



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N°053 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA SEMIELEMENTAL CON BAJO
CONTENIDO DE GRASA Y ALTO CONTENIDO DE TRIGLICERIDOS
DE CADENA MEDIA PARA PACIENTES CON DEFECTO DE LA
BETA OXIDACIÓN DE ACIDOS GRASOS DE CADENA LARGA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



Agosto, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
3. Angela Uyen Cateriano – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Marcos Morales – Médico Pediatra , Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – Essalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media para pacientes defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnología
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development, and Evaluation
HSE	Health Systems Evidence
LCHAD	3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
LCHADD	Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RS	Revisión Sistemática
TFP	proteína trifuncional mitocondrial
TFPD	Deficiencia de la proteína trifuncional mitocondrial



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
III.	METODOLOGÍA.....	14
B.	TERMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
IV.	RESULTADOS.....	16
	FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA.....	16
	GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA.....	18
	EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA.....	22
	REVISIONES SISTEMATICAS.....	22
	ESTUDIOS PRIMARIOS: Revisiones de casos.....	22
V.	DISCUSION.....	28
VI.	CONCLUSIONES.....	30
VII.	RECOMENDACIONES.....	32
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	37



I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los trastornos de la oxidación de ácidos grasos constituyen un grupo crítico de enfermedades, ya que son potencialmente fatales y presentan un grupo de alteraciones heterogéneas que requieren tratamientos específicos. LCHADD, se encuentra reconocida en este grupo como una de las enfermedades más severas. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva con una frecuencia global estimada de 1:50.000. El reconocimiento temprano y la pronta institución de la terapia pueden disminuir de manera significativa a largo plazo morbilidad, particularmente con respecto a las secuelas neurológicas. La LCHADD es causada por la deficiencia aislada de 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga, un enzima del complejo proteico trifuncional mitocondrial (TFP).
- En general, en la literatura internacional, las recomendaciones actuales para el manejo de las alteraciones de LCHAD y TFP, se basan en opinión de los expertos debido a la falta de estudios empíricos en este grupo de pacientes. La dieta es el principal tratamiento en estos defectos, se recomienda indicar a los pacientes el uso de una fórmula baja en grasas de cadena larga y enriquecida con triglicéridos de cadena media, evitando el ayuno, limitando el ejercicio y la exposición a condiciones ambientales extremas. Estas indicaciones fueron obtenidas de consensos de expertos y series de casos ya que la baja prevalencia y el riesgo que implica variar la dieta en estos pacientes ha sido un limitante en el desarrollo de ensayos clínicos. Si bien en países donde el tamizaje enzimático del recién nacido no se realiza rutinariamente el cuadro clínico y otros exámenes auxiliares pueden sugerir la sospecha de trastorno de la beta oxidación de cadena larga, el diagnóstico definitivo debe ser dado por la comprobación molecular de la alteración enzimática y/o la prueba de mutación genética en la cual se evidencia el defecto. Sin embargo el paciente deberá recibir el tratamiento aún bajo sospecha para evitar las secuelas. Si bien la base del tratamiento consiste en un régimen dietético adecuado, hoy en día en el petitorio de Essalud no se cuenta con una opción terapéutica para los recién nacidos con defectos de la beta oxidación como LCHADD o TFPD.
- Por lo cual, debido a la escasa científica, se recurrió a la opinión de los expertos de Essalud, con los especialistas autores de este dictamen quienes coinciden con las recomendaciones internacionales de expertos en cuanto a la necesidad de uso de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de



cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga.

- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media para pacientes defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga por un periodo de dos años y bajo las condiciones descritas en el anexo 1.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de la eficacia y seguridad de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga. Así, la red Rebagliati, por medio del Dr. Marco Antonio Morales Acosta, especialista en pediatría, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación -IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del medicamento según la siguiente pregunta PICO:

P	Niños con defectos de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga con trastorno o pérdida de la succión, deglución por la enfermedad de fondo.
I	Uso de fórmula nutricional con bajo contenido graso y alto en triglicéridos de cadena media para uso enteral.
C	No tiene comparador en este caso.
O	Favorecer ganancia pondo-estatural y desarrollo psicomotor mientras se rehabilita la función de succión – deglución.

Luego de reuniones técnicas con los médicos especialistas en pediatría, encontrados entre los autores del presente dictamen, además de los representantes del equipo técnico evaluador del IETSI, se validaron los términos de la pregunta PICO para facilitar la búsqueda de la evidencia científica reduciendo los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación fue:

P	Paciente con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga.
I	Fórmula nutricional con bajo contenido graso y alto en triglicéridos de cadena media
C	Fórmula infantil estándar.
O	Desarrollo psicomotor.

Indicadores pondo estaturales. Mortalidad.

B. ASPECTOS GENERALES

Los trastornos de la oxidación de ácidos grasos (FAO), constituyen un grupo crítico de enfermedades potencialmente fatales que representan un grupo de alteraciones heterogéneas que requieren tratamientos específicos (Tein, 2013). Los trastornos de oxidación de ácidos grasos son individualmente raros, pero colectivamente comunes, debido al gran número de diferentes enzimas afectadas (Kompore & Rizzo, 2008). Si bien no existen prevalencias nacionales descritas, de acuerdo a un estudio en el que se tamizó a más de 160, 000 recién nacidos mediante espectrometría, se estima que estos trastornos afectan aproximadamente a 1 en 10.000 recién nacidos (Zytkovicz et al., 2001). Algunos estudios bioquímicos post mortem sugieren que el 1-5% de muertes súbitas infantiles se atribuyen a trastornos de la FAO no diagnosticados (Rector, Payne, & Ibdah, 2008). Los trastornos de la FAO son hereditarios recesivos y causan el acúmulo de acilcarnitina en los tejidos, incluyendo corazón, el hígado y el músculo esquelético, pudiendo conducir a un mal funcionamiento de estos órganos (Rector et al., 2008).

Al no encontrarse un consenso con respecto a la clasificación de los defectos de la beta oxidación, y al existir heterogeneidad de criterios en cuanto a la misma, con fines de un mejor entendimiento, se tomó una clasificación (Raimann B & Cornejo E, 2007) que numera los defectos por grupo de acuerdo a la fase de la oxidación y la enzima que interviene en el defecto, así tenemos:

Ciclo de la Carnitina:

- Defecto del transportador de carnitina
- Defecto de las carnitina – palmitoil-transferasas I y II (CPT I y II)
- Defecto de las carnitina/acilcarnitina translocasa

Ciclo de la Beta oxidación:

- Defecto de la acetil CoA – deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)
- Defecto de la acetil CoA – deshidrogenasa de cadena larga (LCAD)
- Defecto de la acetil CoA – deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

- Defecto de la acetil CoA – deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)
- Defecto de la 3 hidroxil acil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- Defecto de la 3 hidroxil acil CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)
- Defecto de la 3 ceto acil CoA tiolasa de cadena media (MCKT)
- Defecto de la 2,4 Dienoil CoA reductasa (DER)

Transporte de electrones:

- Defecto de la flavoproteina de transferencia de electrones
- Defecto de la ETF deshidrogenasa

Síntesis de cuerpos cetónicos:

