



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° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE COENZIMA Q10, CARNITINA Y
RIBOFLAVINA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
MITOCONDRIALES**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 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



Febrero, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección 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. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. María Claudia Picasso Bouroncle - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Milagros Mariasela Dueñas Roque - Médica genetista, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD
8. Ana Cecilia Liliana Bonilla Suárez – Médica endocrinóloga pediatra y 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 medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con enfermedades mitocondriales. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS



AHRQ	Agencia para la Investigación en Salud y Calidad
ATP	Adenosin trifosfato
CPEO	Síndrome de oftalmoplejia externa crónica progresiva
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EM	Enfermedades mitocondriales



FAD	Flavin Adenina Dinucleótido
FADH	Forma reducida del FAD
FMN	Flavín Mononucleótido
KSS	Síndrome Kearns-Sayre
LHON	Síndrome de la neuropatía óptica hereditaria de Leber
MELAS	Síndrome de encefalopatías mitocondriales, acidosis láctica, y episodios de tipo infarto



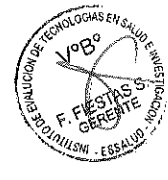
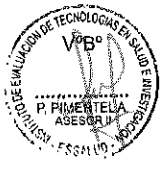


NADH	Forma reducida del NADP
NADP	Dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato
NARP	Neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa
ND	No Disponible



NGC	National Guideline of Clearinghouse
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
NICE	Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud
RS	Revisión sistemática
TMAO	Trimethylamine N-oxide
TRIPDATABASE	Translating Research into Practice

CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	12
	III. METODOLOGIA.....	19
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	19
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	19
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	20
	IV. RESULTADOS.....	21
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	22
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	24
	i. ENSAYOS CLÍNICOS.....	24
	ii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	28
	V. DISCUSIÓN.....	31
	VI. CONCLUSIONES.....	36
	VII. RECOMENDACIONES.....	38
	VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	39
	ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO	42

I. RESUMEN EJECUTIVO



– La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia científica encontrada acerca del uso de coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con enfermedades mitocondriales (EM).

– El tratamiento de las EM tiene como objetivo disminuir la progresión de la enfermedad. Las alternativas terapéuticas a utilizar son varias e inciertas, debido a la complejidad y heterogeneidad que caracteriza a estas enfermedades. Entre los agentes utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de las EM se encuentran la coenzima Q10, la tiamina, la riboflavina, la vitamina C, la creatina, la carnitina, entre otros.



– La coenzima Q10 es una quinona soluble en grasas sintetizada en la mitocondria que cumple un rol esencial como transportador de electrones en la cadena transportadora de electrones y como un potente antioxidante en las membranas celulares. La l-carnitina es un aminoácido que actúa como un transportador de lípidos y permite el ingreso de las cadenas de ácidos grasos a la matriz mitocondrial para ser convertidos en energía a través del proceso de la beta-oxidación. La riboflavina (vitamina B2) es un componente muy importante de dos coenzimas que actúan como transportadoras de electrones en la cadena transportadora de electrones: FAD (Flavin Adenina Dinucleótido) y FMN (Flavín Mononucleótido).



La evidencia encontrada que evalúa el uso de la coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con enfermedades mitocondriales es escasa. Se ha identificado evidencia proveniente de tres ensayos clínicos y un estudio observacional. Ninguno de los estudios evalúa los tres suplementos en conjunto como una sola intervención, sino de manera individual.



– Los resultados de los estudios muestran que la suplementación de coenzima Q10 no tiene ningún efecto en la fuerza muscular, los niveles de lactato en sangre y la calidad de vida en los pacientes con enfermedades mitocondriales. Asimismo, la carnitina tampoco mostró tener resultados significativos en la resistencia muscular y los niveles de lactato en sangre. Por último, un estudio observacional reportó que la riboflavina provocó mejoras en la fuerza muscular y en los niveles de lactato en pacientes con diagnóstico de miopatías.

– Existe plausibilidad biológica que sustente el uso de coenzima Q10, carnitina y riboflavina para el tratamiento de las EM. Según aspectos teóricos, la suplementación de estas moléculas es necesaria en pacientes que presentan deficiencias de estos compuestos provocadas por las mismas EM, con el objetivo de aumentar su concentración en sangre y potenciar el funcionamiento

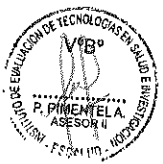


de la cadena transportadora de electrones. Así, estas moléculas son capaces cumplir con su rol esencial en el metabolismo energético.



- Adicionalmente, ante la escasez de evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sustente la eficacia y seguridad del uso de coenzima Q10, riboflavina y carnitina en pacientes con EM, se recurre a la opinión de experto. Así, la Dra. Milagros Dueñas y la Dra. Cecilia Bonilla, médico genetista y médico genetista y endocrinóloga pediatra del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins respectivamente, señalan que el uso de los suplementos nutricionales puede mejorar el tono muscular, potenciar el desarrollo pondo-estatural en pacientes pediátricos, reducir la frecuencia de los episodios de crisis caracterizados por la presencia de convulsiones, encefalopatías y/o falla cardíaca, y retrasar las secuelas y/o afectación del neuro-desarrollo en pacientes pediátricos.

- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con enfermedades mitocondriales. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de la coenzima Q10, carnitina y riboflavina respecto a su uso en pacientes con enfermedades mitocondriales. Así, el médico neurólogo pediatra Edwin Lazo Rivera del Hospital Nacional Carlos Seguí Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio Farmacológico de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Menor de 5 años con enfermedad mitocondrial: Síndrome de Leigh y Síndrome de NARP
I	Carnitina, Coenzima Q10, Riboflavina, Tiamina
C	No tratamientos alternativos
O	Disminuir la velocidad de progreso de la enfermedad

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 Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, la médica endocrinóloga pediatra y genetista Ana Cecilia Liliana Bonilla Suárez del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes con enfermedades mitocondriales
I	Coenzima Q10, carnitina y riboflavina
C	Mejor terapia de soporte/ placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas neurológicos • Tono/ fuerza muscular • Acidosis metabólica • Lactacidemia • Calidad de vida • Mortalidad • Efectos adversos • Episodios de descompensación

B. ASPECTOS GENERALES



Las mitocondrias son organelas complejas de doble membrana que cuentan con un ADN propio, heredado de la madre. Su objetivo es producir energía a partir de los nutrientes en forma de calor y ATP, mediante la respiración. El proceso por el cual se produce la energía es conocido como fosforilación oxidativa y se lleva a cabo en la cadena respiratoria de las mitocondrias, también llamada cadena transportadora de electrones (Viscomi, Bottani, and Zeviani 2015). La cadena respiratoria está compuesta por cinco complejos codificados por ADNs nucleares y ADNs mitocondriales (Complejo I - NADH ubiquinona oxidoreductasa, Complejo II – Succinato deshidrogenasa, Complejo III – Co-Q citocromo C reductasa, Complejo IV – Citocromo C oxidasa, y Complejo V: ATP sintetasa), encargados de transferir los electrones extraídos de los nutrientes y convertirlos en NADH, FADH y ATP, como producto final (Viscomi, Bottani, and Zeviani 2015). Se estima que aproximadamente 250-300 genes son los encargados del funcionamiento de la cadena transportadora de electrones, y 1500 genes del proceso mitocondrial (Niyazov, Kahler, and Frye 2016). Debido al elevado número de genes que manejan las mitocondrias, algunos seres humanos presentan mutaciones genéticas que afectan la actividad de la cadena transportadora de electrones u otros componentes de las mitocondrias, lo que conlleva al desarrollo de enfermedades mitocondriales (EM) (P. F. Chinnery and Turnbull 2001).



Las EM son un grupo heterogéneo de desórdenes desencadenados en individuos de todas las edades como resultado de la disfunción de la cadena transportadora de electrones (5). Estas enfermedades pueden ser causadas por mutaciones genéticas de genes codificados por el ADN mitocondrial o el ADN nuclear (Patrick F. Chinnery 1993). Son múltiples los factores que influyen en el desarrollo de las EM, como la tasa de mutaciones genéticas, el patrón hereditario, y los factores ambientales. Este grupo de enfermedades puede ser clasificado según el/los órganos afectados o según la mutación genética. De esta manera, de acuerdo al órgano o sistemas de órganos afectados, las EM pueden ser clasificadas como EM con miopatías, con encéfalo-miopatías, con cardiomiopatías, entre otros; mientras que según la mutación genética en cuestión, las EM se dividen en primarias y secundarias (P. F. Chinnery and Turnbull 2001).



Por un lado, las EM primarias son aquellas provocadas por una mutación del ADN mitocondrial y/o ADN nuclear que codifica proteínas de la cadena transportadora de electrones, o la mutación de un gen que afecta otros compuestos necesarios para que la cadena transportadora funcione de manera óptima (Niyazov, Kahler, and Frye 2016)(P. F. Chinnery and Turnbull 2001). Las mutaciones de las EM primarias son siempre heredadas (P. F. Chinnery and Turnbull 2001). En la Tabla 1 se presentan algunas EM primarias provocadas por diferentes mutaciones en el ADN mitocondrial y/o nuclear.

Tabla 1: Enfermedades mitocondriales primarias

Nombre	Características	Gen
Síndrome de Leigh (defecto en ADN mitocondrial)	Deficiencia del complejo I, debilidad muscular/ hipotonía, cardiomiopatía, anomalías en la sustancia gris y blanca del sistema nervioso central.	MT-ND1; gen del ADN mitocondrial que codifica uno de las siete subunidades del complejo I dominadas por el ADN mitocondrial.
Síndrome de Leigh (defecto del ADN nuclear)	Deficiencia del complejo I, cardiomiopatía, encefalomiopatía, disfunción hepática/renal	NDUFS1; ADN nuclear que codifica una de las 38 subunidades del complejo I dominadas por el ADN nuclear.
Síndrome Kearns – Sayre (defecto del ADN mitocondrial)	Oftalmoplejia externa progresiva en menores de 20 años, retinopatía pigmentosa, bloqueo cardiaco	Supresión del ADN mitocondrial; Heteroplasmático, incluye diversos genes del ADN mitocondrial
Síndrome Alpers – huttenlocher (defecto del ADN nuclear)	Hipotonía, convulsiones, falla hepática, supresión del ADN mitocondrial (secundaria)	POLG; gen del ADN nuclear que codifica la gamma polimerasa mitocondrial
MELAS (defecto del ADN mitocondrial)	Encefalomiopatía, acidosis láctica, episodios tipo infarto en menores de 40 años	MT-TL1; gen del ADN mitocondrial que codifica ARNt con mutaciones puntuales en m.3243A>G, m.3271T>C, m.3251A>G
Síndrome de neuropatía por ataxia	SANDO, epilepsia, ataxia del cerebelo, miopatía	C10ORF2; gen del ADN nuclear que codifica la proteína Twinkle
<p>MELAS = miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías; SANDO = neuropatía por ataxia sensorial, disartria, oftalmoplegia.</p>		

Fuente: Tabla extraída de Niyazov et al. (Niyazov, Kahler, and Frye 2016)



Por otro lado, las EM secundarias se refieren a cualquier desorden de la mitocondria que no sea considerado una EM primaria. Estas son causadas por mutaciones genéticas de genes que no codifican las proteínas de la cadena transportadora de electrones, y muchas de ellas están acompañadas por enfermedades hereditarias no mitocondriales. A diferencia de las EM primarias, estas enfermedades si pueden ser provocadas por factores hereditarios o ambientales (Niyazov, Kahler, and Frye 2016). En la Tabla 2 se presentan algunas EM no primarias que pueden resultar en EM secundarias. Existen varios desórdenes asociados a las EM secundarias como desórdenes neuromusculares, desórdenes de los cromosomas, desórdenes del sistema inmune, autismo, envejecimiento, cáncer, errores innatos del metabolismo, entre otros (P. F. Chinnery and Turnbull 2001).

