



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2020-2021

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS CONGÉNITAS

Ed. Cont. Lab. Clin 52: 120 - 133

DEFECTOS DE LA BETA-OXIDACIÓN. DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA (MCADD)

Carmen Delgado-Pecellín

Unidad de Metabolopatías H.U. Virgen del Rocío. Sevilla

Juan Robles

Área de Metabolopatías y Cribado Neonatal. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca

1.- INTRODUCCIÓN

La β -oxidación de los ácidos grasos de 20 carbonos o menos de longitud tiene lugar en la mitocondria mientras que los de mayor longitud se metabolizan preferentemente en el peroxisoma. Los ácidos grasos son utilizados por el organismo junto a la glucosa y aminoácidos para mantener la homeostasis, llegando a satisfacer el 80 % de las necesidades energéticas corporales en niños en situación de ayuno o estrés metabólico (ejercicio prolongado, fiebre, infecciones...). Una vez los depósitos de glucógeno han sido deplecionados, se movilizan los ácidos grasos desde el tejido adiposo y este proceso es especialmente importante en los neonatos donde las grasas representan su mayor fuente energética.

Los ácidos grasos son el combustible principal para el corazón (60-70 % de la energía) y el músculo esquelético en situación de ejercicio prolongado. En el hígado la β -oxidación de los ácidos grasos proporciona la energía necesaria para iniciar la gluconeogénesis y la ureagénesis a partir del acetyl-CoA en situación de ayuno. También se sintetizan cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos, que podrán ser utilizados por otros tejidos como fuente de energía, especialmente el cerebro. Por tanto, los errores innatos del metabolismo de la β -oxidación de los ácidos grasos pueden presentar afectación cardíaca, hepática y muscular.

El espectro clínico y el pronóstico son muy variables, desde casos leves en situaciones de estrés metabólico hasta presentaciones clínicas graves. La principal característica común es

la hipoglucemia hipocetósica (a excepción de los defectos de cadena corta y en ocasiones, los de cadena media). Un 5 % de los casos de muerte súbita en la infancia son secundarios a errores de β -oxidación de los ácidos grasos. Con la incorporación de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) a los laboratorios clínicos y la determinación de acilcarnitinas en el cribado neonatal expandido ha cambiado significativamente la presentación clínica y la historia natural, reduciendo significativamente la morbilidad y mortalidad.

Los errores innatos de la β -oxidación constituyen un grupo de enfermedades de base genética heredándose con carácter autosómico recesivo. El más frecuente es el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) (OMIM 201450), con una prevalencia de 1/11.945 recién nacidos en la Península Ibérica. En la población general la frecuencia de heterocigotos para la variante patogénica más frecuente en Europa c.985A>G en el gen *ACADM* es de un 1-2,5 %.

En la MCADD, el bloqueo enzimático impide la correcta metabolización de los ácidos grasos de 4 a 12 átomos de carbono, produciéndose un acúmulo de ésteres de acil-CoA de cadena media, ácidos grasos de cadena media, ácidos dicarboxílicos, acilglicinas y acilcarnitinas de cadena media en plasma y en orina. De manera secundaria, se produce un déficit de carnitina por consumo endógeno.

2.- CICLO DE LA BETA-OXIDACIÓN

El ciclo de la β -oxidación tiene lugar en el interior de la mitocondria. Los ácidos grasos de cadena corta y media (<14 átomos de carbono) penetran directamente desde el citosol a la matriz mitocondrial sin ayuda de transportadores. En cambio, los de cadena larga o muy larga (≥ 14 átomos de carbono) necesitan el ciclo de la carnitina para poder entrar en la mitocondria. En primer lugar, los ácidos grasos de cadena larga se activan por la acil-CoA sintetasa para transformarlos en ésteres acil-CoA. A continuación, se unen a la carnitina mediante la acción de la carnitina palmitoiltransferasa-1 (CPT 1) para formar la correspondiente acilcarnitina y poder atravesar la membrana mitocondrial con la ayuda del transportador carnitina acilcarnitina translocasa (CACT). Finalmente se regenera el éster acil-CoA y se libera la carnitina mediante la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa-2 (CPT 2).