- Defecto de la 3 hidroxil 3 metilglutaril CoA reductasa
- Defecto de la 3 hidroxil 3 metilglutaril CoA liasa

Estos trastornos tienen una amplia gama de presentaciones clínicas, con más de 20 trastornos diferentes identificados, el reconocimiento temprano y la pronta institución de la terapia podrían disminuir de manera significativa la morbilidad y las secuelas en defectos de la beta oxidación (Tein, 2013). Los niños afectados suelen debutar dentro del primer año de vida con hipoglucemia no cetónica, disfunción hepática, y/o miopatía (esquelética y cardíaca) (Rinaldo, Matern, & Bennett, 2002), pudiendo progresar hasta el coma y la muerte de no ser tratada adecuadamente (Rector et al., 2008). La pregunta PICO del presente dictamen, se refiere a los defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD por sus siglas en inglés Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase). Así, encontramos dos variedades de deficiencia de LCHAD (LCHADD), la aislada y la que forma parte del defecto del complejo de la proteína trifuncional mitocondrial, ambos presentan alteración de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y en la práctica, la terapia indicada es la misma en ambos casos. La LCHADD, se encuentra reconocida como una de las enfermedades por alteración de la FAO más severas (Rector et al., 2008). Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva con una frecuencia global estimada de 1:50.000 (Karall et al., 2015a). El defecto de la proteína trifuncional mitocondrial (TFP), es un defecto múltiple de tres alteraciones: La de 3-hidroxilacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), la enoil CoA-hidratasa de cadena larga (LCEH) y la tiolasa de cadena larga (LCTH). El gen HADHA (2p23), codifica para las enzimas LCEH y LCHAD, y el gen HADHB (2p23) codifica para el enzima LCTH. Una mutación en el dominio catalítico de una de estas enzimas resulta en una deficiencia

enzimática aislada. Un ejemplo claro de esto último es la mutación C1528G, mutación homocigota responsable de la deficiencia de LCHAD (LCHADD) aislada (Kompare & Rizzo, 2008)(Rector et al., 2008). Esta mutación representa aproximadamente el 60% de los alelos en la deficiencia LCHAD (Rinaldo et al., 2002).

Los pacientes con trastornos de la FAO por lo general se presentan con sintomatología episódica durante periodos de ayuno, estrés o ejercicio. (Kompare & Rizzo, 2008). LCHADD es uno de los trastornos más graves de la FAO. La presentación clínica suele darse con enfermedad hepática, que va desde la insuficiencia hepática aguda en el periodo de recién nacido, hasta una enfermedad hepática progresiva crónica más insidiosa en la infancia tardía, evolucionando luego hacia una insuficiencia hepática fulminante con cirrosis. Además se encuentra cardiomiopatía, miopatía esquelética, cambios en la pigmentación de la retina, neuropatía periférica y muerte súbita (Rinaldo et al., 2002). Algunos pacientes desarrollan síntomas graves dentro de los primeros días de vida, con aparición de los síntomas neuropáticos irreversibles en el largo plazo, incluyendo la retinopatía (Gillingham et al., 2005) (Karall et al., 2015a).

Antes de la disponibilidad de las pruebas de tamizaje para recién nacidos, los trastornos de la FAO se caracterizaban por una alta mortalidad (Wanders et al., 1999). Hoy en día gracias al tamizaje realizado en muchos países, la presentación clínica de los pacientes ha cambiado significativamente, pudiendo permanecer asintomáticos durante los primeros años de la vida (U. Spiekerkoetter et al., 2009a). La hipoglucemia, transaminasas hepáticas elevadas, alteraciones de bilirrubina, lactato, amoníaco y creatina fosfoquinasa (CPK) son sugestivos de las deficiencias LCHAD y la PTF. El análisis de acilcarnitina en sangre y el análisis de ácidos orgánicos en orina son pruebas que sumadas a la clínica sirven para determinar LCAHD o PTF. Los valores de acilcarnitinas de cadena larga deben ser parte del seguimiento a largo plazo en todos los pacientes con LCHAD o TFP (Lund, Skovby, Vestergaard, Christensen, & Christensen, 2010). Otros hallazgos consistentes incluyen hepatomegalia, aumento de las aminotransferasas, elevación de los niveles de CK, amoníaco y lactato (Faulkner, 1999). Para todos los pacientes con alteración de LCHAD y TFP, se recomienda realizar exámenes oftalmológicos anuales. El ultrasonido de hígado, se indica en pacientes que presentan signos de insuficiencia hepática, pero su valor a largo plazo es probablemente limitado (Lund et al., 2010).

En cuanto al manejo, no existe distinción clínica entre los pacientes con LCHADD o deficiencia de TFP y el manejo en general es el mismo para ambas entidades, por lo cual la diferenciación temprana no es necesaria. Se requiere de restricción de triglicéridos de cadena larga (LCT), ya que los efectos tóxicos de la acumulación de hidroxil acilcarnitina



tiene consecuencias sobre el estado clínico del paciente. Por lo tanto, se sugiere la terminación de la lactancia materna, con sustitución por una fórmula infantil especial que contiene triglicéridos de cadena media (MCT) y ácidos grasos esenciales de cadena larga (U. Spiekerkoetter et al., 2009a, 2009c). En general, si bien la piedra angular del tratamiento de estos defectos es la dieta, las recomendaciones dietéticas actuales en la literatura internacional se basan en opinión de los expertos y no están basadas en evidencia empírica debido a la falta de estudios sistemáticos en este grupo de pacientes. La dieta es el principal tratamiento en estos defectos, lo que incluye, el restringir las grasas de cadena larga es el componente principal de las recomendaciones encontradas, fórmulas especiales han sido propuestas con este fin (Gillingham et al., 2005; Rector et al., 2008; U. Spiekerkoetter et al., 2009a, 2009c).

Para los pacientes con LCHADD y deficiencia de TFP el consumo de grasas debe ser tan bajo como sea posible, tanto en pacientes asintomáticos y sintomáticos para la prevención de los síntomas neuropáticos a largo plazo. Por lo tanto, en los recién nacidos la fórmula especial para lactantes con bajo contenido de LCT y alto contenido de MCT es el tratamiento de elección. Además de la dieta, otras medidas y suplementos han sido propuestos, entre ellos la suplementación con carnitina y DHA. Sin embargo, la suplementación con carnitina produce aumento de los niveles circulantes de acilcarnitinas, pero sin el aumento de carnitina en tejido (Ute Spiekerkoetter et al., 2010) la preocupación la administración de suplementos de carnitina en general radica en la sospecha de pueda precipitar arritmias cardíacas, por lo cual no se recomienda (U. Spiekerkoetter et al., 2009c), (Lund et al., 2010). En cuanto a la suplementación con DHA, Gillingham y colegas realizaron un ensayo para suplementación con DHA en 14 niños con LCHADD o TFPD (Gillingham et al., 2005) concluyendo que DHA no detiene el deterioro del daño de la retina sin embargo promueve una mejora de la agudeza visual. Por lo cual recomiendan la suplementación con DHA.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

La fórmula nutricional baja en grasa de cadena larga y rica en triglicéridos de cadena media, en su presentación como fórmula para lactantes viene en diferentes presentaciones comerciales, entre ellas: Portagen, Monogen, Lipistart, Enfaport Lipil, MTC procal. De éstas, Monogen se encuentra disponible en Perú, de acuerdo a los especialistas que se encuentran en la redacción del presente dictamen, esta corresponde a la solicitada en la pregunta PICO. El contenido descrito es el siguiente: Contiene proteína de suero, carbohidratos, bajo contenido de triglicéridos de cadena larga (LCT) y alto contenido de triglicéridos de cadena media (MCT), vitaminas, minerales y oligoelementos. Se encuentra recomendada de acuerdo al fabricante para las siguientes condiciones como única fuente de nutrición o como un alimento suplementario:

1. hiperlipoproteinemia tipo 1.
2. Defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LCHADs).
3. Linfaectasia intestinal.
4. El quilotórax.
5. Malabsorción intratable con esteatorrea.



