. *Indian Pediatr.* 1998 Apr; 35(4): 363-7.
12. Ralph PM, Troutman KC. The oral manifestations of intestinal lymphangiectasia: case report. *Pediatr Dent.* 1996 Nov; 18(7): 461-4.
13. Díaz N, Khoury A, Taboada M, Isava I, Calderón A, López C, et al. [Primary intestinal lymphangiectasia in children. Report of 3 cases]. *G E N.* 1995 Oct; 49(4): 307-9.
14. Thompson JM, Brett A, Rose SJ. Dietary management of intestinal lymphangiectasia complicated by short gut syndrome. *Hum Nutr Appl Nutr.* 1986 Apr; 40(2): 136-40.
15. Eisenberh BC. Congenital lymphangiectasia and atopy. *Ann Allergy.* 1976 May; 36(5): 342-50.
16. Muñoz CJ, Gómez DT, I, Sánchez RF, Gavilán CF, Meneses Pardo AG. [Idiopathic intestinal lymphangiectasis. Evolution with M.C.T. (author's transl)]. *An Esp Pediatr.* 1976 Jul; 9(4): 438-46.
17. Tift WL, Lloyd JK. Intestinal lymphangiectasia. Long-term results with MCT diet. *Arch Dis Child.* 1975 Apr; 50(4): 269-76.
18. Vardy PA, Lebenthal E, Shwachman H. Intestinal lymphangiectasia: a reappraisal. *Pediatrics.* 1975 Jun; 55(6): 842-51.

Referencias C.1.1.2. Enfermedad de Swaschman. Swaschman-Diamond-Syndrome (SDS)

1. Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J, Dodge J, Toiviainen-Salo S, Makitie O, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec; 1.242(1): 40-55.
2. Lee JH, Bae SH, Yu JJ, Lee R, Yun YM, Song EY. A case of Shwachman-Diamond syndrome confirmed with genetic analysis in a Korean child. *J Korean Med Sci.* 2008 Feb; 23(1): 142-5.

Estudios excluidos

3. Dror Y. *Shwachman-Diamond syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2005 Dec; 45(7): 892-901.*
4. Shimamura A. *Shwachman-Diamond syndrome. Semin Hematol. 2006 Jul; 43(3): 178-88.*

Referencias C.1.1.3 A- β -lipoproteinemia e hipo- β -lipoproteinemia

1. Rafique M, Zia S. Abetalipoproteinemia in a Saudi infant. *J Coll Physicians Surg Pak. 2011 Feb; 21(2): 117-8.*
2. Hasosah MY, Shesha SJ, Sukkar GA, Bassuni WY. Rickets and dysmorphic findings in a child with abetalipoproteinemia. *Saudi Med J. 2010 Oct; 31(10): 1169-71.*
3. Pautler D, Easley D, Pohl JF. Abetalipoproteinemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 Apr; 46(4): 355.*
4. Triantafyllidis JK, Kottaras G, Sgourous S, Cheracakis P, Driva G, Konstantellou E, et al. A-beta-lipoproteinemia: clinical and laboratory features, therapeutic manipulations, and follow-up study of three members of a Greek family. *J Clin Gastroenterol. 1998 Apr; 26(3): 207-11.*
5. Scoazec JY, Bouma ME, Roche JF, Blache D, Verthier N, Feldmann G, et al. Liver fibrosis in a patient with familial homozygous hypobetalipoproteinaemia: possible role of vitamin supplementation. *Gut. 1992 Mar; 33(3): 414-7.*

Estudios excluidos

6. Amaro A, Fabbrini E, Kars M, Yue P, Schechtman K, Schonfeld G, et al. Dissociation between intrahepatic triglyceride content and insulin resistance in familial hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterology. 2010 Jul; 139(1): 149-53.*
7. Parhofer KG, Barrett PH. *Thematic review series: patient-oriented research. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. J Lipid Res. 2006 Aug; 47(8): 1620-30.*
8. Azizi E, Zaidman JL, Eshchar J, Szeinberg A. Abetalipoproteinemia treated with parenteral and oral vitamins A and E, and with medium chain triglycerides. *Acta Paediatr Scand. 1978 Nov; 67(6): 796-801.*

9. *Leititis JU, Stahl M, Tackmann W, Wick H, Wildberg A. Homozygous hypobetalipoproteinaemia and phenylketonuria. Eur J Pediatr. 1985 Jul; 144(2): 174-6.*
10. *Muller DP, Lloyd JK, Bird AC. Long-term management of abetalipoproteinaemia. Possible role for vitamin E. Arch Dis Child. 1977 Mar; 52(3): 209-14.*

Referencias C.1.1.4 Citopatías mitocondriales con alteración de función pancreática

1. *Hassani A, Horvath R, Chinnery PF. Mitochondrial myopathies: developments in treatment. Curr Opin Neurol. 2010 Oct; 23(5): 459-65.*
2. *Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR. A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. Muscle Nerve. 1997 Dec; 20(12): 1502-9.*

Estudios excluidos

3. *Jeppesen TD, Orngreen MC, van HG, Haller RG, Vissing J. Fat metabolism during exercise in patients with mitochondrial disease. Arch Neurol. 2009 Mar; 66(3): 365-70.*
4. *Tarnopolsky M, Martin J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. Neurology. 1999 Mar 10; 52(4): 854-7.*

Referencias C.1.2.1 Deficiencia de la lipoprotein-lipasa endotelial (LPL)

1. *Feoli-Fonseca JC, Levy E, Godard M, Lambert M. Familial lipoprotein lipase deficiency in infancy: clinical, biochemical, and molecular study. J Pediatr. 1998 Sep; 133(3): 417-23.*
2. *Mizushima T, Ochi K, Matsumura N, Ichimura M, Ishibashi T, Tsuboi K, et al. Prevention of hyperlipidemic acute pancreatitis during pregnancy with medium-chain triglyceride nutritional support. Int J Pancreatol. 1998 Jun; 23(3): 187-92.*

Estudios excluidos

3. *Shirai K, Kobayashi J, Inadera H, Ohkubo Y, Mori S, Saito Y, et al. Type I hyperlipoproteinemia caused by lipoprotein lipase defect in lipid-interface recognition was relieved by administration of medium-chain triglyceride. Metabolism. 1992 Nov; 41(11): 1161-4.*

Referencias C.1.2.2 Deficiencia de APO C II

1. Yanai H, Tada N, Yoshida H, Tomono Y. Diacylglycerol oil for apolipoprotein C-II deficiency. *QJM*. 2007 Apr; 100(4): 247-8.

Estudios excluidos

2. Kawano M, Kodama K, Inadera H, Saito Y, Saito M, Yaginuma T, et al. A case of apolipoprotein C-II deficiency with coronary artery disease. *Clin Exp Med*. 2002 May; 2(1): 29-31.
3. Beil FU, Fojo SS, Brewer HB, Jr., Greten H, Beisiegel U. Apolipoprotein C-II deficiency syndrome due to apo C-II Hamburg: clinical and biochemical features and HphI restriction enzyme polymorphism. *Eur J Clin Invest*. 1992 Feb; 22(2): 88-95.
4. Ohno M, Ishibashi S, Nakao K, Nozue T, Nonomura K, Yamada N, et al. A neonatal case of apolipoprotein C-II deficiency. *Eur J Pediatr*. 1989 Apr; 148(6): 550-2.
5. Capurso A, Mogavero AM, Resta F, Di TM, Taverniti P, Turturro F, et al. Apolipoprotein C-II deficiency: detection of immunoreactive apolipoprotein C-II in the intestinal mucosa of two patients. *J Lipid Res*. 1988 Jun; 29(6): 703-11.
6. Fojo SS, Baggio G, Gabelli C, Higuchi K, Bojanovski M, Gregg RE, et al. Apolipoprotein C-II deficiency: identification of a structural variant ApoC-II Padova. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988 Jul 15; 154(1): 73-9.

Referencias C.1.3.1 Defectos del transportador de la carnitina

1. El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. 2012 Mar 15. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/>

Estudios excluidos

2. Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD006659.
3. Hwu WL, Chien YH, Tang NL, Law LK, Lin CY, Lee NC. Deficiency of the carnitine transporter (OCTN2) with partial N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2007 Oct; 30(5): 816.

4. Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, Heese BA, Wood TC, Schroer RJ, et al. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab.* 2007 Apr; 90(4): 441-5.
5. Longo N, mat di San FC, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006 May 15; 142C(2): 77-85.
6. Pons R, De V. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol.* 1995 Nov; 10 Suppl 2: S8-24.
7. Tanphaichitr V, Leelahagul P. Carnitine metabolism and human carnitine deficiency. *Nutrition* 1993 May; 9(3): 246-54.
8. Duran M, de Klerk JB, Wadman SK, Scholte HR, Beekman RP, Jennekens FG. Systemic carnitine deficiency: benefit of oral carnitine supplements vs. persisting biochemical abnormalities. *Eur J Pediatr.* 1984 Aug; 142(3): 224-8.
9. Glasgow AM, Engel AG, Bier DM, Perry LW, Dickie M, Todaro J, et al. Hypoglycemia, hepatic dysfunction, muscle weakness, cardiomyopathy, free carnitine deficiency and long-chain acylcarnitine excess responsive to medium chain triglyceride diet. *Pediatr Res.* 1983 May; 17(5): 319-26.
10. Cerri C, Meola G, Scarlato G. Biochemical and morphological studies on a case of systemic carnitine deficiency. *Acta Neuropathol Suppl.* 1981; 7: 219-20.

Referencias C.1.3.2 Deficiencia de la carnitin-palmitoil-transferasa (CPT) I y II

1. Bonnefont JP, Demaugre F, Prip-Buus C, Saudubray JM, Brivet M, Abadi N, et al. Carnitine palmitoyltransferase deficiencies. *Mol Genet Metab.* 1999 Dec; 68(4): 424-40.
2. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med.* 2004 Oct; 25(5-6): 495-520.
3. Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, Roe DS, Wallace M, Garrison BK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. *Neurology.* 2008 Jul 22; 71(4): 260-4.

4. Al-Aqeel AI, Rashed MS, Ruiter JP, Al-Husseini HF, Al-Amoudi MS, Wanders RJ. Carnitine palmitoyl transferase I deficiency. *Saudi Med J.* 2001 Nov; 22(11): 1025-9.
5. Schaefer J, Jackson S, Taroni F, Swift P, Turnbull DM. Characterisation of carnitine palmitoyltransferases in patients with a carnitine palmitoyltransferase deficiency: implications for diagnosis and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 Feb; 62(2): 169-76.
6. Haworth JC, Demaugre F, Booth FA, Dilling LA, Moroz SP, Seshia SS, et al. Atypical features of the hepatic form of carnitine palmitoyltransferase deficiency in a Hutterite family. *J Pediatr.* 1992 Oct; 121(4): 553-7.

Estudios excluidos

7. Gillingham MB, Hirschfeld M, Lowe S, Matern D, Shoemaker J, Lambert WE, et al. Impaired fasting tolerance among Alaska native children with a common carnitine palmitoyltransferase 1A sequence variant. *Mol Genet Metab.* 2011 Nov; 104(3): 261-4.
8. Scott TF, Virella-Lopes M, Malone MJ. Hypertriglyceridemia in carnitine palmitoyl transferase deficiency: lipid profile and treatment with medium chain triglycerides. *Muscle Nerve.* 1991 Jul; 14(7): 676-7.
9. Angelini C. Lipid storage myopathies. A review of metabolic defect and of treatment. *J Neurol.* 1976 Nov 26; 214(1): 1-11.
10. Carroll JE, Brooke MH, DeVivo DC, Kaiser KK, Hagberg JM. Biochemical and physiologic consequences of carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Muscle Nerve* 1978 Mar; 1(2):103-10.
11. Bougneres PF, Saudubray JM, Marsac C, Bernard O, Odievre M, Girard J. Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency. *J Pediatr.* 1981 May; 98(5): 742-6.
12. Sugiyama N, Wada Y, Morishita H, Nonaka I. Different ketogenic response to medium-chain triglycerides and to long-chain triglycerides in a case of muscular carnitine palmitoyltransferase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1982; 5(4): 233-4.
13. Bonnefont JP, Haas R, Wolff J, Thuy LP, Buchta R, Carroll JE, et al. Deficiency of carnitine palmitoyltransferase I. *J Child Neurol.* 1989 Jul; 4(3): 198-203.

Referencias C.1.3.3 Deficiencia de la carnitin-acil-carnitin-translocasa

1. Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJ. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med.* 2004 Oct; 25(5-6): 521-32.
2. Pierre G, Macdonald A, Gray G, Hendriksz C, Preece MA, Chakrapani A. Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2007 Oct; 30(5): 815.
3. Lopriore E, Gemke RJ, Verhoeven NM, Jakobs C, Wanders RJ, Roeleveld-Versteeg AB, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: phenotype, residual enzyme activity and outcome. *Eur J Pediatr.* 2001 Feb; 160(2): 101-4.
4. Parini R, Invernizzi F, Menni F, Garavaglia B, Melotti D, Rimoldi M, et al. **Medium-chain triglyceride loading test in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: insights on treatment.** *J Inher Metab Dis.* 1999 Aug; 22(6): 733-9.

Referencias C.1.3.4. Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga

1. Largilliere C, Vianey-Saban C, Fontaine M, Bertrand C, Kacet N, Farriaux JP. Mitochondrial very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency--a new disorder of fatty acid oxidation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 Sep; 73(2): F103-F105.

Estudios excluidos

2. *van Grunsven EG, van BE, Ijlst L, Vreken P, de Klerk JB, Adamski J, et al. Peroxisomal D-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: resolution of the enzyme defect and its molecular basis in bifunctional protein deficiency. Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Mar 3; 95(5): 2128-33.*

Referencias C.1.3.5. Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga, incluyendo la deficiencia de la enzima trifuncional

1. Gillingham MB, Scott B, Elliott D, Harding CO. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2006 Sep; 89(1-2): 58-63.

2. Gillingham M, Van CS, Ney D, Wolff J, Harding C. Dietary management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD). A case report and survey. *J Inherit Metab Dis.* 1999 Apr; 22(2): 123-31.
3. Lund AM, Dixon MA, Vreken P, Leonard JV, Morris AA. What is the role of medium-chain triglycerides in the management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency? *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26(4): 353-60.

Estudios Excluidos

4. Costa CG, Dorland L, Holwerda U, de A, I, Poll-The BT, Jakobs C, et al. Simultaneous analysis of plasma free fatty acids and their 3-hydroxy analogs in fatty acid beta-oxidation disorders. *Clin Chem.* 1998 Mar; 44(3): 463-71.
5. Martínez-Quintana E, Peña-Quintana L, Artiles-Vizcaíno JA, Rodríguez-González F. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2009 Jul 24; 136(1): e1-e2.
6. Van Hove JL, Kahler SG, Feezor MD, Ramakrishna JP, Hart P, Treem WR, et al. Acylcarnitines in plasma and blood spots of patients with long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2000 Sep; 23(6): 571-82.
7. Jones PM, Butt Y, Bennett MJ. Accumulation of 3-hydroxy-fatty acids in the culture medium of long-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) and mitochondrial trifunctional protein-deficient skin fibroblasts: implications for medium chain triglyceride dietary treatment of LCHAD deficiency. *Pediatr Res.* 2003 May; 53(5): 783-7.

Referencias C.2.1 Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media y C.2.2 Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta

1. Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 1993.
2. Touma EH, Charpentier C. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child.* 1992 Jan; 67(1): 142-5.
3. van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Oct; 33(5): 507-11.

Estudios excluidos

4. van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Waterham HR, Wijburg FA. Flavin adenine dinucleotide status and the effects of high-dose riboflavin treatment in short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res.* 2010 Mar; 67(3): 304-8.
5. Marci M, Ajovalasit P. Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in an Infant with Dilated Cardiomyopathy. *Cardiol Res Pract.* 2009; 2009: 281389.
6. Huidekoper HH, Schneider J, Westphal T, Vaz FM, Duran M, Wijburg FA. Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Oct; 29(5): 631-6.
7. Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, Gregersen N, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr.* 2001 Apr; 138(4): 585-8.
8. Treacy EP, Lambert DM, Barnes R, Boriack RL, Vockley J, O'Brien LK, et al. Short-chain hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting as unexpected infant death: A family study. *J Pediatr.* 2000 Aug; 137(2): 257-9.
9. Hegyi T, Ostfeld B, Gardner K. Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and SIDS. *N J Med.* 1992 May; 89(5): 385-92.
10. Bzduch V, Behulova D, Salingova A, Ponec J, Fabriciova K, Kozak L. Serum free carnitine in medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Bratisl Lek Listy.* 2003; 104(12): 405-7.
11. Catzefflis C, Bachmann C, Hale DE, Coates PM, Wiesmann U, Colombo JP, et al. Early diagnosis and treatment of neonatal medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: report of two siblings. *Eur J Pediatr.* 1990 May; 149(8): 577-81.

Referencias C.2.3 Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta

1. Bennett MJ, Russell LK, Tokunaga C, Narayan SB, Tan L, Seegmiller A, et al. Reye-like syndrome resulting from novel missense mutations in mitochondrial medium- and short-chain l-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. *Mol Genet Metab.* 2006 Sep; 89(1-2): 74-9.

