



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. ° 025-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-CARNITINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA PRIMARIA SISTÉMICA DE CARNITINA

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Luis Emmanuel Wong Espejo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
6. Milagros Mariasela Dueñas Roque – Médica Genetista, 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 producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de L-carnitina en pacientes con diagnóstico de deficiencia primaria sistémica de carnitina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 025-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ATP	Adenosin trifosfato
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDSP	Systemic Primary Carnitine Deficiency
DCI	Denominación común internacional
DS	Desviación estándar
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos insumos y drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EKG	Electrocardiograma
EMA	European Medicines Association
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation
L-carnitina	Levocarnitina
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
A. <u>ANTECEDENTES</u>	8
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	9
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: L-CARNITINA</u>	12
<u>III. METODOLOGÍA</u>	14
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	14
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	14
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS</u>	15
<u>IV. RESULTADOS</u>	16
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	17
B. <u>DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	17
i. <u>Guías de práctica clínica</u>	17
ii. <u>Estudio descriptivo de reporte de casos</u>	19
<u>V. DISCUSIÓN</u>	23
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	26
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	27
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	28
<u>IX. ANEXOS</u>	29
<u>ANEXO N.º 01: CONDICIONES DE USO</u>	29

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La carnitina o 3-hidroxi-4-trimetilaminobutirato es un aminoácido sintetizado en el tejido muscular, renal y hepático a partir de los aminoácidos L-lisina y L-metionina y presente en los alimentos como levocarnitina o L-carnitina. Tiene la función de transportar ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana interna de las mitocondrias permitiendo su β -oxidación, activando el ciclo de Krebs y formando adenosin trifosfato (ATP). Además, modula el nivel intracelular de los grupos acilos, como acetil-CoA, uniéndose y formando acetil-carnitina facilitando la excreción renal de los grupos acilos. El transportador catión orgánico u “*organic cation transporter novel 2 carnitine*” (OCTN2) es el principal regulador del nivel de carnitina en el cuerpo, ubicado en la membrana celular y encargado de mantener una gradiente elevada en los tejidos como el hígado, el corazón, los riñones y el músculo esquelético.
- La deficiencia primaria sistémica de carnitina o “*systemic primary carnitine deficiency*” (CDSP), es un desorden que consiste en la disminución en la afinidad de los transportadores OCTN2 por la carnitina, ocasionando una inadecuada oxidación de los ácidos orgánicos (principalmente los ácidos grasos), una reabsorción renal tubular deficiente de carnitina y un menor ingreso de carnitina al hígado estimulando la cetogénesis, generando hipoglicemia hipocetósica, síntomas neurológicos (irritabilidad, letargia, fatiga y hasta retardo mental), debilidad del músculo esquelético, y cardiomiopatías que pueden conllevar arritmias y hasta muerte súbita.
- Los casos de CDSP tienen una baja prevalencia, aproximada de 1:50 000 en los Estados Unidos de América, de 1:40 000 en Japón, y de 1:1300 en las islas de Faroe. En el Perú no existen registros oficiales, pero por referencia de la médica especialista en genética de la institución se estima que en EsSalud se detectan aproximadamente 1 caso por año.
- Actualmente en EsSalud no se cuenta con un tratamiento para la CDSP, motivo por el cual se está solicitando L-carnitina como suplemento nutricional para el manejo de los pacientes con CDSP. Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de L-carnitina en pacientes con CDSP.
- Basado en la revisión de estudios disponibles hasta junio de 2018, se han encontrado estudios de bajo nivel de evidencia respecto al uso de L-carnitina para el manejo de pacientes con CDSP. Dada la baja frecuencia de casos de CDSP no ha sido posible realizar ensayos clínicos aleatorizados. Así, la evidencia identificada consiste en una guía de práctica clínica (GPC) de baja calidad y dos estudios descriptivos.

- La GPC elaborada por la Federación Europea de Sociedades de Neurología (EFNS, por sus siglas en inglés) refiere que la suplementación con L-carnitina corrige la cardiomiopatía y demás signos clínicos del desorden metabólico, por lo que recomienda indicar L-carnitina (100 a 600 mg/kg/día), ajustando la dosis para obtener niveles plasmáticos de carnitina lo más cercano a los valores normales. La GPC refiere que sustenta su recomendación en opinión de expertos y en reporte de casos como el estudio de Tein et al., 1990.
- El estudio de Tein et al., 1990 reporta 4 casos de niños con CDSP presentando hipotonía congénita, atrofia muscular, cardiomiopatía dilatada progresiva, hígado graso, somnolencia e hipoglicemia. Al iniciar el tratamiento con L-carnitina, si bien el nivel de carnitina plasmático se eleva, pero sin llegar a niveles normales, se aprecia una recuperación clínica de los pacientes, principalmente a nivel cardíaco, motor y cognitivo. Esta discordancia entre el nivel plasmático y la mejoría clínica es discutida en el estudio y se atribuye a la función de la carnitina en unirse a los metabolitos de las cadenas largas de acil-CoA, disminuyendo la toxicidad de sus metabolitos y evitando la cetoacidosis.
- Por otro lado, el estudio de Rasmussen et al., 2014, que evaluó una cohorte de 72 pacientes adultos con CDSP, reportó un incremento promedio en el nivel plasmático de carnitina de 6.1 $\mu\text{mol/l}$ a 15.1 $\mu\text{mol/l}$ dentro de los 50 días de tratamiento con L-carnitina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$). Al comparar las evaluaciones ecocardiográficas iniciales con las obtenidas a los 638 días de tratamiento, ningún paciente presentó alteraciones en las medidas ecocardiográficas ni signos de arritmias serios. Al inicio del estudio, los pacientes no presentaban síntomas serios, pero si fatiga y palpitaciones, lo cual fue reportado al inicio del estudio en el 43 % de los pacientes, y en el 12 % a los 351 días de tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Mientras que el 46 % de los pacientes manifestó presentar eventos adversos como olor corporal a pescado, incremento en el peso corporal o molestias intestinales. Es así como este estudio responde a la pregunta PICO y muestra los beneficios del empleo de L-carnitina, al elevar el nivel plasmático de carnitina, lo que se traduce en una reducción de la sintomatología de CDSP como fatiga, palpitaciones, así como la ausencia de cardiomiopatías estructurales y arritmias, alteraciones de la función cardíaca propias de la evolución de la enfermedad.
- Adicionalmente, se debe entender la necesidad de mantener un nivel plasmático de carnitina lo más cercano posible a valores normales (25 - 50 μM), para permitir que la carnitina participe en el proceso metabólico de β -oxidación de ácidos grasos, dado que la afinidad del transportador OCTN2 se encuentra disminuido. Asimismo, la concentración plasmática normal de

carnitina evita la cetoacidosis al juntarse la carnitina con los acil-CoA libres que migran al hígado, donde son convertidos en cuerpos cetónicos, esto con la intención de brindar una fuente de energía alternativa dado que el acil-CoA no ingresa directamente a las mitocondrias, justo por la deficiencia de la concentración de carnitina. Y, para compensar la falta de reabsorción tubular y por tanto la pérdida renal de la carnitina. Es así, como se regulan los niveles de acetilcolina y por ende la generación de cuerpos cetónicos y la cetoacidosis, lo que generan la presentación de síntomas neurológicos (fatiga, convulsiones y hasta retardo mental) y cardiomiopatías (arritmias, cambios estructurales, muerte súbita).

