

IMPORTANCIA DE LA GRASA PARA LA SUPERVIVENCIA EN EL AYUNO, VISTA A TRAVÉS DE UNA ENZIMOPATÍA*

Aurelio Mendoza Medellín

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, Estado de México, México. Correo E: menmeau777@hotmail.com

RESUMEN

El ayuno y el estrés metabólico activan la oxidación de ácidos grasos para dar soporte energético al organismo, generando cantidades importantes de cuerpos cetónicos en la persona normal. Cuando se halla deficiente la acil-CoA deshidrogenasa de cadena media se afecta la oxidación de ácidos grasos, impidiendo la producción de acetyl-CoA y por lo tanto de cuerpos cetónicos, con la acumulación de metabolitos que no pueden seguirse oxidando. Los pacientes con dicha deficiencia enzimática sometidos a ayuno o estrés metabólico presentan hipoglucemia hipocetogénica con compromiso neurológico severo. Éste se debe a la hipoglucemia que aparece por sobreutilización de glucosa al no disponer el organismo de la energía derivada de la grasa, y al amonio que se acumula debido a que no se transforma en urea por la afección hepática que se asocia con la alteración metabólica.

PALABRAS CLAVE:

Hipoglucemia, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, ayuno, estrés metabólico, hipocetogénesis, hiperamonemia

ABSTRACT

Both starvation and metabolic stress activate fatty acid oxidation in order to support energetically the organism, yielding important amount of ketone bodies in normal subjects. In patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, the fatty acid oxidation can not be completed and both acetyl CoA and ketone bodies are not produced. In addition, metabolites which can not suffer further oxidation are accumulated and are responsible for hepatic damage associated with no transformation of ammonia into urea. Patients on starvation or metabolic stress develop hypoketogenic hypoglycemia with severe neurological compromise. Neurological alterations are due to both hypoglycemia itself, which occurs as a consequence of excessive utilization of glucose because of the unavailability of fat-derived energy, and hyperammonemia due to hepatic damage.

KEY WORDS:

Hypoglycemia, medium chain-acil-CoA dehydrogenase deficiency, starvation, metabolic stress, hypoketogenesis, hyperammonemia

INTRODUCCIÓN

La supervivencia de los organismos depende estrictamente del aporte energético, para lo cual deben encontrarse disponibles combustibles biológicos que, al ser oxidados, liberan su energía para ser conservada en forma de ATP y de otros nucleótidos similares, con cuya participación pueden ocurrir los múltiples procesos celulares demandantes de energía.

Entre los principales combustibles biológicos se encuentran los ácidos grasos, sustancias que,

gramo por gramo, contienen más del doble de la energía de los carbohidratos y las proteínas. El tejido adiposo es el tejido especializado que almacena ácidos grasos, para lo cual los esterifica con glicerol, convirtiéndolos en triacilgliceroles. La utilización de la grasa almacenada se activa fundamentalmente en el ayuno, condición en la cual los triacilgliceroles se hidrolizan, liberándose los ácidos grasos a la circulación sanguínea, por medio de la cual llegan a los distintos tejidos que pueden utilizarlos.

El propósito de este artículo es destacar la

importancia de la utilización energética de los ácidos grasos a la luz de las manifestaciones patológicas que se presentan cuando dicho proceso no puede llevarse a cabo por deficiencia de una de las enzimas involucradas.

UTILIZACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

Poco después de que se secretan glucagon o adrenalina, estas hormonas se unen a los receptores específicos que se encuentran en la membrana de los adipocitos (receptores β en el caso de la adrenalina), detonando desde la superficie celular un mecanismo de señalización intracelular que culmina con la activación por fosforilación de la lipasa sensible a hormonas (LSH). La perilipina, proteína que rodea los glóbulos grasos dentro de los adipocitos, también es fosforilada en las condiciones mencionadas, lo cual detona dos efectos importantes, la translocación de la LSH activa del citosol a los glóbulos lipídicos rodeados por la perilipina (1) y una remodelación de las gotillas de grasa, que se dividen en infinidad de micro-gotillas, facilitando así la actividad lipolítica (2).

Una vez acondicionada la célula para la lipólisis, la LSH, inicia la hidrólisis de los triacilgliceroles almacenados, lo cual provoca un flujo de ácidos grasos de cadena larga hacia la circulación, donde forman complejos con moléculas de albúmina para ser movilizados a los tejidos capaces de utilizarlos energéticamente.

Al ser incorporados a las células, los ácidos grasos quedan unidos a proteínas fijadoras de ácidos grasos que facilitan su manejo intracelular (3). La forma activa de los ácidos grasos en el medio intracelular es el acil-CoA, que se forma al reaccionar el ácido graso con la coenzima A, por medio de la catálisis de la enzima acil-CoA sintetasa (Fig. 1).