Una vez los ésteres de acil-CoA se hallan en el interior de la mitocondria se inicia el proceso de β -oxidación. Se trata de un proceso cíclico donde en cada vuelta se forma una molécula de acetil-CoA, ATP, CO₂, H₂O y un acil-CoA de dos átomos de carbono menos que el inicial que, a su vez, puede ir entrando de nuevo en la vía de la β -oxidación las veces que fuera necesario hasta degradarse completamente en acetil-CoA que podrá ser sustrato de la cetogénesis, ureagénesis o del ciclo de Krebs.

La β -oxidación consta de 4 etapas catalizadas por sistemas enzimáticos (Figura 1):

- 1- Enzimas acil-CoA deshidrogenasas:** Específicas de diferente longitud de cadena de acil-CoA. Acil-coA deshidrogenasa de cadena muy larga (\geq de 14 átomos de carbono, VLCAD), de cadena media (de 6 a 12 átomos de carbono, MCADD) y de cadena corta (de 3 a 6 átomos de carbono, SCAD). Catalizan la α,β -deshidrogenación de los ésteres de acilCoA obteniéndose el trans-2-enoil-CoA. Los electrones generados por este grupo de deshidrogenasas son transferidos hasta la coenzima Q en la cadena respiratoria mitocondrial (complejo II). Utilizan como cofactor el flavín adenín dinucleótido (FAD) y está acoplada a la flavoproteína transportadora de electrones (ETF) y a la flavoproteína deshidrogenasa transportadora de electrones (ETF-Q₀). Cuando se origina una mutación que afecte a la proteína ETF/ETF-Q₀, se produce una deficiencia múltiple de las deshidrogenasas (MADD) también conocida como aciduria glutárica tipo II.
- 2- Enzima 2,3-enoil-CoA hidratasa:** Transforma el trans-2-enoil-CoA en 3-hidroxiacil-CoA mediante la adición de una molécula de agua al doble enlace y es común a todos los ácidos grasos independientemente de la longitud de su cadena.
- 3- Enzima 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa:** El 3-hidroxiacil-CoA es deshidrogenado a 3-cetoacil-CoA utilizando como coenzima el NAD donde los electrones son transferidos directamente al complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. También es específica de la longitud de la cadena del ácido graso, de cadena corta (SCHAD), de cadena media (MCHAD) y cadena larga (LCHAD).
- 4- Enzima 3-cetoacil-CoA tiolasa:** Transforma el 3-cetoacil-CoA en acetil-CoA y un acil-CoA con 2 átomos de carbono menos que el inicial. También es específica de la longitud de la cadena del ácido graso, de cadena corta (SCKAT), de cadena media (MCKAT) y cadena larga (LCKAT).

En la degradación de los ácidos grasos de cadena larga y muy larga interviene la proteína trifuncional (MTP) que posee las activadas enzimáticas de los pasos 2, 3 y 4. Compuesta por 4 unidades α (con actividad LCHAD y 2,3-enoil-CoA hidratasa, LCEH) y 4 subunidades β (con actividad LCKAT). Localizada en la membrana mitocondrial interna.

En el proceso de degradación de los ácidos grasos de cadena corta y media no actúa la MTP, sino que lo hacen 3 enzimas específicas (ECHS1, S/MCHAD y S/MCKAT) que se encuentran en la matriz mitocondrial.

En los defectos de β -oxidación mitocondrial se produce la esterificación con carnitina y glicina de los ácidos grasos acumulados, produciendo un déficit de carnitina y la formación de las correspondientes acilcarnitinas y acilglicinas dando lugar a perfiles característicos de analitos de cada deficiencia enzimática, lo que permite el diagnóstico bioquímico de estas enfermedades mediante la identificación en orina, plasma o sangre seca en papel (DBS) de los correspondientes analitos