- En resumen, no se han encontrado estudios de alto nivel con relación al uso de L-carnitina para el tratamiento de CDSP, es decir a la fecha no se encuentra evidencia sólida en relación con su eficacia. Sin embargo, tal como se expone en los párrafos anteriores del presente dictamen preliminar, existe plausibilidad biológica para el uso de L-carnitina según la fisiopatología de la CDSP. Además, se ha considerado e incluido la opinión de una médica especialista en genética de la institución, la cual refiere que, bajo su experiencia, el uso de L-carnitina ha permitido disminuir drásticamente la sintomatología presentada en la CDSP. También, menciona que al retirar temporalmente la L-carnitina hubo una reaparición de los síntomas, observándose así una posible relación entre el consumo del suplemento y la presentación de la clínica asociada a CDSP. Esto va en línea con lo reportado en los dos artículos de series de casos descritos en el presente dictamen preliminar.
- Adicionalmente, la CDSP se trata de una enfermedad rara (aproximadamente se presenta un paciente anual dentro de la institución) para la cual no se tiene ninguna alternativa farmacológica disponible en EsSalud. Asimismo, L-carnitina presenta un buen perfil de seguridad y tiene un costo anual muy bajo (menos de 400 soles por paciente). Todo esto conlleva a que L-carnitina no constituya una carga financiera a la institución dado que no presenta un perfil de costo-oportunidad desfavorable.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de L-carnitina, según lo establecido en el Anexo N. ° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año.

II.

III. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de L-carnitina en pacientes con diagnóstico de CDSP. Así, la médica genetista Milagros Mariasela Dueñas Roque, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati de donde proviene la solicitud, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico L-carnitina no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Red Prestacional Rebagliati:

P	Paciente de cualquier edad con deficiencia de carnitina
I	Suplementación con L-carnitina 500 mg VO a dosis 1 gr C/8 horas
C	Placebo
O	Prevención de síntomas musculares, miocardiopatía e hígado graso

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con la médica genetista. Milagros Mariasela Dueñas Roque, del servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Paciente con diagnóstico de deficiencia primaria sistémica de carnitina
I	L-carnitina
C	Placebo
O	Eficacia <ul style="list-style-type: none">- Nivel de carnitina total y libre- Síntomas neurológicos- Tono/fuerza muscular- Miocardiopatía

	<ul style="list-style-type: none">- Hígado graso- Calidad de vida Seguridad <ul style="list-style-type: none">- Eventos adversos
--	---

B. ASPECTOS GENERALES

La carnitina o 3-hidroxi-4-trimetilaminobutirato es un aminoácido sintetizado en el tejido muscular, renal y hepático a partir de los aminoácidos L-lisina y L-metionina y presente en los alimentos como levocarnitina o L-carnitina (supliendo el 75 % del requerimiento diario), específicamente en la carne de res, el bacalao y el queso de cabra. Sin embargo, la dieta tiene poco impacto sobre el nivel de carnitina corporal por la regulación renal. El cuerpo humano contiene aproximadamente 300 mg/kg de carnitina, siendo el 98 % intracelular, principalmente en el músculo y en el hígado (Adeva-Andany et al. 2017).

La carnitina facilita el transporte de los ácidos grasos de cadena larga (acil-CoA) a través del transportador OCTN2 ubicado en la membrana mitocondrial interna permitiendo su β -oxidación y participación en el ciclo de Krebs, y así generando energía en forma de ATP. Otra función de la carnitina es modular la relación intramitocondrial entre acil-CoA y Sulfhidrilo de CoA, ya que la carnitina permite la entrada de los grupos acilos. Otra función es formar los complejos acetil-carnitina y así permitir la excreción renal de los grupos acetilos y, por último, la función de eliminar los grupos acilos de cadena corta por peroxidación fuera del hígado (Pekala J, et al. 2011). La secuencia que permite la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga es la siguiente: el acil-CoA, proveniente de los ácidos grasos, se une a la carnitina, formando acil-carnitina en el citoplasma. El complejo acil-carnitina se une con sulfhidrilo de CoA, forma que puede atravesar la membrana interna de la mitocondria y donde se desdobra en carnitina y acil-CoA, ya dentro de la mitocondria el acil-CoA inicia el proceso de su β -oxidación liberando acetil-CoA que ingresará al ciclo de Krebs y permitirá la generación de ATP.

Otro aspecto para tener en cuenta es que, debido a la falta de ingreso de los ácidos grasos de cadena larga a las mitocondrias, el cuerpo reconoce esto como un estado de ayuno, por lo que, a nivel hepático, se emplean los ácidos grasos libres en formar acetil-CoA con la intención de iniciar la gluconeogénesis como alternativa de fuente de energía, y en el caso que la acetil-CoA exceda en cantidad al oxalacetato a nivel del ciclo de Krebs, se generan cuerpos cetónicos, y potencialmente cetoacidosis.

El transportador OCTN2 es el principal regulador del nivel de carnitina en el cuerpo, ubicado en la membrana celular (células renales, cardiacas, hepáticas y musculares) y fibroblastos dérmicos, manteniendo una gradiente elevada en los músculos, por lo que, la concentración tisular normal de carnitina es de 20 a 50 veces mayor que la plasmática (25 – 50 μ M, en adultos sanos) mientras que la concentración límite para la

reabsorción tubular de carnitina es de 40 a 60 μM , por lo que normalmente entre el 98 % y el 99 % de la carnitina se reabsorbe a nivel renal (Stanley 2004).

La CDSP también llamada defecto del metabolismo de la carnitina, es un desorden autosómico recesivo que reduce el nivel de OCTN2 maduros, codificados por el gen SLC22A5 y expresados en el músculo, corazón, riñón, linfoblasto y fibroblasto, generando una disminución de la afinidad del transportador por la carnitina en los tejidos y, por tanto, una inadecuada oxidación de los ácidos grasos, principalmente en el músculo cardíaco y esquelético. Esta menor afinidad por parte del transportador OCTN2, también presente en el riñón, genera que no haya una reabsorción tubular de la carnitina a nivel renal generando una pérdida casi total de la carnitina plasmática vía urinaria, así como un menor ingreso de carnitina en los tejidos, lo que a nivel cardíaco implica el riesgo de presentar cardiomiopatías, arritmias y hasta muerte súbita, a nivel de tejido muscular implica debilidad muscular y alteraciones motoras, mientras que a nivel hepático, puede generar descompensaciones metabólicas, elevación de transaminasas e hiperamonemia (El-Hattab et al. 2010; Stanley 2004).

Con respecto a la plausibilidad biológica del uso de L-carnitina en pacientes con CDSP, el estudio de Treem et al., reporta un caso donde la terapia con L-carnitina elevó la concentración de carnitina en plasma cerca a los valores normales (carnitina libre: de 0 $\mu\text{M/L}$ a 24 $\mu\text{M/L}$ [VN: 28 - 47], carnitina total: de 0.7 $\mu\text{M/L}$ a 44 $\mu\text{M/L}$ [VN: 37 - 58]) y en hígado (de 55 nmol/g a 740 nmol/g [VN: 900 - 1800]), mientras que en el tejido muscular los valores se mantienen bajos (de 14 nmol/g a 80 nmol/g [VN: 2500 - 3500]). La excreción renal de carnitina era 4 a 5 veces lo normal, y la fracción de excreción de carnitina libre era cercano al 100 %. A los 4 meses de tratamiento se culminó bruscamente la terapia con L-carnitina y se observó que el nivel plasmático disminuyó hasta niveles indetectables en 4 a 5 días, mientras que la excreción renal de carnitina permaneció elevada (Treem et al. 1988).

Los valores de laboratorio mostrados en el estudio de Treem et al. son indicios que la terapia con L-carnitina incrementa la carnitina en el plasma y en el hígado, mas no en el tejido muscular ni evita la falta de reabsorción renal, pero que a pesar de ello se genera una mejora en la clínica del paciente. Al realizar la suspensión de la terapia se genera una reducción drástica del nivel plasmático de carnitina, pero la excreción renal no se reduce a pesar de los bajos valores de carnitina. Esto concuerda con la baja afinidad de los transportadores, tanto a nivel de músculo esquelético y renal, mientras que el nivel plasmático depende del suplemento constante de L-carnitina.