El catabolismo de los ácidos grasos se lleva a cabo en las mitocondrias. Sin embargo, los grupos acil-CoA formados a partir de ellos no tienen acceso al interior de estos organelos y es necesario que se conviertan en acil-carnitina,

los cuales sí pueden permear la membrana interna para incorporarse a la matriz mitocondrial y una vez en ese espacio, los grupos acil-CoA vuelven a formarse (Fig. 2), y se constituyen así en sustratos de la β -oxidación.

β -OXIDACIÓN

La β -oxidación es un proceso catabólico a través del cual los grupos acil-CoA intramitocondriales se transforman en acetil-CoA (grupo acilo del ácido acético), sustancia clave del metabolismo energético aeróbico, ya que es la sustancia alimentadora del ciclo de Krebs, vía fundamental para quemar combustibles biológicos y así canalizar su energía hacia la formación de ATP.

La β -oxidación es un proceso repetitivo por el cual, en cada ciclo se reduce la longitud del ácido graso en dos carbonos, que se liberan en forma de acetil-CoA. Las reacciones involucradas en el proceso se esquematizan en la figura 3, donde puede observarse que al terminar un ciclo se forma una molécula de acetil-CoA y el ácido graso remanente queda formando un grupo acil-CoA con dos carbonos menos respecto al original.

Aunque tejidos como el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el hígado utilizan siempre ácidos grasos como fuente energética, los utilizan en mayor medida durante el ayuno. Por el contrario, otros tejidos no son capaces de utilizar directamente ácidos grasos, destacando entre ellos el cerebro, que depende normalmente de la glucosa para satisfacer sus requerimientos energéticos. Para el soporte energético de los tejidos que dependen de la glucosa en un contexto metabólico aeróbico (cerebro) o anaeróbico (eritrocitos, córnea, cristalino, ciertas zonas de la retina, médula renal, testículos y leucocitos) (4), durante el ayuno se activan en el corto plazo mecanismos que permiten al hígado formar glucosa a partir de otras sustancias, de manera relevante a partir de aminoácidos glucogénicos que liberan los tejidos hacia la sangre

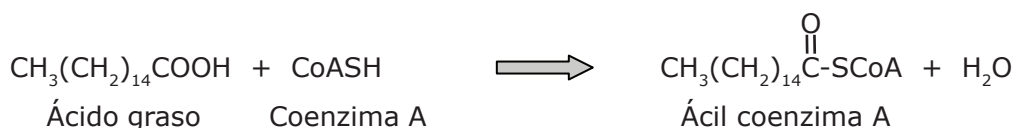
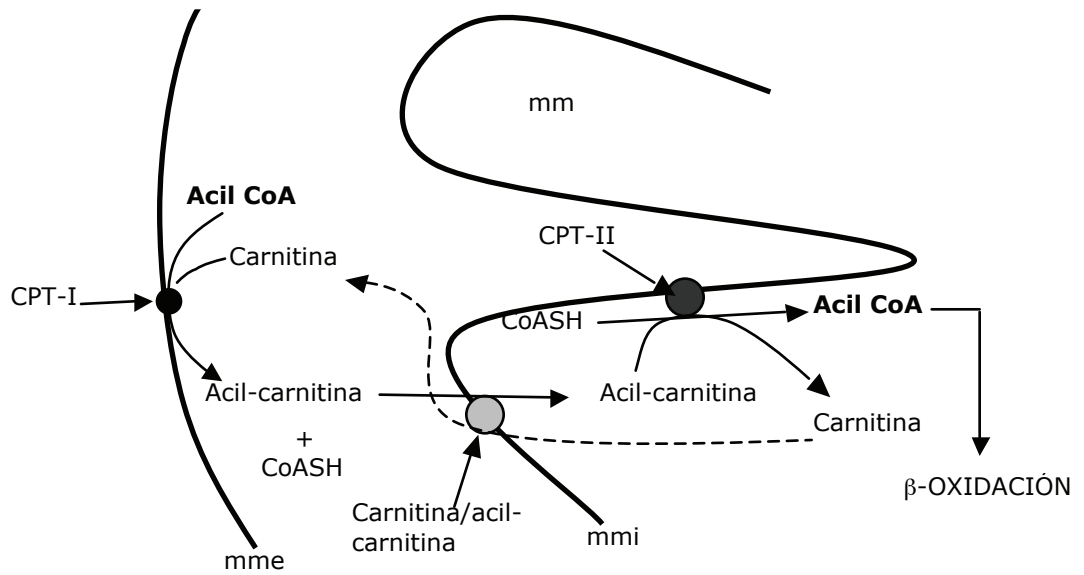