2. Yang SY, He XY, Schulz H. 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase and short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in human health and disease. *FEBS J.* 2005 Oct; 272(19): 4874-83.
3. Eaton S, Chatziandreou I, Krywawych S, Pen S, Clayton PT, Hussain K. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with hyperinsulinism: a novel glucose-fatty acid cycle? *Biochem Soc Trans.* 2003 Dec; 31(Pt 6): 1137-9.
4. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001 Aug; 108(3): 457-65.
5. Bennett MJ, Spotswood SD, Ross KF, Comfort S, Koonce R, Boriack RL, et al. Fatal hepatic short-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical, biochemical, and pathological studies on three subjects with this recently identified disorder of mitochondrial beta-oxidation. *Pediatr Dev Pathol.* 1999 Jul; 2(4): 337-45.

Referencias C3.1. Deficiencia del complejo electrotransfer-flavoproteína (ETFQoDH)

1. Bell RB, Brownell AK, Roe CR, Engel AG, Goodman SI, Frerman FE, et al. Electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase (ETF:QO) deficiency in an adult. *Neurology.* 1990 Nov; 40(11): 1779-82.

Estudios excluidos

1. Rocha H, Ferreira R, Carvalho J, Vitorino R, Santa C, Lopes L, et al. Characterization of mitochondrial proteome in a severe case of ETF-QO deficiency. *J Proteomics.* 2011 Dec 10; 75(1): 221-8.
2. Schiff M, Froissart R, Olsen RK, Acquaviva C, Vianey-Saban C. Electron transfer flavoprotein deficiency: functional and molecular aspects. *Mol Genet Metab.* 2006 Jun; 88(2): 153-8.
3. Curcoy A, Olsen RK, Ribes A, Trenchs V, Vilaseca MA, Campistol J, et al. Late-onset form of beta-electron transfer flavoprotein deficiency. *Mol Genet Metab.* 2003 Apr; 78(4): 247-9.
4. Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, López LC, Hirano M, Nonaka I, et al. *ETFDH* mutations, *CoQ10* levels, and respiratory chain acti-

vities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2009 Mar; 19(3): 212-6.

Referencias C.3.2. Deficiencia del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial

1. Bugiani M, Lamantea E, Invernizzi F, Moroni I, Bizzi A, Zeviani M, et al. Effects of riboflavin in children with complex II deficiency. *Brain Dev.* 2006 Oct; 28(9): 576-81.

Estudios excluidos

2. Rustin P, Munnich A, Rotig A. Succinate dehydrogenase and human diseases: new insights into a well-known enzyme. *Eur J Hum Genet.* 2002 May; 10(5): 289-91.
3. Briere JJ, Favier J, El Ghouzzi V, Djouadi F, Benit P, Giménez AP, et al. Succinate dehydrogenase deficiency in human. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Oct; 62(19-20): 2317-24.
4. Ackrell BA. Cytopathies involving mitochondrial complex II. *Mol Aspects Med.* 2002 Oct; 23(5): 369-84.
5. Rustin P, Rotig A. Inborn errors of complex II--unusual human mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Jan 17; 1553(1-2): 117-22.

Referencias C.3. 3. Aciduria glutárica tipo II, en la que se afecta la -oxidación mitocondrial de cualquier ácido graso de diferentes longitudes de cadena (muy larga, larga, media y corta)

1. Beresford MW, Pourfarzam M, Turnbull DM, Davidson JE. So doctor, what exactly is wrong with my muscles? Glutaric aciduria type II presenting in a teenager. *Neuromuscul Disord.* 2006 Apr; 16(4): 269-73.

Estudios excluidos

2. Loehr JP, Goodman SI, Frerman FE. Glutaric acidemia type II: heterogeneity of clinical and biochemical phenotypes. *Pediatr Res.* 1990 Mar; 27(3): 311-5.
3. Yamaguchi S, Orii T, Suzuki Y, Maeda K, Oshima M, Hashimoto T. Newly identified forms of electron transfer flavoprotein deficiency in two patients with glutaric aciduria type II. *Pediatr Res.* 1991 Jan; 29(1): 60-3.

Referencias C.4. Defectos de la síntesis del colesterol: Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

1. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2008 May; 16(5): 535-41.
2. Battaile KP, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: the first malformation syndrome associated with defective cholesterol synthesis. *Mol Genet Metab*. 2000 Sep; 71(1-2): 154-62.
3. Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000 May; 37(5): 321-35.
4. Chan YM, Merkens LS, Connor WE, Rouillet JB, Penfield JA, Jordan JM, et al. Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res*. 2009 Jun; 65(6): 681-5.
5. Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, Muschol N, Trefz FK, Penzien JM, et al. Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J Inherit Metab Dis*. 2007 Jun; 30(3): 375-87.
6. Sikora DM, Ruggiero M, Petit-Kekel K, Merkens LS, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr*. 2004 Jun; 144(6): 783-91.
7. Starck L, Lovgren-Sandblom A, Bjorkhem I. Cholesterol treatment forever? The first Scandinavian trial of cholesterol supplementation in the cholesterol-synthesis defect Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Intern Med*. 2002 Oct; 252(4): 314-21.
8. Nowaczyk MJ, Whelan DT, Heshka TW, Hill RE. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a treatable inherited error of metabolism causing mental retardation. *CMAJ*. 1999 Jul 27; 161(2): 165-70.

Estudios excluidos

9. Acosta PB. *RSH/SLO (Smith-Lemli-Opitz) syndrome: designing a high cholesterol diet for the SLO syndrome*. *Am J Med Genet*. 1994 May 1; 50(4): 358-63.
10. Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE. *Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome*. *Br J Dermatol*. 2001 Jan; 144(1): 143-5.

11. *Barness LA. Nutritional requirements of infants and children with respect to cholesterol and related compounds. Am J Med Genet. 1994 May 1; 50(4): 353-4.*
12. *Danzer E, Schier F, Giggel S, Bondartschuk M. Smith-Lemli-Opitz syndrome: case report and literature review. J Pediatr Surg. 2000 Dec; 35(12): 1840-2.*
13. *DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. Expert Rev Mol Med. 2011; 13: e24.*

VIII. Anexos

ANEXO VIII.1: Estrategia de búsqueda

Palabras clave para las condiciones clínicas:

GRUPO		NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	TEXTO LIBRE EN INGLES	MESH
C1 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga:	C.1.1 Trastornos en la absorción intestinal de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga:	C.1.1.1 Linfangiectasia intestinal.	intestinal lymphangiectasia	“Lymphangiectasis, Intestinal”[Mesh] “Wolman Disease”[Mesh]
		C.1.1.2 Enfermedad de Swaschman.	Swaschman-Diamond-Syndrome	“Swaschman-Diamond-Syndrome”[Mesh]
		C.1.1.3 A-β–lipoproteinemia e hipo-β–lipoproteinemia.	A-β-lipoproteinemia and hypo-β-lipoproteinemia.	“Hypobetalipoproteinemias”[Mesh] “Abetalipoproteinemia”[Mesh] “Hypobetalipoproteinemia, Familial, Apolipoprotein B”[Mesh]
		C.1.1.4 Citopatías mitocondriales con alteración de función pancreática	Mitochondrial cytopathies with impaired pancreatic function.	“Mitochondrial Myopathies”[Mesh]

.../...

GRUPO		NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	TEXTO LIBRE EN INGLES	MESH
	C.1.2 Defectos de la hidrólisis intravascular de triglicéridos de cadena larga y/o muy larga (Hiperlipoproteinemia I de Friedrickson	C.1.2.1 Deficiencia de la lipoprotein-lipasa endotelial (LPL).	Endothelial lipase deficiency	("LIPG protein, human" [Supplementary Concept]) AND (deficit* OR deficienc*)
		C.1.2.2 Deficiencia de APO C II.	APO C II deficiency.	"Apolipoprotein C-II/deficiency"[Mesh]
	C.1.3 Deficiencias en la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga:	C.1.3.1 Defectos del transportador de la carnitina.	Defects of the carnitine transporter.	"Systemic carnitine deficiency" [Supplementary Concept]
		C.1.3.2 Deficiencia de la carnitin-palmitoil-transferasa (CPT) I y II.	Deficiency of carnitine-palmitoyl transferase (CPT) I and II.	"Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency" [Supplementary Concept] "Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency" [Supplementary Concept] "Carnitine O-Palmitoyltransferase/deficiency"[Mesh]
		C.1.3.3 Deficiencia de la carnitin-acil-carnitin-translocasa.	Deficiency of carnitine acylcarnitine translocase	"Acyltransferases/deficiency"[Mesh]
		C.1.3.4 Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga.	Deficiency of acyl-CoA dehydrogenase long or too long chain fatty acids	"Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency"[Mesh]

.../...

.../...

GRUPO		NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	TEXTO LIBRE EN INGLES	MESH
		C.1.3.5 Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga, incluyendo la deficiencia de la enzima trifuncional.	Deficiency of 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase long or too long chain fatty acids, including trifunctional enzyme deficiency	“3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency”[Mesh] “3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency” [Supplementary Concept]
C.2 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos de cadena media y/o corta:	C.2.1 Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media			Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency [Supplementary Concept]
	C.2.2 Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta		Short chain acyl CoA dehydrogenase defic*	X
	C.2.3 Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta		3 Hydroxyacyl CoA Dehydrogenasedefic*	“3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency”[Mesh]

.../...

.../...

GRUPO		NOMBRE DE LA ENFERMEDAD	TEXTO LIBRE EN INGLES	MESH
C.3 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga, larga, media y corta:		C.3.1 Deficiencia del complejo electrotransfer-flavoproteína (ETFQoDH)	Etf electron transfer flavoprotein defic*	“Electron-Transferring Flavoproteins/deficiency”[Mesh]
		C.3.2 Deficiencia del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial	Respiratory chain mytochondrial deficienc*	
		C.3.3 Aciduria glutárica tipo II, en la que se afecta la β -oxidación mitocondrial de cualquier ácido graso de diferentes longitudes de cadena (muy larga, larga, media y corta)	Glutaric aciduria*	“Glutaric aciduria 2” [Supplementary Concept]
C.4. Defectos de la síntesis del colesterol: Síndrome de Smith-Lemli-Opitz:			Smith-Lemli-Opitz OR SLOS	“Smith-Lemli-Opitz Syndrome”[Mesh]

Palabras clave para los tratamientos:

TRATAMIENTOS DIETÉTICOS	
Fórmulas hipograsas con triglicéridos de cadena media (MCT)	Low-fat formula with medium chain triglycerides (MCT)
Fórmulas sin grasa.	Fat free formulas.
Fórmulas limitadas en proteínas y grasas sin MCT	Formulas limited in protein and fats MCT
Fórmulas hipograsas sin MCT	Low-fat formula without MCT
Módulos de triglicéridos de cadena media sin/con ácidos grasos esenciales	Medium chain triglycerides without / with essential fatty acids
Módulos de ácidos grasos esenciales.	Essential fatty acids
Módulos de proteínas y de dextrin maltosa.	Protein and dextrin maltose
Módulos de triglicéridos de cadena larga	Long chain triglycerides
Módulos de glicina	Glycine modules
Módulos de colesterol	Cholesterol modules

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA		
#1	C1 MESH	<p>“Lymphangiectasis, Intestinal”[Mesh] “Wolman Disease”[Mesh] OR “Swaschman-Diamond-Syndrome”[Mesh] OR “Hypobetalipoproteinemias”[Mesh] OR “Abetalipoproteinemia”[Mesh] OR “Hypobetalipoproteinemia, Familiar, Apolipoprotein B”[Mesh] “Mitochondrial Myopathies”[Mesh] OR (“LIPG protein, human” [Supplementary Concept]) AND (deficit* OR deficienc*) OR “Apolipoprotein C-II/deficiency”[Mesh] OR “Systemic carnitine deficiency” [Supplementary Concept] OR “Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency” [Supplementary Concept] OR “Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency” [Supplementary Concept] OR “Carnitine O-Palmitoyltransferase/ deficiency”[Mesh] OR “Acyltransferases/deficiency”[Mesh] OR “Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency”[Mesh] OR “3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency”[Mesh] OR “3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency” [Supplementary Concept]</p>

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA		
#2	C1 TEXTO LIBRE	intestinal lymphangiectasia OR Swaschman-Diamond-Syndrome OR A-β-lipoproteinemia OR hypo-β-lipoproteinemia OR Mitochondrial cytopathies OR Endothelial lipase defic* OR APO C II defic* OR carnitine transporter defic* OR carnitine-palmitoyl transferase defic* OR CPT I defic* OR CPT II deficien OR carnitine acylcarnitine translocase deficen* OR (acyl-CoA dehydrogenase AND defic* AND long chain) OR (3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase AND defic* AND long chain)
#3	C2 MESH	Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency [Supplementary Concept] OR "3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency"[Mesh]
#4	C2 TEXTO LIBRE	Short chain acyl CoA dehydrogenase defic* OR 3 Hydroxyacyl CoA Dehydrogenasedefic*
#5	C3 MESH	"Electron-Transferring Flavoproteins/deficiency"[Mesh] OR "Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept]
#6	C3 TEXTO LIBRE	Etf electron transfer flavoprotein defic* OR Respiratory chain mitochondrial deficienc* OR Glutaric aciduria* AND (II OR 2)
#7	C4 MESH	"Smith-Lemli-Opitz Syndrome"[Mesh]
#8	C4 TEXTO LIBRE	Smith-Lemli-Opitz OR SLOS
#9	DIETOTERAPIA MESH	"Fat Substitutes"[Mesh] OR "Fat Substitutes" [Pharmacological Action]) OR "Diet, Fat-Restricted"[Mesh] OR "Food, Fortified"[Mesh] OR "Food, Formulated"[Mesh] OR "Functional Food"[Mesh]
#10	DIETOTERAPIA LIBRE	(fat free) OR (fatty acid* free) OR (fat substitute) OR (fat restrict* diet*) OR (fatty acid* restrict* diet*) OR (fat Substitute*) OR (medium chain triglyceride*) OR (medium chain triglyceride*) OR (Dextrin maltose) OR (glycine) OR (cholesterol module*)
#11	DIETOTERAPIA GLSI	lipid free formul* OR lipid free modul* OR lipid free product* OR fat free modul* OR fat free formul* OR fat free product*

ANEXO VIII.2: Listado de fórmulas exentas de lípidos (GSLI)

Fórmulas exentas de lípidos	ENSURE JUNIOR PLUS JUCE	Abbott Laboratories, S.A.	504336	Botella	30	220ml
	ENSURE PLUS LIVE	Abbott Laboratories, S.A.	504203	Botella	30	220ml
	PROVIDEXTRA DRINK	Fresenius Kabi España, S.A.	504193	Botella	24	200ml
	FORTIMEL JUCY	Nutricia, S.R.L.	504093	Botella	4	200ml
Fórmulas exentas de lípidos para lactantes	MEZCLA LIBRE DE GRASA SHS	Nutricia, S.R.L.	503714	Bote	1	500g

MÓDULOS DE TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA

Tipo	Descripción Tipo	Nombre Dieta	Lab.	Cod.	Envase	Cont.	Sabor	PVL
Nutrición Enteral Domiciliaria	Módulos de triglicéridos de cadena media (MCT)	LIQUIGEN	Nutricia, S.R.L.	173831	Botella	250ml	Neutro	12,1
		MCT MAS ESENCIALES CN	Clinical Nutrition, S.A.	371211	Botella	1000ml	Neutro	22,9
		ACEITE MCT SHS	Nutricia, S.R.L.	224873	Botella	500ml	Neutro	29,3
		MCT NM	Nutrición Médica, S.L.	502161	Frasco	20ml	Neutro	50

ANEXO VIII.3: Resultados de la estrategia de búsqueda sobre productos libres de grasa (GLSI)

Fórmulas exentas de lípidos (Tipo GLSI) en el tratamiento de los Trastornos del Metabolismo de los Lípidos		
#1	C1 MESH	“Lymphangiectasis, Intestinal”[Mesh] OR “Wolman Disease”[Mesh] OR “Swaschman-Diamond-Syndrome”[Mesh] OR “Hypobetalipoproteinemias”[Mesh] OR “Abetalipoproteinemia”[Mesh] OR “Hypobetalipoproteinemia, Familiar, Apolipoprotein B”[Mesh] “Mitochondrial Myopathies”[Mesh] OR (“LIPG protein, human” [Supplementary Concept]) AND (deficit* OR deficienc*) OR “Apolipoprotein C-II/deficiency”[Mesh] OR “Systemic carnitine deficiency” [Supplementary Concept] OR “Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency” [Supplementary Concept] OR “Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency” [Supplementary Concept] OR “Carnitine O-Palmitoyltransferase/deficiency”[Mesh] OR “Acyltransferases/deficiency”[Mesh] OR “Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency”[Mesh] OR “3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency”[Mesh] OR “3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency” [Supplementary Concept]
#2	C2 MESH	Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency [Supplementary Concept] OR “3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency”[Mesh]
#3	C3 MESH	“Electron-Transferring Flavoproteins/deficiency”[Mesh] OR “Glutaric aciduria 2” [Supplementary Concept]
#4	C4 MESH	“Smith-Lemli-Opitz Syndrome”[Mesh]
#5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)		2264 referencias
#6	DIETOTERAPIA GLSI	lipid free formul* OR lipid free modul* OR lipid free product* OR fat free modul* OR fat free formul* OR fat free product*
#6		63 referencias
#7 (#5 AND #6)		NO SE ENCUENTRAN REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXO VIII.4: Tablas de evidencia

C.1.1. Trastornos en la absorción intestinal de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga

**TABLA 1 C.1.1.1 Linfangiectasia intestinal (Wolman)
ESTUDIOS DE REVISIÓN**

Desai, 2009 (Desai, Guvenc, and Carachi)

En esta revisión se recogieron un total de 55 casos, que se dividieron en dos grupos: (1) el primero estaba formado por 27 pacientes tratados con Triglicéridos de Cadena Media (TCM) y cambios en la dieta. (2) El segundo grupo lo formaban 28 pacientes tratados sin TCM y sujetos a varios tratamientos distintos: terapia diurética o bandas de comprensión, transfusiones de albúmina, terapia anti-plasmina, anastomosis venosa-linfática, etc.