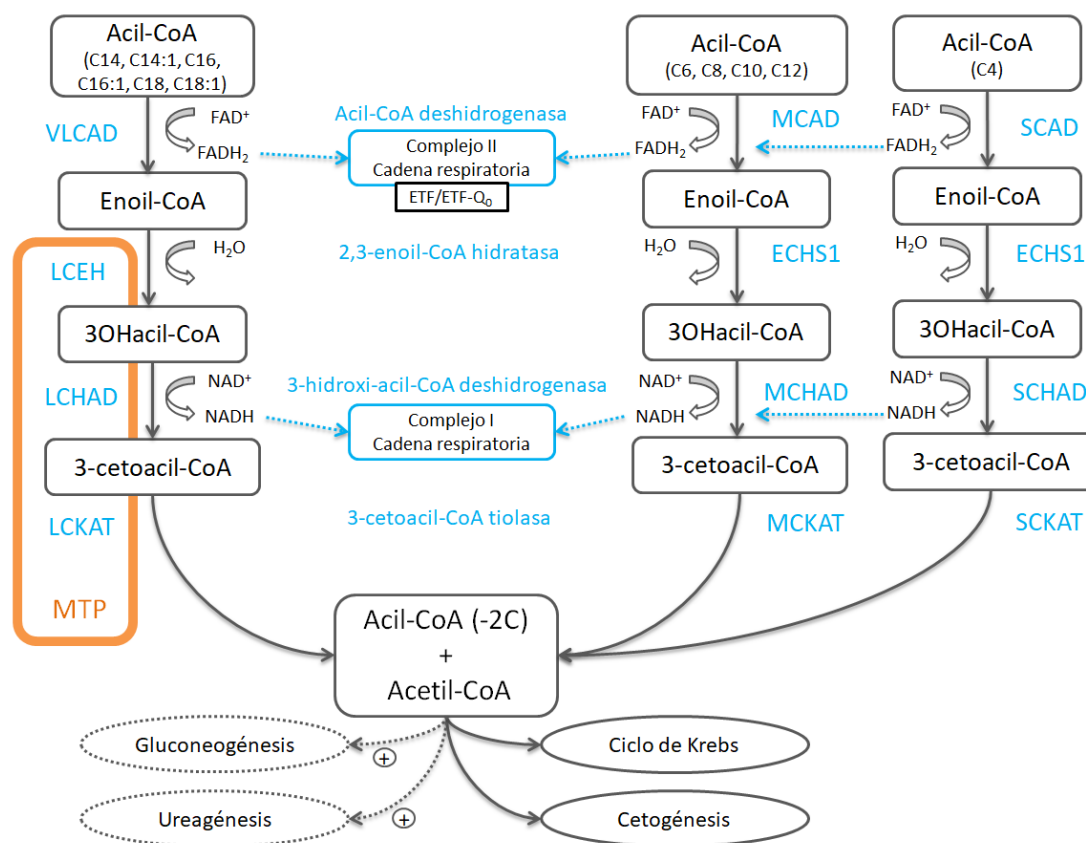


Figura 1. β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

Fuente: Adaptación de la figura de Rivero A, Etayo V, Sanchez F, Romo A. Alteraciones de la β -oxidación de ácidos grasos. En Varo GM, Bobillo J, Tejedor E directores. Manual de la medicina perinatal. Estudio de los errores congénitos del metabolismo en el laboratorio clínico. Ed: AEBM, 2014; p165

3.- FISIOPATOLOGÍA

La β -oxidación es una vía metabólica implicada en la homeostasis energética que se presenta principalmente en órganos como hígado, músculo esquelético y corazón, especialmente en situaciones de alta demanda energética (ayuno prolongado, ejercicio físico, fiebre...). Ante estas situaciones, se activa esta vía debido a la acción hormonal: adrenalina, noradrenalina, glucagón y ACTH inducen la lipólisis del tejido adiposo liberando de esta manera ácidos grasos que circulan libres hasta los tejidos periféricos. A excepción del cerebro, el resto de tejidos podrá utilizar los ácidos grasos como fuente de energía. En el hígado los ácidos grasos se convierten en cuerpos cetónicos que podrán ser utilizados por otros tejidos, especialmente el cerebro. En el corazón, músculo esquelético y riñón se produce la oxidación del acetil-CoA, producto final de la β -oxidación, mediante el ciclo de Krebs generándose de esta manera trifosfato de adenosina (ATP).