Figura 1. Activación de un ácido graso, catalizada por la enzima acil-CoA sintetasa o ácido graso tiocinasa, asociada a la membrana mitocondrial externa. Se utilizó el ejemplo del ácido palmítico, que se transforma en palmitoil CoA. Los grupos acil-CoA pueden formarse a partir de cualquier ácido graso, aunque el tejido adiposo solamente contiene ácidos grasos de cadena larga, fundamentalmente de 16 y 18 carbonos, formando triacilgliceroles. Por lo tanto durante el ayuno son estos ácidos grasos los que se activan en los tejidos para ser utilizados como fuente de energía.

Figura 2. Incorporación de ácidos grasos unidos a carnitina a la matriz mitocondrial. El efecto neto es la incorporación de los grupos acil-CoA. Carnitina palmítoil transferasa I (CPT-I); carnitina palmítoil transferasa II (CPT-II); membrana mitocondrial externa (mme); membrana mitocondrial interna (mmi); matriz mitocondrial (mm).



(especialmente el músculo esquelético) y del glicerol, que se produce por la actividad lipolítica en el tejido adiposo. El lactato también es una sustancia que se convierte en glucosa, pero no se produce en mayor cuantía durante el ayuno, por lo cual su participación en la adecuación

metabólica al ayuno no es tan importante como la de los aminoácidos y el glicerol.

Conforme se extiende el periodo de ayuno, las dos grandes respuestas orgánicas, la utilización de grasa y la utilización de glucosa sintetizada a partir de aminoácidos y otras sustancias, se

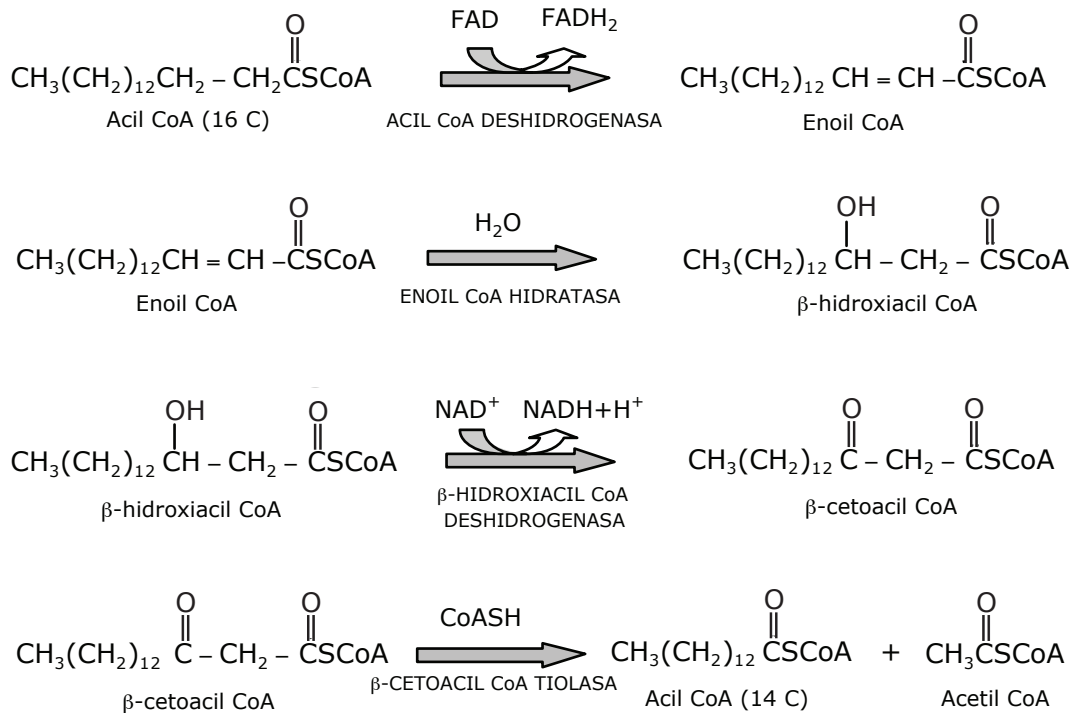


Figura 3. Reacciones que configuran la β-oxidación, ruta metabólica a través de la cual los ácidos grasos de cadena larga (como grupos acil-CoA), se catabolizan a acetil-CoA. La figura muestra la primera vuelta de la β-oxidación del ácido palmítico, con 16 carbonos. Al término de la cuarta reacción se libera una molécula de acetil-CoA (2 carbonos) y un nuevo grupo acil-CoA, con 14 carbonos (ácido mirístico), mismo que es procesado a través de reacciones similares para formar una segunda molécula de acetil-CoA y un ácido de 12 carbonos (ácido láurico). El catabolismo sigue ocurriendo en la misma forma hasta que el ácido original se ha transformado completamente en acetil-CoA (8 moléculas para el caso del ácido palmítico) después de 7 vueltas.