Con respecto a la epidemiología de la CDSP, se presenta con una frecuencia similar entre hombres y mujeres, y una prevalencia aproximada de 1:50 000 en los Estados Unidos de América, de 1:40 000 en Japón, y de 1:1300 en las islas de Faroe (El-Hattab et al. 2010). Con respecto al Perú no existen datos sobre la prevalencia nacional, sin embargo, la médica especialista en genética de la institución refiere que hay una prevalencia de aproximadamente 1 caso por año en EsSalud.

Se debe tener en cuenta que existen otras patologías que generan una disminución del nivel plasmático de carnitina, por lo que tienen que descartarse para poder definir el diagnóstico de CDSP. Entre ellas se encuentran las acidemias orgánicas, el síndrome de déficit de oxidación de ácidos grasos y del ciclo de la carnitina, así como el síndrome de Falconi, (Longo, Amat di San Filippo, y Pasquali 2006). Asimismo, el diagnóstico de CDSP debe realizarse mediante la identificación de la variante patogénica bialélica en el gen SLC22A5 o mediante una biopsia de piel donde se evalúa el transporte de carnitina en cultivos de fibroblastos (< 10-20% del control normal), así como también a través de la medición directa del nivel plasmático de carnitina (carnitina <5-8 µM, siendo valores normales 25 - 50 µM), disminución de la reabsorción renal de carnitina (<90 %) y función renal normal, sin alteraciones de los ácidos orgánicos urinarios (Longo, Amat di San Filippo, y Pasquali 2006).

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con la edad del paciente, es así como pueden ser asintomáticos o pueden presentar lo siguiente:

- Presentar un CDSP tipo hepático: descompensación metabólica, generalmente entre los 3 meses a 2 años, con episodios de hipoglicemia hipocetótica, inapetencia, irritabilidad, letargia, hepatomegalia, elevación de transaminasas e hiperamonemia desencadenado por ayuno o infecciones respiratorias o gastrointestinales.
- Presentar un CDSP tipo cardíaco: durante la infancia (2 a 4 años) y desarrollar cardiomiopatías o debilidad del músculo esquelético y creatinquinasa sérico elevado.
- Pueden ocurrir exacerbaciones de arritmias cardíacas o disminución de estamina durante la gestación.
- Presentarse durante la adultez, siendo el síntoma más frecuente la fatiga.

Se debe tener en cuenta que la CDSP eventualmente puede conllevar a la muerte si no es tratado, y que el nivel de carnitina es dependiente del suplemento diario, por lo que la suspensión puede conllevar a una descompensación inmediata del paciente, con el riesgo de presentar hasta muerte súbita por arritmias cardíacas desencadenados por estados catabólicos, ayuno o procesos virales (Stanley 2004).

El manejo de los pacientes con CDSP consiste en brindar altas dosis de L-carnitina y así revertir todos los síntomas generados por su ausencia, siendo el pronóstico de los pacientes excelente en caso se inicia el tratamiento previo al daño de órganos, sean monitorizados a través del nivel de carnitina plasmático libre y total, y reciban el tratamiento indicado (carnitina 100 – 150 mg/kg, hasta 3 gr/día vía oral, en 3 a 4 dosis). Asimismo, se debe evitar descompensaciones de la glicemia, tener un control estricto de la función cardíaca y hepática, así como un ajuste de la dosis de acuerdo con la concentración plasmática de carnitina en el paciente (El-Hattab et al. 2010).

Actualmente en EsSalud no se cuenta con un tratamiento para la CDSP, motivo por el cual se está solicitando dicho suplemento nutricional. En tal sentido, el presente

dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de L-carnitina en pacientes con diagnóstico de CDSP.

A continuación, se definirán una serie de términos que se emplearán en el transcurso del dictamen:

- ATP (adenosín trifosfato): nucleótido producido durante la respiración celular, principal fuente de energía para las funciones celulares.
- B-oxidación: proceso catabólico de los ácidos grasos en la que se descomponen en moléculas de acetil CoA y posteriormente convertidos a ATP, forma de energía química requerida por las células.
- Cetosis: proceso metabólico impulsada por la falta de aporte de carbohidratos que induce el catabolismo de las grasas para obtener energía a partir de cuerpos cetónicos generando acetoacetato, forma de energía.
- Ciclo de Krebs: vía metabólica que consiste en una sucesión de reacciones químicas que permiten la respiración celular liberando energía a través de la oxidación de acetil-CoA en forma de ATP.
- Gluconeogénesis: proceso de síntesis de glucosa o glucógeno a partir de precursores que no son carbohidratos.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: L-CARNITINA

La L-carnitina (CARNITOR ®, Sigma-Tau Pharmaceuticals Inc.) es una molécula transportadora de ácidos grasos de cadena larga ubicado en la membrana interna de la mitocondria, y así permite la oxidación, y por tanto la producción de energía, básicamente en el tejido muscular esquelético y cardíaco. Es una sustancia producida naturalmente, en cantidad mínimas, que participa en el metabolismo de energía en los mamíferos.

La L-carnitina se encuentra aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de CDSP, la cual se puede presentar con episodios recurrentes de encefalopatía similar al síndrome de Reye, hipoglicemia hipocetótica, hipotonía y debilidad muscular. Del mismo modo, se encuentra indicado en caso de deficiencia secundaria de carnitina debido a un error innato del metabolismo de carnitina (FDA 2006).

De acuerdo con la FDA, la dosis en adultos es 990 mg en 2 a 3 dosis diarias y la dosis en infantes y niños es 50 – 100 mg/kg/día en varias dosis, hasta un total de 3 g/día, teniendo en cuenta que la dosis exacta depende de la respuesta clínica (FDA 2006).

La L-carnitina no presenta contraindicaciones, mientras que los eventos adversos consisten en incremento de la motilidad gastrointestinal, diarrea, malestar intestinal, olor a pescado del aliento y gases intestinales. Se ha descrito un incremento en la frecuencia de convulsiones en pacientes con antecedente de haber presentado actividad convulsiva.

Listado de registros sanitarios de productos farmacológicos (RSPF)

RSPF	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	FECHA DE VENCIMIENTO
EE05430	Cardispan 1 g /5 ml	Ampolla 1 g	10/11/2022
EE04926	Cardispan 10 %	Solución oral 10 g	11/05/2022
DE2492	L-carnitine 2 gr	Polvo para suspensión oral	16/10/2022
DE1454	L-carnitine 500 mg	Cápsula	27/09/2021
DE1975	L-carnitine 250 mg	Cápsula	02/02/2020
DE1151	L-carnitine 500 mg	Cápsula	11/06/2019

Fuente: Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos

Cuadro comparativo de costo de tratamiento según medicamento y fórmula terapéutica

DCI	Especificación técnica	Fórmulas terapéuticas	Costo x unidad (con IGV)	Costo x tratamiento x mes (adulto)
L-carnitina	L-carnitina forte	Cápsula 400 mg	0.30	18.00
L-carnitina	L-carnitina forte	Botella 120 ml (100 mg/ml)	5.25	39.38

Fuente de información: Kairos Perú (ambas presentaciones no cuentan con registro sanitario)