Cuando existe un defecto como la MCADD se produce un déficit de acetil-CoA, originándose hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia e hiperlactacidemia. El acetil-CoA es el precursor de la cetogénesis, por tanto, su déficit provoca hipocetosis. A su vez, el acetil-CoA es el activador alostérico de la piruvato carboxilasa que convierte el piruvato en oxaloacetato,

siendo este el iniciador de la gluconeogénesis. Finalmente, la hiperamonemia es consecuencia del fallo del ciclo de la urea debido al déficit de acetil-CoA necesario para la síntesis de N-acetilglutamato, siendo este el activador de la enzima carbamilfosfato sintetasa (CPS), responsable de la primera reacción enzimática del ciclo de la urea. Los síntomas neurológicos podrían explicarse debido a la falta de sustrato energético (glucosa y cuerpos cetónicos) en el cerebro y, por otra parte, por los efectos tóxicos del acúmulo de ácidos grasos o sus metabolitos. Esta autointoxicación (similar a la que se produce en las acidurias orgánicas) podría explicar la descompensación fulminante y muerte súbita de algunos pacientes.

4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con MCADD no presentan síntomas al nacer, apareciendo estos entre los 3 y 24 meses de vida. La mayoría tiene su primer episodio antes de los 2 años, con una media de 10 a 14 meses, siendo mucho más raro su inicio después de los 4 años; aunque también hay casos descritos en la adolescencia. El 7 % de los casos debutan en el período neonatal a partir del tercer o cuarto día de vida.

Entre los diferentes fenotipos destacan la hipoglucémica hipocetósica, hepatopatía, síndrome de Reye-like, apnea, episodios de vómitos cíclicos, letargia, hipotonía, síndrome de HELLP materno (feto afecto), convulsiones y muerte súbita.

Las personas afectas presentan hipoglucemia hipocetósica en respuesta al ayuno prolongado o las infecciones, que generalmente cursan con pérdida de apetito y aumento de requerimientos energéticos cuando la fiebre está presente. Los episodios de hipoglucemia también pueden estar acompañados de convulsiones. Los casos de estrés metabólico pueden conducir a vómitos y letargo, que pueden progresar rápidamente al coma y la muerte.

La hepatomegalia puede presentarse durante la descompensación aguda junto con hipoglucemia hipocetósica, incremento del anión gap, hiperuricemia, elevación de transaminasas e hiperamonemia.

La muerte súbita, manifestación común de pacientes con MCADD, puede ocurrir hasta en la edad adulta, precipitada por situaciones de gran estrés metabólico como cirugía o ayuno prolongado. Si el diagnóstico no se ha establecido previamente entre el 18 % y 25 % de los pacientes mueren durante su primera crisis metabólica.

Los individuos que han sufrido episodios de descompensación metabólica descontrolada corren el riesgo de padecer secuelas neurológicas (retraso en el lenguaje, déficit de atención, trastornos de conducta, afasia, parálisis cerebral) se cree son secundarios a una lesión cerebral sostenida durante el evento metabólico agudo. También presentan más riesgo de padecer debilidad muscular crónica, fatiga, dolor muscular e intolerancia al ejercicio.

Individuos con deficiencia MCADD pueden permanecer asintomáticos, aquellos con un fenotipo bioquímico "más leve" pueden desarrollar síntomas potencialmente mortales, por

lo que deben recibir seguimiento y manejo a largo plazo. La mayoría de los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal están asintomáticos al diagnóstico y con una reducción del 74 % de descompensaciones metabólicas y/o muerte. Un diagnóstico precoz reduce también las posibilidades de padecer secuelas una vez instaurado el tratamiento correcto.

5.- DIAGNÓSTICO

5.1.- Bioquímico: Acilcarnitinas, ácidos orgánicos y acilglicinas

El estudio bioquímico de MCADD se realiza actualmente en DBS al estar incluida en la cartera común básica de los programas de cribado neonatal de España. Se sospecha MCADD ante un perfil de acilcarnitinas característico en el que se encuentran elevaciones en suero o en DBS del marcador primario octanoilcarnitina (C8), así como de marcadores secundarios: Hexanoilcarnitina (C6), decanoilcarnitina (C10) y decenoilcarnitina (C10:1) (Figura 2). Se pueden observar niveles disminuidos de carnitina libre (C0) y acetilcarnitina (C2) aunque no son específicos, La inclusión de ratios C8/C10 y C8/C2 contribuyen a aumentar la sensibilidad y especificidad en la detección de la patología.