tores reducidos ($\text{NADH}+\text{H}^+$ y FADH_2) como puede verse en la figura 3. Estos elementos también se producen en el ciclo de Krebs, ya que son necesarios para la generación de ATP en las mitocondrias y si bien la escasez de oxalacetato limita la reducción de cofactores por el ciclo de Krebs, los que produce la β -oxidación se aplican eficazmente a la formación de ATP, lo que ayuda a cubrir la demanda energética de los propios hepatocitos.

Los cuerpos cetónicos pasan del hígado a la circulación sanguínea y se distribuyen a través de ella para ser captados por diversos tejidos, donde el acetoacetato y el β -D hidroxibutirato vuelven a ser transformados en las mitocondrias en acetil-CoA mediante dos y tres reacciones, respectivamente (Fig. 5). La facilidad con la cual los cuerpos cetónicos se transforman en acetil-CoA es la causa de que a dichas sustancias se les refiera como acetil-CoA circulante.

Al extenderse el periodo de ayuno, el cerebro sufre una adaptación metabólica consistente en disminuir la utilización de glucosa y aumentar la utilización de cuerpos cetónicos. Esto se manifiesta claramente en que a los 3 días de ayuno el 30% del requerimiento energético del cerebro es satisfecho por cuerpos cetónicos, mientras que en un ayuno de 40 días dichas sustancias llegan a cubrir el 70% (7). Los cuerpos cetónicos que no utiliza el cerebro son utilizados por otros tejidos con metabolismo aeróbico, particularmente el músculo esquelético y el cardiaco (7), o se eliminan por la orina.

A pesar del suministro de cuerpos cetónicos, el cerebro sigue dependiendo en un grado significativo del aporte de glucosa, lo cual se hace patente por el hecho de que la hipoglucemia marcada se asocia con alteraciones neurológicas que pueden producir estado de coma, entidad clínica de gran riesgo para la vida. Debido a esto, la gluconeogénesis debe mantenerse activa en un grado suficiente para preservar la viabilidad del organismo.

VARIEDAD DE ACIL-COA DESHIDROGENASAS

Para cada reacción de la β -oxidación existen varias enzimas que intervienen según el tamaño de los intermediarios que han de procesarse. Así, en la reacción de deshidrogenación de grupos acil-CoA, intervienen al menos 3 acil-CoA deshidrogenasas distintas, aunque todas asociadas con FAD. En el hígado, una de ellas la acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (ACDCL) cataliza la deshidrogenación de ácidos grasos con 12 a 18 carbonos; otra la acil-CoA deshidrogenasa

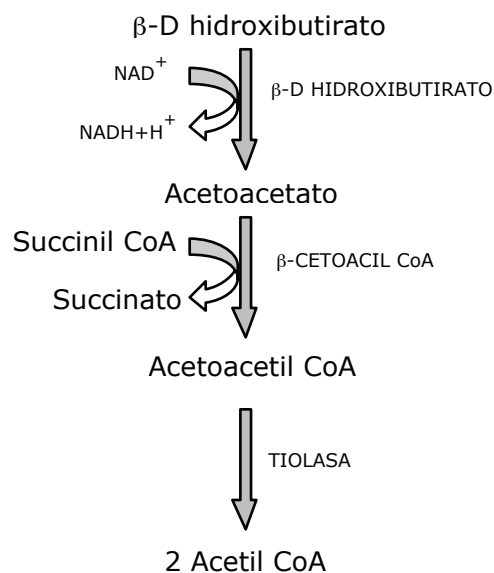


Figura 5. Reacciones que transforman cuerpos cetónicos en acetil-CoA. El β -D hidroxibutirato se oxida a acetoacetato y éste se transforma en acetoacetyl-CoA con la participación de succinil CoA, que dona la coenzima A. Finalmente el acetoacetyl-CoA se divide en 2 moléculas de acetil-CoA.

de cadena media (ACDCM) actúa sobre ácidos con 6 a 12 carbonos, y la tercera la acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (ACDCC) tiene como sustratos solamente los ácidos de 4 y 6 carbonos. Las tres enzimas de origen humano han sido ampliamente estudiadas, clonado y secuenciado el DNA a partir de sus RNA mensajeros correspondientes (DNAC) (8-10).

DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MEDIA

En un importante número de casos independientes se ha encontrado la deficiencia de la ACDCM (ubicación genética 1p31), condición a la cual se asocian manifestaciones muy variadas en los distintos pacientes, aun en miembros afectados de una misma familia. La sintomatología se presenta generalmente en el primer año de vida, aunque se han documentado casos en los que esto ocurre hasta la segunda década de la vida o incluso después. En los pacientes con deficiencia de la ACDCM frecuentemente se observan vómito y letargo durante el ayuno, debido a la pérdida del apetito, que se presenta generalmente por efecto de una infección viral gastrointestinal o de vías respiratorias, detonándose entonces la hipoglucemia. Cuando el paciente llega al hospital puede hallarse comatoso, con glucosa sanguínea baja, ausencia o concentración baja de cuerpos cetónicos en orina, hiperamonemia

y pruebas de funcionamiento hepático anormales, produciéndose una rápida mejoría en el estado del paciente mediante la administración de glucosa intravenosa (11). Más del 25% de los pacientes con esta deficiencia enzimática mueren en su primera infancia en condiciones tales que se consideran casos de muerte súbita.

La respuesta normal del organismo a la falta de ingesta de carbohidratos es la producción de abundantes cuerpos cetónicos derivados de la actividad lipolítica. En condiciones normales las personas producen cantidades muy limitadas de cuerpos cetónicos cuando se hallan bien alimentadas (menos de 3 mg/dL en sangre), pero cuando se halla exacerbada la respuesta lipolítica-cetogénica pueden encontrarse 90 mg/dL (12). Sin embargo, los pacientes deficientes en ACDCM presentan hipoglucemia sin presencia significativa de cuerpos cetónicos (hipoglucemia hipocetogénica). El hecho de que la β -oxidación no pueda completarse determina por una parte, la escasa producción de acetil-CoA que explica que no se formen cuerpos cetónicos o lo hagan en medida muy limitada, y por la otra, la acumulación de productos de la oxidación parcial de los ácidos grasos. En lo que a este último punto concierne, debe observarse que la orina de los pacientes afectados presenta cantidades importantes de metabolitos dicarboxílicos derivados de los ácidos de cadena media. La razón de que se produzcan estos metabolitos es que en el organismo existe una forma alternativa de oxidación de ácidos grasos, conocida como ω -oxidación.

En los ácidos grasos, el carbono ω ocupa la posición más extrema contraria al carbono del carboxilo. A través de la ω -oxidación dicho carbono se oxida gradualmente a alcohol, aldehído y ácido carboxílico, ocurriendo principalmente con sustratos de 10 a 12 carbonos (12). La vía es normalmente minoritaria pero en el caso de que la β -oxidación se estanque, como ocurre en la deficiencia de ACDCM, se producen intermediarios metabólicos dicarboxilados como adaptación a las limitaciones impuestas por la deficiencia de la β -oxidación, aunque de todas maneras dichos intermediarios no son mayormente catabolizados por efecto de la deficiencia misma. El organismo procura conservar la coenzima A y estos grupos acil-CoA terminan siendo acil-carnitina, los cuales son capaces de salir de las mitocondrias y de las células, encontrándoseles en elevada concentración tanto en la sangre como en la orina. Quizá la pérdida de la carnitina que ocurre asociada a estos metabolitos es la causa de que comúnmente los pacientes con

deficiencia de ACDCM presenten concentraciones bajas de carnitina.

Entre las sustancias que se acumulan por el bloqueo metabólico se encuentra el derivado del ácido octanoico, octanoil-carnitina. Se sabe que esta sustancia es tóxica para las mitocondrias, lo cual podría explicar la alteración metabólica responsable de que el amonio no se incorpore a la síntesis de urea (13), acumulándose por lo tanto en la sangre y ejerciendo efectos deletéreos sobre los tejidos, en particular el cerebral, que es muy sensible a la hiperamonemia, por las limitaciones energéticas que promueve en dicho tejido. Por otra parte, el ácido octanoico reduce la oxidación de la glucosa en homogenados de cerebro de rata hasta en un 70%, siendo posible que ocurra algo similar en el organismo humano, lo cual contribuiría al deterioro neurológico que se observa en los pacientes con deficiencia de ACDCM (13).

Además de los datos clínicos y de laboratorio que ya se han mencionado, para fundamentar el diagnóstico de la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media se analiza la orina en busca de los metabolitos derivados de ácidos grasos de cadena media. A través de la reacción en cadena de la polimerasa pueden identificarse las mutaciones en el gen de la enzima deficiente (14).