Tabla 2: Desórdenes de enfermedades mitocondriales no primarias que pueden resultar en una enfermedad mitocondrial secundaria

Desorden causante de enfermedad mitocondrial secundaria	Características	Gen (nuclear)
Atrofia muscular espinal	Pérdida de neuronas motoras, hipotonía, debilidad muscular	SMN1
Ataxia de Friedreich	Ataxia, debilidad muscular progresiva, cardiomiopatía hipertrófica, diabetes mellitus	FXN
Charcot-Marie-Tooth tipo 2K	Debilidad/fatiga, neuropatía periférica, regresión motora	GDAP1
Paraplejia espástica hereditaria	Debilidad, neuropatía periférica, ataxia	SPG7
Enfermedad de Wilson	Enfermedad hepática causada por acumulación hepática de cobre; características neurológicas: temblores, ataxia, etc.; características psiquiátricas: neurosis, depresión, etc.; anillos de Kayser - Fleischer	ATP7B

Fuente: Tabla extraída de Niyazov et al. (Niyazov, Kahler, and Frye 2016)



Muchos de los desórdenes ocasionados por las EM se presentan en el organismo como síndromes. La presentación clínica de las enfermedades mitocondriales varía considerablemente, ya que algunas EM afectan un solo órgano, mientras que otras pueden afectar sistemas múltiples de órganos (Patrick F. Chinnery 1993). Por esta razón, varios individuos presentan un grupo de signos y síntomas clínicos característicos de un síndrome provocado por una EM, mientras que otros presentan signos y síntomas no específicos que no encajan en un síndrome de EM en particular (P. F. Chinnery and Turnbull 2001)(Patrick F. Chinnery 1993). Los síndromes clínicos asociados a mutaciones en el ADN mitocondrial son muy variables y se pueden presentar durante diferentes etapas de la vida. La edad de aparición de las EM es una variable que determina la severidad y el defecto bioquímico de la EM (Tuppen et al. 2010). Esto explica por qué las EM son más severas en los pacientes pediátricos. Algunos de los síndromes que se presentan durante la infancia y la niñez incluyen el síndrome de Leigh, síndromes de depleción, síndrome Kearns-Sayre (KSS), y síndrome de Pearson. En la niñez tardía y la adultez, se presentan síndromes como el síndrome de encefalopatías mitocondriales, acidosis láctica, y episodios de tipo infarto (MELAS) el síndrome de oftalmoplegia externa crónica progresiva (CPEO, por sus siglas en inglés), el síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP), y el síndrome de la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, por sus siglas en inglés) (Tuppen et al. 2010). Adicionalmente, las características clínicas comunes de las EM incluyen ptosis, miopatía proximal e intolerancia al ejercicio, cardiomiopatía, sordera neurosensorial, atrofia óptica, retinopatía pigmentosa, diabetes mellitus, encefalopatías, demencia, migrañas, ataxia, convulsiones, entre otras, y dependen de la mutación genética en cuestión (Patrick F. Chinnery 1993). Por lo tanto, las EM son muy heterogéneas entre sí y requieren de diferentes pruebas para su diagnóstico.

Existen diversas formas de diagnosticar las EM. Así, en los individuos con características clínicas de un desorden mitocondrial específico, es posible confirmar el diagnóstico con pruebas de genética molecular (Patrick F. Chinnery 1993). Sin embargo, en algunos individuos es necesario indagar más para obtener un diagnóstico acertado. Esto se logra mediante la historia familiar, la determinación de concentración de lactato en sangre, la evaluación cardíaca, los exámenes genéticos, la biopsia muscular, entre otros (Patrick F. Chinnery 1993). Adicionalmente, se pueden utilizar los sistemas de puntuación de criterios de EM para el diagnóstico de los desórdenes mitocondriales. Sin embargo, es difícil diferenciar las EM en primarias o secundarias utilizando estos instrumentos, debido a que los signos y síntomas que presentan estas enfermedades son similares. Aun así, estos instrumentos son utilizados en la práctica clínica para el diagnóstico de EM (Niyazov, Kahler, and Frye 2016). A través de un diagnóstico clínico acertado es posible indagar la mejor alternativa terapéutica para tratar las EM.

En la actualidad, debido a la complejidad y heterogeneidad de las EM, no ha sido posible encontrar un tratamiento efectivo para las EM en general. Entre los agentes utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de estas enfermedades se



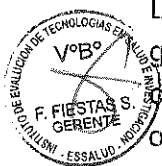
encuentran la coenzima Q10, tiamina, riboflavina, vitamina C, creatina, carnitina, entre otros (Niyazov, Kahler, and Frye 2016). Sin embargo, no se ha encontrado evidencia científica de alta calidad que sustente el uso de dichos agentes para el tratamiento de estas enfermedades (P. F. Chinnery and Turnbull 2001). Adicionalmente, en la actualidad se están desarrollando terapias específicas para cada EM en base a las mutaciones genéticas, con el objetivo de minimizar síntomas y prevenir complicaciones (Tuppen et al. 2010); no obstante, aún se desconoce su eficacia. Debido a que no se conoce la eficacia de algunos tratamientos en ciertos grupos de pacientes con EM, la composición del tratamiento a utilizar es formulada de manera empírica y varía de acuerdo a los supuestos efectos clínicos que tienen en el curso de la enfermedad (Niyazov, Kahler, and Frye 2016).



Respecto a la prevalencia de EM en el Perú, de acuerdo a información brindada por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se estima que existen alrededor de cinco a siete casos nuevos de EM por año.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Coenzima Q10



La coenzima Q10, también conocida como ubiquinona, es una quinona soluble en grasas, sintetizada en la mitocondria y que se encuentra presente en las membranas celulares (Acosta et al. 2016). La coenzima Q10 endógena es producida por el organismo como parte de la vía de producción del colesterol, mientras que la exógena es ingerida por la dieta como ubiquinona (forma oxidada) y ubiquinol (forma reducida) (Niyazov, Kahler, and Frye 2016). Esta molécula se encuentra presente en todas las células del organismo, en mayor concentración en el tejido del cerebro, corazón, riñones, e hígado (Spindler, Beal, and Henschcliffe 2009).



La coenzima Q10 cumple un rol esencial como transportador de electrones en la cadena transportadora de electrones. Tiene la función de transportar electrones del Complejo I (NADH: Coenzima Q reductasa) y el Complejo II (Succinato Coenzima Q reductasa) hacia el Complejo III (Coenzima Q: citocromo C reductasa), con el objetivo de continuar la producción de ATP (1)(Parikh et al. 2009). Asimismo, debido a su capacidad para sostener ciclos continuos de oxidación-reducción, esta molécula actúa como un antioxidante lipofílico de la membrana celular. Cuando la molécula se encuentra reducida (ubiquinol), la coenzima Q10 es un poderoso antioxidante y previene la oxidación celular ocasionada por la presencia de radicales libres en la membrana mitocondrial interna (Spindler, Beal, and Henschcliffe 2009)(Niyazov, Kahler, and Frye 2016). Esta molécula también constituye un cofactor de proteínas de desacoplamiento (Acosta et al. 2016). Por lo tanto, la deficiencia de esta molécula podría ocasionar problemas severos en el organismo, afectando principalmente el proceso de producción de energía.

Los niveles disminuidos de coenzima Q10 en el organismo son perjudiciales para la salud. Así, varias patologías, incluyendo las enfermedades cardíacas, enfermedades neurodegenerativas, SIDA, cáncer, y algunas enfermedades provocadas por mutaciones genéticas, cuentan con niveles disminuidos de esta molécula y algunas están asociadas a una producción elevada de radicales libres. En estos casos, el tratamiento está compuesto por suplementación y/o aumento en el consumo de coenzima Q10 (Pubchem 2017).



En el caso de las enfermedades mitocondriales, estas no se caracterizan por presentar deficiencia de coenzima Q10. Aun así, esta molécula es utilizada como antioxidante mitocondrial para contrarrestar las cantidades elevadas de estrés oxidativo producidas por la cadena respiratoria en disfunción (Niyazov, Kahler, and Frye 2016). Además, en el caso de que exista alguna alteración en su función, la coenzima Q10 potencia el transporte de electrones a través de la cadena transportadora de electrones. De esta manera, se ha visto una respuesta positiva a la suplementación de la coenzima en pacientes con enfermedades mitocondriales y deficiencia secundaria de esta (Hargreaves 2014).



La coenzima Q10 está disponible en forma de ubiquinona y ubiquinol, esta última siendo de mejor absorción (Parikh et al. 2009). En el mercado nacional la coenzima Q10 se encuentra disponible en cápsulas en concentraciones que varían de 10mg a 100mg.