El valor predictivo positivo para las elevaciones de las acilcarnitinas C8 se considera actualmente muy alto con el uso de MS/MS. Los falsos positivos debido a incremento de C8 no son comunes, pero se pueden observar en recién nacidos de baja edad gestacional y prematuros, así como ante la presencia en heterocigosis de algunas variantes patogénicas.

Se debe realizar un diagnóstico diferencial con la MADD en el que existe aumento de C8 junto con otras acilcarnitinas de cadena corta, media y larga; con las deficiencias en el transporte de riboflavina y metabolismo del FAD y con la deficiencia de 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena media.

Además de las situaciones patológicas, la C8 puede elevarse en estados de suplementación con triglicéridos de cadena media (MCT) (con la razón C8/C10 normal) y terapia con ácido valproico.

Las pruebas de confirmación deben incluir el análisis de acilcarnitinas en plasma (con idéntico perfil al obtenido en DBS), así como la determinación de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina que apoyarán el diagnóstico de confirmación.

En individuos sintomáticos, los ácidos dicarboxílicos de cadena media están elevados con un patrón característico: (adípico C6:0 >subérico C8:0 >sebácico C10:0). También existe elevación de acilglicinas: hexanoilglicina (C6) >octanoilglicina (C8) >decanoilglicina (C10), mientras que las cetonas son inapropiadamente bajas. La determinación de acilglicinas es más sensible y específica para la identificación de individuos asintomáticos con fenotipos bioquímicos leves o intermitentes.