IV. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sin restricción de idioma hasta junio del 2018. La formulación de la estrategia de búsqueda incluyó los criterios de elegibilidad, los términos controlados propios de cada base y términos libres. Asimismo, se buscaron otros documentos potencialmente elegibles a través de la revisión del listado de referencias de los documentos seleccionadas para lectura a texto completo. Por último, la selección de la evidencia siguió el flujograma mostrado en la subsección de resultados. Se incluyeron las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed-MEDLINE
- *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE)
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE)
- The Cochrane Library
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)
- *The Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)
- *The Scottish Medicines Consortium* (SMC)
- *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y
- *The Health Systems Evidence* (HSE)
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG)

Finalmente, se empleó Google Scholar para ampliar la búsqueda de artículos citados y en la búsqueda de evidencia complementaria a lo obtenido a través de las bases de datos anteriormente mencionado.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Los términos MeSH¹ y libres se presentan incluidos en las estrategias de búsqueda sistemática para cada una de las bases consultadas, las cuales se presentan en las tablas 1 y 2. Los términos se combinaron con conectores booleanos de acuerdo con cada base de datos y se optó por una mayor sensibilidad de acuerdo con el número de registros encontrados inicialmente. Es así como se consultaron diversas páginas web de sociedades médicas especializadas en la patología de interés del presente dictamen preliminar, como son:

- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

¹ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

- National Center for Advancing Translational Sciences (Genetic and Rare Disease Information Center [GARD])
- Orphanet

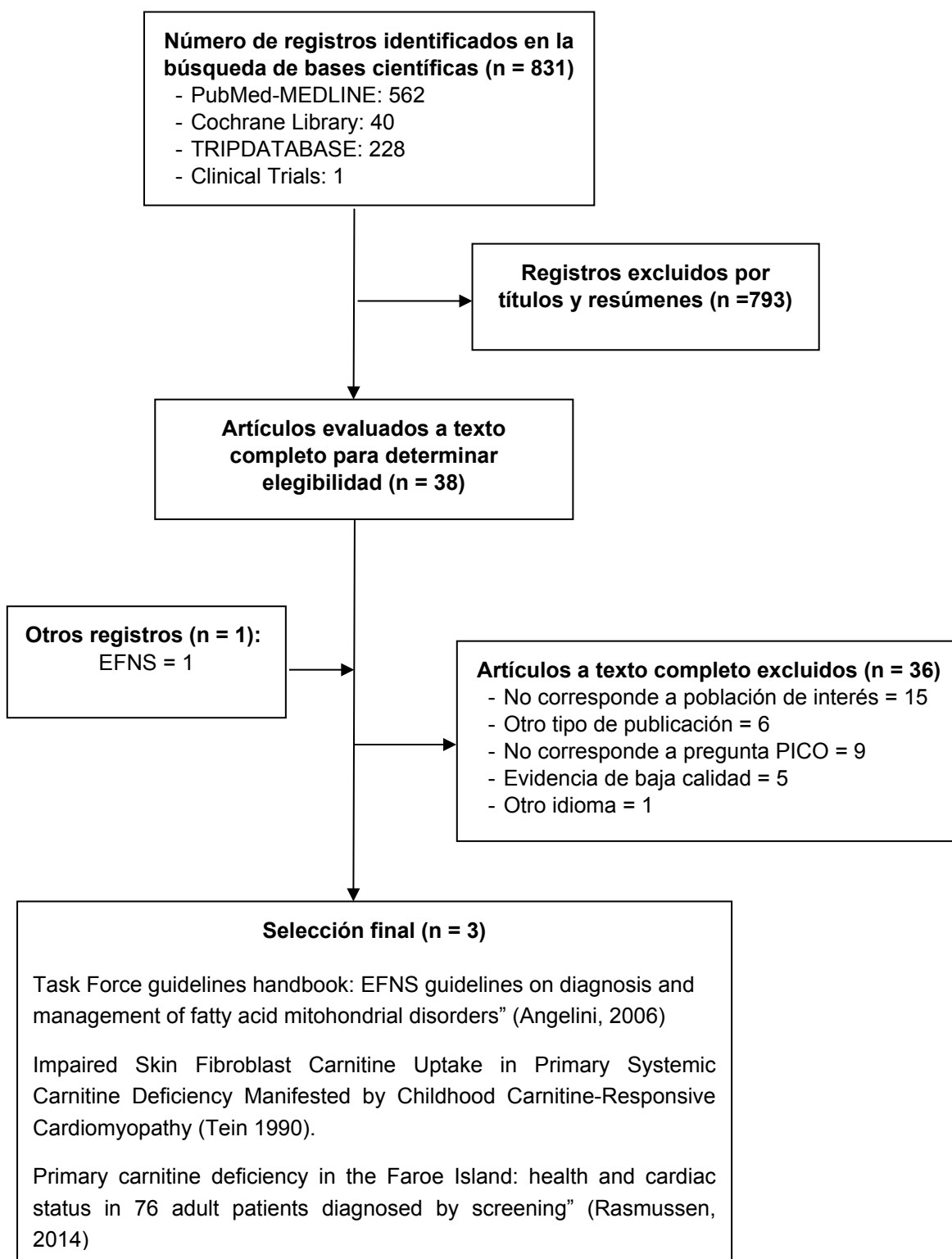
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para el presente dictamen preliminar se incluyó evidencia proveniente de guías de práctica clínica y estudios descriptivos de reporte de casos de pacientes con CDSP. Los registros encontrados en las bases de datos fueron reunidos en un archivo del gestor de referencias EndNote ® donde se creó un archivo con extensión *.RIS. A partir de allí se removieron los duplicados, primero de manera automatizada y posteriormente de modo manual. Tras ello se generó un nuevo archivo *.RIS, el cual fue exportado al aplicativo Rayyan ® (*Qatar Computer Research Institute, Doha, Qatar*), donde se realizó la selección de los registros a partir de la lectura del resumen y el título. Se realizó la exclusión de estudios, teniendo en cuenta el motivo, para luego dar lectura a texto completo de los estudios preseleccionados, culminando con estudios incluidos en el informe final del presente dictamen preliminar.

Teniendo en cuenta que no se encontraron ECA, ETS ni MA sobre la eficacia de L-carnitina en la CDSP, se decidió incluir como evidencia a reporte de casos, que son la evidencia en que se basa la guía encontrada.

V. RESULTADOS

Fig. N.º 01: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de L-carnitina en pacientes con diagnóstico de deficiencia primaria sistémica de carnitina hasta la fecha. A continuación, se menciona la evidencia identificada en relación con la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Además, se mencionan los motivos de no inclusión de la evidencia que no fue incluida en la subsección de descripción y evaluación del presente documento.

Guía de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Una GPC de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS, por sus siglas en inglés) sobre el diagnóstico y manejo de desórdenes en los ácidos grasos mitocondriales (Angelini et al. 2006).

Estudio descriptivo de reporte de casos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un estudio descriptivo de reporte de casos de Tein et al., donde evaluaron a 4 casos de CDSP y evaluaron el efecto de la L-carnitina en los fibroblastos dérmicos (Tein 1990).
- Un estudio descriptivo de reporte de casos de Rasmussen et al., donde se evaluaron a 76 adultos con CDSP diagnosticados en un screening poblacional en las islas de Faroe, localidad conocida por su alta prevalencia de dicha alteración (Rasmussen, Køber, et al. 2014).

No se encontraron ECA, MA, ni ETS sobre L-carnitina en pacientes con CDSP.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Angelini, C. Federico, A. Reichmann, H. et al. – “Task Force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders” (Angelini et al. 2006)

Esta GPC muestra evidencia sobre diversos desórdenes que afectan la transferencia y oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, dentro de los cuales se encuentra la CDSP. La cual fue elaborada por un grupo encargado por la EFNS, y basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica obtenida de MEDLINE, los

artículos se incluyeron si contenían información que pueda ser categorizada de acuerdo con la escala GRADE, siendo en su mayoría evidencia de clase IV, o sea reporte de casos y opinión de expertos. Con respecto a la CDSP, esta GPC refiere que la suplementación con L-carnitina corrige la cardiomiopatía y demás signos clínicos del desorden metabólico, pudiendo llegar a evitar la necesidad de realizar un trasplante cardiaco. Con respecto a los eventos adversos, estos consisten en diarrea ocasional y olor corporal a pescado, los cuales pueden ser controlados calculando la dosis de L-carnitina.