Su objetivo es mantener el nivel de triglicéridos de cadena larga al mínimo, mientras que cubre las necesidades básicas de ácidos grasos esenciales. Contiene 1% de calorías (en forma de ácido linoleico) que se considera adecuada para bebés, niños y adultos. La cantidad debe ser determinada por el médico tratante especialista ya que depende de la edad, peso corporal y estado del paciente.



La densidad energética: 4,2 kcal/g - 0,7 kcal/ml (17,5% P/V)

Reparto energético:

- Proteínas: 11.9%
- Hidratos de carbono: 64.7%
- Lípidos: 23.6%

La concentración recomendada es de 17,5% (17,5 g de fórmula para 100 ml de agua). Cada cucharada (5g) de 25 ml fórmula se requieren para producir la concentración de la alimentación recomendada de 17,5%. La presentación es: Lata de 400 gr.
Contraindicada en defectos de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena media

Las cantidades por 100 gramos/100 mililitro de producto, son:

	Por 100 gr	Por 100 ml.
Energia Kj	1786	313
Kcal	424	74.2
Proteína g	11.4	2
Carbohidratos g	68	12
Azúcares	6.7	1.2

El precio en farmacias privadas en Perú es de s/. 280.00 por lata. Y el consumo dependerá del peso del lactante y el requerimiento.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga. Para la búsqueda primaria se buscó la información disponible a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (PubMed-Medline), The National Guideline Clearinghouse (NGC), y Health Systems Evidence (HSE). Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de la información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC), que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TERMINOS DE BÚSQUEDA

Se empleó vocabulario controlado, también referido como términos Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en PubMed, así como palabras clave en lenguaje libre incluyendo sinónimos abreviaturas, y acrónimos complementados con filtros de búsqueda altamente específicos adaptados a las otras fuentes de información. Términos MeSH:

- 3-Hydroxyacyl CoA Dehydrogenases/deficiency
- Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain/deficiency
- Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain/metabolism
- Fatty Acids
- Fatty Acids/metabolism
- Fatty Acids/metabolism
- Fatty Liver/metabolism
- Fórmula/ Inborn Errors/metabolism

- Lipid Metabolism, Inborn Errors/metabolism
- Lipid Metabolism, Inborn Errors/physiopathology
- Mitochondrial Diseases/metabolism
- Mitochondrial Diseases/physiopathology
- Oxidation-Reduction
- Rhabdomyolysis/metabolism
- Rhabdomyolysis/physiopathology.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

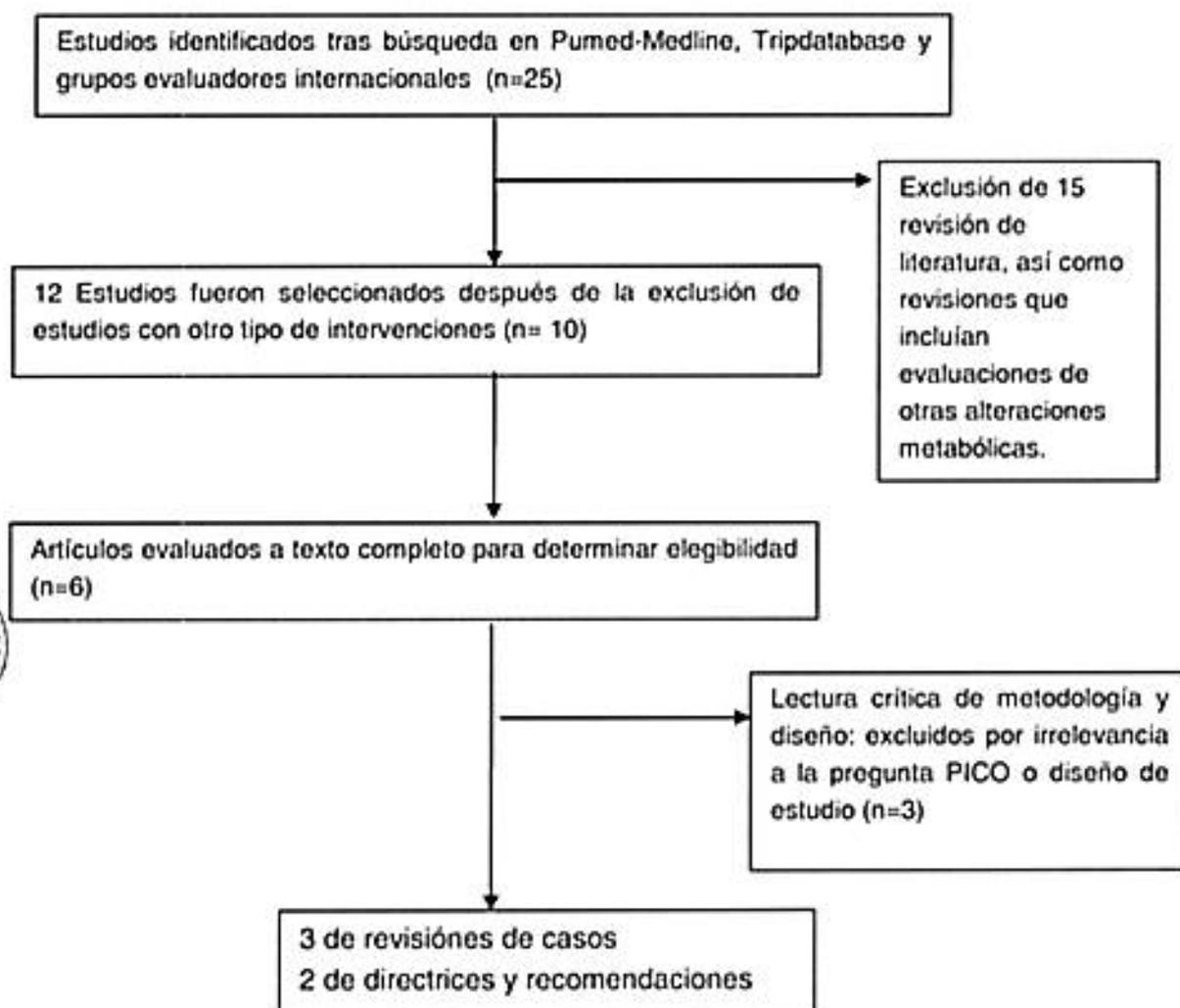
Se priorizó la selección de ensayos clínicos que evalúe eficacia y seguridad de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga, aunque no se encontraron. Se priorizó además la selección de guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica que cuenten con una descripción de la metodología para elaboración de las recomendaciones emitidas y clasificación de los grados de fuerza y niveles de recomendaciones y estas no fueron encontradas. Al no encontrarse revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) disponibles a la fecha, así como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que permitieran responder a la pregunta PICO formulada, se pasó a revisar la evidencia disponible que en este caso estuvo constituida por revisiones de reporte de casos, revisiones de literatura y recomendaciones a partir de opinión de expertos.



IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica se encontraron documentos que evaluaron la eficacia y seguridad de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga:

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes. Se encontró evidencia acerca de la eficacia y seguridad de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga se encontró.

No se encontraron guías de práctica clínica. Sin embargo se encontró una publicación de directrices hecha por un grupo de expertos y una guía de recomendaciones realizada por expertos a partir de una serie de casos:



- "Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders" (Angelini et al., 2006)
- "Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop" (U. Spiekerkoetter et al., 2009d)

Una guía de recomendaciones sobre diagnóstico "Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis" (Burton, 1998) de la academia americana de pediatría, que se consideró inicialmente porque podría aportar a la definición de criterios diagnósticos y de necesidad de tratamiento, sin embargo es al parecer una revisión narrativa, pues no presenta metodología. No se encontraron revisiones sistemáticas ni evaluaciones de tecnología sanitaria con evidencia directa. Se encontraron 8 estudios de revisión de series de casos, de los cuales solo 3 evalúan la terapia recibida (los otros evaluaban métodos diagnósticos):



- Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD) (Karall et al., 2015b)
- Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop (U. Spiekerkoetter et al., 2009b)

- Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. (Den Boer, 2002)

B. DESCRIPCION DE LA EVIDENCIA

GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA

En cuanto a guías de práctica clínica (GPC), como se mencionó, no se encontraron guías de práctica clínica. Sin embargo se encontraron algunas recomendaciones de expertos, las cuales serán descritas a continuación:

Federación Europea de sociedades de neurología (EFNS) – “Guía de diagnóstico y tratamiento para defectos mitocondriales de los ácidos grasos.” (Angelini et al., 2006)



Estas directrices sobre el diagnóstico y tratamiento de los trastornos mitocondriales de ácidos grasos fueron publicadas en la revista europea de neurología en el 2006, creadas por el grupo de trabajo de la Federación Europea de sociedades neurológicas (EFNS), de pautas sobre trastornos metabólicos de una manera general. La metodología expuesta fue bastante simple, y consistió en una búsqueda en la base de datos MEDLINE utilizando palabras clave, y examinado los libros de texto y las directrices existentes. Los artículos se incluyeron si contenían información que pudiera ser puntuada de acuerdo a la escala GRADE para las recomendaciones y gran parte de la evidencia provino de reportes de casos (evidencia nivel IV) ya que no se encontraron ensayos clínicos. Además, se brindaron recomendaciones tomando en cuenta el consenso de expertos, alcanzado luego de analizar las series de casos y discutir las recomendaciones existentes.

Mencionan que el diagnóstico para este grupo de patologías es el análisis enzimático e inmunoquímico realizado en los fibroblastos y/o en mitocondrias de músculo e hígado.

El manual incluye recomendaciones para errores congénitos de la beta-oxidación como:

Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)

Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)

Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)

Trastornos de la beta-oxidación por Rívolflavina.

Si bien las recomendaciones se brindan de una manera general, se buscó extraer la información relevante para la población de nuestra pregunta PICO: Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD, por sus siglas en inglés). El manual incluye a la LCHADD dentro de la deficiencia trifuncional enzimática. El manual describe a la enfermedad como una enfermedad autosómica recesiva con mutación de 1538 G> C, caracterizada por hipoglucemia intermitente, letargo y coma, con una presentación típica de progresiva letargia, o coma en ayuno. Las recomendaciones descritas incluyen:

- a) La principal precaución en los defectos de oxidación- β mitocondrial es evitar el ayuno (evidencia IV). Evitando que estos pacientes dependan de las necesidades energéticas de β -oxidación, y por ende la acumulación de metabolitos intermedios tóxicos y así, el desarrollo de los síntomas más críticos se reduce al mínimo.
- b) El consumo de grasas debe limitarse al 25% del total de calorías y reducirá la cantidad de ácidos grasos de cadena libre (evidencia IV).
- c) El aumento de la ingesta de calorías a partir de carbohidratos puede ser necesario durante los episodios intermitentes dado el aumento de las demandas metabólicas.
- d) Una dieta baja en grasa y con alto contenido de carbohidratos es beneficiosa en la reducción episodios de rabdomiólisis en varios trastornos del metabolismo graso incluyendo la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa y deficiencia de la enzima trifuncional (LCHAD) (Schaefer, Jackson, Turnbull, & Dick, 1996).

La relevancia de estos puntos para la pregunta PICO y la fórmula nutricional en cuestión, radica en que bajo estas recomendaciones, los recién nacidos necesitan una opción dietética que cubra los requerimientos y que evite las complicaciones, lo cual significa que la lactancia materna no es una opción, y las fórmulas comerciales estándares tampoco cumplen con estos requisitos, haciéndose plausible la necesidad de una fórmula especial para dichos pacientes. Mencionan además que la actual recomendación en cuanto a la dieta reducida en grasas de cadena larga y con alto contenido en carbohidratos (triglicéridos de cadena media, se basa en opinión de expertos o por series de casos sin controles. Este trabajo se llevó a cabo con información de un Biobanco de enfermedades metabólicas de la red europea. Los autores no declaran conflictos de interés.

Al ser una compilación proveniente de una revisión bibliográfica, y opinión de expertos le han llamado en muchas secciones "Manual o guía" sin embargo al no encontrarse claramente descrita la metodología no podemos clasificarla como una guía de práctica clínica. Es una publicación bastante general y no se encuentran recomendaciones específicas por patología sin embargo resalta la importancia de la dieta como el principal elemento del manejo del grupo de trastornos, específicamente para LCHAD menciona la limitación del consumo de grasas, pudiendo ser reemplazados por triglicéridos de cadena media.

U. Spiekeroetter et al., 2009 - Recomendaciones de tratamiento en defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga: Consenso de un taller.

Estas recomendaciones provienen de un grupo de investigadores alemanes con muchas publicaciones en el tema. El artículo fue publicado en el 2009 en Journal of Inherited Metabolic Disease y proviene de un taller de expertos cuyo auspiciador fue Milupa metabolics (productores de fórmulas nutricionales). Fueron generadas a partir de una revisión de serie de casos de 75 pacientes con defectos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga procedentes de 18 centros en Europa Central (U. Spiekeroetter et al., 2009) descrita más adelante. Se resalta el hecho de que dada la heterogeneidad de los defectos de beta oxidación, las recomendaciones de tratamiento tienen que ser específicas para determinadas enfermedades y dependen de la gravedad de la enfermedad individual. Menciona que los trastornos de la proteína trifuncional mitocondrial se asocian con el cuadro clínico más grave y requieren un estricto régimen dietético reducido en grasas y suplementado (triglicéridos de cadena media). En cuanto a las recomendaciones que brinda la guía para los defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, se tomaron las que se relacionan con la pregunta PICO de la presente evaluación:

- a) Para defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga en general, la ingesta de grasas de cadena larga debe restringirse
- b) Emplear una dieta de rutina enriquecida con polímeros de glucosa o almidón de maíz, no se recomienda.
- c) La alimentación nasogástrica no se recomienda a largo plazo, pero se recomienda durante la enfermedad que debuta con alteraciones metabólicas para evitar la infusión de glucosa intravenosa.
- d) La suplementación con vitaminas y minerales generalmente no es necesaria.