HIPOGLUCEMIA

Además de la hiperamonemia y de la posible reducción en la capacidad oxidativa de glucosa en el cerebro, atribuible al ácido octanoico, la hipoglucemia es otro factor involucrado en la etiología de la afección neurológica. La instalación de la fase hipoglucemiante en los pacientes con deficiencia de ACDCM se halla relacionada con una mayor utilización de glucosa durante el ayuno, dada la imposibilidad de utilizar ácidos grasos por efecto de la enzimopatía. Se empieza a utilizar la reserva de glucosa existente en forma de glucógeno hepático, el cual se depleta en poco tiempo, de manera que el organismo del paciente depende de la gluconeogénesis para formar este valioso carbohidrato.

Sin embargo, la regulación a que se halla sometida la gluconeogénesis obstaculiza su activación eficaz en los pacientes con deficiencia de ACDCM, pues la transformación de piruvato en oxalacetato depende de que exista en las mitocondrias una concentración elevada de acetil-CoA, lo cual activa a la enzima que cataliza la reacción, es decir la piruvato carboxilasa (Fig. 6), limitándose seriamente la transformación de piruvato en oxalacetato cuando la concentración

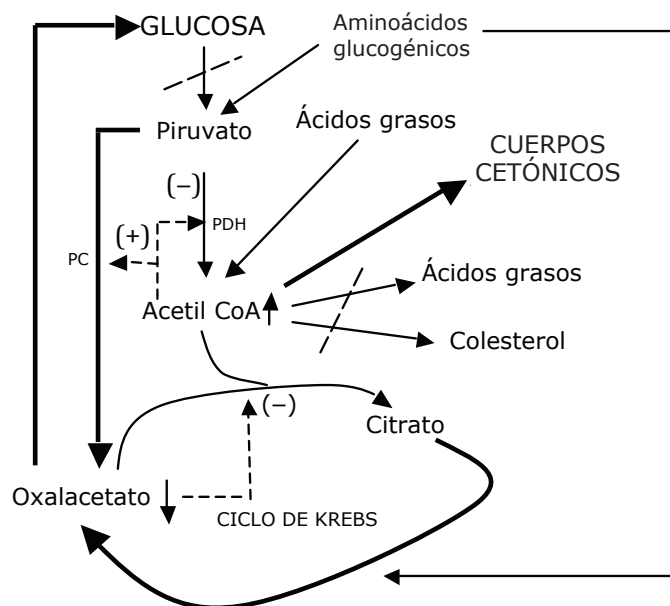


Figura 6. Regulación del metabolismo energético en las mitocondrias hepáticas durante el ayuno en personas normales. La oxidación parcial de la importante cantidad de ácidos grasos que llegan al hígado desde el tejido adiposo hace que aumente mucho la concentración de acetil-CoA. Debido a que las vías anabólicas que utilizan acetil-CoA se hallan deprimidas durante el ayuno, el exceso de acetil-CoA se canaliza hacia la formación de cuerpos cetónicos. Por otra parte, el piruvato y el oxalacetato formados a partir de aminoácidos glucogénicos se canalizan hacia la formación de glucosa (flechas gruesas). La activación de la gluconeogénesis provoca que la concentración intramitocondrial de oxalacetato se halle disminuida debido a que este metabolito es un intermediario de dicha vía. Durante el ayuno, la glucosa no se cataboliza en el hígado por la vía glucolítica para formar piruvato debido a que se desactiva la fosfofructocinasa-1, la principal enzima reguladora de la vía, por la ausencia de su metabolito activador, la fructosa 2, 6-bisfosfato. La descarboxilación del piruvato que se forma a partir de varios aminoácidos durante el ayuno, especialmente a partir de alanina, se halla bloqueada por la regulación a la baja que ejerce el exceso de acetil-CoA sobre la piruvato deshidrogenasa (PDH). Por otra parte, el exceso de acetil-CoA activa la piruvato carboxilasa (PC), favoreciendo así la transformación de piruvato en oxalacetato, y con esto la formación de glucosa.

de acetil-CoA es baja. Esto podría parecer irrelevante al considerar que el oxalacetato también se forma a partir de algunos aminoácidos glucogénicos con participación del ciclo de Krebs (Fig. 6); sin embargo, la inactividad de la piruvato carboxilasa presenta efectos severos porque el aminoácido que llega al hígado en mayor cuantía desde los músculos durante el ayuno es la alanina, la cual, mediante un proceso de transaminación se convierte en piruvato en el hígado. De esta manera, la no activación de la piruvato carboxilasa priva a la gluconeogénesis

de la contribución del piruvato, cuantitativamente muy importante.

TRATAMIENTO

El principal componente del tratamiento de los pacientes con deficiencia de ACDCM es una dieta apropiada, más rica en carbohidratos que en grasas, evitando de manera prioritaria el ayuno de más de 4 o 5 horas, para prevenir la activación de la respuesta lipolítica.