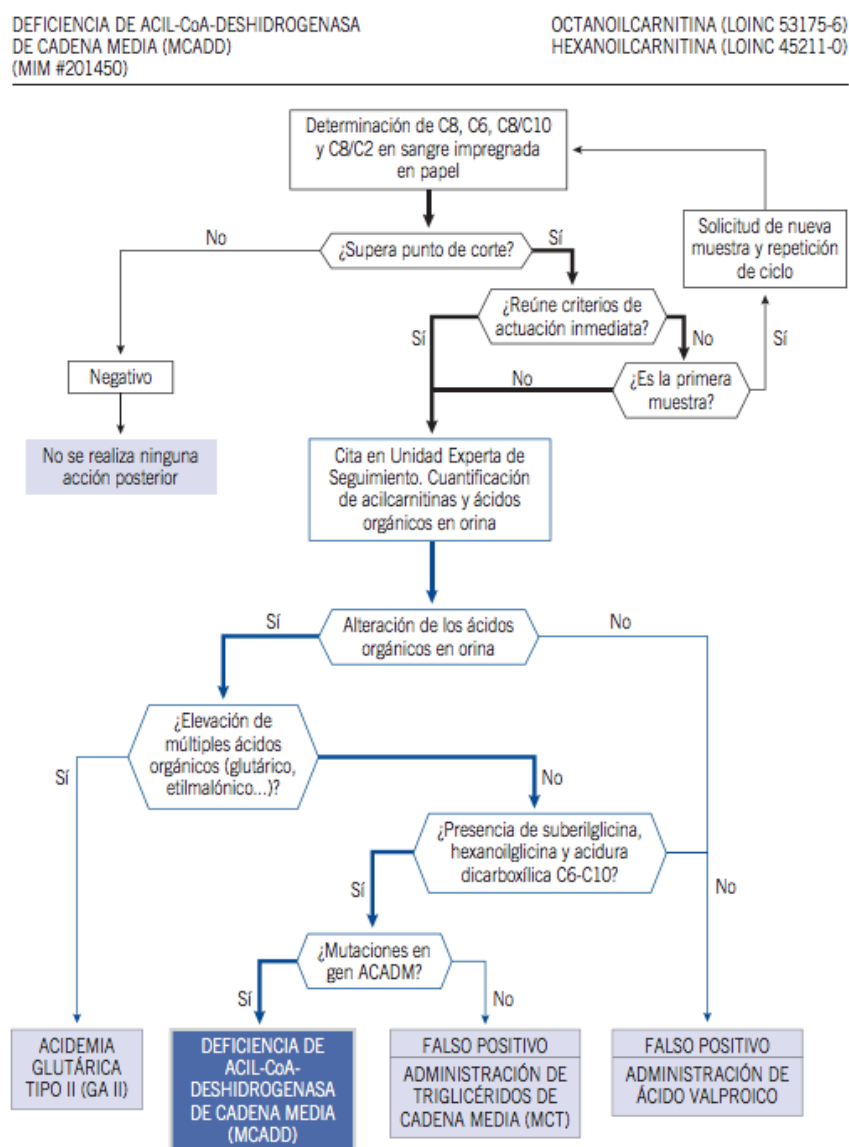


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de MCADD.

Fuente: Colón Mejeras C, Delgado-Pecellín C, González Irazábal Y, *et al.* Algoritmos de cribado neonatal. En: Gil Ortega D, Cocho JA, Merinero B. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo. 2ª Edición. Madrid: Ergon; 2018. p. 319-352.

Durante los episodios agudos, además del incremento de ácidos dicarboxílicos, se pueden hallar hidroxiácidos correspondientes a la ω -oxidación tales como 5-hidroxihexanoico y 7-hidroxi octanoico (no son específicos de MCADD, pueden aparecer en otros trastornos de la betaoxidación de ácidos grasos, cetoacidosis diabética y tras la administración de MCT. También se pueden detectar conjugados de glicina (hexanoilglicina, suberilglicina y fenilpropionilglicina). La fenilpropionilglicina es específica de MCADD y producto final del metabolismo anaeróbico de las bacterias intestinales, por lo que puede no detectarse si existe tratamiento con antibióticos.

Las personas que reciben MCT o ingieren alimentos que los contienen (fórmulas infantiles suplementadas con MCT o aceite de coco) pueden presentar concentraciones elevadas de

ácido octanoico y ácido decanoico, pero tienen ácido decanoico *cis* -4 normal y no deben ser interpretado como MCADD.

5.2.– Enzimático

Consiste en la cuantificación de la actividad enzimática en fibroblastos, linfocitos y otros tejidos (corazón, hígado, músculo esquelético y amniocitos). El estudio de la oxidación en linfocitos del octanoil-CoA es una prueba eficiente y fiable para diferenciar los efectos funcionales del genotipo mutante, una actividad igual o inferior al 20 % confirma la enfermedad, entre 20-30 % necesita supervisión y control, mientras que si es superior al 30 % no se asocia con enfermedad sintomática. El diagnóstico de certeza se realiza determinando la actividad enzimática en fibroblastos o en tejidos, aunque actualmente está siendo reemplazado por el estudio molecular.

5.3.– Molecular

El estudio molecular se basa en la secuenciación del gen *ACADM*, altamente polimórfico. Se han descrito más de un centenar de mutaciones, existiendo correlación fenotipo-genotipo. Antes de ser incluida la MCADD en los programas de cribado neonatal, la mutación más frecuente, c.985A>G, era la responsable del 80 % de los casos clínicos, pero en la actualidad se están identificando otras mutaciones.

Los enfoques de pruebas genéticas moleculares basados en los hallazgos clínicos, pueden incluir una combinación de pruebas dirigidas a genes y pruebas genómicas completas (típicamente secuenciación de exomas y matriz de exomas). Si la secuenciación del exoma no es diagnóstica, se puede considerar la matriz de exoma (cuando esté clínicamente disponible) que detecta deleciones o duplicaciones (múltiples) de exón que no pueden hallarse mediante análisis de secuenciación.

Las pruebas dirigidas a genes requieren examinar el gen involucrado, suele ser el caso de recién nacidos con cribado positivo y sus familiares; mientras que los individuos sintomáticos con hallazgos clínicos que no han sido cribados es más probable que se diagnostiquen mediante pruebas genómicas completas.

6.– TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas para el manejo clínico de MCADD, son fundamentalmente dietéticas, farmacológicas y sintomáticas.