En el grupo 1 tratado con TCM el 62,9% de los pacientes tuvo una excelente recuperación, el 22,2% tuvieron una recuperación parcial, un paciente mostró empeoramiento progresivo y un paciente murió.

En el grupo 2 el 35,7% de los pacientes mostraron una completa recuperación, 10 mostraron una recuperación parcial, tres no mejoraron y cinco murieron.

La revisión concluye que a pesar de que el tratamiento con TCM no es completamente curativo en todos los casos, mejora los síntomas de la linfangiectasia primaria y disminuye la mortalidad. Por tanto, es una opción válida en el grupo de población pediátrica.

Vignes, 2008 (Vignes and Bellanger)

La dieta baja en grasa asociada con la suplementación de triglicéridos de cadena media (MCT) es la piedra angular en la gestión médica de la Linfangiectasia primaria. Es probable que la ausencia de grasa en la dieta evite la congestión de los vasos linfáticos intestinales con el quilo, lo que impide su ruptura y la consecuente pérdida de proteína y células T. Los MCT son absorbidos directamente por el portal de la circulación venosa y proporcionan así la grasa de nutrientes y evitan la congestión láctea. Después de unas semanas, este tratamiento puede conducir a la reversión de los signos clínicos y bioquímicos (albuminemia, los niveles de inmunoglobulinas y linfocitos). En pacientes que no responden a una dieta baja en grasa, se puede necesitar la terapia nutricional enteral (elemental, semi-elemental y las dietas poliméricas). Únicamente en unos pocos casos muy graves, la nutrición parenteral total se justifica. La necesidad de control de la dieta parece ser permanente, pues tras la retirada de la dieta baja en grasas los signos clínicos y bioquímicos volverán a aparecer.

El monitoreo de la LIP se refiere fundamentalmente a su manifestación clínica predominante (edema). Se requieren análisis de laboratorio (albuminemia, recuento de linfocitos, niveles de inmunoglobulina) cuando el edema de miembros inferiores se hace más pronunciado.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Biselli, 2006 (Biselli et al.)	Estudio de caso único	(N=1) Linfangiectasia intestinal tras un trasplante de hígado en una mujer de 57 años.	Dieta baja en grasa suplementada con triglicéridos de cadena media. Una dieta normocalórica, baja en grasas (aproximadamente 1.700 calorías, con el 56% de carbohidratos, el 26% de proteínas y el 18% de lípidos), más aceite de triaciglicerol de cadena media (30 g diarios).	Mejora clínica temprana con incremento de los niveles de albúmina sérica y la desaparición de ascitis	Los suplementos dietéticos con triglicéridos de cadena media puede ser eficaz para aliviar los síntomas y reducir la la necesidad de una infusión de albúmina.
Koo, 2005 (Koo et al.)	Estudio de caso único	Bebe de 11 meses con linfangiectasia primaria.	Fórmula basada en los triglicéridos de cadena media como un sustituto de la fórmula de leche de cabra con infusiones de albúmina.	Tras 6 semanas de tratamiento dietético sus síntomas clínicos y las pruebas de laboratorio mejoraron de manera gradual.	La linfangiectasia puede tener una respuesta clínica positiva a la fórmula basada en los triglicéridos de cadena media en términos de albúmina sérica y diarrea.
Aoyagi, 2005 (Aoyagi et al.)	Serie de casos N=9	9 pacientes consecutivos con enteropatía con pérdida de proteínas debida a linfangiectasia intestinal. Edad media de 45 años.	Excluyendo a dos pacientes que respondieron a una dieta baja en grasas y/o triglicéridos de cadena media, los otros 7 pacientes fueron tratados con nutrición enteral o Nutrición Parenteral Total (NPT) y después fueron analizados. Se emplearon dos fórmulas dietéticas líquidas de composición conocida, que fueron químicamente definidas y nutricionalmente completadas.	7 pacientes siguieron el tratamiento (4 DE; 2 DP; 3 NPT). La proteína sérica total en un paciente permaneció invariable con DE, pero el mismo paciente logró una buena respuesta con DP. Otro paciente no respondió a DP pero si lo hizo a NPT. Los cinco pacientes restantes recibieron un tratamiento cada uno (3 DE y 2 NPT)	En resumen la nutrición enteral, así como TPN puede ser una terapia eficaz en pacientes con linfangiectasia intestinal. La continuación de la nutrición enteral una vez que se ha recuperado el nivel de proteína sérica parece ser un hecho valorable en la prevención de recaídas.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
			<p>La Dieta Elemental (DE) utilizada era Elental (Ajinomoto Pharma, Tokyo), la cual está compuesta de aminoácidos libres como fuente de proteínas, dextrin, y una cantidad muy pequeña de grasa (aceite de soja). Elental es comparable a Vivonez (Novartis Nutrition, Minneapolis, MN).</p> <p>La Dieta Polimérica (DP) utilizado era Besvion (Fujisawa Pharmaceutical, Osaka, Japan), que contiene proteína de leche como fuente proteica y triglicéridos de cadena media cuya cantidad es la mitad de la grasa total. Besvion es parecido a Lipisorb Liquid (Novartis Nutrition) en el que los triglicéridos de cadena media son un mayor componente de las grasas.</p>		<p>Comparando con TPN, DE y PD son terapias de mantenimiento ideales porque son más seguras, más baratas y más convenientes para prepararlas en casa.</p>
Alfano, 2000 (Alfano et al.)	Estudio de caso único	Mujer de 24 años que durante el mes previo ha desarrollado un edema extensivo de las extremidades inferiores, asociado con hipoproteinemia e hipoalbuminemia.	Se prescribió una dieta normocalórica e hipolipídica (aproximadamente 200 calorías: 60% de carbohidratos, 25% proteínas y 15% lípidos). Los triglicéridos de cadena media (TCM)-aceite (30 mg/diarios) se recomendaban para añadirlos a ensaladas y comidas de mesa.	En conclusión, una dieta hipolipídica, normocalórica, suplementada con TCMs, era efectiva en la recuperación rápida de los síntomas de linfagiectasia intestinal	En el tratamiento de la linfagiectasia intestinal primaria, la dieta juega un rol fundamental. La pérdida de proteínas se puede controlar mediante una dieta baja en grasa suplementada con TCMs y administración de vitaminas orales.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
			<p>Los TCM se segregan de manera prioritaria por los enterocitos. Los MCTs no estimulan el flujo linfático intestinal, por lo que se añadían suplementos vitamínicos y de micronutrientes.</p>		
Lee, 1998 (Lee et al.)	Serie de casos N=3	Tres niños chinos con linfangiectasia intestinal en malasia. Los niños tenían 6, 10 y 14 meses respectivamente.	<p>Bebe de 6 meses: Portagen + infusión de albúmina para reducir la ascitis. Bebe de 10 meses: TCM Portagen; posteriormente se le ofreció dieta baja en grasa y suplementación con vitaminas lipo-solubles y TCM. Bebe de 14 meses: Portagen + infusión de albúmina intravenosa; posteriormente se le ofreció una dieta baja en grasa y suplementación con vitaminas lipo-solubles.</p>	La suplementación con TCM ha demostrado una mejora significativa, una mejora rápida y sostenida del edema, el cese de la diarrea y la mejora del crecimiento.	Se debe restringir la ingesta de grasas, y la dieta ha de suplementarse con triglicéridos de cadena media y con vitaminas liposolubles. En la infancia la terapia se puede lograr empleando fórmulas preparadas como Portagen, que esta exclusivamente basado en TCM. En niños más mayores una dieta estricta libre de grasas es a menudo desagradable e inaplicable. La suplementación de TCM puede resultar más agradable para la dieta y mejorar así el cumplimiento. En algunos pacientes, la suplementación adicional con sales de calcio y vitaminas lipo-solubles son necesarias en algunos casos.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Won, 1993 (Won et al.) (Sólo acceso a resumen)	Estudio de caso único	Hombre de 26 años con una historia de 8 años de edema periférico recurrente, diarrea e hipoproteinemia. Se hizo un diagnóstico de pérdida de proteína, enteropatía y linfangiectasia intestinal.	Tratamiento con dieta alta en proteínas y restricción de grasas.	Los síntomas desaparecieron y el nivel de proteína sérica se normalizó.	NO INFO
Nacer, 1991 (Nazer et al.) (Sólo acceso a resumen)	Serie de casos N=3	Se diagnosticó linfangiectasia en tres niños que se trataron en principio como celíacos. Dos eran hermanas y en un inicio se las estaba tratando con una dieta libre de gluten, durante 3 y 10 años respectivamente sin una respuesta favorable. El tercer paciente había tratado varias formulas sin lograr prosperar en relación al edema, distensión abdominal e infecciones respiratorias recurrentes.	Se recomendó a los tres pacientes iniciar una dieta basada en los triglicérido de cadena media y vitaminas.	Se obtuvieron resultados satisfactorios.	NO INFO

Estudios excluidos:

Chen, 2003 (Chen et al.): estudio de caso en un paciente que no responde al tratamiento dietético y al que se le aplica cirugía.
 Bhasker, 1998 (Bhasker and Moses): no resumen; no acceso a texto completo.
 Ralph, 1996 (Ralph and Troutman): solo acceso al resumen; información insuficiente para el análisis.
 Diaz, 1995 (Diaz et al.): solo acceso al resumen; información insuficiente para el análisis.
 Estudios anteriores a 1990: Thompson, 1986 (Thompson, Brett, and Rose); Eisenberh, 1976 (Eisenberh); Muñoz Conde, 1976 (Munoz et al.); Tift, 1975 (Tift and Lloyd); Vardy (Vardy, Lebenthal, and Shwachman).

.../...

.../...

Referencias Bibliográficas:

- (1) Desai AP, Guvenc BH, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Pediatr Surg.* 2009 Aug; 19(4): 241-5.
- (2) Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Wolman's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 5.
- (3) Biselli M, Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Lorenzini S, Bonvicini F, et al. Acquired intestinal lymphangiectasia successfully treated with a low-fat and medium-chain triacylglycerol-enriched diet in a patient with liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 May; 18(5): 561-4.
- (4) Koo NH, Lee HJ, Jung JW, Hwan KS, Lee KM, Hwang JS. Primary intestinal lymphangiectasia: a response to medium-chain triglyceride formula. *Acta Paediatr.* 2005 Jul; 94(7): 982-3.
- (5) Aoyagi K, Iida M, Matsumoto T, Sakisaka S. Enteral nutrition as a primary therapy for intestinal lymphangiectasia: value of elemental diet and polymeric diet compared with total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci.* 2005 Aug; 50(8): 1467-70.
- (6) Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanisi F, Contaldo F. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition.* 2000 Apr; 16(4): 303-4.
- (7) Lee WS, Boey CC, Goh AY, Chang KW, Iyngkaran N. Intestinal lymphangiectasia--a report of three Chinese children in Malaysia. *Singapore Med J.* 1998 Sep; 39(9): 418-21.
- (8) Won KC, Jang BI, Kim TN, Lee HW, Chung MK, Lee HW. A case of primary intestinal lymphangiectasia. *Korean J Intern Med.* 1993 Jan; 8(1): 51-5.
- (9) Nazer HM, Abutalib H, Hugosson C, al-Mahr M, Ali MA. Intestinal lymphangiectasia masquerading as coeliac disease. *Ann Trop Paediatr.* 1991; 11(4): 349-55.

Excluidos:

- (10) Chen CP, Chao Y, Li CP, Lo WC, Wu CW, Tsay SH, et al. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia: a case report. *World J Gastroenterol.* 2003 Dec; 9(12): 2880-2.
- (11) Bhasker M, Moses PD. Intestinal lymphangiectasia. *Indian Pediatr.* 1998 Apr; 35(4): 363-7.
- (12) Ralph PM, Troutman KC. The oral manifestations of intestinal lymphangiectasia: case report. *Pediatr Dent.* 1996 Nov; 18(7): 461-4.
- (13) Díaz N, Khoury A, Taboada M, Isava I, Calderón A, López C, et al. [Primary intestinal lymphangiectasia in children. Report of 3 cases]. *G E N.* 1995 Oct; 49(4): 307-9.
- (14) Thompson JM, Brett A, Rose SJ. Dietary management of intestinal lymphangiectasia complicated by short gut syndrome. *Hum Nutr Appl Nutr.* 1986 Apr; 40(2): 136-40.
- (15) Eisenberh BC. Congenital lymphangiectasia and atopy. *Ann Allergy.* 1976 May; 36(5): 342-50.
- (16) Muñoz CJ, Gómez dT, I, Sánchez RF, Gavilán CF, Meneses Pardo AG. [Idiopathic intestinal lymphangiectasis. Evolution with M.C.T. (author's transl)]. *An Esp Pediatr.* 1976 Jul; 9(4): 438-46.
- (17) Tift WL, Lloyd JK. Intestinal lymphangiectasia. Long-term results with MCT diet. *Arch Dis Child.* 1975 Apr; 50(4): 269-76.
- (18) Vardy PA, Lebenthal E, Shwachman H. Intestinal lymphangiectasia: a reappraisal. *Pediatrics.* 1975 Jun; 55(6): 842-51.

**TABLA 2 C.1.1.2 Enfermedad de Swaschman
Swaschman-Diamond-Syndrome (SDS)
ESTUDIOS DE REVISIÓN**

Dror, 2011 (1)

Los niveles sanguíneos de vitaminas solubles en grasa se deben medir cada 6 a 12 meses en niños pequeños, y ha de iniciarse la terapia complementaria si los valores son bajos.

Es importante garantizar el cumplimiento de los suplementos de encimas pancreáticas, ya que las deficiencias de estas vitaminas son un marcador indirecto de la malabsorción de las grasas.

El consejo dietético y la supervisión del peso y la altura se deben documentar en cada visita clínica. Todos los pacientes han de ser evaluados por un dietista. El apetito pobre y los problemas de conducta alimentaria son comunes. Estos niños deben tener apoyo psicológico y se ha de dar apoyo a las familias. Si la ingesta oral es subóptima se deben incluir suplementos nutricionales. Si continúa la preocupación de la ganancia de peso aun ofreciéndole una terapia de sustitución de encimas pancreáticas adecuada, es necesario evaluar al niño por otras causas o condiciones como el reflujo gastro-esofágico, la alergia a los alimentos, y la enteropatía.

En casos graves de falta de progreso o de dificultades persistentes en la alimentación, como último recurso se puede desarrollar una gastrostomía para permitir la alimentación durante la noche, pero se debe intentar el destete una vez que el paciente esté estable.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Lee, 2008 (2)	Estudio de caso único	Una niña de 42 meses de edad, fue ingresada en el hospital a causa de esteatorrea y baja estatura. La paciente nació a las 36 semanas y cuatro días de gestación con un peso de 2,5 kg (25-50 percentil) y una altura de 51 cm (percentil 90). No hubo problemas durante el período perinatal, el crecimiento y desarrollo temprano fueron normales. Sin embargo, a la edad de unos tres meses, se presentó al hospital con convulsiones y neutropenia.	Se desarrolló un tratamiento con sustitución de encima pancreática, suplementación multivitamínica, y dieta de grasa media alta.	Mejóro su ganancia de peso y la esteatorrea.	NO INFO

Estudios Excluidos:

Dror, 2005 (3): abordaje de las complicaciones hematológicas en el SDS
 Shimamura, 2006 (4): no hay acceso al texto completo

Referencias bibliográficas:

- (1) Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J, Dodge J, Toiviainen-Salo S, Makitie O, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec; 1242(1): 40-55.
- (2) Lee JH, Bae SH, Yu JJ, Lee R, Yun YM, Song EY. A case of Shwachman-Diamond syndrome confirmed with genetic analysis in a Korean child. *J Korean Med Sci.* 2008 Feb; 23(1): 142-5.
- (3) Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2005 Dec; 45(7): 892-901.
- (4) Shimamura A. Shwachman-Diamond syndrome. *Semin Hematol.* 2006 Jul; 43(3): 178-88.