La suplementación de la dieta con carnitina ha sido motivo de controversia. La gran cantidad de carnitina que se excreta unida a los metabolitos que no pueden oxidarse mayormente por efecto del bloqueo metabólico pudo haber dado origen a esta práctica terapéutica. Sin embargo, no existe evidencia formal de que la suplementación con carnitina produzca beneficios terapéuticos (13).

La mayor parte de la carnitina de las personas omnívoras normales proviene de alimentos de origen animal, aunque se ha documentado que dicha sustancia se produce en el organismo (hígado, riñón y cerebro) a partir de lisina y metionina, y aunque las concentraciones de carnitina son significativamente menores en los vegetarianos estrictos y los ovolacto-vegetarianos respecto a los omnívoros, aquellos no presentan alteraciones clínicas (15). Posiblemente en los pacientes con deficiencia de ACDCM terminan formándose cantidades de carnitina suficientes y en función de eso no es estrictamente necesaria la suplementación.

Se ha utilizado la suplementación con riboflavina en el tratamiento de esta patología, habiéndose obtenido mejoría clínica rápida (16).

SECUELAS

Pese a que se tenía la concepción de que una vez diagnosticados los pacientes con deficiencia de ACDCM el tratamiento indicado sería suficiente para lograr su normalización, existen datos que revelan que a pesar de un tratamiento adecuado, proporciones importantes de los pacientes que sobreviven llegan a presentar problemas del desarrollo general, retardo para hablar, alteraciones conductuales, déficit de atención, debilidad muscular y otros. Al menos en el caso de la debilidad muscular se ha documentado una fuerte correlación entre el grado en que se presenta y el tiempo transcurrido antes de establecer el diagnóstico correcto e iniciar el tratamiento (11). Posiblemente ocurra algo similar con las otras secuelas que se presentan, por lo cual es altamente conveniente que pueda

establecerse el diagnóstico oportuno. Esto desde luego redundará en una mejor calidad de vida de los pacientes.

COMENTARIO

La deficiencia de la enzima ACDCM permite valorar en su justa dimensión la importancia del catabolismo de ácidos grasos durante el ayuno o el estrés metabólico asociado con las enfermedades. En la persona sana se toleran bien estas condiciones debido a la capacidad de respuesta que tiene el hígado para la producción de glucosa y de cuerpos cetónicos (Fig. 6).


Cuando se bloquea la utilización de los ácidos grasos y por tanto la cetogénesis, el organismo utiliza glucosa para satisfacer casi todos los requerimientos energéticos del organismo, resultando en una mayor utilización de este azúcar fundamental. Durante el ayuno, las condiciones metabólicas del hígado en los pacientes con deficiencia de ACDCM limitan en grado importante la producción de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos, y de glucosa a partir de aminoácidos glucogénicos, propiciando la hipoglucemia severa, con consecuencias deletéreas sobre el cerebro.

El daño hepático secundario a la deficiencia de ACDCM se evidencia por la hiperamonemia, la cual comúnmente presentan los pacientes en crisis por ayuno o estrés metabólico. El hígado es el único tejido donde se forma urea a partir del amonio, compuesto tóxico que se forma continuamente a partir del metabolismo de los aminoácidos. La hiperamonemia, la hipoglucemia y posiblemente la incapacidad del cerebro para oxidar la poca glucosa que recibe, son responsables de las alteraciones neurológicas que el clínico detecta como un síndrome tipo Reye en los pacientes.

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media no es la única enzimopatía que afecta la utilización de ácidos grasos. Se han descrito más de 25 alteraciones genéticas que afectan dicho proceso, todas ellas con herencia autosómica recesiva, pero la deficiencia de ACDCM es la más frecuente, afectando especialmente a la población caucásica (17).

La frecuencia con que se presenta esta patología no se ha documentado en la mayoría de los países, incluyendo desde luego el nuestro (18). Solamente se tienen datos formales de algunas regiones, como Bavaria, Alemania, donde se encontró 1 caso por cada 8,500 nacimientos (19), algunas regiones del Reino Unido, con 1 caso por 10,000 nacimientos (20) y en Pensilvania, Estados Unidos de América, 1 caso por casi 9,000 nacimientos (21).

La relativa baja frecuencia de presentación de la deficiencia de ACDCM, la amplitud de su espectro clínico y la falta de perspicacia de muchos médicos son factores que influyen en que esta enzimopatía se halle sub-diagnosticada (17). Nuestro país no es la excepción a pesar de que la norma oficial mexicana NOM-034-SSA2-2002, en su apartado 5.4, establece que los defectos que se presentan al nacimiento deben recibir atención prioritaria, encontrándose entre ellos los metabólicos (apartado 5.4.5) como son las alteraciones de la oxidación de ácidos grasos (apartado 5.4.5.4).