Recomendaciones

- La dosis de L-carnitina varía entre 100 a 600 mg/kg/día, según el nivel plasmático de carnitina para ajustar la dosis según el requerimiento individual.
- Indicar una dieta baja en grasa (<25 % del total de calorías) pero alta en carbohidratos, agregar triglicéridos de cadena mediana y evitar periodos de ayuno para evitar la β -oxidación y el acúmulo de metabolitos tóxicos. (evidencia clase IV)².

Análisis crítico

Esta GPC muestra evidencia de clase IV (opinión de expertos y reporte de casos), recomendando la administración de L-carnitina y una dieta bajo en grasa y alto en carbohidratos en los pacientes que presentan CDSP. Como sustento de las recomendaciones se encuentra el reporte de casos de Tein et al., donde se evalúa el cambio en el nivel de carnitina plasmático, tisular y en los cultivos de fibroblastos, y los síntomas. El estudio de Tein et al., reporta 4 casos donde concluye que el nivel de carnitina plasmático se eleva, pero no llega a valores normales, que el nivel tisular se mantiene bajo, y que los niveles de carnitina en los fibroblastos también se encuentra disminuido, a pesar del tratamiento, lo que permite diferenciar la CDSP de otros trastornos metabólicos que no alteran el transportador específico de carnitina, por último, refiere que la sintomatología generada por la deficiencia de carnitina se reduce significativamente al brindar la terapia con L-carnitina (Tein 1990).

Entre las limitaciones de la GPC está la falta de evidencia de alta calidad y basarse en reportes de casos y opinión de expertos, así como la falta de descripción de la metodología de su elaboración. Sin embargo, ante la falta de estudios disponibles, es la recomendación que se sigue dada la necesidad de brindar tratamiento a pacientes con CDSP para así evitar desenlaces como cardiomiopatías o incluso la muerte ante la falta de producción de carnitina, y la existencia de reportes aislados de pacientes con CDSP que presentaron una mejoría clínica, e incluso desaparición de síntomas al recibir L-carnitina. A pesar de estas limitaciones, esta GPC responde directamente a la pregunta PICO al recomendar el uso de L-carnitina en la población de interés.

² Nivel de evidencia IV: reporte de casos.

ii. Estudio descriptivo de reporte de casos

Tein, I. de Vivo, C. Bierman, F. et al. – “Impaired Skin Fibroblast Carnitine Uptake in Primary Systemic Carnitine Deficiency Manifested by Childhood Carnitine-Responsive Cardiomyopathy” (Tein 1990)

El presente estudio descriptivo reporta 4 casos de niños (4, 7, 9 y 10 años) con CDSP con cardiomiopatías sensibles a L-carnitina en los cuales se realiza un seguimiento clínico, laboratorial y se cultivan fibroblastos dérmicos para evaluar la asimilación de la carnitina en estos pacientes.

Metodología

Se analizan las concentraciones totales y libres de carnitina en plasma, orina y músculo en dos casos. Se realizó una biopsia de tejido muscular para medir la histoquímica, la carnitina y las enzimas de β -oxidación. Se cultivaron los fibroblastos de los 4 casos, sus padres y 6 controles para evaluar el nivel de asimilación de carnitina por los fibroblastos mediante radioactividad específica, para ello se realizaron cultivos controles. Se realizó el análisis de asimilación de carnitina en pacientes con otros defectos de la oxidación de ácidos grasos para confirmar la sensibilidad y especificidad del estudio.

Resultados

Al evaluar la sintomatología de los casos reportados, los 4 casos presentaban cardiomiopatías con dimensiones cardíacas incrementadas y picos de ondas T en el EKG, en 3 casos se encontró reabsorción renal de carnitina disminuida y anemia, mientras que se presentó hipotonía, retraso cognitivo, o retraso motor en un caso cada uno.

El nivel de carnitina previo a la administración de L-carnitina se encontraba en niveles muy bajos (0, 1.2, 9, 19 $\mu\text{mol/L}$). Luego de recibir suplementos de carnitina, los valores de carnitina se elevaron, pero por debajo de los niveles normales (9 - 28 $\mu\text{mol/L}$, 25-60 $\mu\text{mol/L}$) a pesar de altas dosis de L-carnitina vía oral. Del mismo modo, los valores de carnitina en el tejido muscular eran inicialmente entre el 4 % y 6 % de los valores normales, y a pesar de recibir tratamiento con L-carnitina por meses, un caso mantuvo valores cercanos al 15 % de los valores normales.

A pesar de ello, se observó en todos los pacientes una mejoría clínica con respecto a la funcionalidad motora y cardíaca, y en 2 casos, una mejora cognitiva (rendimiento escolar y afecto). La función cardíaca fue evaluada mediante la clínica, el ecocardiograma y el EKG. Se observó en un caso la reversión de las dimensiones de las cámaras cardíacas, una inversión de las ondas T picudas en el EKG.

Con respecto a la asimilación de carnitina por parte de los fibroblastos en los controles se aprecia una alta afinidad (1.955 ± 0.440 pmol/min/mg), baja concentración y un proceso mediado por un transportador específico, mientras que los fibroblastos en los 4 casos mostraron una afinidad mínima (0.0432 pmol/min/mg), equivalente al 2 % del rango normal. En el caso de los padres de los niños, se observó una afinidad intermedia (13 % a 44 % del rango normal).

Análisis crítico

Este reporte de casos evalúa a el estado de salud de 4 niños con CDSP, el efecto de la terapia con carnitina, y analiza los fibroblastos dérmicos para determinar el diagnóstico certero y la fisiopatología de la carnitina en los pacientes, comparándolos con sus padres y controles sanos. Se debe tener en cuenta que sólo son 4 casos, que la medición pre y post tratamiento con carnitina se realiza sólo en 2 casos, y que, al no tener un control con placebo, la vía causal de la mejoría clínica cardiaca, motora y cognitiva no está claramente definida y no se puede afirmar categóricamente que sea por la terapia con carnitina.

Estudiaron los fibroblastos dérmicos en los pacientes, sus padres y controles sanos, donde se observó una reducción en la afinidad de los transportadores en los fibroblastos para la carnitina en los casos, en comparación con los controles sanos, mientras que los padres presentan niveles intermedios. Por otro lado, se hace referencia en otros estudios de pacientes con deficiencia de la carnitina palmitoil transferasa, donde hay deficiencia de carnitina, mas no se ve afectado la afinidad de los fibroblastos por la carnitina, esto permite diferenciar la CDSP de otras mutaciones genéticas y errores metabólicos.

En la discusión de este artículo se mencionan a varios estudios que analizan el daño de los radicales libres, y muestran que el corazón contiene altas concentraciones de carnitina y depende de la oxidación de los ácidos grasos para obtener energía, es así como, conociendo la función de la carnitina en unirse a los metabolitos de las cadenas largas de acil-CoA en casos de isquemia, se explica el daño en la membrana del músculo estriado, que genera arritmias, la deformación de las membranas celulares y el potenciamiento del efecto tóxico de los hidroperóxidos de calcio debido a la deficiencia de carnitina.