TABLA 3 C.1.1.3 A-β-lipoproteinemia e hipo-β-lipoproteinemia.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Rafique, 2011 (Rafique and Zia)	Estudio de caso único	Un niño saudita ha desarrollado diarrea crónica y dificultad para desarrollarse adecuadamente desde los 3 meses. Sus deposiciones eran diarreicas, 3-6 veces al día, asociadas con leve distensión abdominal. Era amamantado y recibía una fórmula de soja libre de lactosa.	Mejóro con la fórmula de TCM y con la administración de vitaminas liposolubles.	Su diarrea mejoró y comenzó a prosperar.	El diagnóstico temprano y el tratamiento con altas dosis de vitaminas liposolubles y otros manejos dietéticos necesarios como las fórmulas de TCM, los suplementos de ácido linoleico, la evitación de los ácidos grasos de cadena larga y la limitación de la ingesta de grasa entre 5-20 gramos por día, puede frenar la progresión de algunos problemas como el daño retinal y la visión reducida.
Hasosah, 2010 (Hasosah et al.) (sólo acceso a resumen)	Estudio de caso único	A continuación, describimos un caso de A-β-lipoproteinemia (ABL) asociado con raquitismo y hallazgos dismórficos en un varón de 18 meses de edad, remitido para su evaluación por retraso en el desarrollo y diarrea crónica.	Fue diagnosticado con ABL y tratado con las vitaminas liposolubles (ADEK), y una fórmula de proteínas hidrolizadas que contenía triglicéridos de cadena media.	Tres meses después su diarrea se convirtió en heces normales, se normalizaron los niveles de vitaminas lipo-solubles séricas, y su peso se incrementó de 4,1 kg a 5,9 kg	NO INFO
Pautler, 2008 (Pautler, Easley, and Pohl)	Estudio de caso único	Un niño filipino de 13 meses presenta una historia de 11 meses con diarrea y fallo en el crecimiento. La diarrea mejoraba con el ayuno. T	Dieta baja en grasas con un suplemento de vitaminas liposolubles y nutrición parenteral.	Mejóro con una adecuada ganancia de peso y la resolución de los problemas de diarrea.	NO INFO

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Triantafillidis, 1998 (Triantafillidis et al.)	Serie de casos	3 pacientes griegos con A-beta-lipoproteinemia (dos hermanos con edades entre 15 y 29 años respectivamente y una hermana con 30). La diarrea comenzó en la infancia en el caso de los dos hermanos y con 13 años en la hermana.	El tratamiento consistía en una dieta baja en grasa y con altas dosis de vitaminas A y E. También se incluyó una dieta para sustituir los TCM por grasa dietéticas.	Se logró una mejora significativa de los pacientes en su estado nutricional pero no en los síntomas relacionados con la enfermedad como las manifestaciones retinales y cardíacas.	Sin embargo, algunos de los síntomas, especialmente aquellos relacionados con la malabsorción, así como algunos parámetros antropométricos se pueden mejorar mediante la aplicación de una dieta modificada que incluya triglicéridos de cadena media.
Scoazec, 1992 (Scoazec et al.)	Estudio de caso único	La paciente era una mujer joven a la que se había hecho el diagnóstico de hipobetalipoproteinemia a la edad de 21 años.	La paciente fue tratada únicamente con suplementación de vitamina A y E.	Dos años después una segunda biopsia de hígado permitió observar, fibrosis, citolisis leve y marcadas alteraciones mitocondriales. El nivel hepático de vitamina A se incrementó.	Este hallazgo apoya la hipótesis de que la enfermedad hepática observada en la paciente podría ser un efecto adverso de los suplementos de vitamina. Nuestra observación subraya la importancia de incluir pruebas del funcionamiento del hígado en el seguimiento de los pacientes con apoB lipoproteína y trastornos relacionados.

Estudios Excluidos:

Amaro, 2010 (Amaro et al.): no evalúa el tratamiento dietético.

Parhofer, 2006 (Parhofer and Barrett): este estudio evalúa la influencia de la nutrición en la apoB pero en población con normolipidemia.

Estudios anteriores a 1990: Azizi, 1978 (Azizi et al.); Leititis, 1985 (Leititis et al.); Muller, 1977 (Muller, Lloyd, and Bird)

.../...

.../...

Referencias bibliográficas:

- (1) Rafique M, Zia S. Abetalipoproteinemia in a Saudi infant. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011 Feb; 21(2): 117-8.
- (2) Hasosah MY, Shesha SJ, Sukkar GA, Bassuni WY. Rickets and dysmorphic findings in a child with abetalipoproteinemia. *Saudi Med J.* 2010 Oct; 31(10): 1169-71.
- (3) Pautler D, Easley D, Pohl JF. Abetalipoproteinemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Apr; 46(4): 355.
- (4) Triantafyllidis JK, Kottaras G, Sgourous S, Cheracakis P, Driva G, Konstantellou E, et al. A-beta-lipoproteinemia: clinical and laboratory features, therapeutic manipulations, and follow-up study of three members of a Greek family. *J Clin Gastroenterol.* 1998 Apr; 26(3): 207-11.
- (5) Scoazec JY, Bouma ME, Roche JF, Blache D, Verthier N, Feldmann G, et al. Liver fibrosis in a patient with familial homozygous hypobetalipoproteinaemia: possible role of vitamin supplementation. *Gut.* 1992 Mar; 33(3): 414-7.
- (6) Amaro A, Fabbrini E, Kars M, Yue P, Schechtman K, Schonfeld G, et al. Dissociation between intrahepatic triglyceride content and insulin resistance in familial hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterology.* 2010 Jul; 139(1): 149-53.
- (7) Parhofer KG, Barrett PH. Thematic review series: patient-oriented research. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. *J Lipid Res.* 2006 Aug; 47(8): 1620-30.
- (8) Azizi E, Zaidman JL, Eshchar J, Szeinberg A. Abetalipoproteinemia treated with parenteral and oral vitamins A and E, and with medium chain triglycerides. *Acta Paediatr Scand.* 1978 Nov; 67(6): 796-801.
- (9) Leititis JU, Stahl M, Tackmann W, Wick H, Wildberg A. Homozygous hypobetalipoproteinaemia and phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1985 Jul; 144(2): 174-6.
- (10) Muller DP, Lloyd JK, Bird AC. Long-term management of abetalipoproteinaemia. Possible role for vitamin E. *Arch Dis Child.* 1977 Mar; 52(3): 209-14.

**TABLA 4 C.1.1.4 Citopatías mitocondriales con alteración de función pancreática
ESTUDIOS DE REVISIÓN**

Hassani, 2010 (1)

Otro tratamiento propuesto de interés es el uso de una dieta cetogénica, que consiste en un alto contenido en lípidos y bajo contenido de glucosa. La razón que sustenta este enfoque viene a partir de estudios que demuestran que un aumento de suministro de cuerpos cetónicos supone un aumento de la biogénesis mitocondrial (Bough, 2006). También se ha informado de que una dieta cetogénica reduce la frecuencia de las convulsiones en los pacientes con epilepsia y las deficiencias complejas de la cadena respiratoria (Kang, 2007)

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Tarnopolsky, 1997 (2)	Ensayo Clínico	N=7 Las citopatías mitocondriales están asociadas con disminución basal y fosfocreatina (PCr) muscular post-actividad.	Se estudiaron los efectos de la administración de monohidrato de creatina en 7 pacientes con citopatía mitocondrial, utilizando un diseño aleatorio, cruzado.	El tratamiento con creatina puede resultar en mayor fuerza de prensión manual, después del ejercicio (P <0,05). Llegamos a la conclusión de que el monohidrato de creatina aumenta la resistencia de las actividades de alta intensidad de tipo aeróbico y anaeróbico en los pacientes con citopatías mitocondriales, pero no tiene efectos evidentes en las actividades de baja intensidad.	

Estudios excluidos:

Jepessen, 2009 (3): el diagnóstico de los participantes no coincide con el de nuestro interés.

Tarnopolsky, 1999 (4): sólo acceso al resumen; los pacientes presentan patología neuromusculares pero no especifica qué tipo.

.../...

.../...

Referencias bibliográficas:

- (1) Hassani A, Horvath R, Chinnery PF. Mitochondrial myopathies: developments in treatment. *Curr Opin Neurol*. 2010 Oct; 23(5): 459-65.
- (2) Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR. A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve*. 1997 Dec; 20(12): 1502-9.
- (3) Jeppesen TD, Orngreen MC, van HG, Haller RG, Vissing J. Fat metabolism during exercise in patients with mitochondrial disease. *Arch Neurol*. 2009 Mar; 66(3): 365-70.
- (4) Tarnopolsky M, Martin J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology*. 1999 Mar 10; 52(4): 854-7.

C.1.2 Defectos de la hidrólisis intravascular de triglicéridos de cadena larga y/o muy larga (Hiperlipoproteinemia I de Friedrickson)

TABLA 5 C.1.2.1 Deficiencia de la lipoprotein-lipasa endotelial (LPL).

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Feoli Fonseca, 1998 (1) (sólo acceso a resumen)	N=16 estudio de cohortes retrospectiva	Se examinaron los niños <1 año de edad que presentaban quilomicronemia entre 1972 y 1995, y se revisaron sus cursos clínicos retrospectivamente. Se demostró deficiencia de LPL en 16 niños que presentaban irritabilidad (n = 7), hemorragia digestiva baja (n = 2), palidez, anemia o esplenomegalia (n = 5), y historia familiar o descubrimiento fortuito (n = 2).	Se describieron las características de la deficiencia de lipoproteína lipasa (LPL) en los pacientes atendidos en la infancia y evaluar la seguridad y la eficacia de la restricción severa de grasas.	La quilomicronemia respondió rápidamente a la restricción de grasa de la dieta, y se observó que era posible mantener un control satisfactorio metabólico durante un período prolongado de tiempo. No se observaron efectos adversos sobre el crecimiento. Se obtuvieron valores anormales de hierro sérico, la fosfatasa alcalina y el calcio total.	La presentación de la deficiencia de LPL es heterogénea durante la infancia. Requiere de una vigilancia dietética continuada para evitar deficiencias nutricionales.
Mizhusima, 1998 (2) (sólo acceso a resumen)	Estudio de caso único	Se describe una mujer de 32 años de edad con deficiencia de lipoproteína lipasa hipertrigliceridemia familiar que tenía episodios recurrentes de pancreatitis aguda.	Se controlaron los niveles séricos de triglicéridos por debajo de 2.000 mg / dL mediante un control estricto en una dieta baja en grasa, baja en calorías y el apoyo nutricional con triglicérido de cadena media.	Se quedó embarazada. Nació un bebé prematuro pero sano por cesárea a las 36 semanas de gestación cuando la madre se presentó con dolor abdominal leve y contracciones uterinas.	Una combinación de terapia mediante dieta, soporte nutricional con triglicéridos de cadena media (MCT), y un parto por cesárea bien planeado, es una medida eficaz para prevenir la pancreatitis hiperlipidémico gestacional y lograr un parto exitoso.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
		<p>El tercer episodio se produjo 7 años antes con un empeoramiento de la hiperlipidemia, a las 32 semanas de su primer embarazo y resultó en la muerte del feto.</p> <p>Los episodios cuarto y quinto fueron acompañados también por una marcada hiperlipidemia probablemente causado por la interrupción de fármacos y el incumplimiento de la dieta.</p>			
<p>Estudios excluidos:</p>					
<p>Shirai, 1992 (3): no evalúa la intervención en la dieta</p>					
<p>Referencia bibliográficas:</p>					
<p>(1) Feoli-Fonseca JC, Levy E, Godard M, Lambert M. Familial lipoprotein lipase deficiency in infancy: clinical, biochemical, and molecular study. J Pediatr. 1998 Sep; 133(3): 417-23.</p> <p>(2) Mizushima T, Ochi K, Matsumura N, Ichimura M, Ishibashi T, Tsuboi K, et al. Prevention of hyperlipidemic acute pancreatitis during pregnancy with medium-chain triglyceride nutritional support. Int J Pancreatol. 1998 Jun; 23(3): 187-92.</p> <p>(3) Shirai K, Kobayashi J, Inadera H, Ohkubo Y, Mori S, Saito Y, et al. Type I hyperlipoproteinemia caused by lipoprotein lipase defect in lipid-interface recognition was relieved by administration of medium-chain triglyceride. Metabolism. 1992 Nov; 41(11): 1161-4.</p>					

TABLA 6 C.1.2.2 Deficiencia de APO C II.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Yanai, 2007 (1)	Estudio de caso único.	Un japonés de 43 años de edad se presentó con hipertrigliceridemia, chylomicronaemia, hepatoesplenomegalia, dolor epigástrico postprandial, y ataques recurrentes de pancreatitis.	Aceite de diacilglicerol (DAG) Una dieta restringida en grasas (10 g) y energía (900 kcal) redujo los niveles séricos de triglicéridos a 230mg/dl, 3 semanas después de la admisión. Se hizo una sustitución de la dieta de triacilglicerol (TAG) por DAG. El paciente fue sometido a una prueba con 10 g de aceite de DAG o TAG después de un 15-h, en un estudio estilo cross-over con un intervalo de 1 semana. Se obtuvieron muestras cada 2 horas (hora 0-8) para medir los niveles de triglicéridos, ácidos grasos libres y colesterol.	DAG resultó beneficioso en la mejora postprandial de la hiperlipidemia.	En este estudio, la ingestión de aceite de diacilglicerol (DAG) suprimió el aumento postprandial de triglicérido séricos, y las lipoproteínas ricas en triglicéridos derivaron en colesterol en un sujeto con deficiencia de Apo CII. Las intervenciones terapéuticas en la deficiencia de apolipoproteína C-II son actualmente muy limitadas. DAG puede ser una opción terapéutica prometedora en esta enfermedad difícil.

Estudios excluidos:

Kawano, 2002 (2): análisis genético, no evalúa tratamiento.

Beil, 1992 (3): no tratamiento

Artículos anteriores a 1990: Ohno, 1989 (4); Capurso, 1988 (5); Fojo, 1988 (6)

Referencias bibliográficas:

(1) Yanai H, Tada N, Yoshida H, Tomono Y. Diacylglycerol oil for apolipoprotein C-II deficiency. QJM. 2007 Apr; 100(4): 247-8.

(2) Kawano M, Kodama K, Inadera H, Saito Y, Saito M, Yaginuma T, et al. A case of apolipoprotein C-II deficiency with coronary artery disease. Clin Exp Med. 2002 May; 2(1): 29-31.

(3) Beil FU, Fojo SS, Brewer HB, Jr., Greten H, Beisiegel U. Apolipoprotein C-II deficiency syndrome due to apo C-IIHamburg: clinical and biochemical features and HphI restriction enzyme polymorphism. Eur J Clin Invest. 1992 Feb; 22(2): 88-95.

(4) Ohno M, Ishibashi S, Nakao K, Nozue T, Nonomura K, Yamada N, et al. A neonatal case of apolipoprotein C-II deficiency. Eur J Pediatr. 1989 Apr; 148(6): 550-2.

(5) Capurso A, Mogavero AM, Resta F, Di TM, Taverniti P, Turturro F, et al. Apolipoprotein C-II deficiency: detection of immunoreactive apolipoprotein C-II in the intestinal mucosa of two patients. J Lipid Res. 1988 Jun; 29(6): 703-11.

(6) Fojo SS, Baggio G, Gabelli C, Higuchi K, Bojanovski M, Gregg RE, et al. Apolipoprotein C-II deficiency: identification of a structural variant ApoC-II Padova. Biochem Biophys Res Commun. 1988 Jul 15; 154(1): 73-9.

C.1.3 Deficiencias en la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga:

**TABLA 7 C.1.3.1 Defectos del transportador de la carnitina.
ESTUDIOS DE REVISIÓN**

El Hattab, 1993 (1)

Tratamiento de las manifestaciones: la descompensación metabólica y las funciones musculares esqueléticas y cardíacas mejoran con 100-400 mg / kg / día por vía oral de levocarnitina (L-carnitina) si se inicia antes de que se produzca el daño irreversible de los órganos. Los episodios de hipoglucemia son tratados con infusión de glucosa por vía intravenosa; la cardiomiopatía requiere de manejo por especialistas en cardiología.

Prevención de las manifestaciones principales: las manifestaciones de la deficiencia primaria de carnitina se puede prevenir mediante el uso oral de L-carnitina para mantener las concentraciones normales de carnitina en plasma.

Vigilancia: se sugiere: (1) ecocardiograma y electrocardiograma: cada año durante la infancia y con menos frecuencia en la edad adulta, (2) la concentración plasmática de carnitina: monitorear con frecuencia hasta que los niveles alcancen al rango normal, entonces, se medirá tres veces al año durante la infancia temprana y, dos veces al año en los niños mayores, y cada año en los adultos; (3) la concentración de suero de la creatina quinasa y transaminasas hepáticas: considerar la medición durante las enfermedades agudas.

Circunstancias que deben evitarse: el ayuno más largo que los períodos apropiados para su edad. Evaluación de los familiares en situación de riesgo: Medir los niveles plasmáticos de carnitina en hermanos de un individuo afectado. Gestión del embarazo: las mujeres embarazadas con deficiencia primaria de carnitina, requerirán una estrecha vigilancia de los niveles plasmáticos de carnitina y suplementación de carnitina, según sea necesario para mantener los niveles normales de carnitina en plasma.

Estudios excluidos:

Nasser, 2012 (2): revisión sistemática que evalúa los suplementos de carnitina.

Hwu, 2007 (3): no evalúa el tratamiento nutricional.

Schimmenti, 2007 (4): no evalúa el tratamiento nutricional.

Longo, 2006 (5): sólo evalúa el efecto de los suplementos de carnitina.

Pons, 1995 (6): no evalúa tratamiento.

Tanphaichirt, 1993 (7): sólo trata el tema de la suplementación de carnitina.

Estudios previos a 1990: Duran, 1984 (8); Glasgow, 1983 (9); Cerri, 1981 (10).

Referencias bibliográficas:

- (1) El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. 2012 Mar 15. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/>
- (2) Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2: CD006659.
- (3) Hwu WL, Chien YH, Tang NL, Law LK, Lin CY, Lee NC. Deficiency of the carnitine transporter (OCTN2) with partial N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency. J Inherit Metab Dis. 2007 Oct; 30(5): 816.

.../...

.../...