Según la información obtenida de la base de datos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (6), el Mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo Coenzima Q10, como se detalla a continuación (Tabla 3):



Tabla 3: Registro Sanitario del Compuesto activo coenzima Q10 – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Presentación	Concentración	Fabricante	Costo	Costo anual estimado
DE2008	CoQ10	Cápsula blanda	30mg	Alfa vitamins laboratories INC	ND	ND
DN0190	Coenzima Q10	Cápsula blanda	100mg	Laboratorios naturales y genéricos S.A.C.	ND	ND
DE1290	Coenzima Q10	Cápsula blanda	100mg	Sirio Pharma Co., LTD	ND	ND
DE1872	Coenzima Q10	Cápsula	60mg	Prime Health LTD	ND	ND
DE0944	Coenzyme Q10	Cápsula blanda	10mg	Vitamins for life	ND	ND
DE0860	Oxiage Q10	Cápsula	100mg	Capsugel licaps	ND	ND


ND = No Disponible

Asimismo, se consultó la revista Kairos, en donde se encontró el precio de dos productos que no cuentan con registro sanitario, los cuales se detallan a continuación:


Co-Q-10 (30mg) en presentación de 30 tabletas de la empresa Arion Mason: s/.82.51

- Co Q10 Complex (100mg) en presentación de 30 tabletas de la empresa Biotech: s/.125.00


Carnitina



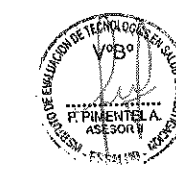
La carnitina, presente en el organismo y en los alimentos como l-carnitina, es un aminoácido sintetizado en el tejido muscular, renal y hepático a partir de los aminoácidos l-lisina y l-metionina. Existen fuentes exógenas de l-carnitina como las carnes rojas, el pescado, el pollo y la leche (Pekala et al. 2011). Esta molécula cumple una función importante en el metabolismo de ácidos grasos, ya que promueve la utilización de la grasa almacenada en el organismo como fuente de energía. Específicamente, la L-carnitina es un transportador de lípidos que permite el ingreso de las cadenas de ácidos grasos a la matriz mitocondrial para ser convertidos en energía a través del proceso de la beta-oxidación (Pekala et al. 2011).



La disminución de los niveles de l-carnitina en el organismo provoca una reducción en la oxidación de los ácidos grasos. Asimismo, puede afectar los procesos regulados por CoA-carnitina y las carnitina-transferasas, provocando una disfunción en el uso de carbohidratos, el catabolismo de algunos aminoácidos, y la desintoxicación de algunos compuestos (MARCOVINA et al. 2013).



La l-carnitina puede ser utilizada como un suplemento nutricional en pacientes con diferentes condiciones clínicas caracterizadas por niveles disminuidos de carnitina o por una disfunción en el proceso de la oxidación de ácidos grasos. Entre estas condiciones clínicas se encuentran la diabetes, sepsis, cardiomiopatías, la enfermedad renal crónica en diálisis, angina, desórdenes mitocondriales, entre otros (Pekala et al. 2011)(MARCOVINA et al. 2013)(Fatouros et al. 2010)(Lee et al. 2014). Este aminoácido también es utilizado en algunas enfermedades debido a su capacidad de disminuir el estrés oxidativo (Fatouros et al. 2010)(Lee et al. 2014). En algunos casos, la l-carnitina es utilizada como suplemento nutricional en pacientes con fatiga y en personas que quieren mejorar su rendimiento deportivo; sin embargo, no se ha encontrado evidencia sólida que sustente su uso en estas poblaciones (Pekala et al. 2011).



En las enfermedades mitocondriales, los pacientes cuentan con niveles disminuidos de carnitina y una acumulación de compuestos esterificados, lo que puede provocar una disfunción del proceso de la beta oxidación, impidiendo así la producción de energía a partir de las grasas. En estos casos, la suplementación de carnitina tiene como objetivo reponer los niveles de carnitina para producir energía a través de la oxidación de los ácidos grasos, y remover los compuestos acumulados (Parikh et al. 2009)

En el mercado nacional, la l-carnitina se encuentra disponible en cápsulas con una concentración entre 250 y 1000mg. Según la información obtenida de la base de datos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (6), un total de cuatro productos cuentan con registro sanitario vigente (Tabla 4). Por otro lado, en la base de datos de la revista Kairos se encontró el precio del producto L-carnitina Forte (400mg) en frascos de 100 cápsulas de la empresa M&G, valorizado en S/30.00; sin embargo, este producto no cuenta con registro sanitario:

Tabla 4: Registro Sanitario del Compuesto activo carnitina – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Presentación	Concentración	Fabricante	Costo	Costo anual estimado
DE1454	L-carnitine	Cápsula	500mg	Nutra Manufacturing	ND	ND
DE1535	L-carnitine	Tableta	1000mg	Ultimate Nutrition	ND	ND
DE1975	L-carnitine	Cápsula	250mg	Alfa Vitamins Laboratories INC	ND	ND
DE1151	L-carnitine	Cápsula	500mg	Nutri-Force Nutrition	ND	ND

ND = No Disponible

Riboflavina

La riboflavina (vitamina B2) es una vitamina hidrosoluble que se encuentra de manera natural en los alimentos de origen animal y vegetal, y puede ser producida también por la microbiota intestinal (McCormick 2012). Esta vitamina se absorbe en el intestino delgado proximal y, cuando es consumida en exceso, es excretada por la orina y/o almacenada en concentraciones reducidas en el hígado, riñones, y corazón (McCormick 2012)(Ross 2014). Las recomendaciones dietéticas de riboflavina varían según grupo etario.

Tabla 5: Recomendaciones dietéticas de riboflavina según la edad

Edad	Masculino	Femenino	Embarazo	Lactancia
Nacimiento – 6 meses	0.3 mg	0.3 mg		
7 – 12 meses	0.4 mg	0.4 mg		
1 – 3 años	0.5 mg	0.5 mg		
4 – 8 años	0.6 mg	0.6 mg		
9 – 13 años	0.9 mg	0.9 mg		
14 – 18 años	1.3 mg	1.0 mg	1.4 mg	1.6 mg
19 – 50 años	1.3 mg	1.1 mg	1.4 mg	1.6 mg
51+ años	1.3 mg	1.1 mg		

Fuente: National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances. 1989

La riboflavina es un componente muy importante de dos coenzimas que actúan como transportadoras de electrones en la cadena transportadora de electrones: FAD (Flavin Adenina Dinucleótido) y FMN (Flavín Mononucleótido). Estas coenzimas cumplen una función primordial en el metabolismo de fármacos, la conversión de triptófano a niacina y la homeostasis de homocisteína (Ross 2014). Además, son esenciales para el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas, y el funcionamiento de la cadena respiratoria, procesos que tienen como objetivo principal la generación de energía (McCormick 2012).

La coenzima FMN forma parte de las proteínas que componen el Complejo I de la cadena transportadora de electrones. El Complejo I tiene la función de remover los electrones de NADH y transportarlos a una molécula de coenzima Q10, con el objetivo de seguir con el ciclo de transportación de los electrones. Por lo tanto, la presencia de coenzima FMN es fundamental para el adecuado funcionamiento de la cadena transportadora de electrones (“Riboflavin – HOPES” 2017).

En el caso de la coenzima FAD, esta actúa en el Complejo II de la cadena transportadora de electrones a través de los procesos de la fosforilación oxidativa y el ciclo de Krebs. En estos procesos, la enzima se convierte en FADH2 al recibir dos electrones. Luego, la molécula de FADH2 transfiere sus electrones al Complejo II, los





cuales son transportados por el resto de la cadena transportadora de electrones para generar energía a través de la producción de ATP. La FAD también participa en la síntesis de otras coenzimas importantes para la cadena transportadora de electrones, como es el caso de la NAD. Por esta razón, la deficiencia de riboflavina podría conllevar a una deficiencia en la producción de coenzimas y, por ende, a una alteración de la cadena respiratoria y el metabolismo energético (“Riboflavin – HOPES” 2017).



En pacientes con enfermedades mitocondriales, específicamente en aquellos con deficiencia del Complejo I y/o Complejo II, se cree que la suplementación de riboflavina puede mejorar la actividad de las coenzimas en estos complejos, lo que conllevaría a una mejora en la producción de energía (“Riboflavin – HOPES” 2017).

No se encontró ningún producto de riboflavina con registro sanitario en la DIGEMID. Sin embargo, en la revista Kairos se encontró el precio de un producto de vitamina B2 importado:

- Vitamina B2 (50mg) en frasco de 100 tabletas de la empresa Quiarsa: s/. 40.66
- Vitamina B2 (50mg) en frasco de 50 tabletas de la empresa Quiarsa: s/. 23.42



III. METODOLOGIA



A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en relación a la eficacia y seguridad del uso de la coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con enfermedades mitocondriales (EM). Se dio preferencia a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, se consideró extraer información con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de las referencias bibliográficas de las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios primarios, estudios descriptivos y revisiones narrativas seleccionadas, relevantes a la pregunta PICO a evaluar.



La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos The National Library of Medicine (Pubmed), y Cochrane Library. Asimismo, se buscó información en los metabuscadores Epistemonikos, y Translating Research into Practice (TRIPDATABASE). Específicamente, la búsqueda de guías de prácticas clínicas se realizó en las páginas de internet de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y The National Guideline of Clearinghouse (NGC), el repositorio creado por la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en las páginas de asociaciones de enfermedades nutricionales como la Sociedad de Medicina Mitocondrial, la Fundación de Enfermedades Mitocondriales y la Sociedad de Investigación y Medicina Mitocondrial. Finalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Para la búsqueda de información que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos de lenguaje libre en las bases de datos consultadas:

Lenguaje libre:

- | | |
|-------------------------------------|------------------------------|
| - Mitochondrial disease | - Leigh syndrome |
| - Mitochondrial disorders | - Ataxia neuropathy syndrome |
| - Mitochondrial myopathy | - Tiamine |
| - Kearns syndrome | - Riboflavine |
| - Leber hereditary optic neuropathy | - Coenzyme Q10 |
| - MELAS syndrome | - Carnitine |

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



Se consideraron los estudios que evaluaron específicamente el uso de coenzima Q10, carnitina, y riboflavina para el tratamiento de las EM. Con respecto al diseño del estudio, se consideraron guías de práctica clínica de mejor calidad metodológica disponible, tomando en consideración el dominio de rigor metodológico de la herramienta AGREE II, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos fase III. Se incluyeron, además, todos los ensayos clínicos aleatorizados fase III que no fueron evaluados en las revisiones sistemáticas seleccionadas. Se consideraron también estudios observacionales que responden a la pregunta PICO establecida.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA

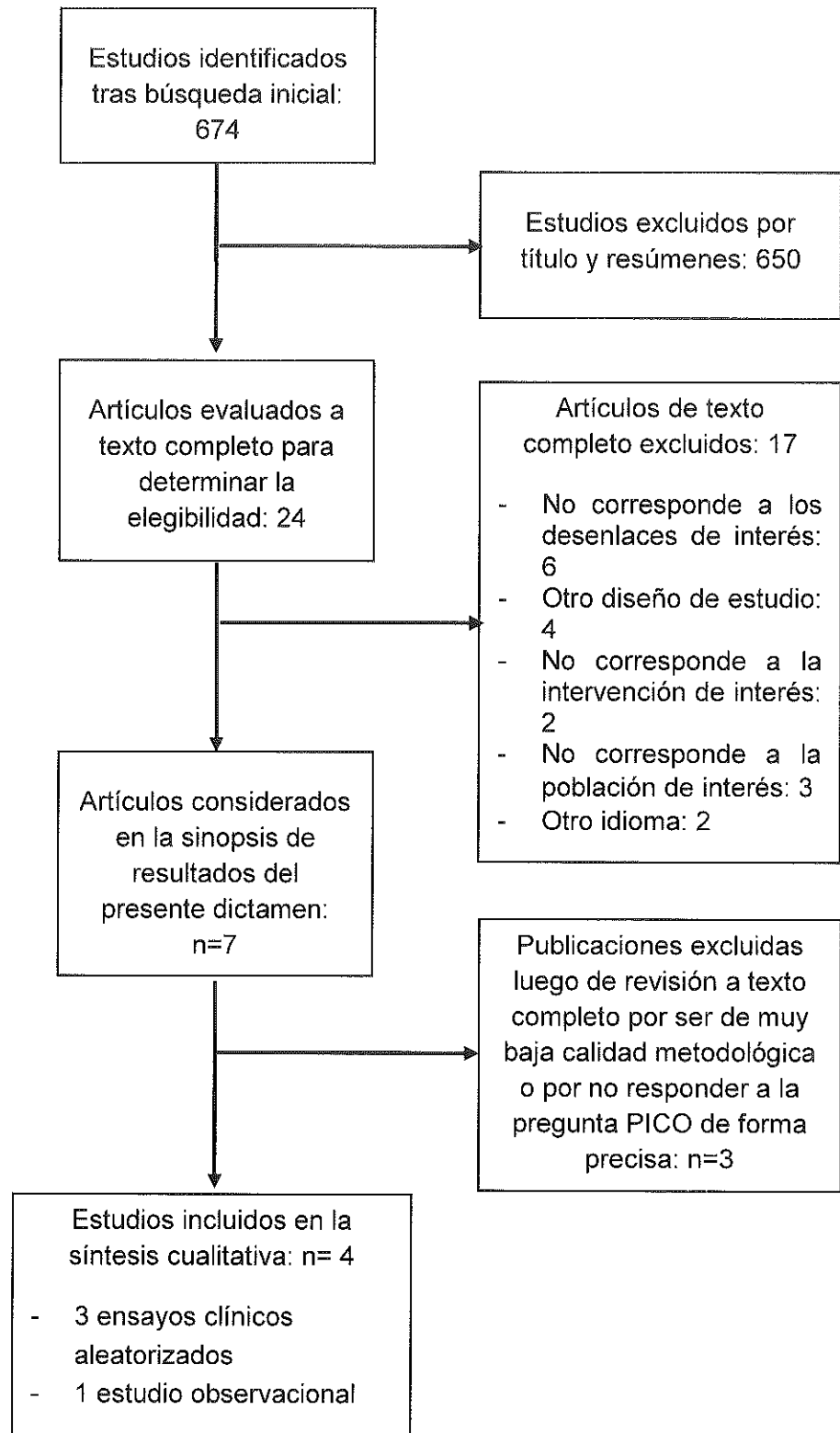


Identificación

Tamizaje

Elegibilidad

Incluidos



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con diagnóstico de enfermedades mitocondriales (EM). Luego de revisar un total de 674 referencias resultados de la búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 24 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés. Luego, 4 referencias fueron finalmente seleccionadas para ser analizadas, ya que responden a nuestra pregunta PICO en evaluación.

A continuación, se detalla el resumen de los hallazgos según el tipo de evidencia científica encontrada para sustentar el uso de la coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con EM.



Guías Clínicas: La búsqueda no identificó guías de práctica clínica relevantes a la pregunta PICO de interés.

Revisiones sistemáticas:

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Pfeffer et al. 2012 "Treatment for mitochondrial disorders (review)"

El objetivo de esta revisión sistemática (RS) fue recopilar la evidencia que existe sobre los diferentes tratamientos utilizados en la actualidad para las EM. La presente RS es una actualización de la RS realizada por Chinnery et al. en el año 2006, e incluye únicamente ensayos clínicos aleatorizados. La RS incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo. Los estudios incluidos presentaron diferentes intervenciones, que varían entre agentes farmacológicos o suplementos nutricionales como la coenzima Q10, creatina, combinación de creatina + coenzima Q10 + ácido lipoico, dicloroacetato, dimetilglicina y suplemento de cisteína de suero de leche. La evidencia incluida en relación al tratamiento de interés (coenzima Q10, carnitina y riboflavina) fueron los ensayos de Glover et al. y Rodríguez et al. que evaluaron la intervención con coenzima Q10, y el ensayo de Gimenes et al., que evaluó el efecto de la suplementación de carnitina en pacientes con EM.



Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Glover et al. 2010. "A Randomized Trial of Coenzyme Q10 in Mitochondrial disorders."
- Rodríguez et al. 2006. "Beneficial Effects of Creatine, CoQ10 and Lipoic Acid in Mitochondrial Disorders."



- Gimenes et al. "Effect of L-carnitine on exercise performance in patients with mitochondrial myopathy."

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Chen et al. 1997. Coenzyme Q10 treatment in Mitochondrial Encephalomyopathies

El objetivo de este ensayo clínico crossover doble ciego fue evaluar el efecto de la coenzima Q10 en ocho pacientes adultos con encéfalo-miopatías mitocondriales. En la fase intervención, los pacientes recibieron 160mg/día de coenzima Q10 durante tres meses, mientras que en la fase control los pacientes recibieron placebo por un periodo de un mes. Los desenlaces medidos fueron la escala del Medical Research Council para examinar los músculos, una puntuación de la resistencia a la fuerza sostenida para evaluar la funcionalidad de los músculos, la medición de lactato post ejercicio, y los niveles séricos de coenzima Q10. Los resultados reportaron que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de las variables desenlace medidas durante la fase intervención y fase placebo del estudio. Este ensayo clínico cuenta con alto riesgo de sesgo.



Ensayos Clínicos no publicados:

Ensayos clínicos no publicados no incluidos en la sección de descripción y evaluación:

- "Phase III Trial of Coenzyme Q10 in Mitochondrial Disease" Clinical Trial: NCT00432744

Según la página web de clinicaltrials.gov, el presente ensayo clínico ha sido completado; sin embargo, no se ha encontrado la publicación del artículo completo en la búsqueda de evidencia. Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego fase tres con diseño crossover. El ensayo tiene como objetivo mostrar la seguridad y efectividad de la coenzima Q10 en la función motora y neuronal de niños con EM provocadas por defectos en los complejos de la cadena transportadora de electrones o por mutaciones del ADN mitocondrial que codifica la cadena transportadora de electrones de pacientes entre 12 meses y 17 años de edad con diagnóstico confirmado de EM. La intervención estuvo compuesta por la suplementación oral de 10mg/kg/día de coenzima Q10 por un periodo de seis meses, mientras que en la fase control recibieron placebo por el mismo periodo de tiempo. Este estudio es el único ensayo clínico encontrado que evalúa el efecto de la coenzima Q10 en pacientes pediátricos diagnosticados con EM. Debido a que el presente ensayo clínico cumple con las características necesarias para responder a la pregunta PICO en evaluación, se recomienda tomar en cuenta los resultados del





ensayo clínico a futuro. Así, se podrá evaluar el efecto de la coenzima Q10 como tratamiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de EM.

Estudios observacionales:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Bernsen et al. 1993 "Treatment of complex 1 deficiency with riboflavin"



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. ENSAYOS CLÍNICOS

"Glover et al. 2010. A Randomized Trial of Coenzyme Q10 in Mitochondrial disorders" (Glover et al. 2010)

El presente estudio es un ensayo clínico aleatorizado crossover doble ciego controlado con placebo que evalúa el efecto de la coenzima Q10 en pacientes con EM. La muestra incluida fueron 30 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de EM, de los cuales 15 pacientes tenían el diagnóstico de síndrome de MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías), 11 pacientes con diagnóstico de encefalopatía crónica progresiva externa (CPEO) con una delección o múltiples delecciones del ADN, un paciente con miopatía mitocondrial causada por deficiencia del Complejo I, un paciente con diagnóstico de neuropatía, ataxia, y retinitis pigmentosa (NARP), un paciente con neuropatía-ataxia, y un último paciente con diagnóstico de neuropatía óptica hereditaria de Leber. Los desenlaces medidos en el ensayo fueron análisis bioquímicos (análisis de orina de 8-isoprostano y 8-hidroxi-2-deoxiguanosina; análisis de sangre de lactato, glucosa PCO₂, CoQ10, bilirrubina, creatina quinasa, y gama-glutamilttransferasa), pruebas de ejercicio y fuerza (fuerza isométrica máxima y espectroscopía infrarroja en prueba de ejercicio isquémica con medición de lactato PCO₂, PO₂ al minuto y a los tres minutos post-test; 15 minutos de ergometría cíclica monitoreando el pulso, O₂ inspirado, CO₂ expirado, VO₂ y VCO₂ medido en diferentes momentos), medición de la composición corporal (grasa corporal, masa libre de grasa, y densidad mineral ósea), cuestionarios de calidad de vida (cuestionarios de calidad de vida y de actividades diarias específicas de EM), entre otros. Para efectos del presente dictamen, se tomaron en cuenta los desenlaces asociados a la pregunta PICO en evaluación, específicamente la fuerza muscular, los niveles de lactato en reposo y post-ejercicio, y la calidad de vida.

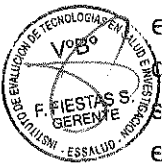




La mayor parte de los pacientes incluidos en la muestra recibían suplementos nutricionales desde antes del inicio del estudio, por lo que se llevó a cabo un periodo de washout¹ de seis semanas antes de iniciar la intervención. En la primera fase del estudio, los pacientes recibieron una cápsula de 600mg de coenzima Q10 dos veces al día, o placebo, por un periodo de 60 días. En la segunda fase del estudio los pacientes recibieron el tratamiento contrario al de la primera fase. Al ser un estudio con diseño crossover, se instauró un periodo de washout entre cada fase de 67±8.3 días. Los desenlaces establecidos fueron medidos al terminar cada fase del estudio.