- e) El consumo de grasas debe ser tan bajo como sea posible, tanto en pacientes asintomáticos y sintomáticos para la prevención de los síntomas neuropáticos.
- f) En los recién nacidos una fórmula con bajo contenido de grasas de cadena larga y alto contenido de MCT (triglicéridos de cadena media) parece ser obligatoria (por ejemplo Monogen, SHS, o Basic-f, Milupa, + aceite MCT) para cubrir las necesidades dietéticas.
- g) En vista de la alta tasa de mortalidad de los trastornos de las proteínas mitocondriales en los primeros días y semanas de vida, el tratamiento dietético en pacientes se debe iniciar de inmediato, incluso antes de la confirmación molecular.
- h) Con el inicio de comida sólida, el contenido de grasa de cadena larga en la dieta, se sugiere que sea entre el 25 y 30% del requerimiento total de energía con un 20 a 25% de TCM y solo 5–10% como triglicéridos de cadena larga.

Consenso para régimen dietético en desórdenes trifuncionales de proteínas mitocondriales recomendado por el artículo

Paciente	Edad	Grasa
Asintomático	0-4 meses	No leche materna o fórmula infantil 100% fórmula baja en grasa
		Monogen, SHS Cantidades por 100 ml: LCT 0,21 g, MCT 1,89g + Ácidos grasos esenciales (3,5 g/día)
Sintomático		O
	Más de 4 meses	Basic -f, Milupa + 2,0g MCT en aceite/100 ml: LCT 0,06g. + MCT 2.00 g + Acidos grasos esenciales (3,5 g/día) Reducción de las grasas: 20 – 30% de la energía total ¹ 20 a 25% de la energía de grasas debe provenir de MCT ² 3 – 4% de ácidos grasos esenciales. Mantener una ingesta de LCT (fuera de los ácidos grasos esenciales) lo más bajo posible

1. La cantidad de LCT en infantes saludables es de 40 – 45% de la energía total, en niños en edad escolar entre 30-35%.

2. En la práctica sin embargo, la ingesta de LCT es más alta de la sugerida ya que la oferta de productos es limitada, comúnmente solo el 15% de la energía total deriva de MCT y un 15% de LCT (incluyendo el 3 – 4% de ácidos grasos esenciales).

Si bien estas recomendaciones se generan a partir de un estudio de serie de casos previamente realizado por el autor (U. Spiekerkoetter et al., 2009), no presentan una

metodología clara para la emisión de recomendaciones, además no existe descripción de una sistematización de la evidencia ni ponderación de la misma.

Además se reporta que el reporte de serie que genera estas recomendaciones y el taller fue financiado por Milupa Metabolics, empresa productora de la fórmula, pudiendo generar conflicto de intereses.

Cabe resaltar que la dieta es, igual que en el anterior manual descrito como el tratamiento de elección en LCHADD. Y la restricción de grasas es lo más importante en este trastorno, por lo cual la fórmula descrita sería el tratamiento de elección.

EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

No se identificó alguna evaluación de la eficacia y seguridad de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga.

REVISIONES SISTEMATICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas para la eficacia y seguridad de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga.

ESTUDIOS PRIMARIOS: Revisiones de casos

Resultado clínico y seguimiento bioquímico y terapéutico en 14 pacientes austriacos con deficiencia de 3-Hidroxil Acil CoA deshidrogenasa (LCHADD) (Karall et al., 2015b)

Este estudio fue publicado en Orphanet Journal of Rare Diseases, y se trata de un estudio retrospectivo en el cual recogieron información sobre 14 pacientes con LCHADD, atendidos en centros metabólicos médicos en Europa. En la metodología ya advierten que es un grupo pequeño por lo cual solo presentan los datos de una manera descriptiva, sin realizar análisis estadísticos de comparación. Los datos presentados fueron:

En cuanto al tiempo de seguimiento que fue entre 0,9 y 15,4 años (Mediana de 7,8 años) se vieron 14 pacientes que provenían de 11 familias (incluyen 3 hermanos

consanguíneos). Todos fueron confirmados y son homocigotos para la mutación c.1528G> C. Se obtuvo información clínica mediante la revisión de las historias clínicas y se evaluó: Crecimiento, a corto y largo plazo, complicaciones, número de ingresos hospitalarios, duración de la estancia, concentraciones de CK (como marcador de rhabdmiolisis), y perfiles de acilcarnitina (una en el diagnóstico y la última toma disponible). Se vio que nueve de catorce pacientes fueron diagnosticados por tamizaje neonatal, tres pacientes mostraron síntomas clínicos antes de que los resultados se encontraran disponibles. Los otros tres nacieron antes de la inclusión del tamizaje para la LCHADD en el recién nacido y se detectaron a raíz de una descompensación y dos fueron falsos negativos en el tamizaje, lo cual quiere decir que en estos dos pacientes a pesar de dar negativo en la electroforesis en los primeros días de nacido, luego hubo confirmación de la enfermedad en pruebas genéticas moleculares.

En cuanto a la clínica, todos los pacientes tuvieron un crecimiento normal, esto podría estar relacionado a que estos pacientes tuvieron terapia y detección temprana.

En cuanto a los hábitos alimenticios, diez de catorce pacientes (71%) podían deglutir, de los cuatro restantes, tres tenían gastrostomía percutánea y uno estaba siendo alimentado regularmente a través sonda nasogástrica (este recibía Monogen). Los 14 pacientes recibían una dieta restringida en grasa (sobre el total de la energía) no se menciona si esta era en forma de fórmula o si podían ser preparaciones especiales con los mismos contenidos descritos, el contenido descrito fue: Consumo de grasas de entre 15 a 40% de la energía total, con una media de 29% y un consumo de MCT del 20 a 80% (con una media de 62%), además, 13 pacientes recibían suplementos de ácidos grasos esenciales en forma de aceite de nuez y 10 pacientes estaban siendo suplementados con DHA.

En cuanto a las complicaciones a largo plazo, se encontró que en los 5 niños diagnosticados clínicamente (no por tamizaje) tuvieron cardiomiopatía al momento del diagnóstico y cuatro de estos tuvieron también hepatopatía. La retinopatía estuvo presente en los pacientes de mayor edad. En cuanto a los hallazgos descritos sobre marcadores bioquímicos, CK resultó un marcador confiable, pero no específico. Los episodios de rhabdmiolisis disminuyen con la edad y de acuerdo a la recomendación emitida por un consenso de expertos, recomiendan que el contenido total de grasa de la dieta en pacientes LCHADD sea entre 25 - 30% de la ingesta total de energía, con un 20-25% como MCT y 5- 10% como LCT. Se encontró además que en pacientes de más edad se encontraban menos hospitalizaciones, sin embargo sin un análisis estadístico formal no se puede inferir asociación.