La base del tratamiento dietético consiste en prevenir períodos de ayuno y asegurar las calorías suficientes durante los períodos de stress metabólico, para no requerir en lo posible el uso de ácidos grasos como fuente de energía. El tiempo de ayuno seguro aumenta a medida que el niño crece, así un recién nacido no debe ayunar más de tres horas, entre los 6 y 12 meses hasta cuatro horas durante el día y entre seis y ocho horas durante la noche

y más allá del año puede ayunar cuatro horas durante el día y al menos ocho horas por la noche. Ante la presencia de fiebre o en un estado catabólico el ayuno debe limitarse a tres o cuatro horas con monitorización frecuente de los síntomas clínicos.

El empleo de almidón crudo de maíz (1,5-2 g/Kg peso) en la cena o la toma de hidratos de carbono a media noche suele ser suficiente para mantener al paciente en estabilidad metabólica.

Tratamiento farmacológico: Dosis bajas de insulina (0,05-0,1 U/kg/h) están indicadas en la utilización de elevadas cantidades de glucosa intravenosa (i.v.) en descompensaciones; y carbamilglutamato (250 mg/kg/día) en caso de hiperamonemia. Evitar diversos fármacos (fundamentalmente por consumir carnitina) como el ácido píválico, valproico, salicilatos y acetaminofeno, así como también la adrenalina por su efecto lipolítico.

Las medidas domiciliarias son importantes, prestando especial cuidado a las enfermedades intercurrentes o a las situaciones clínicas que originen ayuno. Se debe alertar a los padres de la necesidad de utilizar soluciones glucosadas orales ante la presencia de vómitos, fiebre o rechazo alimentario. Deben acudir al hospital si las medidas recomendadas resultan insuficientes.

Por otra parte, deberemos distinguir el tratamiento urgente, en el debut y en las descompensaciones, del tratamiento de mantenimiento/preventivo:

A) Tratamiento urgente: Debut y/o descompensaciones

Cada vez es menos frecuente el debut de esta patología, al ser cribada en todos los recién nacidos en España. Sin embargo, pacientes diagnosticados pueden descompensarse. En ambos casos se debe:

- Aportar sustratos energéticos: El objetivo sería revertir la hipoglucemia y tratar comorbilidades. El tratamiento actual incluiría administrar glucosa hipertónica al 25 % (2 ml/kg) o administrar de 7 a 12 mg/kg/min de glucosa intravenosa al 10 % monitorizando la misma hasta estabilizar los valores glucémicos alrededor de 110-120 mg/dL (5-6 mmol/L). Es necesario asegurar una hidratación adecuada. Retrasos en el tratamiento pueden provocar muerte súbita o lesión cerebral permanente. Cabe también la posibilidad de administrar dosis bajas de insulina, tal y como se comentó anteriormente.
- Eliminar tóxicos: Corregir la acidosis metabólica con bicarbonato. Se recomienda utilizar carbamilglutamato (250 mg/Kg/día) en caso de hiperamonemia.
- Aportar cofactores: Existe controversia en la suplementación con carnitina. Se aconseja 50-100 mg/kg/día en las descompensaciones agudas donde actúa como eliminador de metabolitos tóxicos (octanoilcarnitina).

B) Tratamiento de mantenimiento y/o preventivo de descompensaciones

Evitar períodos de ayuno prolongado y tomar precauciones en procedimientos que requieran ayuno (cirugía), esfuerzos físicos, o de mucho calor. Prohibición absoluta de ingesta de fórmulas infantiles que contengan MCT. Aportar L-carnitina (50-100 mg/kg/día) si el paciente presenta niveles disminuidos en suero.

La planificación de un procedimiento quirúrgico en pacientes con MCADD, es un reto (especialmente para el anestesista) que el mismo sea realizado eficazmente sin complicaciones quirúrgicas ni metabólicas, reduciendo al mínimo el catabolismo del paciente y evitando la acumulación de metabolitos tóxicos.

Otras terapias como la génica y la utilización de chaperonas están en estudio. Un ejemplo es el bezafibrato, agonista del PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α). Es un factor de transcripción nuclear que activa la expresión de las enzimas de la β -oxidación mitocondrial y regula la transcripción de genes implicados directamente en dicho proceso.