- (4) Schimmenti LA, Crombez EA, Schwahn BC, Heese BA, Wood TC, Schroer RJ, et al. Expanded newborn screening identifies maternal primary carnitine deficiency. *Mol Genet Metab.* 2007 Apr; 90(4): 441-5.
- (5) Longo N, mat di San FC, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006 May 15; 142C(2): 77-85.
- (6) Pons R, De V. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol.* 1995 Nov; 10 Suppl 2: S8-24.
- (7) Tanphaichitr V, Leelahagul P. Carnitine metabolism and human carnitine deficiency. *Nutrition.* 1993 May; 9(3): 246-54.
- (8) Duran M, de Klerk JB, Wadman SK, Scholte HR, Beekman RP, Jennekens FG. Systemic carnitine deficiency: benefit of oral carnitine supplements vs. persisting biochemical abnormalities. *Eur J Pediatr.* 1984 Aug; 142(3): 224-8.
- (9) Glasgow AM, Engel AG, Bier DM, Perry LW, Dickie M, Todaro J, et al. Hypoglycemia, hepatic dysfunction, muscle weakness, cardiomyopathy, free carnitine deficiency and long-chain acylcarnitine excess responsive to medium chain triglyceride diet. *Pediatr Res.* 1983 May; 17(5): 319-26.
- (10) Cerri C, Meola G, Scarlato G. Biochemical and morphological studies on a case of systemic carnitine deficiency. *Acta Neuropathol Suppl.* 1981; 7: 219-20.

TABLA 8 C.1.3.2 Deficiencia de la carnitin-palmitoil-transferasa (CPT) I y II. ESTUDIOS DE REVISIÓN

Bonnefont, 1999 (1) / 2004 (2)

El objetivo principal es proporcionar un suministro suficiente de glucosa para prevenir la lipólisis del tejido adiposo (Saudubray, 1999). Durante el período neonatal y en los ataques metabólicos agudos (CPT I y II) se emplearán soluciones de glucosa intravenosa para mantener niveles de glucosa en plasma normales-altos. La alimentación continua nasogástrica por goteo también se puede implementar. El suministro de carnitina podría ser útil en deficiencias severas de CPT II. En un caso de aparición neonatal la glucosa y las infusiones de insulina en combinación con el cambio repetido de transfusiones, dio lugar a una mejoría clínica espectacular (Smeitink, 1998).

A largo plazo la terapia dietética está dirigida a la prevención de cualquier período de ayuno. Se recomienda la restricción de grasas de cadena larga junto con la ingesta de suplementos de triglicéridos de cadena media. En la forma muscular de CPT II, el tratamiento preventivo los ataques de rabdomiolisis se basa en las comidas frecuentes con extra de carbohidratos antes y durante el ejercicio prolongado.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Roe, 2008 (3)	Serie de casos	N=7 CPT II Se estudiaron siete pacientes con deficiencia de CPT II de entre 7 y 61 meses en la dieta de triheptanoín (anaplerótico). Cinco habían tenido episodios previos de rabdomiolisis que requirieron hospitalizaciones y dolor muscular (dos pacientes más jóvenes no había tenido rabdomiolisis).	Se utilizó para todos los pacientes el tratamiento dietético con triheptanoín en un 30% a 35% de la ingesta total diaria de calorías.	Mientras que en la dieta, sólo dos pacientes experimentaron dolor muscular leve con el ejercicio. Durante períodos cortos de incumplimiento, dos pacientes experimentaron rabdomiolisis con el ejercicio. Ninguno experimentó rabdomiolisis u hospitalizaciones durante la dieta. Todos los pacientes regresaron a la normalidad incluyendo la práctica de actividades físicas de esfuerzo. Se eliminó la restricción en el ejercicio.	La dieta con triheptanoín parece ser una terapia eficaz para el tratamiento de la CPT II en adultos.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Al Aqeel, 2001 (4) (sólo acceso al resumen)</p>	<p>Serie de casos</p>	<p>N=3 Familia de 3 hermanos afectados que son el producto de un matrimonio de primer grado entre primos. Los 2 primeros presentan el perfil típico del síndrome de Reye con pérdida de conocimiento, hepatomegalia, hipoglucemia hiperamonemia, y las enzimas hepáticas muy altas. La biopsia hepática mostró esteatosis. En el cribado de la familia completa, el tercer hermano tenía hepatomegalia. Los 3 hermanos mostraron un perfil de acil carnitina con la carnitina libre muy alta, con casi ausencia de carnitinas de acilo de cadena larga, que sugiere la deficiencia de CPT I. Esto fue confirmado por análisis de enzimas en cultivos de fibroblastos.</p>	<p>Estos pacientes fueron tratados con eficacia con una dieta alta en carbohidratos, baja en ácidos grasos de cadena larga con triglicéridos de cadena media.</p>	<p>NO INFO</p>	<p>En conclusión, la deficiencia de CPT I es una causa importante del síndrome de Reye, que puede ser tratada fácilmente con muy buenos resultados si se detecta tempranamente.</p>

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Schaefer, 1997 (5)</p>	<p>Serie de casos</p>	<p>N=3 CPT</p>	<p>Se utilizó una técnica sencilla de permeabilización que permite la medición de la actividad de CPT en una pequeña cantidad de fibroblastos de piel cultivados o células de sangre periférica Usando esta técnica tres pacientes fueron identificados con la deficiencia de CPT. En dos de estos pacientes, uno con la deficiencia de CPT-I y otro con deficiencia de CPT-II, se estableció un sustrato completo del perfil de especificidad de la aciltransferasas de carnitina mitocondrial, para todos los ésteres saturados incluso la cadena de acil-CoA.</p>	<p>Para ambas enzimas la actividad de CPT más alta estaba en C12-CoA. Sobre el 70% del total de la actividad de la octanoyltransferase de carnitina celular se debía a la CPT mitocondrial. Como CPT está involucrado en el transporte de ácidos grasos de cadena media, Se evaluó la respuesta metabólica a la dieta de triglicéridos de cadena media en un paciente con deficiencia de CPT-II. Pese a la producción normal de cuerpos cetónicos hubo una dicarboxílico-aciduria de cadena media significativa en el paciente, lo que indica una capacidad limitada de la captación mitocondrial independiente de la CPT de los ácidos grasos de cadena media.</p>	<p>En conclusión, la deficiencia de CPT puede ser diagnóstica fácilmente en cultivos permeabilizados de fibroblastos de la piel. Tanto la CPT-I y CPT-II son más activos sustratos de de cadena media de lo que antes se asumía. Por tanto, se debe tener cuidado en el tratamiento de estos pacientes con triglicéridos de cadena media.</p>

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Haworth, 1992 (6)	Serie de casos	N=3 Se describe la deficiencia de CPT I en tres niños (hermano, hermana y primo segundo). Los pacientes fueron vistos por primera vez entre los 8 y 18 meses de edad con episodios recurrentes de hipoglucemia hipocetósica acompañados de una disminución del nivel de conciencia y hepatomegalia. Un paciente presentó dos episodios del síndrome de Reye. Raramente fueron detectados en la orina ácidos orgánicos anormales. Los niveles de carnitina sérica total y libre eran elevados en los tres pacientes.	triglicéridos de cadena media y evitación del ayuno	Los pacientes han sido tratados exitosamente con triglicéridos de cadena media y la evitación del ayuno.	La identificación temprana y el tratamiento de este trastorno pueden prevenir episodios de hipoglucemia potencialmente fatales.

Guillingham, 2011 (7): evalúa la tolerancia al ayuno, no analiza ningún tratamiento dietético.

Scout, 1991 (8): no acceso a texto completo ni resumen.

Estudios anteriores a 1990: Angelini, 1976 (9); Carroll, 1978 (10); Bougneres, 1981 (11); Sugiyama, 1982 (12); Bonnefont, 1989 (13).

Referencias Bibliográficas:

- (1) Bonnefont JP, Demaugre F, Prip-Buus C, Saudubray JM, Brivet M, Abadi N, et al. Carnitine palmitoyltransferase deficiencies. Mol Genet Metab. 1999 Dec; 68(4): 424-40.
- (2) Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. Mol Aspects Med. 2004 Oct; 25(5-6): 495-520.

.../...

.../...

- (3) Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, Roe DS, Wallace M, Garritson BK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. *Neurology* 2008 Jul 22; 71(4): 260-4.
- (4) Al-Aqeel AI, Rashed MS, Ruiter JP, Al-Husseini HF, Al-Amoudi MS, Wanders RJ. Carnitine palmitoyl transferase I deficiency. *Saudi Med J*. 2001 Nov; 22(11): 1025-9.
- (5) Schaefer J, Jackson S, Taroni F, Swift P, Turnbull DM. Characterisation of carnitine palmitoyltransferases in patients with a carnitine palmitoyltransferase deficiency: implications for diagnosis and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Feb; 62(2): 169-76.
- (6) Haworth JC, Demaugre F, Booth FA, Dilling LA, Moroz SP, Seshia SS, et al. Atypical features of the hepatic form of carnitine palmitoyltransferase deficiency in a Hutterite family. *J Pediatr*. 1992 Oct; 121(4): 553-7.
- (7) Gillingham MB, Hirschfeld M, Lowe S, Matern D, Shoemaker J, Lambert WE, et al. Impaired fasting tolerance among Alaska native children with a common carnitine palmitoyltransferase 1A sequence variant. *Mol Genet Metab*. 2011 Nov; 104(3): 261-4.
- (8) Scott TF, Virella-Lopes M, Malone MJ. Hypertriglyceridemia in carnitine palmitoyl transferase deficiency: lipid profile and treatment with medium chain triglycerides. *Muscle Nerve*. 1991 Jul; 14(7): 676-7.
- (9) Angelini C. Lipid storage myopathies. A review of metabolic defect and of treatment. *J Neurol*. 1976 Nov 26; 214(1): 1-11.
- (10) Carroll JE, Brooke MH, DeVivo DC, Kaiser KK, Hagberg JM. Biochemical and physiologic consequences of carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Muscle Nerve*. 1978 Mar; 1(2): 103-10.
- (11) Bougneres PF, Saudubray JM, Marsac C, Bernard O, Odievre M, Girard J. Fasting hypoglycemia resulting from hepatic carnitine palmitoyl transferase deficiency. *J Pediatr*. 1981 May; 98(5): 742-6.
- (12) Sugiyama N, Wada Y, Morishita H, Nonaka I. Different ketogenic response to medium-chain triglycerides and to long-chain triglycerides in a case of muscular carnitine palmitoyltransferase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1982; 5(4): 233-4.
- (13) Bonnefont JP, Haas R, Wolff J, Thuy LP, Buchta R, Carroll JE, et al. Deficiency of carnitine palmitoyltransferase I. *J Child Neurol*. 1989 Jul; 4(3): 198-203.

**TABLA 9 C.1.3.3 Deficiencia de la carnitin-acil-carnitin-translocasa.
ESTUDIOS DE REVISIÓN**

Rubio Gozalbo, 2004 (1)

El enfoque terapéutico en el deterioro agudo incluye la administración intravenosa de glucosa (insulina \pm) administración para inhibir la lipólisis y la oxidación de los ácidos, y desintoxicación de amoníaco junto con otras medidas de apoyo dependiendo de las características clínicas.

La estrategia a largo plazo consiste en evitar el ayuno con comidas frecuentes (alimentación durante la noche) y una dieta especial. La dieta utilizada en esta enfermedad (como en otros trastornos de los ácidos grasos de cadena larga) es normocalórica, normoproteico, rica en carbohidratos y baja en lípidos.

Los ácidos grasos de cadena larga están restringidos y MCT (triglicéridos de cadena media) se utilizan en su lugar.

Debido a que existe evidencia (Parini, 1999) que los ácidos grasos PC10 también dependen de la carnitina para entrar en la mitocondria y algunas fórmulas de aceite MCT contienen un alto porcentaje de ácidos grasos de PC10, son preferibles las fórmulas de aceite que contienen el porcentaje menor de PC10. Esta dieta lleva inevitablemente a las deficiencias de ácidos grasos esenciales.

El DHA (docosahexaenoico ácido) llega a ser deficiente y requiere suplementación. La terapia con carnitina es controvertida, como en otros trastornos de la oxidación de ácidos grasos, con la excepción de la deficiencia de carnitina primaria (Walter, 1996). En primer lugar, no está claro si la deficiencia secundaria de carnitina severa tiene una influencia negativa para las vías dependientes de la carnitina y debe ser suplementado. En segundo lugar, la deficiencia de carnitina podría ser beneficiosa, ya que en realidad podría limitar la entrada de los ácidos grasos en la mitocondria, y por tanto, limitar la producción de compuestos intermedios tóxicos.

Además, su uso se traduciría en un incremento de la acumulación de acilcarnitinas tóxicas de cadena larga.

El reconocimiento temprano y el tratamiento son cruciales en esta enfermedad. A este respecto, los pacientes se beneficiarán enormemente de los programas de cribado neonatal que incluyen los trastornos de la FAO.

Una vez que el diagnóstico se conoce y se implementa el tratamiento adecuado, por lo general, los pacientes mejoran gradualmente. Sin embargo, estos pacientes son muy vulnerables a cada período de ayuno o enfermedad que puede llevar a una encefalopatía aguda, con un riesgo permanente de discapacidad neurológica o muerte súbita. Estos episodios son gestionados para evitar el ayuno y el mantener un alto consumo de carbohidratos durante la enfermedad y la desintoxicación del amoníaco. Durante cada episodio la monitorización cardíaca es importante debido al riesgo de daño cardíaco.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Pierre, 2007 (2)</p>	<p>Serie de casos</p>	<p>N=2 Se presenta el caso de dos hermanos con deficiencia de CACT. Los citados pacientes presentaron a la edad de 2 meses una enfermedad respiratoria con hipoglucemia, hiperamonemia y colapso cardiorrespiratorio. Los perfiles de acilcarnitina mostraron una disminución de la carnitina libre, pero presentaron elevaciones sorprendentes de la acilcarnitinas de cadena larga. Los ácidos orgánicos de la orina mostraron aciduria dicarboxílica. Los estudios de la oxidación de ácidos grasos demostraron oleato reducido y la oxidación de miristato.</p>	<p>Dieta de triglicéridos de cadena media (MCT) baja en grasa y con suplementos de carnitina</p>	<p>Paciente 1: su perfil de acilcarnitina se normalizó después de que comenzara en una dieta de triglicéridos de cadena media (MCT) baja en grasa y con suplementos de carnitina. El paciente mostró un profundo retraso en el desarrollo y epilepsia. Paciente 2: el hermano fue tratado de forma prospectiva con una dieta de MCT y bajo contenido de grasas y con suplementos de carnitina. El perfil de acilcarnitina al nacer también mostró elevadas tasas de acilcarnitinas de cadena larga. Los estudios de la oxidación de los ácidos grasos confirmaron el diagnóstico. Hasta la fecha tiene un desarrollo normal y no tiene períodos significativos de hipoglucemia o hiperamoniemia.</p>	<p>NO INFO</p>

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Lapriore, 2001 (3)	Estudio de caso único	N=1 niño japonés. Embarazo y parto normales, no se detectaron problemas hasta los 6 meses, con presencia de diarrea. Tras ayuno nocturno prolongado el niño entró en estado de coma con inflamación de hígado.	Se comenzó un tratamiento dietético basado en una fórmula de triglicéridos de cadena media, con comidas diurnas frecuentes y alimentación nocturna continua mediante intubación, suplementado con l-carnitina (75 mg/kg diarios).	Tras dos ingresos hospitalarios a los 9 y 10 meses, a los 2 años mostraba un crecimiento y desarrollo psicomotor normales.	El diagnóstico y la prevención tempranos durante los episodios agudos, y en especial en las fases neonatales pueden prevenir complicaciones fatales.
Parini, 1999 (4)	Estudio de caso único	N=1 El niño es descendiente de parientes relacionados de tercer grado.	El niño fue tratado con glucosa por vía intravenosa, propranolol (2 mg / kg por día) y alimentación nasogástrica continua con una fórmula baja en lípidos (Nidal Nestle) suplementado con carbohidratos y proteínas. En ese período, la dieta contenía 11% de proteínas, 11,5% de grasa (11 LCT% y 0,5% de MCT), 77,5% de carbohidratos; la ingesta total de lípidos fue menor de 10 g/ día. Los suplementos de carnitina (150 mg / kg por día) se iniciaron en el tercer día de tratamiento. Se observó una mejora progresiva con normalización del tamaño del hígado, la reducción de hipotonía, la normalización de plasmática de amoníaco y la mejora de todas las pruebas bioquímicas.	A los 46 meses de edad, el crecimiento es normal (peso 18,3 kg (percentil 90), la altura 98,5 cm (percentil 25 th), la circunferencia de la cabeza de 50 cm (percentil 25)), así como el desarrollo psicomotriz (cociente de desarrollo en la escala WISC 110 a la edad de 43 meses). Las pruebas bioquímicas son normales: alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa 39 y 32 U / l, bilirrubina de 0,4 mg / dl, LDH 363 U / L, creatincinasa 155 U / L, la mioglobina 59 kg / l, el amoníaco de plasma 43 kmol / L.	Se concluye que la utilización de triglicéridos cadena media es sólo una parte en la deficiencia de CACT y no puede ser considerada como una fuente óptima de la energía para estos pacientes. Un ajuste cuidadoso del tratamiento dietético puede ayudar a mejorar el pronóstico.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
			<p>A la edad de 7 meses, cuando se conocía el defecto enzimático, se ofreció una fórmula de MCT como la principal fuente de lípidos (Fórmula MCT1, Nutricia: 25,6% de proteína, 28% de grasa como MCT, el 40,6% de hidratos de carbono). Esta fórmula se complementó con los hidratos de carbono (Fantomalt, Nutricia) a fin de ofrecer una dieta baja en lípidos (10%; menos de 10 g / día), alto contenido de carbohidratos (80%), ligeramente baja en proteínas (10%). Se dio una pequeña cantidad de aceite de semilla de uva para llegar a los requisitos de ácidos grasos esenciales poliinsaturados.</p>		

Referencias bibliográficas:

- (1) Rubio-Gozalbo ME, Bakker JA, Waterham HR, Wanders RJ. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, clinical, biochemical and genetic aspects. *Mol Aspects Med.* 2004 Oct; 25(5-6): 521-32.
- (2) Pierre G, Macdonald A, Gray G, Hendriksz C, Preece MA, Chakrapani A. Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Oct; 30(5): 815.
- (3) Lopriore E, Gemke RJ, Verhoeven NM, Jakobs C, Wanders RJ, Roeleveld-Versteeg AB, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: phenotype, residual enzyme activity and outcome. *Eur J Pediatr.* 2001 Feb; 160(2): 101-4.
- (4) Parini R, Invernizzi F, Menni F, Garavaglia B, Melotti D, Rimoldi M, et al. Medium-chain triglyceride loading test in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: insights on treatment. *J Inherit Metab Dis.* 1999 Aug; 22(6): 733-9.