Con respecto a la pregunta PICO, este estudio permite demostrar que a pesar de que el tratamiento con L-carnitina no logra elevar el nivel plasmático de carnitina a niveles normales, se aprecia una recuperación clínica del paciente, principalmente a nivel cardiaco, motor y cognitivo. Del mismo modo este estudio demuestra que hay una reducción en la afinidad por parte de los transportadores de carnitina a nivel de los fibroblastos dérmicos. Esta discordancia entre la permanencia de niveles por debajo del rango normal y la mejoría clínica podría ser explicado por la función de la carnitina de unirse a los metabolitos tóxicos de las cadenas largas de acil-CoA.

Rasmussen, J. Kober, L. Lund, A. et al. – “Primary carnitine deficiency in the Faroe Island: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening” (Rasmussen, Køber, et al. 2014)

Durante los años 2009 y 2011 se realizó un tamizaje poblacional en las islas de Faroe, localidad de alta prevalencia de CDSP y se pudo contar con la asistencia voluntaria de 26 462 pobladores (de un total aproximado de 55 000 pobladores), obteniéndose 76 adultos (entre 15 y 80 años) con CDSP, de los cuales 37 personas ya habían sido diagnosticados en el hospital local (Rasmussen, Nielsen, et al. 2014). Debido a que la CDSP puede causar cardiomiopatías y arritmias cardíacas, el objetivo del presente estudio consistió en evaluar la función cardíaca, y el estado de salud general anterior, descrito en las historias clínicas del hospital local y actual mediante una entrevista y examen físico (función cardíaca: fracción de eyección, volumen ventricular, masa ventricular, entre otros), así como observar el efecto de L-carnitina sobre los pacientes diagnosticados con CDSP en el tamizaje poblacional. Se debe tener en cuenta que el estudio no especifica el tiempo de seguimiento exacto de los pacientes.

Metodología

Estudio observacional que analiza una cohorte de 72 adultos con CDSP obtenidos del estudio de Rasmussen et al., 2013, donde se realizó un tamizaje poblacional. Las variables continuas fueron expresadas como medianas, con su desviación estándar. Mientras que los resultados de los parámetros ecocardiografías fueron comparados mediante la prueba de t de Student para muestras correlacionadas, y se empleó la prueba de McNemar para variables binomiales pareados para evaluar la diferencia entre los síntomas antes y después de la terapia con L-carnitina, siendo establecido un nivel de significancia de $p < 0.05$. Dado que los parámetros ecocardiográficos fueron realizados por 6 especialistas, se empleó el estadístico de Bland-Altman para calcular el coeficiente de la varianza intra e inter observador.

Se realizaron entrevistas médicas, encuestas en línea sobre síntomas y estado físico, exámenes de sangre, electrocardiograma, ecocardiograma al diagnosticar al poblador con CDSP, y como seguimiento del tratamiento con L-carnitina. Los pacientes recibieron como dosis inicial 3 g de L-carnitina de manera diaria, o en forma de tabletas (333 mg) o en solución (100 mg/ml), dividido en 3 dosis. Posteriormente, se modificaron las dosis de acuerdo con el nivel de carnitina libre medido en plasma, y para mantener un nivel de carnitina libre alrededor de 20 $\mu\text{mol/l}$.

Resultados

Al comparar los parámetros ecocardiográficos y la función cardíaca del momento en que se hizo el diagnóstico de CDSP, con la medición realizada a los 638 días de haber recibido el tratamiento con L-carnitina, no se reportan cambios significativos. Del mismo modo, los resultados de electrocardiogramas mostraron valores normales de

PR, QRS y QT al momento del diagnóstico, mientras que al finalizar el seguimiento se detectó fibrilación auricular y bloqueo de rama en el 12 % de pacientes, mientras que la telemetría de 24 h no mostró signos de arritmias serios.

Eficacia de L-carnitina

Al evaluar el efecto de la administración de L-carnitina se debe tener en cuenta que el nivel de carnitina previo al tratamiento fue de 6.1 $\mu\text{mol/l}$ (DS 2.1), y se observó un rápido incremento en su nivel hasta llegar a 15.1 $\mu\text{mol/l}$ (DS 6.0) dentro de los 50 días de tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$). Luego de este incremento, el nivel de carnitina se mantuvo en una meseta a pesar de los incrementos en la dosis de L-carnitina, llegando a una dosis media de 46 mg/kg/día.

Se observó una reducción de 43 % a 12 % de pacientes que manifestaban síntomas como fatiga y palpitaciones luego de una media de 351 días (DS 141) de tratamiento con L-carnitina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Eventos adversos

El 46 % de los pacientes manifestaron presentar eventos adversos como olor a pescado, incremento en el peso corporal o molestias intestinales, al ser consultados.

Análisis crítico

Si bien este estudio no es un ECA, es el estudio con la cohorte de pacientes con CDSP más grande. Sin embargo, también debe tenerse en cuenta la dificultad de poder conseguir un número grande de estos pacientes, así como el hecho que en este estudio se ha podido medir el nivel de carnitina en el momento del diagnóstico y evaluar su progreso con el suplemento de L-carnitina.

Este estudio muestra que L-carnitina eleva rápidamente los niveles plasmáticos de carnitina y reduce los síntomas de la CDSP. Asimismo, no altera los parámetros ecocardiográficos, aunque los autores recomiendan restringir el uso de L-carnitina en los pacientes con alto riesgo de presentar arritmias cardíacas. Se debe tener en cuenta que la evaluación de la eficacia de L-carnitina no se hizo comparando con placebo, en pacientes enlistados mediante un muestreo por conveniencia en el estudio de Rasmussen et al., 2013 y esto implica que se tuviera que emplear un método estadístico no paramétrico, debido al número reducido de casos analizados. Con respecto a la pregunta PICO, este estudio cumple en responder la pregunta al mostrar evidencia sobre los beneficios y mostrar los posibles eventos adversos por el uso de L-carnitina. Finalmente, este estudio no evaluó calidad de vida ni otros desenlaces como hígado graso o fuerza muscular.

VI.

VII. DISCUSIÓN

La CDSP es un desorden genético que produce una disminución de la afinidad del transportador OCTN2 a carnitina debido a una reducción del nivel de OCTN2 maduros. Esto genera una disminución del nivel de carnitina en los tejidos, disminuyendo drásticamente la reabsorción tubular de carnitina, alterando la oxidación de los ácidos grasos, lo que estimula la cetogénesis y las manifestaciones clínicas por su toxicidad, como son las cardiomiopatías, hipoglicemias hipocetósicas, disfunción motora y cognitiva, y hasta muerte súbita (Pekala J, et al. 2011).

A nivel mundial, la CDSP tiene una prevalencia de 1:50 000 en los Estados Unidos de América, de 1:40 000 en Japón, y de 1:300 en las islas de Faroe (El-Hattab et al. 2010). En el Perú no existen registros oficiales, pero por referencia de la médica especialista en genética se estima que en EsSalud se detectan aproximadamente 1 caso por año

Los estudios obtenidos respecto al uso de L-carnitina en pacientes con diagnóstico de CDSP disponible hasta junio 2018 son de bajo nivel de evidencia. Ello se debe a la escasa información acerca del manejo y desenlaces clínicos de los pacientes con CDSP. La evidencia recopilada proviene de una GPC de la EFNS y dos estudios descriptivos de Rasmussen et al., 2014 y de Tein et al., 1990.