BIBLIOGRAFÍA

Akslae L, Christensen M, Olesen JH, et al. Abnormal Newborn Screening in a Healthy Infant of a Mother with Undiagnosed Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep* 2015; 23: 67–70.

Allen C, Perkins R, Schwahn B. A retrospective review of anesthesia and perioperative care in children with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 60-65.

Colón Mejeras C, Delgado-Pecellín C, González Irazábal Y, et al. Algoritmos de cribado neonatal. En: Gil Ortega D, Cocho JA, Merinero B. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los Errores Congénitos del Metabolismo*. 2ª Edición. Madrid: Ergon; 2018. p. 319-352.

Couce ML, Sánchez-Pintos P, Diogo L, Leão-Teles E, Martins E, Santos H, Bueno MA, Delgado-Pecellín C, Castiñeiras DE, Cocho JA, García-Villoria J, Ribes A, Fraga JM, Rocha H. Newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:102-107.

Goetzman ES. Advances in the Understanding and Treatment of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders. *Curr Genet Med Rep*. 2017; 5(3): 132–142.

Kormanik K, Kang H, Cuebas D, Vockley J, Mohsen AW. Evidence for involvement of medium chain acyl-CoA dehydrogenase in the metabolism of phenylbutyrate. *Mol Genet Metab* 2012;107(4):684–689.

Leonard JV, Dezateux C. Newborn screening for medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Arch Dis Child* 2009;94:235–238.

Palir N, Ruiters JP, Wanders RJ, Houtkooper RH. Identification of enzymes involved in oxidation of phenylbutyrate. *J Lipid Res* 2017;58:955-961.

Peña L, Sanjurjo P. Alteraciones de la β -oxidación y del sistema carnitina. En Sanjurjo P, Balde-llou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Ergon, 2014; 599-625.

Rocha H, Castiñeiras D, Delgado C, Egea J, Yahyaoui R, González Y, Conde M, González I, Rueda I, Rello L, Vilarinho L, Cocho J. Birth prevalence of fatty acid β -oxidation disorders in Iberia. *JIMD Rep* 2014;16:89–94.

Rivero A, Etayo V, Sanchez F, Romo A. Alteraciones de la β -oxidación de ácidos grasos. En Varo GM, Bobillo J, Tejedor E directores. *Manual de la medicina perinatal. Estudio de los errores congénitos del metabolismo en el laboratorio clínico*. Ed: AEBM, 2014;163-171.

Vijay A. Vishwanath. Fatty Acid Beta-Oxidation Disorders: A Brief Review *Ann Neurosci* 2016;23:51–55.

COMISIÓN DE GENÉTICA

Pilar Carrasco Salas, Ana María Cuesta Peredo, Orland Díez Gibert, Emiliano González Vioque, Hada Macher Manzano, Josep Oriola Ambrós, Carmen Palma Milla, Carmen Prior de Castro, Raquel Rodríguez López, María Santamaría González, Cristina Torreira Banzas (Presidenta), Mónica Viejo Díaz.

COMISIÓN DE DIAGNÓSTICO PERINATAL

Daisy Castiñeiras Ramos, Carmen Delgado Pecellin, José María Egea Mellado, Vanesa Escribano Hernández, Yolanda González Irazabal, Rosa M^a López Galera, Lola Rausell Félix, Juan Robles Bauza, Hugo Rocha (*Presidente*), Olaia Rodríguez Fraga, Teresa Rodríguez Nieto, Raquel Yahyaoui Macías.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

Dolors Balsells Roselló, Fernando Calvo Boyero, Anita Dayaldasani Khialani, Aleix Fabregat Bolufer, Nuria Giménez Gómez, Anna Merino González, Nayra Rico Santana (Presidenta), Manuel Rodríguez Espinosa, Teresa Rodríguez Nieto, Pastora Rodríguez Vázquez, Maite Serrando Querol, Maria Carme Villà Blasco, Jhonatan Alexander Wong Arteta.

ISBN: 978-84-09-21183-8 Junio 2021 (Recibido para publicación Junio 2020)