Tabla 10 C.1.3.4 Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Largilliere, 1995 (1)	Estudio de caso.	El niño nació sin complicaciones después de un embarazo y parto normales. El peso al nacer fue 3.300 g, longitud 48 cm, y la circunferencia de la cabeza 35 cm. La lactancia materna se inició tres horas después del nacimiento.	Dieta baja en grasas (20% de la ingesta total de calorías) y suplementación con L-carnitina por vía oral (100 mg / kg de peso corporal / día). Después de la corrección de la acidosis metabólica con el bicarbonato y con el tratamiento de L-carnitina por vía intravenosa (100 mg / kg / d), mejoró y se inició una dieta baja en grasa (10% de la ingesta total de calorías).	La Hepatomegalia experimentó una desaparición progresiva y el estado neurológico volvió lentamente a la normalidad en el transcurso de cuatro semanas. A los 3 años de edad, estaba bien, así, con crecimiento y desarrollo psicomotor normales.	NO INFO

Estudios excluidos:

Grunsvén, 1998 (2): no hay ninguna propuesta de intervención.

Referencias bibliográficas:

- (1) Largilliere C, Vianey-Saban C, Fontaine M, Bertrand C, Kacet N, Farriaux JP. Mitochondrial very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency--a new disorder of fatty acid oxidation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1995 Sep; 73(2): F103-F105.
- (2) van Grunsvén EG, van BE, Ijlst L, Vreken P, de Klerk JB, Adamski J, et al. Peroxisomal D-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: resolution of the enzyme defect and its molecular basis in bifunctional protein deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Mar 3; 95(5): 2128-33.

TABLA 11 C.1.3.5 Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga y/o muy larga, incluyendo la deficiencia de la enzima trifuncional.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Gillingham, 2006	Estudio Observacional	N=9	<p>La dieta terapéutica para la mayoría de los sujetos incluye suplementación de triglicéridos de cadena media (MCT) pero el análisis de registros de la dieta indica que la mayoría de los pacientes consumen MCT oral sólo con el desayuno y antes de acostarse. Este estudio evalúa si el consumo de MCT inmediatamente antes del ejercicio sería una fuente alternativa de combustible durante esa sesión de ejercicio y mejora la tolerancia en niños con déficit de LCHAD. Se administró a los sujetos zumo de naranja solo o zumo de naranja y 0,5 g de MCT por kg de masa corporal, 20 minutos antes del ejercicio en un estudio aleatorio de diseño cruzado. Se monitorizó el ECG y el intercambio de gases respiratorios incluyendo el cociente respiratorio. Los niveles sanguíneos de acilcarnitinas, creatina quinasa, lactato y los β-hidroxibutirato se midieron antes e inmediatamente después del ejercicio, y de nuevo después de 20 minutos de reposo.</p>	<p>Los niveles de creatina quinasa y del lactato no cambiaron con el ejercicio. No hubo diferencia significativa en el RQ entre las dos pruebas de esfuerzo, pero hubo una disminución en el estado de equilibrio de recursos humanos posterior a la suplementación con MCT. La acumulación de 3-hydroxyacylcarnitines de cadena larga fueron un 30% más bajos y el β-hidroxibutirato fue tres veces mayor después de la prueba de esfuerzo MCT en comparación con la prueba con zumo de naranja solo.</p>	<p>La coordinación de suplementación con MCT con períodos de aumento de la actividad puede mejorar el control metabólico de los niños con LCHAD y la deficiencia de PTF posterior al ejercicio.</p>

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
			Nueve sujetos completaron dos pruebas de esfuerzo de 45 min de intensidad moderada (60-70% del valor de la frecuencia cardiaca máxima (FC).		
Gillingham, 1999	Estudio de caso único	N=1 Se presenta los efectos de las diversas manipulaciones dietéticas en plasma y orina en un niño con LCHADD.	Se llevó a cabo una dieta restringida a un 9% de la energía total de los ácidos grasos de cadena larga y la administración de 1,5 g de aceite de triglicéridos de cadena media en plasma por kg de peso corporal. El ácido docosahexaenoico en plasma (DHA, de 22 años: 6n - 3) fue consistentemente baja durante un período de 2 años. La carencia de DHA puede estar relacionada con el desarrollo de retinopatía pigmentaria visto en esta población de pacientes. También se realizó una encuesta de los médicos que tratan a niños con déficits metabólicos con LCHADD para determinar las intervenciones dietéticas actuales empleados y los efectos de estas intervenciones sobre los síntomas de esta enfermedad.	Los resultados del estudio indican que una dieta baja en ácidos grasos de cadena larga, suplementada con aceite de triglicéridos de cadena media, disminuye la incidencia de hipocetosis, hipoglucemia, y mejorar la hipotonía, hepatomegalia, cardiomiopatía, y acidosis láctica. Sin embargo, el tratamiento dietético no parece afectar a la neuropatía periférica, la retinopatía pigmentaria o la mioglobinuria.	Muchas de las anomalías metabólicas en LCHADD se corrigieron ajustando la cantidad y tipo de la ingesta de grasas. El tratamiento dietético de la deficiencia de LCHAD debe ser individualizada para cada paciente, pero estas observaciones ofrecen varias directrices sobre las que basar la terapia nutricional. La dieta debe evitar el ayuno, limitar la ingesta de ácidos grasos de cadena larga a aproximadamente el 10% de la energía total, y complementar el suministro de energía adicional con aceite de MCT.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Lund, 2003	Series de casos	N=5 Entre 3,5 y 8,1 años	Se evaluaron los efectos metabólicos de los TCM.	Cuando se ofrecen MCT en una dosis similar a la recomendada en las fórmulas infantiles no se observan efectos en las concentraciones en sangre o en los cuerpos cetónicos, ácidos grasos específicos o acylcarnitinas.	No se observan efectos beneficiosos para los TCM.

Estudios excluidos:

Costa, 1998: estudio de diagnóstico, no evalúa tratamiento.
 Martínez Quintana, 2009: no el tratamiento nutricional.
 Van Hoove, 2000: no ofrece información detallada sobre el tratamiento.
 Jones, 2003: estudio in Vitro.

Referencias bibliográficas:

- (1) Gillingham MB, Scott B, Elliott D, Harding CO. Metabolic control during exercise with and without medium-chain triglycerides (MCT) in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Mol Genet Metab.* 2006 Sep; 89(1-2): 58-63.
- (2) Gillingham M, Van CS, Ney D, Wolff J, Harding C. Dietary management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD). A case report and survey. *J Inherit Metab Dis.* 1999 Apr; 22(2): 123-31.
- (3) **Lund AM, Dixon MA, Vreken P, Leonard JV, Morris AA. What is the role of medium-chain triglycerides in the management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency?** *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26(4): 353-60.
- (4) Costa CG, Dorland L, Holwerda U, de A, I, Poll-The BT, Jakobs C, et al. Simultaneous analysis of plasma free fatty acids and their 3-hydroxy analogs in fatty acid beta-oxidation disorders. *Clin Chem.* 1998 Mar; 44(3): 463-71.
- (5) Martínez-Quintana E, Peña-Quintana L, Artilles-Vizcaino JA, Rodríguez-González F. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and cardiogenic shock. *Int J Cardiol.* 2009 Jul 24; 136(1): e1-e2.
- (6) Van Hove JL, Kahler SG, Feezor MD, Ramakrishna JP, Hart P, Treem WR, et al. Acylcarnitines in plasma and blood spots of patients with long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2000 Sep; 23(6): 571-82.
- (7) **Jones PM, Butt Y, Bennett MJ. Accumulation of 3-hydroxy-fatty acids in the culture medium of long-chain L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) and mitochondrial trifunctional protein-deficient skin fibroblasts: implications for medium chain triglyceride dietary treatment of LCHAD deficiency.** *Pediatr Res.* 2003 May; 53(5): 783-7.

C.2 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos de cadena media y/o corta:

Tabla 12 C.2.1 Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media.

C.2.2 Deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta.

ESTUDIOS DE REVISIÓN

Wolfe, 1993 (Wolfe et al.)

Como la mayoría de los individuos con deficiencia SCAD son asintomáticos, no está clara la necesidad de tratamiento cuando están sin presencia de síntomas. Dada la escasez de investigación, especialmente en los estudios de seguimiento a largo plazo, no hay recomendaciones generalmente aceptadas para la manipulación de la dieta o el uso de carnitina y / o la suplementación de riboflavina.

Sin embargo, dado el riesgo de episodios de descompensación metabólica, resulta recomendable el aumento de la vigilancia por la deshidratación, la acidosis metabólica y/o la hipoglucemia.

Gestión básica de la acidosis metabólica aguda debería ser similar a la de otros trastornos de oxidación de ácidos grasos: promover el anabolismo y ofrecer fuentes alternativas de energía, los cuales pueden acompañarse de la administración de líquidos por vía intravenosa con altas concentraciones de dextrosa con o sin insulina. Por lo general, el 10% de la dextrosa se da en una ratio que permita proporcionar 8-10 mg / kg / min de glucosa. Este enfoque es especialmente importante si las náuseas y los vómitos previenen de la ingesta oral de líquidos. La hipoglucemia es infrecuente, pero puede tratarse de la misma manera que la acidosis metabólica aguda.

Prevención de las manifestaciones primarias: las medidas preventivas incluyen evitar, si es necesario el ayuno de más de 12 horas (durante la infancia) y una dieta apropiada para su edad y saludable para el corazón. Se requerirán periodos más cortos de ayuno en lactantes y niños pequeños. No hay restricción de grasa en la dieta o suplementos específicos.

Vigilancia: puede ser útil el seguimiento longitudinal de las personas con deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta, con el fin de definir más claramente la historia natural de la enfermedad durante toda la vida, incluidas las visitas anuales a una clínica metabólica para evaluar el crecimiento y desarrollo, así como el estado nutricional (las reservas de proteínas y el hierro, la concentración de ácidos grasos esenciales en plasma, y la concentración plasmática de carnitina). Para las personas con antecedentes de acidosis metabólica, hipoglucemia, y / u otros síntomas que se presentan de forma aguda, el médico debe determinar la necesidad de reforzar el seguimiento y la vigilancia. Los agentes o circunstancias que se deben evitar: el ayuno más de 12 horas, especialmente durante una enfermedad febril o gastrointestinal, puede predisponer a un individuo afectado a la deshidratación, la acidosis metabólica y/o hipoglucemia. En los lactantes y niños pequeños se han de proponer periodos más cortos de ayuno.

.../...

.../...

Touma, 1992 (Touma and Charpentier)

Durante las crisis, es un tratamiento sintomático necesario un tratamiento de los síntomas para superar la hipoglucemia, el edema cerebral, las convulsiones o la acidosis metabólica.

La base del tratamiento de la deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media, es la prevención de un episodio agudo, evitando períodos prolongados de ayuno y proporcionando la suplementación de glucosa necesaria.

Una dieta baja en grasas no es necesariamente recomendada. La administración de L-Carnitina (100 mg / kg / día) se considera beneficiosa, pero esto se cuestiona por algunos autores que no encuentran una mejora en la cetogénesis inducida por el ayuno después de la suplementación con L-carnitina. La carnitina parece ser importante en la eliminación de metabolitos potencialmente tóxicos acumulados tras el bloqueo enzimático. Esto se ha confirmado hace poco por la mayor excreción de acilcarnitinas de cadena media después de la administración de L-carnitina.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Van Maldegen, 2010 (van Maldegem, Wanders, and Wijburg)	Estudio de cohortes prospectivo.	Cohorte holandesa de 16 personas con deficiencia confirmada.	El dinucleótido de flavina adenina (FAD) es un factor esencial para la función de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta. Por lo tanto, la suplementación con riboflavina (vitamina B2) se ha sugerido como una posible terapia para la deficiencia de la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta. Fueron tratados con riboflavina 10 mg / kg / día para una dosis máxima de 150 mg tres veces al día.	Los niveles de FAD estuvieron dentro del rango normal en todos los individuos a lo largo del estudio, a pesar de que fueron las más bajas en los subgrupos con genotipos que eran o heterocigoto compuesto para la mutación y la variante de susceptibilidad u homocigotos para una variante de susceptibilidad. Los niveles plasmáticos de C4-C (butyrcarnitine) se mantuvieron esencialmente sin cambios durante todo el período de estudio en todos los subgrupos.	Este estudio no pudo demostrar un efecto clínicamente relevante de la riboflavina, el uso general de la riboflavina no se puede recomendar.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
				<p>Los niveles EMA en la orina disminuyeron sólo en el subgrupo de heterocigotos compuesto para la mutación y la variante de susceptibilidad. Cuatro de los 16 pacientes demostraron cambios bioquímicos y exhibió una mejoría clínica por cada informe de los padres. Es de destacar que estas cuatro personas tenían los niveles más bajos de línea de base de FAD y mantuvieron las mejoras bioquímicas y clínicas, incluso después de que se interrumpieron los complementos de riboflavina. No hay correlaciones genotipo-fenotipo para la capacidad de respuesta de riboflavina.</p>	

Estudios excluidos:

Van Maldegen, 2010b (van Maldegen et al.): no evalúa el tratamiento.

Marci, 2009 (Marci and Ajovalasit): es un caso específico con cardiomiopatía.

Huidekoper, 2006 (Huidekoper et al.): solo evalúa el efecto de la L-carnitina, no de tratamientos dietéticos.

Matern, 2001 (Matern et al.): es un estudio diagnóstico que busca evaluar los riesgos en el embarazo.

Treacy, 2000 (Treacy et al.): estudio de diagnóstico familiar, no evalúa tratamiento.

.../...

.../...

Hegyi, 1992 (Hegyi, Ostfeld, and Gardner): no acceso a texto completo o resumen.

Bzduch, 2000 (Bzduch et al.): no acceso a texto completo.

Catzeflis, 1990 (Catzeflis et al.): no acceso texto completo.

Referencias bibliográficas:

- (1) Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 1993.
- (2) Touma EH, Charpentier C. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Arch Dis Child. 1992 Jan; 67(1): 142-5.
- (3) van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2010 Oct; 33(5): 507-11.
- (4) van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Waterham HR, Wijburg FA. Flavin adenine dinucleotide status and the effects of high-dose riboflavin treatment in short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediatr Res. 2010 Mar; 67(3): 304-8.
- (5) Marci M, Ajovalasit P. Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in an Infant with Dilated Cardiomyopathy. Cardiol Res Pract. 2009; 2009: 281389.
- (6) Huidekoper HH, Schneider J, Westphal T, Vaz FM, Duran M, Wijburg FA. Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. J Inherit Metab Dis. 2006 Oct; 29(5): 631-6.
- (7) Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, Gregersen N, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. J Pediatr. 2001 Apr; 138(4): 585-8.
- (8) Treacy EP, Lambert DM, Barnes R, Boriack RL, Vockley J, O'brien LK, et al. Short-chain hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting as unexpected infant death: A family study. J Pediatr. 2000 Aug; 137(2): 257-9.
- (9) Hegyi T, Ostfeld B, Gardner K. Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and SIDS. N J Med. 1992 May; 89(5): 385-92.
- (10) Bzduch V, Behulova D, Salingova A, Ponec J, Fabriciova K, Kozak L. Serum free carnitine in medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Bratisl Lek Listy. 2003; 104(12): 405-7.
- (11) Catzeflis C, Bachmann C, Hale DE, Coates PM, Wiesmann U, Colombo JP, et al. Early diagnosis and treatment of neonatal medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: report of two siblings. Eur J Pediatr. 1990 May; 149(8): 577-81.

Tabla 13 C.2.3 Deficiencia de la 3-hidroxi-acil-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta.

No se ha encontrado literatura de interés relacionada con la pregunta de investigación.

NOTA: algunos autores proponen sustituir la deficiencia de 3-hidroxiacil- CoA deshidrogenasa (HAD), tanto para la deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD), como para la deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media y corta.

Estudios excluidos:

Bennett, 2006 (Bennett et al.): sólo trata el diagnóstico.

Yang, 2005 (Yang, He, and Schulz): es un artículo general que no trata de manera específica la deficiencia de la 3-hidroxi-acil-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta.

Eaton, 2003 (Eaton et al.): no hay propuestas de intervención nutricional.

Clayton 2001 (Clayton et al.): no evalúa el tratamiento.

Bennett 1999 (Bennett et al.): no evalúa el tratamiento.