Con respecto a la plausibilidad biológica del uso de L-carnitina en pacientes con CDSP, el estudio de Treem et al., muestra que la terapia con L-carnitina eleva la concentración de carnitina cercanos a los valores normales en plasma (carnitina libre: 0 µM/L a 24 µM/L [VN: 28 - 47], carnitina total: 0.7 µM/L a 44 µM/L [VN: 37 - 58]) y en hígado (55 nmol/g a 740 nmol/g [VN: 900 - 1800]), mientras que en el tejido muscular los valores se mantienen bajos (14 nmol/g a 80 nmol/g [VN: 2500 - 3500]). La excreción renal de carnitina era 4 a 5 veces lo normal, y la fracción de excreción de carnitina libre era cercano al 100 %. A los 4 meses de tratamiento se culminó bruscamente la terapia con L-carnitina y se observó que el nivel plasmático disminuyó hasta niveles indetectables en 4 a 5 días, mientras que la excreción renal de carnitina permaneció elevada (Treem et al. 1988). Los valores de laboratorio mostrados son indicios que la terapia con L-carnitina está relacionado con el incremento de carnitina en el plasma y en el hígado, mas no en el tejido muscular, y que la suspensión de la terapia genera una reducción drástica del nivel plasmático de carnitina, con una excreción renal que no se reduce a pesar de los bajos valores. Esto confirma la presencia de una disminución de la afinidad del transportador OCTN2, por lo que aun recibiendo L-carnitina los niveles de carnitina en el músculo no se eleva significativamente, que aún en caso el nivel de carnitina se ve disminuida, el riñón no responde a ello (debido a su baja afinidad) incrementando la reabsorción renal de carnitina. En contraste, muestra que el hígado sí responde a la terapia con L-carnitina, por lo que se reduciría la producción de acetilcolina, de cuerpos cetónicos, y por ende de la cetoacidosis, lo que explicaría la mejoría clínica descrita en los estudios descritos.

La GPC de la EFSN recomienda el uso de 100 a 600 mg/kg/día de L-carnitina en pacientes con CDSP, junto con una dieta baja en grasa, pero alta en carbohidratos (Angelini et al. 2006). Se debe tener en cuenta que esta recomendación se basa en opinión de expertos y en reporte de casos, provenientes del estudio Tein, 1990 el cual concluye que al brindar L-carnitina el nivel de carnitina en plasma se eleva, pero no llega a valores normales, mientras que en los tejidos y en los fibroblastos permanece en niveles bajos a pesar del tratamiento, lo que permite diferenciar la CDSP de otros trastornos metabólicos que no alteran el receptor específico de carnitina, por lo que el nivel de carnitina en los fibroblastos no se ve alterado. Sin embargo, la sintomatología generada por la deficiencia de carnitina se reduce significativamente al brindar la terapia con L-carnitina, a pesar de la persistencia de niveles bajos de carnitina en los tejidos (Tein 1990). El estudio de Tein et al., demuestra que si bien el nivel plasmático de carnitina no llega a niveles normales con el suplemento con L-carnitina, los 4 casos de niños con CDSP con manifestaciones como hipotonía congénita, atrofia muscular, cardiomiopatía dilatada progresiva, hígado graso, somnolencia e hipoglicemia muestran una recuperación clínica, principalmente a nivel cardíaco, motor y cognitivo. Esta discordancia entre el nivel plasmático y la clínica es discutida en el estudio y es atribuida a la función de la carnitina en unirse a los metabolitos de las cadenas largas de acil-CoA en el espacio intermembrana mitocondrial, disminuyendo la toxicidad de sus metabolitos y evitando la cetoacidosis (Tein 1990).

El estudio de Rasmussen et al., 2014 muestra que la administración de L-carnitina eleva rápidamente los niveles plasmáticos de carnitina y reduce los síntomas de la CDSP, sin repercutir sobre la función cardíaca, evaluada mediante ecocardiografía y EKG. A pesar de que es un estudio de cohorte, es uno de los más grandes e importantes al incluir a 72 adultos con CDSP, diagnosticados luego de realizar un tamizaje poblacional en las Islas Faroe. Asimismo, mostró que los eventos adversos de L-carnitina se limitan a aumento de peso, olor corporal a pescado y malestar intestinal (Rasmussen, Nielsen, et al. 2014).

Lo observado en el estudio de Rasmussen et al. también es descrito por los artículos de revisión de Scaglia et al., y de Longo et al., donde se observa una buena respuesta en todos los pacientes con la administración de altas dosis de carnitina (100 – 400 mg/kg/día) previo al daño en los órganos, y, por otro lado, en caso el paciente ya presenta clínica por la deficiencia de carnitina, la terapia con L-carnitina genera la desaparición de los síntomas (Scaglia y Longo 1999; Longo, Amat di San Filippo, y Pasquali 2006). Asimismo, el pronóstico a largo plazo es favorable mientras el paciente se encuentre recibiendo el suplemento de carnitina, ya que en caso de suspensión del tratamiento se han observado casos de hipoglicemia, muerte súbita por arritmia (Longo, Amat di San Filippo, y Pasquali 2006).

A pesar de que existen alimentos ricos en L-carnitina, como la carne de res, pollo, leche, queso, se debe tener en cuenta que cuando la dieta contiene >6 g de L-carnitina, se absorbe entre el 5 % y 15 %, mientras que cuando la dieta contiene <1 g, se absorbe más del 75 %, por lo que el aporte de L-carnitina obtenida por los

alimentos no puede competir con la pérdida renal de carnitina plasmática. Es así como, se requiere un suplemento nutricional a través de cápsulas con altas concentraciones de L-carnitina que permitan mantener un nivel cercano al normal, que pueda competir con la pérdida renal e incrementar parcialmente el ingreso de carnitina a los tejidos blanco (Steiber, Kerner, y Hoppel 2004).

Se debe tener en cuenta que existen varios estudios que analizan el daño de los radicales libres, y muestran que el corazón contiene altas concentraciones de carnitina y depende de la oxidación de los ácidos grasos para obtener energía, es así como, conociendo la función de la carnitina en unirse a los metabolitos de las cadenas largas de acil-CoA en casos de isquemia, se explica el daño en la membrana del músculo estriado, que genera arritmias, la deformación de las membranas celulares y el potenciamiento del efecto tóxico de los hidroperóxidos de calcio debido a la deficiencia de carnitina (Tein 1990).

En resumen, la evidencia sobre el uso de L-carnitina se limita a reporte de casos y artículos de revisión, en la cual se concluye que los pacientes que recibieron L-carnitina presentaron una mejoría evidente de la sintomatología debido a su condición de deficiencia de carnitina, y que no se observan eventos adversos significativos. Junto a ello, se debe tener en cuenta la explicación fisiopatológica del requerimiento de la carnitina, y el consenso que existe entre los especialistas del beneficio del uso de L-carnitina en pacientes con CDSP para evitar cardiomiopatías, alteraciones neurológicas a largo plazo, y hasta muerte súbita. Así, se concluye que el uso de L-carnitina debe aprobarse para los pacientes que presenten CDSP dado que se trata de una población de pacientes muy vulnerable cuyo desarrollo a futuro depende del suministro de carnitina a los tejidos blanco (cerebro, corazón, hígado, músculos y riñón).

Finalmente, si bien la evidencia encontrada no permite aclarar la incertidumbre sobre la eficacia del uso de L-carnitina en los pacientes con CDSP, se trata de una enfermedad rara para la cual no se tiene ninguna alternativa farmacológica disponible en EsSalud. Por otro lado, L-carnitina presenta un buen perfil de seguridad, tiene un costo inferior a los 400 soles anuales, y dado que se espera tener un paciente nuevo anual, no constituiría una carga financiera a la institución al no presentar un perfil de costo-oportunidad desfavorable.