En una enfermedad con tan baja prevalencia en la cual la evidencia es muy valorada, es de mucho valor contar con análisis estadísticos y diseños que puedan respaldar recomendaciones, lamentablemente en un estudio puramente descriptivo como el presentado las hipótesis de eficacia y seguridad no pueden ser testeadas debido al bajo poder de asociación que tiene la descripción de proporciones. Por otro lado, el hecho de que todos los pacientes hayan sido diagnosticados tempranamente puede haber influido en el pronóstico de los mismos debiendo ser cautelosos con extrapolaciones hacia realidades en donde el tamizaje no es de rutina. Si bien en cuanto al régimen dietético, los autores coinciden con las recomendaciones previamente descritas, en que es la base del tratamiento en estos casos, describen que todos los pacientes guardaban un régimen pero no mencionan si éste se refería a una fórmula nutricional por lo cual la relevancia para la pregunta PICO puede ser cuestionada, sin embargo esta restricción detallada en cuanto a sus proporciones respalda la necesidad de contar con un régimen especial en estos pacientes. Debemos de tener en cuenta que las edades de los pacientes incluidos varían desde 0.9 a 15.3 años, por lo que muchos de estos pacientes pudieron estar recibiendo ya dietas con alimentos sólidos para lo cual no es requerida la fórmula como indicación.



Spiekerkoetter et al., 2009 - Manejo y resultados en 75 individuos con defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga: resultados de un taller.



Esta serie de casos recogió cuestionarios sobre 75 pacientes con defectos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga de 18 centros metabólicos en Europa, con el enfoque en el tratamiento dietético y los resultados con el objetivo de describir la práctica actual de los expertos. Setenta y cinco cuestionarios se completaron y regresaron. El diagnóstico en todos los sujetos se confirmó mediante análisis enzimático o molecular y luego todos los datos recogidos fueron discutidos en detalle durante dos días taller con una reunión internacional de expertos en defectos metabólicos. Los pacientes se identificaron ya sea mediante el cribado neonatal o mediante la selección de familias (después de un caso índice) buscando síntomas clínicos o tamizando a la familia. En total 32 (42,7%) fueron identificados por tamizaje, y 2 pacientes por la selección de familias. Más de 50% de todos los pacientes de la serie fueron menores de 6 años. Todos los pacientes con LCHADD aislado eran homocigóticos para la mutación el c.1528G> C.

En general las deficiencias de TFP y LCHAD aislada no podían distinguirse en su presentación clínica ni en las complicaciones a largo plazo. En cuanto al tratamiento dietético, este no fue evaluado en todos los pacientes debido a que no se disponía de datos en todos los casos, en la deficiencia LCHAD (se obtuvo información sobre 14 pacientes) se restringieron la grasas en 13 pacientes, todos los pacientes se complementaron con MCT. 78% de los pacientes reportaron recibir hidratos de carbono adicionales; dos presentaban sonda nasogástrica durante la noche. Seis de los siete pacientes con LCHADD identificados desde el tamizaje del recién nacido, recibieron fórmula baja en grasas de cadena larga y alto contenido de MCT (Basic F con MCT agregado o Monogen que son dos marcas comerciales de la fórmula nutricional correspondiente a la pregunta PICO). Sólo un paciente asintomático con LCHADD recibió una dieta que consiste de una mezcla de una fórmula que contiene MCT y fórmula nutricional estándar para lactantes. Cabe resaltar que los pacientes que recibieron la fórmula nutricional baja en grasas y alta en triglicéridos de cadena media fueron de edad lactante o con defectos de la deglución.



De los 14 pacientes sintomáticos con deficiencia de PTF 61%, solo 36% (5) tenía reducidos niveles de carnitina libre en la sangre antes del inicio del tratamiento. Un paciente recibió ácido docosahexanoico (DHA) por retinopatía progresiva (paciente con LCHADD). La recomendación de evitar el ayuno y los períodos prolongados de ayuno se dio a todos los pacientes. El cumplimiento y la adherencia al tratamiento se consideraron óptimos en 87% de pacientes con LCHADD/TFPD. En cuanto a complicaciones, 21% de pacientes con LCHADD y TFPD desarrollaron neuropatía periférica y 43% retinopatía.



Si bien no existen ensayos clínicos ni evidencia de alta calidad con respecto a la evaluación de las fórmulas, se sabe que los pacientes con deficiencia de la 3 hidroxil CoA deshidrogenasa de cadena larga al no poder metabolizar grasas de cadena larga, deben recibir dietas especiales; y en vista de que el trastorno puede ser fatal, es importante evitar el consumo de estas grasas desde la identificación de la enfermedad para prevenir las secuelas y complicaciones. Para un paciente que puede ingerir sólidos normalmente existen más opciones de alimentos que pueden balancearse, sin embargo los lactantes requieren fórmulas nutricionales especiales para su alimentación. Este estudio, al igual que en la publicación de Guillingham (Gillingham et al., 2007) se sugiere que el suministro de suficiente energía de los carbohidratos de cadena media evita y revierte estos síntomas. Cabe recalcar que como en la anterior serie presentada, esta serie solamente presentó frecuencias sin realizar análisis estadísticos, además no se contó con información completa de manera uniforme lo cual dificulta aún más la

interpretación de los resultados. Si bien el grupo de pacientes en esta serie de casos es grande, no se establecieron factores para estratificarlos y hacer sub análisis por grupo de LCHADD y TFP. Además el estudio fue auspiciado por Milupa quienes producen la fórmula nutricional en cuestión. El grupo estudiado fue conformado por pacientes europeos, y en muchos de estos países se realiza el tamizaje de enfermedades metabólicas de manera rutinaria lo cual permite un diagnóstico y tratamiento temprano que permite evitar complicaciones y secuelas. Por otro lado se evidencia que la recomendación de limitar la ingesta de grasas y de proveer con fórmula baja en contenido de grasas y alta en triglicéridos de cadena media es una recomendación bastante común para los recién nacidos con LCHADD.

den Boer et al., 2002 - Deficiencia de 3 hidroxí acil CoA deshidrogenasa de cadena larga: Presentación clínica y seguimiento de 50 pacientes

Esta serie presenta 50 casos que se documentaron retrospectivamente a través de un cuestionario llenado por los médicos de referencia de pacientes con LCHADD. El cuestionario estandarizado solicitó información acerca de los signos y síntomas al momento del debut de la enfermedad, la historia clínica, antecedentes familiares, parámetros bioquímicos, el tratamiento y la evolución clínica. A diferencia de las anteriores series esta sí contó con un análisis estadístico, las frecuencias y frecuencias de distribución fueron calculadas usando SPSS y el análisis estadístico fue realizado usando el test exacto de Fischer. Se encontró que la edad media de presentación clínica fue de 5,8 meses (rango: 1 día-26 meses). Siete (15%) de los pacientes debutaron en el período neonatal. Treinta y nueve pacientes (78%) presentaron hipoglucemia hipocetósica. Once pacientes (22%) presentaron problemas crónicos como deterioro de la curva de crecimiento, dificultades en la alimentación, enfermedad hepática colestásica y/o hipotonía. A diferencia de las otras series, en esta la mortalidad fue alta (38%), encontrándose que todos estos casos murieron antes o dentro de los 3 meses después del diagnóstico. Si bien la presente serie de casos describe la clínica y el seguimiento de 50 pacientes, y no está enfocada en el tratamiento (de interés para responder a la pregunta PICO); los autores describen que todos los pacientes sobrevivientes (31) eran tratados con una dieta baja en grasa y alta en carbohidratos. Cabe resaltar que solo 23 de ellos recibían aporte de triglicéridos de cadena media, sin embargo no se encontraron detalles sobre si esta dieta consistía en una fórmula comercial. Este estudio propone que el reconocimiento temprano y tratamiento temprano, son críticos en la deficiencia de LCHAD, ya que la mortalidad encontrada es baja después del diagnóstico, y antes de que haya insuficiencia orgánica irreversible. La detección temprana y la inclusión en un

correcto régimen dietético son importantes para los pacientes y puede disminuir el riesgo de mortalidad, sin embargo el diseño del estudio no permite realizar la asociación necesaria para afirmarlo.