Referencias Bibliográficas:

- (1) Bennett MJ, Russell LK, Tokunaga C, Narayan SB, Tan L, Seegmiller A, et al. Reye-like syndrome resulting from novel missense mutations in mitochondrial medium- and short-chain l-3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase. *Mol Genet Metab.* 2006 Sep; 89(1-2): 74-9.
- (2) Yang SY, He XY, Schulz H. 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase and short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in human health and disease. *FEBS J.* 2005 Oct; 272(19): 4874-83.
- (3) Eaton S, Chatziandreou I, Krywawych S, Pen S, Clayton PT, Hussain K. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with hyperinsulinism: a novel glucose-fatty acid cycle? *Biochem Soc Trans.* 2003 Dec; 31(Pt 6): 1137-9.
- (4) Clayton PT, Eaton S, ynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001 Aug; 108(3): 457-65.
- (5) Bennett MJ, Spotswood SD, Ross KF, Comfort S, Koonce R, Boriack RL, et al. Fatal hepatic short-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical, biochemical, and pathological studies on three subjects with this recently identified disorder of mitochondrial beta-oxidation. *Pediatr Dev Pathol.* 1999 Jul; 2(4): 337-45.

C.3 Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos de cadena muy larga, larga, media y corta:

Tabla 14 C.3.1 Deficiencia del complejo electrotransfer-flavoproteína (ETFQoDH).

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Bell, 1990 (Bell et al.)	Estudio de caso único.	N=1 Mujer de 19 años de edad. Con síntomas de miopatía desde la edad de 6 años e intolerancia al ayuno que se presentaba como un síndrome de Reye.	Tratamiento con riboflavina y carnitina. Además se proporcionó tratamiento continuado con glucosa intravenosa.	Se corrigieron las anomalías metabólicas y mejoró clínicamente. Tuvo un incremento gradual de la fuerza y corrección de la función enzimática del hígado. Finalmente murió por una complicación pulmonar secundaria.	La riboflavina parecía tener los mayores resultados clínicos, pues el cambio más dramático en su condición clínica ocurrió de manera previa a la administración de la L-carnitina.

Estudios excluidos:

Rocha, 2011(Rocha et al.): se centra en aspectos diagnósticos.
 Schif, 2006 (Schiff et al.): se centra en aspectos diagnósticos.
 Curcoy,2003 (Curcoy et al.): sólo evalúa aspectos diagnósticos.
 Liang, 2009 (Liang et al.): no evalúa el tratamiento.

Referencias Bibliográficas:

- (1) Bell RB, Brownell AK, Roe CR, Engel AG, Goodman SI, Frerman FE, et al. Electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase (ETF:QO) deficiency in an adult. *Neurology*. 1990 Nov; 40(11): 1779-82.
- (2) Rocha H, Ferreira R, Carvalho J, Vitorino R, Santa C, Lopes L, et al. Characterization of mitochondrial proteome in a severe case of ETF-QO deficiency. *J Proteomics*. 2011 Dec 10; 75(1): 221-8.
- (3) Schiff M, Froissart R, Olsen RK, Acquaviva C, Vianey-Saban C. Electron transfer flavoprotein deficiency: functional and molecular aspects. *Mol Genet Metab*. 2006 Jun; 88(2): 153-8.
- (4) Curcoy A, Olsen RK, Ribes A, Trenchs V, Vilaseca MA, Campistol J, et al. Late-onset form of beta-electron transfer flavoprotein deficiency. *Mol Genet Metab*. 2003 Apr; 78(4): 247-9.
- (5) Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, López LC, Hirano M, Nonaka I, et al. ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2009 Mar; 19(3): 212-6.

Tabla 15 C.3.2 Deficiencia del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Bugiani, 2006 (1)	Estudio de caso único.	N=3 niños tratados con riboflavina por vía oral. Fueron seguidos durante un período medio de 4,5 años. En dos pacientes con la aparición temprana leucoencefalopatía, condición neurológica que se mantuvo estable o incluso mejoró moderadamente. En el tercer hijo, que presentó en el primer año de vida de un pobre crecimiento somático y hiperlactacidemia severa, el lactato en el plasma se redujo a cerca de los niveles normales, y no presenta signos de afectación neurológica.	La deficiencia aislada del complejo II es una causa rara de enfermedad mitocondrial en la infancia y la niñez. Actualmente no existe un tratamiento satisfactorio disponible y los afectados sufren un deterioro motor y mental implacablemente progresivo. Tratamiento con Riboflavina.	La suplementación con riboflavina resultó en un incremento de 2 veces la actividad del complejo II en los pacientes.	En conclusión, los datos aquí reportados apoyan el posible papel de riboflavina en el tratamiento de la deficiencia del complejo II, al menos por la reducción de la tasa de progresión de la enfermedad.

Estudios excluidos:

Rustin, 2002 (2): no hace una evaluación de tratamiento.

Briere, 2002 (3): no se trata la deficiencia del complejo II de la cadena mitocondrial.

Ackrell, 2002 (4): no evalúa el tratamiento.

Rustin, 2002 (5): no evalúa el tratamiento.

.../...

.../...

Referencias Bibliográficas:

- (1) Bugiani M, Lamantea E, Invernizzi F, Moroni I, Bizzi A, Zeviani M, et al. Effects of riboflavin in children with complex II deficiency. *Brain Dev.* 2006 Oct; 28(9): 576-81.
- (2) Rustin P, Munnich A, Rotig A. Succinate dehydrogenase and human diseases: new insights into a well-known enzyme. *Eur J Hum Genet.* 2002 May; 10(5): 289-91.
- (3) Briere JJ, Favier J, El G, V, Djouadi F, Benit P, Giménez AP, et al. Succinate dehydrogenase deficiency in human. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Oct; 62(19-20): 2317-24.
- (4) Ackrell BA. Cytopathies involving mitochondrial complex II. *Mol Aspects Med.* 2002 Oct; 23(5): 369-84.
- (5) Rustin P, Rotig A. Inborn errors of complex II--unusual human mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Jan 17; 1553(1-2): 117-22.

Tabla 16 C.3.3 Aciduria glutárica tipo II, en la que se afecta la β -oxidación mitocondrial de cualquier ácido graso de diferentes longitudes de cadena (muy larga, larga, media y corta).

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Beresford, 2006	Estudio de caso único.	N=1 niña de 14 años Aciduria glutárica tipo II.	Tras el diagnóstico tardío de aciduria glutárica Tipo II se comenzó el tratamiento con riboflavina 50 mg tres veces al día, carnitina 100 mg / kg, y una dieta con bajo contenido de grasa, baja en proteínas, y con alto contenido de carbohidratos.	Se observó una mejora constante en la fuerza muscular y la tolerancia al ejercicio. Doce meses después del inicio de la riboflavina, tenía movilidad completa, con una puntuación normal de la CMAS (escala infantil para la evaluación de la miositis), y de toda la terapia inmunosupresora.	Se presenta una causa muy poco frecuente de miopatía proximal profunda que respondió rápidamente a la terapia adecuada. Se ilustran las dificultades de diagnóstico en los menores y las miopatías, así como la necesidad de una investigación a fondo incluyendo la medición de acilcarnitinas. La aciduria glutárica Tipo II se puede presentar como una miopatía proximal en la adolescencia, y no puede estar asociada con hipoglucemia.

Estudios excluidos:

Oler, 1990: estudio de diagnóstico

Yamaguchi, 1991: no hay tratamiento

Referencias Bibliográficas:

- (1) Acosta PB. RSH/SLO (Smith-Lemli-Opitz) syndrome: designing a high cholesterol diet for the SLO syndrome. *Am J Med.Genet.* 1994 May 1; 50(4): 358-63.
- (2) Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanisi F, Contaldo F. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition.* 2000 Apr; 16(4): 303-4.
- (3) Amaro A, Fabbrini E, Kars M, Yue P, Schechtman K, Schonfeld G, et al. Dissociation between intrahepatic triglyceride content and insulin resistance in familial hypobetalipoproteinemia. *Gastroenterology.* 2010 Jul; 139(1): 149-53.

.../...

.../...

- (4) Aoyagi K, Iida M, Matsumoto T, Sakisaka S. Enteral nutrition as a primary therapy for intestinal lymphangiectasia: value of elemental diet and polymeric diet compared with total parenteral nutrition. *Dig.Dis.Sci.* 2005 Aug; 50(8): 1467-70.
- (5) Azizi E, Zaidman JL, Eshchar J, Szeinberg A. Abetalipoproteinemia treated with parenteral and oral vitamins A and E, and with medium chain triglycerides. *Acta Paediatr Scand.* 1978 Nov; 67(6): 796-801.
- (6) Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE. Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Br.J Dermatol.* 2001 Jan; 144(1): 143-5.
- (7) Barness LA. Nutritional requirements of infants and children with respect to cholesterol and related compounds. *Am J Med.Genet.* 1994 May 1; 50(4): 353-4.
- (8) Battaile KP, Steiner RD, Steiner. Smith-Lemli-Opitz syndrome: the first malformation syndrome associated with defective cholesterol synthesis. *Mol.Genet.Metab.* 2000 Sep-Oct; 71(1-2): 154-62.
- (9) Bell RB, Brownell AK, Roe CR, Engel AG, Goodman SI, Frerman FE, et al. Electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase (ETF:QO) deficiency in an adult. *Neurology.* 1990 Nov; 40(11): 1779-82.
- (10) Bennett MJ, Russell LK, Tokunaga C, Narayan SB, Tan L, Seegmiller A, et al. Reye-like syndrome resulting from novel missense mutations in mitochondrial medium- and short-chain l-3-hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase. *Mol Genet Metab.* 2006 Sep-Oct; 89(1-2): 74-9.
- (11) Bennett MJ, Spotswood SD, Ross KF, Comfort S, Koonce R, Boriack RL, et al. Fatal hepatic short-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: clinical, biochemical, and pathological studies on three subjects with this recently identified disorder of mitochondrial beta-oxidation. *Pediatr Dev Pathol.* 1999 Jul-Aug; 2(4): 337-45.
- (12) Bhasker M, Moses PD. Intestinal lymphangiectasia. *Indian Pediatr.* 1998 Apr; 35(4): 363-7.
- (13) Biselli M, Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, Lorenzini S, Bonvicini F, et al. Acquired intestinal lymphangiectasia successfully treated with a low-fat and medium-chain triacylglycerol-enriched diet in a patient with liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 May; 18(5): 561-4.
- (14) Bzduch V, Behulova D, Salingova A, Ponec J, Fabriciova K, Kozak L. Serum free carnitine in medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Bratisl. Lek.Listy* 2003; 104(12): 405-7.
- (15) Catzeflis C, Bachmann C, Hale DE, Coates PM, Wiesmann U, Colombo JP, et al. Early diagnosis and treatment of neonatal medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: report of two siblings. *Eur J Pediatr.* 1990 May; 149(8): 577-81.
- (16) Chan YM, Merkens LS, Connor WE, Rouillet JB, Penfield JA, Jordan JM, et al. Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res.* 2009 Jun; 65(6): 681-5.
- (17) Chen CP, Chao Y, Li CP, Lo WC, Wu CW, Tsay SH, et al. Surgical resection of duodenal lymphangiectasia: a case report. *World J Gastroenterol.* 2003 Dec; 9(12): 2880-2.
- (18) Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001 Aug; 108(3): 457-65.
- (19) Curcoy A, Olsen RK, Ribes A, Trenchs V, Vilaseca MA, Campistol J, et al. Late-onset form of beta-electron transfer flavoprotein deficiency. *Mol Genet Metab.* 2003 Apr; 78(4): 247-9.
- (20) Danzer E, Schier F, Giggel S, Bondartschuk M, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome: case report and literature review. *J Pediatr Surg.* 2000 Dec; 35(12): 1.840-2.
- (21) DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med.* 2011 Jul 22; 13: e24.

.../...

.../...

- (22) Desai AP, Guvenc BH, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Pediatr Surg.* 2009 Aug; 19(4): 241-5.
- (23) Díaz N, Khoury A, Taboada M, Isava I, Calderón A, López C, et al. [Primary intestinal lymphangiectasia in children. Report of 3 cases]. *G.E.N.* 1995 Oct-Dec; 49(4): 307-9
- (24) Eaton S, Chatziandreou I, Krywawych S, Pen S, Clayton PT, Hussain K. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with hyperinsulinism: a novel glucose-fatty acid cycle? *Biochem Soc Trans.* 2003 Dec; 31(Pt 6): 1137-9
- (25) Eisenberh BC. Congenital lymphangiectasia and atopy. *AnnAllergy.* 1976 May; 36(5): 342-50.
- (26) Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, Muschol N, Trefz FK, Penzien JM, et al. **Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS).** *J Inherit Metab Dis.* 2007 Jun; 30(3): 375-87.
- (27) Hasosah MY, Shesha SJ, Sukkar GA, Bassuni WY. Rickets and dysmorphic findings in a child with abetalipoproteinemia. *Saudi Med J* 2010 Oct; 31(10): 1169-71.
- (28) Hegyi T, Ostfeld B, Gardner K. Medium chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and SIDS. *N J Med* 1992 May; 89(5): 385-92.
- (29) Huidekoper HH, Schneider J, Westphal T, Vaz FM, Duran M, Wijburg FA. Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. *J Inherit. Metab Dis* 2006 Oct; 29(5): 631-6.
- (30) Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000 May; 37(5): 321-35.
- (31) Koo NH, Lee HJ, Jung JW, Hwan Kim S, Lee KM, Hwang JS. Primary intestinal lymphangiectasia: a response to medium-chain triglyceride formula. *Acta Paediatr.* 2005 Jul; 94(7): 982-3.
- (32) Lee WS, Boey CC, Goh AY, Chang KW, lyngkaran N. Intestinal lymphangiectasia--a report of three Chinese children in Malaysia. *Singapore Med J* 1998 Sep; 39(9): 418-21.
- (33) Leititis JU, Stahl M, Tackmann W, Wick H, Wildberg A. Homozygous hypobetalipoproteinaemia and phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 1985 Jul; 144(2): 174-6.
- (34) Liang WC, Ohkuma A, Hayashi YK, López LC, Hirano M, Nonaka I, et al. ETFDH mutations, CoQ10 levels, and respiratory chain activities in patients with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2009 Mar; 19(3): 212-6.
- (35) Marci M, Ajovalasit P. Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in an Infant with Dilated Cardiomyopathy. *Cardiol Res Pract.* 2009 (2009): 281389.
- (36) Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, Gregersen N, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr.* 2001 Apr; 138(4): 585-8.
- (37) Muller DP, Lloyd JK, Bird AC. Bird. Long-term management of abetalipoproteinaemia. Possible role for vitamin E. *Arch Dis Child.* 1977 Mar; 52(3): 209-14.
- (38) Muñoz Conde J, Gómez de Terreros I, Sánchez Ruiz F, Gavilán Carrasco F, Meneses Pardo AG. [Idiopathic intestinal lymphangiectasis. Evolution with M.C.T. (author's transl)]. *An Esp Pediatr.* 1976 Jul-Aug; 9(4): 438-46.
- (39) Nazer HM, Abutalib H, Hugosson C, al-Mahr M, Ali MA. Intestinal lymphangiectasia masquerading as coeliac disease. *Ann Trop Paediatr.* 1991; 11(4): 349-55.
- (40) Nowaczyk MJ, Whelan DT, Heshka TW, Hill RE. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a treatable inherited error of metabolism causing mental retardation. *CMAJ.* 1999 Jul 27; 161(2): 165-70.
- (41) Parhofer KG, Barrett PH. Barrett. Thematic review series: patient-oriented research. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. *J Lipid Res.* 2006 Aug; 47(8): 1620-30.
- (42) Pautler D, Easley D, Pohl JF. Abetalipoproteinemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Apr; 46(4): 355.
- (43) Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur.J Hum.Genet.* 2008 May; 16(5): 535-41.

.../...

.../...

- (44) Rafique M, Zia S. Abetalipoproteinemia in a Saudi infant. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011 Feb; 21(2): 117-8.
- (45) Ralph PM, Troutman KC. The oral manifestations of intestinal lymphangiectasia: case report. *Pediatr Dent*. 1996 Nov-Dec; 18(7): 461-4.
- (46) Rocha H, Ferreira R, Carvalho J, Vitorino R, Santa C, Lopes L, et al. Characterization of mitochondrial proteome in a severe case of ETF-QO deficiency. *J Proteomics*. 2011 Dec 10; 75(1): 221-8.
- (47) Schiff M, Froissart R, Olsen RK, Acquaviva C, Vianey-Saban C. Electron transfer flavoprotein deficiency: functional and molecular aspects. *Mol Genet Metab*. 2006 Jun; 88(2): 153-8.
- (48) Scoazec JY, Bouma ME, Roche JF, Blache D, Verthier N, Feldmann G, et al. Liver fibrosis in a patient with familial homozygous hypobetalipoproteinaemia: possible role of vitamin supplementation. *Gut*. 1992 Mar; 33(3): 414-7.
- (49) Sikora DM, Ruggiero M, Petit-Kekel K, Merkens LS, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr*. 2004 Jun; 144(6): 783-91.
- (50) Starck L, Lövgren-Sandblom A, Björkhem I. Cholesterol treatment forever? The first Scandinavian trial of cholesterol supplementation in the cholesterol-synthesis defect Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Intern Med*. 2002 Oct; 252(4): 314-21.
- (51) Thompson JM, Brett A, Rose SJ. Dietary management of intestinal lymphangiectasia complicated by short gut syndrome. *Hum Nutr Appl Nutr*. 1986 Apr; 40(2): 136-40.
- (52) Tift WL, Lloyd JK. Intestinal lymphangiectasia. Long-term results with MCT diet. *Arch Dis Child*. 1975 Apr; 50(4): 269-76.
- (53) Touma EH, Charpentier C. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child*. 1992 Jan; 67(1): 142-5.
- (54) Treacy EP, Lambert DM, Barnes R, Boriack RL, Vockley J, O'Brien LK, et al. Short-chain hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting as unexpected infant death: A family study. *J Pediatr*. 2000 Aug; 137(2): 257-9.
- (55) Triantafyllidis JK, Kottaras G, Sgourous S, Cheracakis P, Driva G, Konstantellou E, et al. A-beta-lipoproteinemia: clinical and laboratory features, therapeutic manipulations, and follow-up study of three members of a Greek family. *J Clin Gastroenterol*. 1998 Apr; 26(3): 207-11.
- (56) van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Waterham HR, Wijburg FA. Flavin adenine dinucleotide status and the effects of high-dose riboflavin treatment in short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*. 2010 Mar; 67(3): 304-8.
- (57) van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Oct; 33(5): 507-11.
- (58) Vardy PA, Lebenthal E, Shwachman H. Intestinal lymphangiectasia: a reappraisal. *Pediatrics*. 1975 Jun; 55(6): 842-51.
- (59) Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Feb 22; 3: 5.
- (60) Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, Vockley J. Short-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 1993.
- (61) Won KC, Jang BI, Kim TN, Lee HW, Chung MK, Lee HW. A case of primary intestinal lymphangiectasia. *Korean J Intern Med*. 1993 Jan; 8(1): 51-5.
- (62) Yang SY, He XY, Schulz H. 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase and short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase in human health and disease. *FEBS J*. 2005 Oct; 272(19): 4874-83.