Los resultados del estudio muestran que no existen diferencias significativas entre ambas fases de tratamiento en la fuerza muscular medida por fuerza isométrica máxima del antebrazo a través del agarre con dinamómetro ni en los niveles de lactato en reposo. Respecto al lactato post ejercicio, este fue medido en tres momentos diferentes a) 1 y 3 minutos post ejercicio utilizando el agarre con dinamómetro, b) 1, 3 y 10 minutos después de un ejercicio de ciclismo (duración entre 5 -15 minutos) y c) 1, 3 y 10 minutos después de un ejercicio de ciclismo (duración de 15 minutos). Los resultados del ensayo muestran que el aumento del lactato fue atenuado de manera significativa ($p = 0.029$) en los individuos suplementados con coenzima Q10 que realizaron 15 minutos de ciclismo. Sin embargo, se debe de tener en cuenta que solo siete participantes fueron medidos. Además, los autores no reportaron los valores de lactato basales y finales de las dos fases de tratamiento, por lo que se desconoce si es que los valores de lactato disminuidos son clínicamente relevantes. Cabe mencionar también que solo se encontró disminución de lactato en una población de las evaluadas mientras que en las demás no se vio ningún efecto significativo. En el caso de la calidad de vida, no se encontraron diferencias significativas entre la suplementación de coenzima Q10 y el tratamiento placebo. Para medir esta variable en el estudio, se utilizaron dos cuestionarios de los cuales uno mide la calidad de vida per se, mientras que el otro mide las actividades diarias específicas en la enfermedad mitocondrial. Ambos cuestionarios consisten en preguntas que evalúan la capacidad para llevar a cabo actividades como cocinar, limpiar, aseo y caminar; con el objetivo de percibir la salud y bienestar mediante escalas de 0 a 100.





La importancia del presente estudio radica en ser uno de los únicos ensayos clínicos aleatorizados que evalúa la suplementación de coenzima Q10 en pacientes con EM. Los resultados del estudio muestran que no hubo diferencias significativas entre la suplementación con coenzima Q10 y placebo en los desenlaces de fuerza muscular, y calidad de vida, con excepción de los niveles de lactato luego de 15 minutos de ejercicio; sin embargo, este resultado no concluye una mejora en los niveles de lactato, debido a que en las demás mediciones de lactato post ejercicio no se observó una reducción en esta variable.


¹ Washout es un periodo en un ensayo clínico en el cual el participante deja de recibir el medicamento de intervención u otro medicamento con el objetivo de eliminar los efectos del tratamiento (pmhdev 2017).



Es importante resaltar que la dosis de coenzima Q10 empleada en el presente estudio es la más elevada en comparación a otros estudios de la misma índole, y aun así no se han observado resultados beneficiosos. En cuanto a la población del estudio, se debe de tener en cuenta es una población heterogénea, ya que se incluyen a pacientes con EM en general. Esto es una desventaja porque las EM cuentan con características muy diferentes entre sí, incluyendo diferentes mutaciones genéticas y características clínicas, por lo que es muy probable que el efecto de la coenzima Q10 en cada individuo sea diferente, dificultando la posibilidad de generalizar los resultados para todos los pacientes con EM. En términos de la metodología, el presente ensayo clínico cuenta con un bajo riesgo de sesgo; no obstante, se debe mencionar que no se especifican los métodos de aleatorización ni los métodos de ocultación de la asignación empleados durante la elaboración del estudio. Respecto a los cuestionarios empleados para la medición de calidad de vida, el estudio no referencia las escalas utilizadas y se desconoce si han sido validadas previamente para la población de pacientes con EM. Por último, es importante mencionar que la duración de la intervención del estudio es corta (30 días), por lo que es posible que la suplementación no haya sido efectiva durante este periodo, y requiera de un tiempo más prolongado para que se puedan ver los efectos fisiológicos que tiene la coenzima Q10 en el organismo. Por lo tanto, en base a los resultados obtenidos y ciertas limitaciones metodológicas presentadas, se considera que este estudio no aporta información que respalde el uso de la coenzima Q10 en pacientes con EM.



Rodriguez et al. 2006. “Beneficial Effects of Creatine, CoQ10 and Lipoic Acid in Mitochondrial Disorders” (Rodriguez et al. 2007)



Este ensayo clínico aleatorizado crossover doble ciego controlado con placebo evalúa la eficacia terapéutica de una combinación de compuestos que incluyen monohidrato de creatina, ácido α -lipoico y coenzima Q10, en pacientes con EM. El estudio incluyó 16 pacientes adultos, los cuales fueron divididos en tres grupos según el diagnóstico de EM. El primer grupo estuvo compuesto por tres pacientes con MELAS, el segundo grupo estuvo compuesto por tres pacientes diagnosticados con CPEO y un paciente diagnosticado con el síndrome de Kearns-Sayre, y el tercer grupo compuesto por pacientes con EM variadas que incluyó a seis pacientes con citopatía mitocondrial, dos pacientes con neuropatía óptica hereditaria de Leber, y un paciente con encefalopatía neuro-gastrointestinal mitocondrial. Los desenlaces medidos en el estudio fueron fuerza muscular, función pulmonar, composición corporal (masa libre de grasa, % de grasa corporal y agua corporal total), lactato plasmático, 8-isoprostano urinario, 8-hidroxi-2-deoxiguanosina, creatina en orina, y creatinina en orina. Para efectos del dictamen, se tomaron en cuenta los desenlaces de interés asociados a la pregunta PICO en investigación, que son los siguientes: fuerza muscular y lactato plasmático.



La fase intervención consistió en la administración de una combinación terapéutica compuesta por 3g de monohidrato de creatina, 300mg de ácido α -lipoico, 120mg de coenzima Q-10, y 2g de dextrosa por un periodo de dos meses. La fase placebo también tuvo una duración de dos meses. Entre ambas fases hubo un periodo de washout de cinco semanas. Los desenlaces fueron medidos en todos los controles.

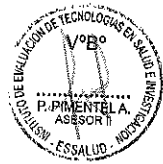


Los resultados del estudio muestran una reducción significativa ($P < 0.05$) de los niveles de lactato plasmático con la combinación terapéutica en los tres grupos evaluados; no obstante, los autores no reportan los valores exactos de lactato basales ni finales obtenidos durante la fase de tratamiento y placebo. Respecto al desenlace de fuerza muscular, este fue medido a través de tres diferentes variables que incluyen, agarre, flexión dorsal del tobillo (articulación en un ángulo de 90°), y el test de fuerza de extensión de rodillas. Los resultados mostraron que no hubo una diferencia significativa en el agarre y el test de fuerza de extensión de rodillas, pero si se observó una reducción de la fuerza en la flexión dorsal del tobillo en el grupo placebo mientras que en la fase de intervención la fuerza se mantuvo constante.



El presente estudio cuenta como evidencia indirecta para el presente dictamen ya que la intervención del ensayo clínico es una combinación de coenzima Q10, monohidrato de creatina, y ácido α -lipoico, mientras que la intervención de la pregunta PICO está compuesta por coenzima Q10 y otros compuestos. La importancia de incluir este ensayo clínico en el presente dictamen preliminar radica en que los desenlaces evaluados se asemejan a los establecidos por la pregunta PICO en investigación. Respecto a la fuerza muscular, los resultados encontrados no son de significancia

para el presente dictamen debido a que solo en una de las tres mediciones de fuerza muscular se observó un beneficio de la terapia frente al placebo. En el caso del lactato plasmático, los autores mencionan que hubo una reducción significativa de esta variable; sin embargo, los valores no fueron presentados en el estudio, por lo que se desconoce si es que estos cambios son clínicamente relevantes. En cuanto a los aspectos metodológicos, este ensayo clínico cuenta con bajo riesgo de sesgo según la herramienta para la evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Es importante especificar que, dentro de esta herramienta, se encontró un sesgo de selección poco claro debido a que los autores no reportaron los métodos utilizados para la aleatorización de la muestra, ni el ocultamiento de la asignación empleado. Asimismo, al igual que en el estudio descrito previamente, la muestra de este ensayo clínico es muy heterogénea debido a la inclusión de pacientes con diferentes tipos de EM. La heterogeneidad de las características clínicas de las EM puede ser la causante de que el efecto de la intervención no sea estadísticamente significativo. Al igual que Glover et al., este estudio no aporta evidencia que sustente el uso de coenzima Q-10 en pacientes con EM.



Gimenes et al. "Effect of L-carnitine on exercise performance in patients with mitochondrial myopathy." (Gimenes et al. 2015)

Este estudio es un ensayo clínico crossover doble ciego controlado con placebo en el que se evaluó a 12 pacientes adultos diagnosticados con miopatías mitocondriales. La fase intervención consistió en la administración de 3g de L-carnitina/día por un periodo 8 semanas, mientras que en la fase control el paciente recibió el placebo por el mismo periodo de tiempo. Entre ambas fases hubo un periodo de washout con una duración de 4 semanas. Los desenlaces medidos fueron composición corporal (circunferencia braquial, pliegue cutáneo bicipital y tricípital, y masa libre de grasa a través de biomedancia eléctrica), función pulmonar, función cardiopulmonar, lactato en sangre, y resistencia muscular.

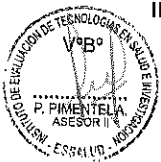
Los resultados mostraron que no se encontraron diferencias significativas en los desenlaces de resistencia muscular luego de la suplementación de L-carnitina. Los autores no reportaron los resultados de los niveles de lactato en sangre luego de la suplementación con carnitina. Los demás desenlaces no serán descritos en el presente dictamen debido a que no se encuentran asociados a la pregunta PICO en evaluación.

El presente ensayo clínico no fue incluido en la RS de Pfeffer et al. debido a que tiene un alto riesgo de sesgo. En la evaluación de riesgo de sesgo utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane, se determinó que el ensayo clínico cuenta con algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, en el estudio no se describe el método de aleatorización empleado. En segundo lugar, se desconoce si es que hubo ocultamiento de la asignación. En tercer lugar, no se reportan todos los desenlaces pre-establecidos al inicio del estudio, por lo que existe la posibilidad de notificación selectiva incompleta de los desenlaces. Finalmente, el estudio contó con un tamaño de muestra muy reducido. Debido a ello, sus resultados no serán considerados como concluyentes para el presente dictamen; no obstante, al ser el único ensayo clínico encontrado que utilice l-carnitina como intervención en pacientes con enfermedades mitocondriales, se recomienda que sean tomados como referencia en futuras investigaciones.

ii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Bernsen et al. 1993 "Treatment of complex 1 deficiency with riboflavin" (Bernsen et al. 1993)

Este estudio es un reporte de casos que describe el efecto de la riboflavina y carnitina en pacientes con enfermedades mitocondriales diagnosticadas por deficiencias del Complejo I de la cadena transportadora de electrones. Se incluyeron cinco pacientes,





dos de ellos menores de 12 años. El tratamiento consistió en la administración de 9mg/ día de riboflavina para los pacientes menores de 12 años, y 36mg/día de riboflavina para los pacientes mayores de 12 años. Los pacientes que mostraron niveles disminuidos de carnitina (paciente 2 y 5) fueron suplementados con 2g de l-carnitina/día. Se realizaron estudios electrofisiológicos, estudios radiológicos, análisis de laboratorio, análisis de lactato en sangre, orina y líquido cerebroespinal, estudios del tejido muscular, y se midió la producción de ATP y la oxidación de sustratos como piruvato, succinato y malato. Para el presente dictamen, se consideraron como desenlace de interés para la pregunta PICO en evaluación a la fuerza muscular y a los niveles de lactato en sangre, orina y líquido cerebroespinal.