El médico debería tener amplios conocimientos de los procesos bioquímicos involucrados en el catabolismo de ácidos grasos y la síntesis de glucosa por el hígado, así como de las manifestaciones clínicas que se presentan cuando dichos procesos metabólicos no se activan con normalidad, como ocurre por efecto de la deficiencia de ACDCM. Esto ayudaría sin duda a detectar con oportunidad los casos que llegaran a presentarse. 

REFERENCIAS

1. Sztalryd C, Xu G, Dorward H, Tansey JT, Contreras JA, Kimmel AR, Londos C (2003) Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation. *J. Cell Biol.* 161: 1093-1103.
2. Brasaemle DL, Subramanian V, Garcia A, Marcienkiewicz A, Rothenberg A (2009) Perilipin A and the control of triacylglycerol metabolism. *Mol Cell Biochem* 326: 15-21.
3. Haunerland NH, Spener F (2004) Fatty acid-binding proteins —insights from genetic manipulations. *Prog Lipid Res* 43: 328-349.
4. Harris RA (2002) Carbohydrate metabolism: major metabolic pathways and their control. En: *Textbook of Biochemistry with clinical correlations*. Wiley-Liss USA p. 600.
5. Owen OE (2005) Ketone bodies as a fuel for the brain during starvation. *Biochem Mol Biol Educat* 33: 246-251.

6. Stryer, L. (1995) *Biochemistry*. Freeman and Co. USA, p 519.
7. Voet D, Voet J, Pratt CW. (2007) *Fundamentos de Bioquímica. La vida a nivel molecular* Ed. Panamericana, Argentina 2007, p 779, 649.
8. Matsubara Y, Kraus JP, Yang-Feng TL, Francke U, Rosenberg LE, Tanaka K (1986). Molecular cloning of cDNAs encoding rat and human medium-chain acyl CoA dehydrogenase and assignment of the gene to human chromosome 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 6543-6547.
9. Naito E, Ozasa H, Ikeda Y, Tanaka K (1989). Molecular cloning and nucleotide sequence of complementary DNAs encoding human short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase and the study of the molecular basis of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Clin Invest* 83: 1605-1613.
10. Indo Y, Yang-Feng T, Glassberg R, Tanaka K (1991) Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNAs encoding human long-chain acyl CoA dehydrogenase and assignment of the location of its gene (ACADL) to chromosome 2. *Genomics* 11: 609-620.
11. Roe CR, Coates PM (1995) Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. En: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Editores: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. McGraw-Hill, pp1501-1533.
12. Nelson DL, Cox MM (2000) *Lehninger Principles of Biochemistry*. Worth Publishers 3rd ed. New York, N. Y. USA, p 618, 614-615.
13. Roth KS (2007) Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. emedicine.medscape.com.
14. Real LM, Gayoso AJ, Olivera M, Caruz A, Delgado AL, Jiménez LM, Ruíz A, Gayoso F (2003) Diagnóstico del déficit de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media mediante la reacción en cadena por la polimerasa en tiempo real. *Química Clínica* 22: 9-12.
15. Vaz FM, Wanders RJA (2002) Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* 361: 417-429.
16. Rivlin RS (2007) Riboflavin (vitamin B2). En: *Handbook of Vitamins*. Editores: Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW. CRC Press USA, pp 233-251.
17. García-Cuartero R, Lage-Alfranca Y, Centeno-Jiménez M, González-Losada T, González-Vergaz A, Ugarte L (2006) Defectos de la beta oxidación: un diagnóstico olvidado (Carta al editor). *An Pediatr (Barc)* 64: 179-180.
18. Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ramírez-Frías C, Ibarra-González I (2009) Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 30: 156-162.
19. Maier EM, Liebl B, Roschinger W, Nennstiel-Ratzel U, Fingerhut R, Olgemoller B, Busch U, Krone N, vKries R, Roscher AA (2005) Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes in newborn screening for medium-chain acyl CoA. *Hum Mutat* 25: 443-452.
20. Seddon HR, Green A, Gray RGF, Leonard JV, Pollitt RJ (1995) Regional variations in medium-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency. *Lancet* 345: 135-136.
21. Ziadeh R, Hoffman EP, Finegold DN, Hoop RC, Brackett JC, Strauss AW, Naylor EW (1995) Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency in Pennsylvania: neonatal screening shows high incidence and unexpected mutation frequencies. *Pediatr Res* 37: 675-678.