V. DISCUSION

Los defectos de la Beta Oxidacion son de prevalencia muy baja. En nuestro medio no se realizan exámenes de tamizaje de recién nacidos para las enfermedades metabólicas y el diagnostico de las mismas suele ser tardío, lo cual puede llevar a un mal pronóstico de la enfermedad con secuelas de tipo neurológico. LCHADD y TFP a menudo se presentan con una combinación de síntomas inespecíficos crónicos.

Existen factores que limitan el acceso a evidencia en cuanto a este trastorno: La clínica variable, la heterogeneidad bioquímica, la historia natural, el conocimiento limitado de los mecanismos de la patología haciendo que sea difícil construir directrices para estos pacientes. No se encontraron guías de práctica clínica, las directrices basadas en la evidencia son escasas y generales, y la mayoría protocolos derivan de reportes de casos y de opinión de expertos, por lo cual mucha de la evidencia encontrada, representa el enfoque de algunos grupos de expertos en estos trastornos y su experiencia, haciendo que la evidencia en cuanto a estos defectos sea de muy baja calidad y las recomendaciones actuales se encuentren basadas en la opinión de expertos y en algunas series de casos en las cuales no se han realizado análisis estadísticos, sin embargo la plausibilidad biológica y la evidencia sugieren que la restricción de grasas brinda de un mejor pronostico en estos pacientes. La suplementación con TCM y ácidos grasos esenciales es necesaria para cubrir los requerimientos, además parecen prevenir algunas de las secuelas.

En cuanto al manejo, no existe distinción clínica entre los pacientes con LCHADD o deficiencia de TFP y el manejo en general es el mismo para ambas entidades. La indicación más importante es la restricción de triglicéridos de cadena larga (LCT), ya que los efectos tóxicos de la acumulación de hidroxil acilcarnitina tiene consecuencias sobre el estado clínico del paciente. Por lo tanto, se sugiere la terminación de la lactancia materna, con sustitución por una fórmula infantil especial que contiene triglicéridos de cadena media (MCT) y ácidos grasos esenciales de cadena larga. Para los pacientes con LCHADD y deficiencia de TFP el consumo de grasas debe ser tan bajo como sea posible, tanto en pacientes asintomáticos y sintomáticos para la prevención de los síntomas neuropáticos a largo plazo. El uso de la fórmula especial para lactantes con bajo contenido de LCT y alto contenido de MCT, parece ser obligatoria ya que en el caso de los lactantes la preparación de dietas podría constituir una dificultad para alimentar a estos pacientes.

En conclusión, se ha encontrado muy escasa evidencia que sustente la eficacia y seguridad de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga. La evidencia básicamente proviene de series de casos y opiniones de expertos, en donde se reporta que la restricción de grasas es la piedra angular del tratamiento y que en el caso de los lactantes la indicación de fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media es lo recomendable. Ante la evidencia escasa, se recurrió a la opinión de expertos, quienes coincidieron con los consensos internacionales indicando que esta fórmula es la mejor opción para los pacientes en cuestión, especialmente ante el hecho que el tratamiento debe ser iniciado tempranamente para evitar muerte y secuelas y en vista de que en nuestro país no se realiza tamizaje temprano y que los casos llegan ya de una forma tardía, teniendo un promedio de 1 o 2 casos anuales (provenientes de Lima y provincia).



VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta Julio del 2016 para el uso de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media para pacientes defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga.
- Los trastornos de la oxidación de ácidos grasos (FAO), constituyen un grupo de enfermedades potencialmente fatales, con más de 20 trastornos diferentes identificados que representan un grupo de alteraciones heterogéneas que requieren tratamientos específicos. LCHADD, se encuentra reconocida como una de las enfermedades por alteración de la FAO más severas. Las actuales recomendaciones y consenso de expertos recomiendan en lactantes y en pacientes que tienen defectos e la deglución, una fórmula infantil especial que contiene triglicéridos de cadena media (MCT) y ácidos grasos esenciales, ya que los efectos tóxicos de la acumulación de hidroxil acilcarnitina tienen consecuencias sobre el estado clínico del paciente. El diagnóstico definitivo debe ser dado por la comprobación molecular de la alteración enzimática y/o la prueba de mutación genética en la cual se evidencia el defecto. Sin embargo el paciente deberá recibir el tratamiento aún bajo sospecha para evitar las secuelas.
- En general, las recomendaciones dietéticas actuales se basan en opinión de los expertos y no están basadas en evidencia debido a la falta de estudios sistemáticos en este grupo de pacientes. Si bien la calidad no constituye evidencia sólida en vista de la ausencia de ensayos clínicos, la baja prevalencia de este defecto dificulta los ensayos clínicos, así como el riesgo que implica variar la dieta en estos pacientes.
- Actualmente el Petitorio Farmacológico de Essalud no cuenta con un tratamiento de soporte nutricional específico para este tipo de pacientes por lo cual se recomienda incluir a la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, para pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga.
- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido

de triglicéridos de cadena media para pacientes defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga bajo las condiciones descritas en el anexo 1.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda iniciar el tratamiento con fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media para pacientes defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga, aún bajo sospecha del defecto de beta oxidación, sin embargo se deben solicitar los exámenes confirmatorios tan pronto se tenga la sospecha.

Se recomienda descartar en todos los pacientes una alteración de beta oxidación de cadena mediana, pues esta fórmula queda contraindicada en estos pacientes.

Se recomienda evitar los periodos de ayuno en estos pacientes.

Se recomienda monitorear los niveles de acilcarnitina libre en estos pacientes así como realizar al menos una vez al año el monitoreo oftalmológico, hepático y neurológico.