El paciente 1 fue diagnosticado con miopatía y presentaba taquicardia, debilidad luego de realizar actividad física, y niveles elevados de lactato en sangre. El paciente 2 tenía menos de 12 años y fue diagnosticado con miopatía + neuropatía motora. Además, presentaba atrofia muscular, debilidad muscular, y niveles disminuidos de carnitina. El paciente 3 tenía menos de 12 años de edad y fue diagnosticado con una encéfalo-miopatía. También, presentaba debilidad generalizada, y movimientos motores alterados. El paciente 4 fue diagnosticado con encéfalo-miopatía y presentaba respiración y pulso cardíaco anormal, y alteraciones neurológicas. Por último, el paciente 5 fue diagnosticado de encéfalo-miopatía + neuropatía sensorimotor, y presentaba características de MELAS.


Los resultados de la intervención variaron según cada paciente. El paciente 1 mostró una mejora significativa de la fuerza muscular y una normalización de los niveles de lactato en sangre y en el líquido cerebroespinal, luego de tres meses de tratamiento con riboflavina. En el paciente 2 se observó una mejora significativa de la fuerza muscular y normalización del lactato en el líquido cerebroespinal luego de 17 meses de tratamiento con suplementación de riboflavina y l-carnitina. Luego de 25 meses de suplementación de riboflavina, el paciente 3 mostró una estabilización de las convulsiones, problemas respiratorios, y movilidad motora; sin embargo, no se observó ninguna mejora significativa. En el paciente 4, la suplementación de riboflavina provocó una mejora física en general, y una normalización de los niveles de lactato en el líquido cerebroespinal después de 5 años de tratamiento con riboflavina. Finalmente, el paciente 5 presentó una mejora de los síntomas únicamente durante el primer mes de tratamiento con riboflavina y carnitina. Luego, el paciente fue hospitalizado debido a ataques recurrentes de epilepsia, sin mostrar mejora alguna en el curso clínico de su enfermedad. En términos generales, los resultados del estudio muestran efectos beneficiosos de la suplementación de riboflavina en la fuerza muscular y niveles de lactato, únicamente en los pacientes 1, 2 y 4, quienes fueron diagnosticados con miopatía. En cuanto a la carnitina, no se observó beneficio de su suplementación en los pacientes con enfermedades mitocondriales que presentaron niveles disminuidos de este aminoácido.




Este estudio fue incluido en la presente evaluación de tecnologías sanitarias debido a que es el único estudio encontrado que evalúa el efecto de la riboflavina en pacientes con EM en relación a los criterios establecidos por la pregunta PICO en evaluación. Los resultados del reporte de casos nos muestran una mejora de la fuerza muscular y niveles de lactato únicamente en pacientes con diagnóstico de miopatías, por lo que estos resultados no pueden ser interpretados para toda la población con EM. Esto significa que es probable que exista una relación entre la riboflavina y el tejido muscular. No obstante, este estudio presenta severas limitaciones metodológicas. En primer lugar, el número de casos reportados en el estudio es bajo. En segundo lugar, existe una elevada heterogeneidad de los diagnósticos y cursos clínicos de los pacientes incluidos, lo que explica la posible eficacia de la suplementación de riboflavina únicamente en los pacientes diagnosticados con miopatías. Asimismo, los autores reportan una duración variable de la suplementación de riboflavina entre los pacientes, por lo que la mejora de los signos y/o síntomas ha podido ser causada por variables no controladas, y no por el efecto del tratamiento en sí. Además, se desconoce si es que los pacientes recibieron otro tratamiento aparte de la riboflavina (y carnitina). Adicionalmente, los resultados son descriptivos, por lo que no es posible estimar su significancia estadística. Por último, el estudio cuenta con limitaciones metodológicas características del diseño de estudio, por lo que es considerado un estudio con baja calidad de evidencia. Por esta razón, no se recomienda tomar en consideración estos resultados para definir si es que la riboflavina puede ser utilizada para el tratamiento de las EM.





V. DISCUSIÓN



La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a la fecha (enero 2017) con respecto al uso de coenzima Q10, riboflavina y carnitina, en pacientes con enfermedades mitocondriales (EM). Así, la evidencia considerada para el presente dictamen incluye tres ensayos clínicos con diseño crossover y un reporte de casos (Bernsen et al. 1993). De los ensayos clínicos crossover, dos evaluaron como intervención a la coenzima Q10 (Rodríguez et al. 2007)(Glover et al. 2010), mientras que solo un ensayo clínico evaluó a la l-carnitina (Gimenes et al. 2015). El reporte de casos incluido describe el uso de riboflavina para el tratamiento de EM (Bernsen et al. 1993). No se encontró ningún estudio que utilice como intervención la coenzima Q10, carnitina y riboflavina en conjunto, para el tratamiento en pacientes con EM.



Los estudios incluidos en el dictamen evaluaron desenlaces asociados a la pregunta PICO en evaluación, incluyendo fuerza muscular, calidad de vida, y niveles de lactato. Los resultados de los estudios reportaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la intervención y el placebo en ninguno de los desenlaces medidos. Los únicos resultados significativos fueron reportados en el estudio de bajo riesgo de sesgo de Glover et al., en donde se observó que los niveles de lactato fueron atenuados en la fase intervención donde los individuos fueron suplementados con coenzima Q10 luego de realizar 15 minutos de actividad física, a diferencia del incremento de lactato que se observó en la fase placebo. No obstante, no se reportaron los valores de lactato basales y finales de ninguna de las dos fases, por lo que se desconoce si es que los valores de lactato disminuidos son clínicamente relevantes y beneficiosos para el paciente. Asimismo, se reportó una reducción estadísticamente significativa de lactato plasmático en los individuos suplementados con la combinación terapéutica de monohidrato de creatina, ácido α -lipoico y coenzima Q10, en el estudio de Rodríguez et al., clasificado con bajo riesgo de sesgo. Al igual que en Glover et al., este estudio no presentó los valores exactos de lactato, por lo que se desconoce la relevancia clínica del efecto. En este mismo estudio se observó que en la fase tratamiento los individuos lograron mantener una constancia en la prueba de fuerza de la flexión dorsal del tobillo, mientras que en la fase placebo hubo una reducción de la fuerza. Sin embargo, este resultado no puede concluir un efecto favorable de la intervención en la fuerza muscular, debido a que solo representa una de las tres variables que miden este desenlace. En el ensayo clínico de alto riesgo de sesgo (Gimenes et al. 2015), los resultados mostraron que no existe un beneficio significativo entre la suplementación de carnitina y los desenlaces de interés medidos de la pregunta PICO en evaluación. Por lo tanto, ninguno de los estudios incluidos reportó desenlaces significativos y clínicamente relevantes, que sustenten el uso de la coenzima Q10, carnitina, y riboflavina en pacientes con EM. El ensayo clínico no publicado descrito en la sinopsis podría aportar información para responder a la



pregunta PICO en evaluación, por lo que se recomienda que sus resultados sean incluidos en futuras evaluaciones de tecnología sanitaria.

En la muestra de los estudios que evalúan opciones terapéuticas para las EM existe una elevada heterogeneidad, ya que están conformadas por pacientes con diagnósticos variados de estas enfermedades. Las enfermedades mitocondriales se caracterizan por poseer heterogeneidad clínica, bioquímica, y genética, razón por la cual el efecto de una misma intervención puede variar de individuo a individuo. Específicamente, estas enfermedades cuentan con fenotipos variables que afectan múltiples sistemas de órganos, lo que dificulta la posibilidad de hacer comparaciones entre dos o más individuos con diagnóstico de EM. En la población de la pregunta PICO en evaluación se incluyeron a pacientes con cualquier tipo de EM debido a que los suplementos nutricionales son utilizados de manera similar en todas las EM. En el caso de los ensayos clínicos, las muestras también han sido conformadas por pacientes con diferentes tipos de EM. Sin embargo, se considera que las muestras en estos estudios han debido de incluir a pacientes con diagnóstico de una misma EM, para así poder comparar los resultados de la intervención entre individuos con características clínicas similares. Por lo tanto, la heterogeneidad de la muestra en los estudios puede ser una explicación de porqué los resultados de los desenlaces clínicos medidos no fueron significativos. La explicación de porqué los investigadores han incluido en sus estudios a pacientes con diagnósticos heterogéneos se basa en que las EM son enfermedades raras con muy poca incidencia en la población mundial, por lo que es difícil conglomerar a grupos de pacientes con un mismo diagnóstico.

El tiempo de duración de los estudios que evalúan el efecto de diferentes tratamientos para las EM también es muy variable. En los estudios evaluados, la duración de los ensayos clínicos es de dos meses a tres meses. No obstante, algunos autores (Chen, Huang, and Chu 1997) refieren que la corta duración de la fase intervención de los ensayos clínicos son una limitación importante, ya que algunas EM presentan eventos poco frecuentes (encefalopatías, convulsiones, etc.), por lo que los estudios de corta duración no serían útiles para evaluar el efecto de la intervención en este tipo de desenlaces. Por esta razón, existe la posibilidad de que la corta duración de la fase intervención de los estudios descritos haya impedido ver resultados significativos de los desenlaces medidos. En base a esto, los estudios a futuro deben aumentar la duración de la fase intervención, ya que no es posible concluir que los suplementos no tienen efecto en el tratamiento de las EM a partir de estudios de corta duración. Por lo tanto, existe la posibilidad de que los suplementos en evaluación tengan un efecto positivo significativo a largo plazo en el tratamiento de las EM.