VIII. CONCLUSIONES

- Basado en la revisión de la evidencia disponible hasta junio 2018 con respecto al uso de L-carnitina en pacientes con diagnóstico de CDSP, se ha encontrado una GPC y dos estudios descriptivos de reporte de casos.
- Con respecto a la GPC, ésta recomienda el uso de L-carnitina, junto con una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos para los pacientes con CDSP, basándose en un reporte de casos donde se muestra que la administración de L-carnitina incrementa el nivel plasmático de carnitina, genera la desaparición de la mayoría de los síntomas ocasionados por la CDSP, sin generar eventos adversos serios.
- Los estudios de reporte de casos muestran que los pacientes diagnosticados con CDSP y reciben L-carnitina muestran una mejoría evidente en su sintomatología, especialmente las ocasionadas por cardiomiopatías, alteración de la función motora y cognitiva. También analizaron el nivel de carnitina, el cual a nivel de plasma e hígado se eleva desde niveles casi indetectables a valores cercanos a los normales, mientras que en el tejido muscular permanece en valores bajos. Asimismo, los reportes de casos evaluaron mediante biopsias de fibroblastos dérmicos y demostraron que existe una disminución de la afinidad de los transportadores de carnitina, explicando los niveles bajos en los tejidos a pesar del suplemento de L-carnitina. Para ello, también demostraron que el suplemento de L-carnitina eleva los niveles de carnitina, en plasma e hígado, pero también hay una excreción renal incrementada, mientras que al suspender el suplemento de L-carnitina ocasiona la reducción inmediata de carnitina plasmática, manteniéndose una excreción renal elevada.
- Aunado a esta evidencia, se debe tener en cuenta que existe un consenso por parte de los expertos sobre la indicación de L-carnitina como tratamiento para la CDSP, la cual se basa justamente en los reportes de casos y en el entendimiento de la fisiopatología del CDSP donde la suplementación con L-carnitina tiene la finalidad de compensar la falta de reabsorción tubular, y por tanto la pérdida renal de la carnitina. Asimismo, tiene la finalidad de normalizar la concentración plasmática de carnitina, que no sólo permitiría una β -oxidación limitada de ácidos grasos, sino que se une a los acil-CoA libres que migran al hígado evitando la formación de cuerpos cetónicos, que al acumularse en el cuerpo genera una toxicidad y el consecuente desencadenamiento de la sintomatología cardíaca, motora y cognitiva.
- La evidencia encontrada no permite aclarar la incertidumbre sobre la eficacia del uso de L-carnitina en los pacientes con CDSP. Sin embargo, al ser la CDSP una enfermedad rara, sin alternativa terapéutica en EsSalud, y presentando la L-carnitina un buen perfil de seguridad, un costo inferior a los 400 soles anuales, y al

esperarse un paciente nuevo anual, no constituiría una carga financiera a la institución al no presentar un perfil de costo-oportunidad desfavorable.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de L-carnitina en pacientes con diagnóstico de CDSP, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación.

IX. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con L-carnitina y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N. ° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos que reportar por paciente (según Anexo N°1):

1. Dosaje de carnitina total y libre de acuerdo con la edad del paciente
2. Evaluación cardiológica (valoración de miocardiopatía)
3. Evaluación de función hepática
4. Evaluación clínica de fatiga y debilidad muscular según criterio clínico del médico tratante, documentado en la historia clínica
5. Eventos adversos asociados al tratamiento con L-carnitina
6. Adherencia al tratamiento

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adeva-Andany, María M., Isabel Calvo-Castro, Carlos Fernández-Fernández, Cristóbal Donapetry-García, y Ana María Pedre-Piñeiro. 2017. «Significance of L-Carnitine for Human Health». *IUBMB Life* 69 (8): 578-94. <https://doi.org/10.1002/iub.1646>.

Angelini, C., A. Federico, H. Reichmann, A. Lombes, P. Chinnery, y D. Turnbull. 2006. «Task Force Guidelines Handbook: EFNS Guidelines on Diagnosis and Management of Fatty Acid Mitochondrial Disorders». *European Journal of Neurology* 13 (9): 923-29. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01482.x>.

El-Hattab, Ayman W., Fang-Yuan Li, Joseph Shen, Berkley R. Powell, Erawati V. Bawle, Darius J. Adams, Erica Wahl, et al. 2010. «Maternal Systemic Primary Carnitine Deficiency Uncovered by Newborn Screening: Clinical, Biochemical, and Molecular Aspects». *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 12 (1): 19-24. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181c5e6f7>.
FDA. 2006. «Levocarnitine CARNITOR (R)».

Longo, Nicola, Cristina Amat di San Filippo, y Marzia Pasquali. 2006. «Disorders of Carnitine Transport and the Carnitine Cycle». *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics* 142C (2): 77-85. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30087>.

Pekala J, et al. 2011. «L-carnitine--metabolic functions and meaning in humans life».

Rasmussen, Jan, Lars Køber, Allan M. Lund, y Olav W. Nielsen. 2014. «Primary Carnitine Deficiency in the Faroe Islands: Health and Cardiac Status in 76 Adult Patients Diagnosed by Screening». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 37 (2): 223-30. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9640-0>.

Rasmussen, Jan, Olav W. Nielsen, Nils Janzen, Morten Duno, Hannes Gislason, Lars Køber, Ulrike Steuerwald, y Allan M. Lund. 2014. «Carnitine Levels in 26,462 Individuals from the Nationwide Screening Program for Primary Carnitine Deficiency in the Faroe Islands». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 37 (2): 215-22. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9606-2>.

Scaglia, Fernando, y Nicola Longo. 1999. «Primary and Secondary Alterations of Neonatal Carnitine Metabolism». *Seminars in Perinatology* 23 (2): 152-61. [https://doi.org/10.1016/S0146-0005\(99\)80047-0](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(99)80047-0).

Stanley, Charles A. 2004. «Carnitine Deficiency Disorders in Children». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1033 (noviembre): 42-51. <https://doi.org/10.1196/annals.1320.004>.

Steiber, Alison, Janos Kerner, y Charles L. Hoppel. 2004. «Carnitine: A Nutritional, Biosynthetic, and Functional Perspective». *Molecular Aspects of Medicine* 25 (5-6): 455-73. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.006>.

Tein, Ingrid. 1990. «Impaired Skin Fibroblast Carnitine Uptake in Primary Systemic Carnitine Deficiency Manifested by Childhood Carnitine-Responsive Cardiomyopathy | Pediatric Research». 1990. <https://www.nature.com/articles/pr1990307>.

Treem, W. R., C. A. Stanley, D. N. Finegold, D. E. Hale, y P. M. Coates. 1988. «Primary Carnitine Deficiency Due to a Failure of Carnitine Transport in Kidney, Muscle, and Fibroblasts». *The New England Journal of Medicine* 319 (20): 1331-36. <https://doi.org/10.1056/NEJM198811173192006>.

IX. ANEXOS

ANEXO N.º 01: CONDICIONES DE USO

El paciente considerado para recibir el esquema de L-carnitina carnitina 100 – 600 mg/kg, hasta 3 gr/día vía oral, en 3 a 4 dosis, según el nivel plasmático de carnitina para ajustar la dosis según el requerimiento individual. El paciente debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N. ° 07 de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2017):

Diagnóstico / condición de salud	Paciente con deficiencia sistémica primaria de carnitina (CDSP)
Grupo etario	Sin restricciones
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaje de carnitina total y libre (<5-8 µmol/l) • Cuadro clínico compatible con CDSP según médico tratante
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Dosaje de glucosa • Perfil hepático • Perfil lipídico • Ecografía hepática • Evaluación cardiológica
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N. ° 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016	<ul style="list-style-type: none"> • Rango normal en el dosaje de carnitina total y libre de acuerdo con la edad del paciente • Ausencia de miocardiopatía • Ausencia de compromiso hepático • Mejora en la fatiga y debilidad muscular según criterio clínico del médico tratante*, documentado en la historia clínica
Criterios de suspensión del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de adherencia al tratamiento • Eventos adversos no tolerados por el paciente

- Médico especialista en endocrinología pediátrica, nutrición clínica y genética.