**TABLA 17 C.4 Defectos de la síntesis del colesterol: Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
ESTUDIOS DE REVISIÓN**

Porter, 2008 (Porter)

Actualmente, la mayoría de los pacientes con SLOS son tratados con suplementación dietética de colesterol. Los suplementos de colesterol se puede lograr mediante la inclusión de alimentos con alto contenido de colesterol, tales como yemas de huevo en la dieta de los pacientes, si se tolera, o el uso de complementos farmacéuticos de colesterol. Los estudios de observación informan de mejoría en el crecimiento, aumento de la socialización, disminución de la irritabilidad y la agresión, aumento en la vigilancia, disminución de alteraciones táctiles, disminución de la fotosensibilidad, disminución de las infecciones, mejora de la audición y mejora del tono y fuerza muscular en los pacientes con SLOS tratados con colesterol. Algunos informes anecdóticos sugieren que el comportamiento mejora en cuestión de días a semanas de iniciar la dieta de suplementación de colesterol. Sin embargo, no se han realizado estudios de observación controlados.

En un estudio retrospectivo, Tierney y cols. 2001, encontraron que el 22% (2/9) de los pacientes SLOS que iniciaron la dieta de suplementación de colesterol antes de los cinco años de edad, cumplían los criterios de autismo según la Entrevista Diagnóstica-Revisada (ADI-R). Por el contrario, el 88% (7/8) de los pacientes SLOS que se inició en la terapia de colesterol después de esta edad cumplieron los criterios de ADI-R para autismo. Estos datos sugieren que la intervención temprana puede ser beneficiosa para los pacientes SLOS. Aunque Sikora y cols. 2004 no encontraron ninguna mejora en las puntuaciones de desarrollo de los niños SLOS tratados con una dieta alta en colesterol, este grupo no evaluó el impacto de la suplementación de colesterol en aspectos del comportamiento o autismo.

Battaile, 2000 (Battaile and Steiner)

La identificación del defecto bioquímico en SLOS ha inspirado a un gran interés en el suministro de la dieta como forma de intervención para los pacientes SLOS. El manejo de la dieta de la enfermedad metabólica típicamente incluye reducción de la ingesta de un sustrato que no pueden ser metabolizado normalmente o suplementación de un producto deficiente o metabolito para mejorar la deficiencia. Se han llevado a cabo una serie de estudios que proporcionan el colesterol dietético para pacientes con y sin los ácidos biliares ursodesoxicólico y el ácido quenodesoxicólico.

El primer informe del tratamiento demostraron que la suplementación con 20-40 mg / kg / día de colesterol de la dieta más 15 mg / kg / día de ácido ursodesoxicólico y 7 mg / kg / día de ácido quenodesoxicólico podría aumentar la concentración plasmática de colesterol, que también permitía que el hígado produjese los ácidos biliares utilizando el colesterol de la dieta. Una vez mejorado el estado clínico (menos hipotónica) de la paciente, parecía correlacionaban con el tratamiento dietético, aunque la sensibilidad a la proteína de huevo continuaba siendo un problema durante el tratamiento (Tint, 1995).

El segundo paciente descrito en el mismo informe recibió una fórmula basada en el cordero (fórmula LOG) y exhibió mejora del crecimiento, que puede haberse debido al aumento del contenido de colesterol de la fórmula. El seguimiento a largo plazo del paciente mostró una mejora del 50% en los parámetros de peso y altura durante los 4 años del ensayo (Elias, 1997).

.../...

.../...

La descripción de otro de los pacientes en tratamiento que recibió 20-30 mg / kg / día durante 2 meses también mostró un mayor crecimiento, pero un aumento cuestionable en las funciones función (Nwokoro, 1994).

Un enfoque único de la terapia implicó la administración de simvastatina para inhibir la síntesis de colesterol, mientras que al mismo tiempo se hacían transfusiones al paciente para disminuir la circulación 7 - y 8DHC y para aumentar el nivel de colesterol. Tras un seguimiento de 190 días el colesterol plasmático se duplicó y el nivel 7DHC se redujo en más del 50%. (Jira, 1997).

Sin embargo, el tratamiento con el colesterol de la dieta no altera significativamente el nivel de colesterol o 7DHC en el LCR, lo que puede ser relevante para el potencial de la remielinización durante la terapia. Esto sugiere que el colesterol dietético podría estar mínimamente involucrado en la remielinización después del tratamiento (van Rooij, 1997)

Estudios a largo plazo han demostrado que la suplementación adecuada de colesterol puede mejorar la ganancia de peso, la talla, la circunferencia de la cabeza, el tono muscular, el lenguaje y las habilidades cognitivas, al tiempo que reduce la irritabilidad, hiperactividad, problemas de la piel, y el número de infecciones (Nwokoro, 1997; Irons, 1997; Elias, 1997).

No hay estudios que demuestren un efecto beneficioso de la utilización de los ácidos biliares, y la síntesis de ácidos biliares en pacientes con una afectación de SLOS de leve a moderada es normal (Steiner, 2000).

El estado actual de tratamiento sugiere que hay algún beneficio para el paciente con los suplementos de colesterol. Como el colesterol es necesario para el desarrollo fetal, el tratamiento postnatal puede ser inadecuado, aunque comenzar el tratamiento inmediatamente después del diagnóstico puede mejorar la calidad de vida a largo plazo para el paciente SLOS. La conclusión es que mientras algunas de las características de SLOS pueden ser tratables, todavía no es curable y el retraso mental que es común en SLOS no se puede prevenir.

Kelley, 2000 (Kelley and Hennekam)

El reconocimiento y el tratamiento de la deficiencia en la biosíntesis de colesterol en SLOS, el cuidado de los pacientes ha cambiado sustancialmente. La estimación de la necesidad de colesterol en la infancia es de 30 a 40 mg / kg / día, lo que disminuye a aproximadamente 10 mg / kg / día en adultos. Este requerimiento diario suele lograrse mediante una combinación de colesterol de la dieta y la síntesis de novo, compensadas en una forma altamente regulada en la dieta.

Si la regulación básica de la biosíntesis del colesterol es normal en los niños, los niños con SLOS deben ser capaces de absorber suficiente colesterol de la dieta para regular a la baja la síntesis de esterol endógeno y por tanto limitar de manera significativa la producción de novo de 7DHC. Por esta razón, los niños con SLOS rutinariamente han recibido complementación de colesterol en la dieta con la expectativa de que los niveles de colesterol en sangre se elevaran a la normalidad, al mismo tiempo que se elimina la acumulación anormal de 7DHC.

Una "cura" bioquímica completa mediante dicha terapia requeriría que la dieta de colesterol se distribuya a todos los compartimientos, células y tejidos. Esto no parece ocurrir, ya que el colesterol en el sistema nervioso central parece ser sintetizado localmente y no puede ser transportado a través de la barrera sangre-cerebro. Incluso si el colesterol pudiera alcanzar el cerebro y las células de la mielina, el rendimiento cognitivo podría no mejorar, ya que el retraso mental de SLOS parece reflejar más la encefalopatía embriológica y otras alteraciones del desarrollo cerebral neuronal que el déficit existente de colesterol o el efecto tóxico de 7DHC.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Chan, 2009 (Chan et al.)	Serie de casos	N=12 9 habían recibido una dieta de colesterol alto (AC) por 3 años 3 habían recibido una dieta baja en colesterol (BC). La deficiencia de Colesterol deficiente y / o la excesiva 7-dehidrocolesterol (7-DHC) puede ser responsable de la patología de la Smith-Lemli-Opitz (SLO).	Hay dos tipos de dietas: aquellas dietas altas en colesterol para mejorar la deficiencia de colesterol, mientras se disminuye el 7-DHC, y las dietas enriquecidas con colesterol más simvastatina para la posterior disminución de la síntesis de esterol.	La tasa de síntesis de colesterol fraccional (FSR) se midió después de la administración oral de óxido de deuterio, utilizando la ratio de espectrometría de masas cromatografía de gas-isótopo. FSR fue menor en AC en comparación con LO (AC: $1,46 \pm 0,62\%$ / d; BC: $4,77 \pm 0,95\%$ / d, $p < 0,001$). Tres sujetos del grupo AC fueron re-evaluados tras 0,8 años de tomar simvastatina (AC + ST).	El estudio demuestra la utilidad del método de incorporación de deuterio. Los datos sugieren que la suplementación del colesterol dietético reduce la síntesis de colesterol en SLOS y apoya la justificación del tratamiento combinado de SLOS con una dieta enriquecida con colesterol y simvastatina.
Haas, 2007 (Haas et al.)	Estudio de cohortes retrospectivo	N=59 SLOS	Este estudio retrospectivo evalúa los efectos del colesterol solo y de colesterol más el inhibidor de la reductasa HMG-CoA simvastatina sobre los esteroides en plasma en 39 pacientes y sobre las medidas antropométricas en 20 pacientes.	El colesterol así como simvastatina adicional mostraron una disminución de la tasa de colesterol en plasma (7 +8 DHC). Sin embargo, los mecanismos que conducían a la disminución de la ratio eran distintos. Los inhibidores de la reductasa de la coenzima A Hidroximetilglutaril (HMG-CoA) mostraron una reducción de los niveles de	Mientras en el grupo de colesterol sólo se observó un aumento de la concentración de colesterol, en la cohorte que recibía simvastatinase mostró una disminución de la concentración de 7 +8 DHC adicional.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
				7 +8 DHC y un aumento de las concentraciones de colesterol en dos ensayos pequeños con resultados clínicos divergentes.	
Sikora, 2004 (Sikora et al.)	Serie de casos	N=14 Pacientes con SLOS	Los pacientes recibieron suplementos de colesterol de manera continuada como parte de un estudio longitudinal. Se llevaron a cabo evaluación de su progreso en el desarrollo en las áreas de desarrollo cognitivo, motor, y las habilidades de adaptación cada 6 a 12 meses. El progreso de cada sujeto en el tiempo y el progreso del grupo en su conjunto fueron analizados mediante el uso de una serie de medidas repetidas diseño y múltiples pruebas t.	Los cocientes de los resultados de desarrollo no mejoraron con el tiempo para los niños con SLOS que reciben el colesterol. Además, los niveles basales de colesterol fueron mejores predictores de resultado del desarrollo, en comparación con los años cuando había comenzado la suplementación o el aumento de los niveles de colesterol.	Estos resultados sugieren que los suplementos de colesterol en su forma actual no mejora el progreso en el desarrollo de los niños y adolescentes con SLOS.
Starck, 2002 (Starck, Lovgren-Sandblom, and Bjorkhem)	Serie de casos	N=7 SLOS	Seis pacientes fueron tratados durante un periodo entre 0,5-6 años por vía oral con colesterol y el ácido biliar taurocolato, y un paciente fue complementado con colesterol solamente. Además de colesterol, 7 - y 8-DHC, se utilizó el latosterol como un marcador de síntesis endógena de colesterol y los pacientes fueron seguidos clínicamente.	El Latosterol se incrementó inicialmente por la suplementación del colesterol en los sujetos con colesterol muy bajo, con el posterior aumento de 7 - y 8-DHC. La Fotosensibilidad mejoró clínicamente en todos, verificado por las pruebas UVA-luz en uno de ellos.	El colesterol dietético puede regular el esterol en los pacientes severamente afectados. Aunque algunas de las características específicas son tratables y verificables por métodos objetivos, aun faltan datos que apoyan el tratamiento dietético de colesterol a lo largo de toda la vida.

.../...

.../...

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
			Las Velocidades de conducción nerviosa fueron medidas antes del tratamiento en todos los pacientes y se llevó a cabo en uno de ellos una prueba de rayos UVA-luz	La polineuropatía progresiva mejoró, mientras que las formas estacionarias no lo hicieron.	
Nowaczyk, 1999 (Nowaczyk et al.)	Informe de caso único	N=3	<p>Caso 1 El peso al nacer y la duración son apropiados para la edad gestacional (percentil 10), pero no había relación con la microcefalia (tercer percentil). El bebé tenía los rasgos faciales típicos de SLOS: mentón pequeño, paladar hendido, forma anormal del cráneo, las manos y sindactilia anormales de los dedos segundo y tercero. El bebé tenía un cariotipo femenino normal. El nivel de colesterol en plasma fue menos de 1,10 mmol / l de plasma y el 7-DHC nivel de 200 mmol / L, lo que confirma el diagnóstico clínico. Se comenzó con la suplementación de colesterol, pero la dificultades con la alimentación por vía oral condujeron a la colocación de un sonda gástrica percutánea a los 2 meses de edad. A los 10 meses, la niña estaba por debajo del tercer percentil para la circunferencia de la cabeza, el peso y longitud, pero su tasa del crecimiento se había incrementado. Estaba sonriente y con buen contacto visual.</p> <p>Caso 2 El análisis cromosómico demostró un cariotipo masculino normal. Los problemas de alimentación poco después del nacimiento, con la necesidad de alimentación por sonda nasogástrica. A los 20 meses de edad se realizó el diagnóstico clínico de SLOS. El diagnóstico clínico se confirmó a los 15 años de edad: el nivel de 7-DHC en plasma era de 375 mmol/L y el nivel de colesterol en plasma era de 1,56 mmol/L. La terapia de colesterol (50 mg/kg diarios) fue administrada mediante un tubo por gastrostomía. En un año se mostró una marcada mejora conductual informada por los padres.</p> <p>Caso 3 El nivel de colesterol en plasma de hermano mayor era de 2,23 mmol/L y el nivel de plasma de 7-DHC era de 134 mmol/L; los niveles de colesterol en plasma de su hermano más pequeño fueron 2,42 mmol/L y el nivel de 7-DHC era de 183 mmol/L. El diagnóstico clínico de SLOS se confirmó en ambos En los 7 primeros meses mostró una mejora de la altura, comenzó a andar y correr solo y empezó a hablar.</p>		

.../...

.../...

Estudios excluidos:

Acosta, 1994 (Acosta): no acceso a texto completo.
 Azurdia, 2001 (Azurdia, Anstey, and Rhodes): no acceso a texto completo.
 Barness, 1994 (Barness): no acceso a texto completo.
 Danzar, 2000 (Danzar et al.): no acceso a texto completo.
 DeBarber, 2011 (DeBarber et al.): no acceso a texto completo.

Referencias Bibliográficas:

- (1) Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2008 May; 16(5): 535-41.
- (2) Battaile KP, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: the first malformation syndrome associated with defective cholesterol synthesis. *Mol Genet Metab.* 2000 Sep; 71(1-2): 154-62.
- (3) Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet.* 2000 May; 37(5): 321-35.
- (4) Chan YM, Merkens LS, Connor WE, Roullet JB, Penfield JA, Jordan JM, et al. Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res.* 2009 Jun; 65(6): 681-5.
- (5) Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, Muschol N, Trefz FK, Penzien JM, et al. Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J Inherit Metab Dis.* 2007 Jun; 30(3): 375-87.
- (6) Sikora DM, Ruggiero M, Petit-Kekel K, Merkens LS, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr.* 2004 Jun; 144(6): 783-91.
- (7) Starck L, Lovgren-Sandblom A, Bjorkhem I. Cholesterol treatment forever? The first Scandinavian trial of cholesterol supplementation in the cholesterol-synthesis defect Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Intern Med.* 2002 Oct; 252(4): 314-21.
- (8) Nowaczyk MJ, Whelan DT, Heshka TW, Hill RE. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a treatable inherited error of metabolism causing mental retardation. *CMAJ.* 1999 Jul 27; 161(2): 165-70.
- (9) Acosta PB. RSH/SLO (Smith-Lemli-Opitz) syndrome: designing a high cholesterol diet for the SLO syndrome. *Am J Med Genet.* 1994 May 1; 50(4): 358-63.
- (10) Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE. Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Br J Dermatol.* 2001 Jan; 144(1): 143-5.
- (11) Barness LA. Nutritional requirements of infants and children with respect to cholesterol and related compounds. *Am J Med Genet.* 1994 May 1; 50(4): 353-4.
- (12) Danzer E, Schier F, Giggel S, Bondartschuk M. Smith-Lemli-Opitz syndrome: case report and literature review. *J Pediatr Surg.* 2000 Dec; 35(12): 1840-2.
- (13) DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med.* 2011; 13:e24.