Adicionalmente, no existen dosis establecidas para el uso de suplementos en el tratamiento de EM. Las dosis utilizadas en los estudios descritos en el presente dictamen son variadas. En los estudios que utilizaron dosis bajas de suplementos (Rodríguez et al. 2007)(Gimenes et al. 2015), no se observó ningún efecto de la intervención en los desenlaces clínicos establecidos. Sin embargo, en el estudio de





Glover et al. en el que se emplearon dosis elevadas de coenzima Q10, tampoco se observaron beneficios clínicos en comparación al placebo (Glover et al. 2010). En base a ello, se desconoce si es que una variación de las dosis o de la frecuencia de administración de los suplementos pueda tener efectos significativos en los desenlaces clínicos medidos en los estudios. El desconocimiento de las dosis adecuadas para la suplementación de los pacientes con EM expresa la necesidad de realizar estudios que evalúen el efecto de diferentes dosis en los desenlaces de las EM. Por lo tanto, la escasez de información sobre las dosis adecuadas a utilizar puede ser también una causante de que los estudios que evalúan el efecto de los suplementos en el tratamiento de las enfermedades mitocondriales no presenten resultados significativos en los desenlaces de las EM.



A pesar de que los estudios descritos hayan presentado resultados no significativos del efecto de la coenzima Q10, carnitina y/o riboflavina en diversos desenlaces clínicos en pacientes con EM, existe plausibilidad biológica que sustente el uso de estos suplementos para el tratamiento de estas enfermedades. Según aspectos teóricos, la suplementación de coenzima Q10 provoca un aumento de la concentración del pool de coenzima Q10 en el organismo, en pacientes con EM que presentan deficiencias de esta molécula. A través de ello, la coenzima Q10 es capaz de cumplir con sus funciones de transporte de electrones del Complejo I y el Complejo II hacia el Complejo III en la cadena respiratoria de manera óptima. En el caso de las EM con disfunción del Complejo I, o II de la cadena transportadora de electrones a causa de mutaciones genéticas, la suplementación de coenzima Q10 permite la transferencia de electrones hacia el Complejo III evitando el paso de los electrones por los complejos alterados (Hargreaves 2014). En el caso de la carnitina, aspectos teóricos refieren que es necesario suplementar con carnitina a los pacientes con enfermedades mitocondriales caracterizadas por una disminución del pool de carnitina provocado por la esterificación de la carnitina, su liberación al torrente sanguíneo y su excreción por la orina. Esto se debe a que la disminución de la concentración de carnitina altera el cumplimiento de sus funciones de transferencia de la molécula de acil, el transporte de acyl-CoA para la B-oxidación, y la activación de las enzimas transferasas dependientes de carnitina que son necesarias para el proceso de oxidación de carbohidratos y aminoácidos (MARCOVINA et al. 2013). Respecto a la riboflavina, aspectos teóricos refieren que la suplementación de esta vitamina es beneficiosa para pacientes con EM que presentan deficiencias en el complejo I ó II de la cadena transportadora de electrones. En pacientes con deficiencias en el complejo I, la suplementación de riboflavina permite que el complejo I cumpla con su función de manera óptima en la cadena transportadora de electrones. Esto se debe a que la FMN, coenzima estructural del complejo I, es sintetizada a partir de riboflavina. En los pacientes con deficiencias en el complejo II, la riboflavina aumenta la concentración intra-mitocondrial de la coenzima FAD, y aumenta la capacidad de unión del FAD con los electrones. Así, los electrones son transportados hacia el complejo III de la cadena respiratoria, con el objetivo de continuar el ciclo de producción de energía (Gerards et al. 2011). Por lo expuesto, existen aspectos teóricos que respaldan el uso de



coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con enfermedades mitocondriales. Además, se debe tener en cuenta que estos suplementos pueden ser utilizados de manera individual o en conjunto, de acuerdo a las deficiencias mitocondriales que presente cada individuo.

Respecto a la intervención de la pregunta PICO en evaluación, es importante recalcar que está compuesta por coenzima Q10, carnitina y riboflavina utilizados de forma conjunta. Sin embargo, en los estudios encontrados se ha visto que estos suplementos, y todos los demás suplementos utilizados para el tratamiento de enfermedades mitocondriales, pueden ser utilizados de manera individual o en combinación con otros suplementos. Además, en la práctica clínica los suplementos son generalmente administrados en combinaciones con otros suplementos denominadas "cocktails". Existe una variedad de suplementos, además de la coenzima Q10, riboflavina y carnitina, que son utilizados para el tratamiento de enfermedades mitocondriales de manera individual o en mezclas con otros suplementos, y que su uso no está aprobado para el tratamiento de EM en EsSalud. Entre ellos se encuentran el ácido lipoico, la creatina, la arginina, el dicloroacetato, entre otros. A pesar de que las enfermedades mitocondriales cuentan con diferentes características clínicas, no existen terapias específicas que involucren el uso de determinados suplementos para cada tipo de enfermedad mitocondrial. En otras palabras, la elección de los suplementos a utilizar está basada en el criterio clínico del médico tratante de acuerdo al diagnóstico y el curso clínico de la EM de cada paciente, y en base a aspectos teóricos que sustentan que la suplementación de un compuesto determinado podría ser beneficiosa para contrarrestar el defecto mitocondrial (Bernsen et al. 1993)(Bugiani et al. 2006). Por lo tanto, se recomienda que los suplementos solicitados (coenzima Q10, carnitina, y riboflavina) puedan ser utilizados de manera individual o combinados con otros suplementos, y no necesariamente en conjunto como una sola intervención.

Es importante mencionar que los suplementos que se recomiendan utilizar para el tratamiento de las EM son principalmente vitaminas y compuestos orgánicos con baja probabilidad de ocasionar efectos adversos severos en los pacientes. Pacientes suplementados con coenzima Q10 no han presentado efectos adversos al recibir dosis elevadas de hasta 1200mg/día (Hathcock and Shao 2006). En el caso de la carnitina, su consumo en cantidades elevadas (3g/día) puede ocasionar síntomas leves como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, y un olor corporal a pescado. Además, algunos estudios indican que cuando las bacterias intestinales metabolizan la carnitina producen una sustancia conocida como TMAO que puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, pero no se ha encontrado una relación estrecha entre estas dos variables (Koeth et al. 2013). Respecto a la riboflavina, no se han reportado efectos adversos de su consumo en concentraciones elevadas (400mg/día), posiblemente debido a su elevada solubilidad y facilidad de absorción en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el uso empírico de estos suplementos podría traer mayores efectos beneficiosos que perjudiciales en el tratamiento de las EM.



Finalmente, ante la escasez de evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sustente la eficacia y seguridad del uso de coenzima Q10, riboflavina y carnitina en pacientes con EM, se recurre a la opinión de experto. Así, la Dra. Milagros Dueñas y la Dra. Cecilia Bonilla, médico genetista y médico genetista y endocrinóloga pediatra del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins respectivamente, señalan que, según su experiencia clínica, es necesario el uso de los suplementos nutricionales para el tratamiento de soporte de las EM, incluyendo a la coenzima Q10, la riboflavina y la carnitina, ya que no existen otras alternativas terapéuticas aprobadas dentro del contexto de EsSalud. Asimismo, las especialistas mencionan que el uso de estos suplementos en pacientes con EM puede mejorar el tono muscular, potenciar el desarrollo pondo-estatural en pacientes pediátricos, reducir la frecuencia de los episodios de crisis caracterizados por la presencia de convulsiones, encefalopatías y/o falla cardíaca, y retrasar las secuelas y/o afectación del neuro-desarrollo en pacientes pediátricos. En el caso de que los pacientes con EM que no reciban los suplementos solicitados, las especialistas señalan que en ellos se produciría la historia natural de la enfermedad, ocasionando la presencia de secuelas neurológicas, cuadriplejía, infartos recurrentes y convulsiones intratables. Además, las expertas hacen referencia a otros suplementos que pueden ser utilizados en conjunto con los suplementos solicitados, como la tiamina, la creatina, y el ácido lipoico, y a nuevos medicamentos desarrollados que tienen la función de mejorar la cadena respiratoria y obtener un mejor pronóstico en los pacientes con diagnóstico de EM; sin embargo, estos no se encuentran aprobados para su uso en pacientes con EM en EsSalud. Por lo tanto, debido a que no existen alternativas terapéuticas disponibles en EsSalud para el tratamiento de soporte de las EM, a que existe plausibilidad biológica que sustenta el uso de estos suplementos en pacientes con EM, y a que la probabilidad de generar eventos adversos en los pacientes con el uso de los suplementos es baja, se justifica el uso de la coenzima Q10, riboflavina y/o carnitina como una alternativa de tratamiento para las EM.



VI. CONCLUSIONES



- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el beneficio de la coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con enfermedades mitocondriales. La evidencia encontrada que evalúa el uso de estos compuestos en pacientes con enfermedades mitocondriales es escasa. Se ha identificado evidencia proveniente de tres ensayos clínicos y un estudio observacional. Ninguno de los estudios evaluó los tres suplementos en conjunto como una sola intervención.



- Dos ensayos clínicos evalúan el efecto de la coenzima Q10 en la fuerza muscular, niveles de lactato y calidad de vida de pacientes pediátricos o adultos con enfermedades mitocondriales. Un ensayo clínico evalúa el efecto de la carnitina en la resistencia muscular y los niveles de lactato en sangre en pacientes con enfermedades mitocondriales, y un reporte de casos describe el efecto de la suplementación de riboflavina en cinco pacientes con enfermedad mitocondrial. Ninguno de los estudios incluidos presentó resultados significativos y clínicamente relevantes que respalden el uso de la coenzima Q10, riboflavina o carnitina para el tratamiento de las enfermedades mitocondriales.

- La calidad de evidencia de los estudios incluidos es variable. Los ensayos clínicos de Glover et al. y Rodríguez et al. presentaron alta calidad de evidencia, mientras que la calidad de evidencia que muestran el reporte de casos y el ensayo clínico de Gimenes et al. es baja debido a las limitaciones metodológicas que presentan.



- Aspectos teóricos respaldan el uso de coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con EM que presentan deficiencias en el transporte de electrones a través de la cadena respiratoria, en el funcionamiento del Complejo I o Complejo II de la cadena transportadora de electrones, o en la concentración del pool de carnitina. Así, la suplementación de estas moléculas permite el adecuado funcionamiento de los componentes de la cadena transportadora de electrones y la producción de energía a través de ATP, en pacientes con EM.