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains some illegible text and a central emblem.A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains some illegible text and a central emblem.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angelini, C., Federico, A., Reichmann, H., Lombes, A., Chinnery, P., & Turnbull, D. (2006). Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders. *European Journal of Neurology*, 13(9), 923–929. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01482.x>
2. Burton, B. K. (1998). Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis. *PEDIATRICS*, 102(6), e69–e69. <http://doi.org/10.1542/peds.102.6.e69>
3. den Boer, M. E. J., Wanders, R. J. A., Morris, A. A. M., IJlst, L., Heymans, H. S. A., & Wijburg, F. A. (2002). Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics*, 109(1), 99–104.
4. Faulkner, M. S. (1999). Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: A case example in developmental disabilities. *Journal of Pediatric Nursing*, 14(6), 359–368. [http://doi.org/10.1016/S0882-5963\(99\)80065-7](http://doi.org/10.1016/S0882-5963(99)80065-7)
5. Gillingham, M. B., Purnell, J. Q., Jordan, J., Stadler, D., Haqq, A. M., & Harding, C. O. (2007). Effects of higher dietary protein intake on energy balance and metabolic control in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 90(1), 64–69. <http://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.08.002>
6. Gillingham, M. B., Weleber, R. G., Neuringer, M., Connor, W. E., Mills, M., van Calcar, S., ... Harding, C. O. (2005). Effect of optimal dietary therapy upon visual function in children with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase and trifunctional protein deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 86(1–2), 124–133. <http://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.06.001>
7. Karall, D., Brunner-Krainz, M., Kogelnig, K., Konstantopoulou, V., Maier, E. M., Möslinger, D., ... Scholl-Bürgi, S. (2015a). Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1). <http://doi.org/10.1186/s13023-015-0236-7>



8. Karall, D., Brunner-Krainz, M., Kogelnig, K., Konstantopoulou, V., Maier, E. M., Moslinger, D., ... Scholl-Bürgi, S. (2015b). Clinical outcome, biochemical and therapeutic follow-up in 14 Austrian patients with Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHADD). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1). <http://doi.org/10.1186/s13023-015-0236-7>

9. Kompore, M., & Rizzo, W. B. (2008). Mitochondrial Fatty-Acid Oxidation Disorders. *Seminars in Pediatric Neurology*, 15(3), 140–149. <http://doi.org/10.1016/j.spen.2008.05.008>

10. Lund, A. M., Skovby, F., Vestergaard, H., Christensen, M., & Christensen, E. (2010). Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(5), 495–500. <http://doi.org/10.1007/s10545-009-9000-2>

11. Raimann B, E., & Cornejo E, V. (2007). DEFECTOS DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS COMO CAUSA DE HIPOGLUCEMIA NO CETÓSICA EN EL NIÑO. *Revista Chilena de Nutrición*, 34(1). <http://doi.org/10.4067/S0717-75182007000100003>

12. Rector, R. S., Payne, R. M., & Ibdah, J. A. (2008). Mitochondrial trifunctional protein defects: Clinical implications and therapeutic approaches☆. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(13–14), 1488–1496. <http://doi.org/10.1016/j.addr.2008.04.014>

13. Rinaldo, P., Matern, D., & Bennett, M. J. (2002). Fatty Acid Oxidation Disorders. *Annual Review of Physiology*, 64(1), 477–502. <http://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.082201.154705>

14. Schaefer, J., Jackson, S., Turnbull, D. M., & Dick, D. J. (1996). Trifunctional enzyme deficiency: Adult presentation of a usually fatal β -oxidation defect. *Annals of Neurology*, 40(4), 597–602. <http://doi.org/10.1002/ana.410400409>

15. Spiekerkoetter, U., Bastin, J., Gillingham, M., Morris, A., Wijburg, F., & Wilcken, B. (2010). Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation



disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(5), 555–561. <http://doi.org/10.1007/s10545-010-9188-1>

16. Spiekerkoetter, U., Lindner, M., Santer, R., Grotzke, M., Baumgartner, M. R., Boehles, H., ... Wendel, U. (2009). Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 32(4), 488–497. <http://doi.org/10.1007/s10545-009-1125-9>
17. Spiekerkoetter, U., Lindner, M., Santer, R., Grotzke, M., Baumgartner, M. R., Boehles, H., ... Wendel, U. (2009). Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 32(4), 488–497. <http://doi.org/10.1007/s10545-009-1125-9>
18. Spiekerkoetter, U., Lindner, M., Santer, R., Grotzke, M., Baumgartner, M. R., Boehles, H., ... Wendel, U. (2009). Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 32(4), 488–497. <http://doi.org/10.1007/s10545-009-1125-9>
19. Spiekerkoetter, U., Lindner, M., Santer, R., Grotzke, M., Baumgartner, M. R., Boehles, H., ... Wendel, U. (2009). Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 32(4), 498–505. <http://doi.org/10.1007/s10545-009-1126-8>
20. Spiekerkoetter, U., Lindner, M., Santer, R., Grotzke, M., Baumgartner, M. R., Boehles, H., ... Wendel, U. (2009). Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 32(4), 498–505. <http://doi.org/10.1007/s10545-009-1126-8>
21. Tein, I. (2013). Disorders of fatty acid oxidation. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 113, pp. 1675–1688). Elsevier. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444595652000356>
22. Wanders, R. J., Vreken, P., den Boer, M. E., Wijburg, F. A., van Gennip, A. H., & IJlst, L. (1999). Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA beta-oxidation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 22(4), 442–487.

23. Zytkowicz, T. H., Fitzgerald, E. F., Marsden, D., Larson, C. A., Shih, V. E., Johnson, D. M., ... Grady, G. F. (2001). Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clinical Chemistry*, 47(11), 1945–1955.



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir la fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media, debe cumplir con los siguientes criterios (acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación al Comité farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de defecto de la beta-oxidación de ácidos grasos de cadena larga.
Grupo etario	<ul style="list-style-type: none"> - De 0 a 2 años - Mayores de 2 años con defectos de deglución
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	8 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir	<p>El médico solicitante* debe acreditar la sintomatología y revisar los exámenes de laboratorio relacionados a la deficiencia de 3 hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga y establecer si el paciente pertenece a una de las siguientes categorías:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lactantes bajo sospecha: Entre 0 y 2 años que presenta aumento de: Acilcarnitinas en sangre, transaminasas hepáticas y de creatin quinasa, así como aumento de ácidos orgánicos en orina. Además de hipoglucemia. 2. Uso bajo sospecha hasta que se cuente con la confirmación de mutación genética (El tiempo máximo para regularizar el diagnóstico molecular o genético confirmatorio es de un año luego de la autorización por parte del Comité Farmacoterapéutico). 3. Luego de la confirmación diagnóstica en lactantes: uso exclusivo durante los primeros 6 meses y



	<p>complementario hasta los 2 años.</p> <p>4. Pacientes mayores de 2 años: Que cuenten con el diagnóstico confirmatorio, con defectos para la deglución.</p>
<p>Presentar la siguiente información adicional documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Perfil de acilcarnitina - Perfil bioquímico - Perfil hepático - Creatin quinasa - Amonio sérico - Cuerpos cetónicos en orina
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Perfil de acilcarnitina y ácidos orgánicos en orina. - Evaluación nutricional a las 4 y 12 semanas: Indicadores pondoestaturales, parámetros bioquímicos, y perfil hepático. - Evaluación neurológica inicial y a los 6 meses: indicadores de desarrollo psicomotor. - Evaluación cardiológica inicial y a los 6 meses. <p>El reporte de resultados deberá ser presentado cada 6 meses después de iniciado el tratamiento.</p>

*El médico solicitante debe pertenecer a la unidad de nutrición pediátrica o unidad similar de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutive de acuerdo a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.