- Es importante mencionar que los suplementos que se recomiendan utilizar para el tratamiento de las EM son principalmente vitaminas y compuestos orgánicos con baja probabilidad de ocasionar efectos adversos severos en los pacientes. Por lo tanto, el uso empírico de estos suplementos podría traer mayores efectos beneficiosos que perjudiciales en el tratamiento de las EM.
- No se ha encontrado evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sustente la eficacia y seguridad del uso de coenzima Q10, riboflavina y carnitina en pacientes con EM. Ante la escasez de evidencia, se recurrió a la opinión de especialistas en pediatría y genética, los



cuales señalan que al no existir otras alternativas terapéuticas aprobadas dentro del contexto de EsSalud para el tratamiento de las EM, la coenzima Q10, riboflavina y carnitina serían una alternativa de terapia de soporte con el objetivo de mejorar el tono muscular, potenciar el desarrollo pondo-estatural en pacientes pediátricos, reducir la frecuencia de los episodios de crisis caracterizados por la presencia de convulsiones, encefalopatías y/o falla cardíaca, y retrasar las secuelas y/o afectación del neuro-desarrollo en pacientes pediátricos. Por lo tanto, se considera el uso de la coenzima Q10, riboflavina y/o carnitina como una alternativa de tratamiento para las EM.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la coenzima Q10, carnitina y riboflavina en pacientes con enfermedades mitocondriales, según las condiciones establecidas en el Anexo 01. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con coenzima Q10, riboflavina y carnitina el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces Clínicos a reportar:

- Análisis de gases arteriales (trimestral)
- Dosaje de lactato (trimestral)
- Resonancia magnética cerebral
- Evaluación completa del desarrollo psicomotor
- Evaluación completa del estado neurológico (trimestral)
- Evaluación oftalmológica y cardiológica (según corresponde)



VIII. BIBLIOGRAFÍA



Acosta, Manuel Jesús, Luis Vázquez Fonseca, María Andrea Desbats, Cristina Cerqua, Roberta Zordan, Eva Trevisson, and Leonardo Salviati. 2016. "Coenzyme Q Biosynthesis in Health and Disease." *Biochimica Et Biophysica Acta* 1857 (8): 1079–85. doi:10.1016/j.bbabo.2016.03.036.

Bernsen, P. L. J. A., F. J. M. Gabreëls, W. Ruitenbeek, and H. L. Hamburger. 1993. "Treatment of Complex I Deficiency with Riboflavin." *Journal of the Neurological Sciences* 118 (2): 181–87. doi:10.1016/0022-510X(93)90108-B.

Bugiani, Marianna, Eleonora Lamantea, Federica Invernizzi, Isabella Moroni, Alberto Bizzi, Massimo Zeviani, and Graziella Uziel. 2006. "Effects of Riboflavin in Children with Complex II Deficiency." *Brain & Development* 28 (9): 576–81. doi:10.1016/j.braindev.2006.04.001.

Chen, R. S., C. C. Huang, and N. S. Chu. 1997. "Coenzyme Q10 Treatment in Mitochondrial Encephalomyopathies. Short-Term Double-Blind, Crossover Study." *European Neurology* 37 (4): 212–18.

Chinnery, P. F., and D. M. Turnbull. 2001. "Epidemiology and Treatment of Mitochondrial Disorders." *American Journal of Medical Genetics* 106 (1): 94–101. doi:10.1002/ajmg.1426.

Chinnery, Patrick F. 1993. "Mitochondrial Disorders Overview." In *GeneReviews*(®), edited by Roberta A. Pagon, Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Stephanie E. Wallace, Anne Amemiya, Lora JH Bean, Thomas D. Bird, et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>.

Fatouros, Ioannis G., Ioannis Douroudos, Stylianos Panagoutsos, Ploumis Pasadakis, Michalis G. Nikolaidis, Athanasios Chatzinikolaou, Apostolos Sovatzidis, et al. 2010. "Effects of L-Carnitine on Oxidative Stress Responses in Patients with Renal Disease." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 42 (10): 1809–18. doi:10.1249/MSS.0b013e3181dbacab.

Gerards, Mike, Van Den Bosch, Bianca J. C, Katharina Danhauser, Valérie Serre, Michel van Weeghel, Ronald J. A. Wanders, et al. 2011. "Riboflavin-Responsive Oxidative Phosphorylation Complex I Deficiency Caused by Defective ACAD9: New Function for an Old Gene." *Brain* 134 (1): 210–19. doi:10.1093/brain/awq273.

Gimenes, A. C., D. M. Bravo, L. M. Nápolis, M. T. Mello, A. S. B. Oliveira, J. A. Neder, and L. E. Nery. 2015. "Effect of L-Carnitine on Exercise Performance in Patients with Mitochondrial Myopathy." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas* 48 (4): 354–62. doi:10.1590/1414-431X20143467.

Glover, Elisa I., Joan Martin, Amy Maher, Rebecca E. Thornhill, Gerald R. Moran, and Mark A. Tarnopolsky. 2010. "A Randomized Trial of Coenzyme Q10 in Mitochondrial Disorders." *Muscle & Nerve* 42 (5): 739–48. doi:10.1002/mus.21758.

Hargreaves, I. P. 2014. "Coenzyme Q10 as a Therapy for Mitochondrial Disease." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 49 (April): 105–11. doi:10.1016/j.biocel.2014.01.020.





Hathcock, John N., and Andrew Shao. 2006. "Risk Assessment for Coenzyme Q10 (Ubiquinone)." *Regulatory Toxicology and Pharmacology*: RTP 45 (3): 282–88. doi:10.1016/j.yrtph.2006.05.006.

Koeth, Robert A., Zeneng Wang, Bruce S. Levison, Jennifer A. Buffa, Elin Org, Brendan T. Sheehy, Earl B. Britt, et al. 2013. "Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, a Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis." *Nature Medicine* 19 (5): 576–85. doi:10.1038/nm.3145.

Lee, Bor-Jen, Jun-Shuo Lin, Yi-Chin Lin, and Ping-Ting Lin. 2014. "Effects of L-Carnitine Supplementation on Oxidative Stress and Antioxidant Enzymes Activities in Patients with Coronary Artery Disease: A Randomized, Placebo-Controlled Trial." *Nutrition Journal* 13 (August): 79. doi:10.1186/1475-2891-13-79.



MARCOVINA, SANTICA M., CESARE SIRTORI, ANDREA PERACINO, MIHAI GHEORGHIADE, PEGGY BORUM, GIUSEPPE REMUZZI, and HOSSEIN ARDEHALI. 2013. "Translating the Basic Knowledge of Mitochondrial Functions to Metabolic Therapy: Role of L-Carnitine." *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 161 (2): 73–84. doi:10.1016/j.trsl.2012.10.006.

McCormick, Donald B. 2012. "Riboflavin." In *Present Knowledge in Nutrition*, edited by John W. Erdman Jr, Ian A. McDonald, and Steven H. Zeisel MD, 280–92. Wiley-Blackwell.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119946045.ch18/summary>.

National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances. 1989. *Recommended Dietary Allowances: 10th Edition*. The National Academies Collection: Reports Funded by National Institutes of Health. Washington (DC): National Academies Press (US).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK234932/>.



Niyazov, Dmitriy M., Stephan G. Kahler, and Richard E. Frye. 2016. "Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment." *Molecular Syndromology* 7 (3): 122–37. doi:10.1159/000446586.

Parikh, Sumit, Russell Saneto, Marni J. Falk, Irina Anselm, Bruce H. Cohen, and Richard Haas. 2009. "A Modern Approach to the Treatment of Mitochondrial Disease." *Current Treatment Options in Neurology* 11 (6): 414–30.



Pekala, Jolanta, Bozena Patkowska-Sokoła, Robert Bodkowski, Dorota Jamroz, Piotr Nowakowski, Stanisław Lochyński, and Tadeusz Librowski. 2011. "L-Carnitine--Metabolic Functions and Meaning in Humans Life." *Current Drug Metabolism* 12 (7): 667–78.

pmhdev. 2017. "Washout Period - National Library of Medicine." *PubMed Health*. Accessed February 14.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0025849/>.

Pubchem. 2017. "Coenzyme Q10 | C59H90O4 - PubChem." Accessed February 3.
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Coenzyme_Q10.

"Riboflavin – HOPES." 2017. Accessed February 2.
http://web.stanford.edu/group/hopes/cgi-bin/hopes_test/riboflavin/.



Rodriguez, M. Christine, Jay R. MacDonald, Douglas J. Mahoney, Gianni Parise, M. Flint Beal, and Mark A. Tarnopolsky. 2007. "Beneficial Effects of Creatine, CoQ10, and Lipoic Acid in Mitochondrial Disorders." *Muscle & Nerve* 35 (2): 235–42. doi:10.1002/mus.20688.

Ross, A. Catharine, ed. 2014. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Spindler, Meredith, M Flint Beal, and Claire Henchcliffe. 2009. "Coenzyme Q10 Effects in Neurodegenerative Disease." *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 5: 597–610.



Tuppen, Helen A. L., Emma L. Blakely, Douglass M. Turnbull, and Robert W. Taylor. 2010. "Mitochondrial DNA Mutations and Human Disease." *Biochimica Et Biophysica Acta* 1797 (2): 113–28. doi:10.1016/j.bbabi.2009.09.005.

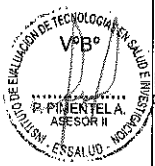
Viscomi, Carlo, Emanuela Bottani, and Massimo Zeviani. 2015. "Emerging Concepts in the Therapy of Mitochondrial Disease." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1847 (6–7): 544–57. doi:10.1016/j.bbabi.2015.03.001.



ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir coenzima Q10, carnitina y riboflavina, 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):

Diagnóstico/condición de salud	Enfermedades mitocondriales**
Grupo etario	Pacientes de todas las edades
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>El médico solicitante debe acreditar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades mitocondriales con diagnóstico molecular confirmado (mandatorio) <p>Presencia de alguna de las siguientes características como parte del diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dosaje de lactato elevado (inicialmente) - Retardo en el desarrollo psicomotor y/o regresión neurológica - Historia familiar de enfermedad mitocondrial - Estudios por imágenes (resonancia magnética cerebral) sugerentes
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de gases arteriales - Dosaje de lactato - Dosaje de piruvato - Resonancia magnética cerebral - Evaluación del desarrollo psicomotor - Evaluación completa del estado neurológico - Evaluación oftalmológica y cardiológica (según corresponda)





Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016

- Análisis de gases arteriales (trimestral)
- Dosaje de lactato (trimestral)
- Resonancia magnética cerebral
- Evaluación completa del desarrollo psicomotor
- Evaluación completa del estado neurológico (trimestral)
- Evaluación oftalmológica y cardiológica (según corresponda)



*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de neurología o genética, de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

** Incluye todos los tipos de enfermedades mitocondriales.

