

Cartas científicas

Miocardopatía por déficit primario de carnitina en el adulto, ausencia de respuesta completa al tratamiento iniciado tardíamente**Cardiomyopathy associated with primary carnitine deficiency in adults: lack of complete response in patients with delayed treatment initiation****Sr. Editor:**

El déficit primario de carnitina (DPC) es una enfermedad autosómica recesiva con una incidencia de 1/40.000-120.000 nacimientos. Lo causan mutaciones en el gen del transportador de cationes orgánico tipo 2 (OCTN2) de la membrana plasmática (*SLC22A5*), principalmente expresado en el miocardio. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de carnitina están reducidas (< 5 µM; normal, 10-55 µM) y la excreción urinaria está aumentada, lo que ocasiona una reducción de la transferencia de los ácidos grasos de cadena larga del citoplasma al interior de la mitocondria¹.

La mayoría de los casos de DPC comunicados son lactantes y niños pequeños, frecuentemente con una afección multisistémica que incluye hepatomegalia, hipoglucemia hipocetósica, hiperamonemia, acidosis orgánica y encefalopatía hepática. Los escolares (5-6 años) suelen presentar debilidad muscular, aumento de transaminasas e insuficiencia cardíaca (miocardopatía hipertrofica o dilatada)^{1,2}.

Pocos casos debutan en adolescentes y adultos jóvenes. En estas edades es posible que el diagnóstico y su tratamiento específico se retrasen años por la baja alerta de cardiólogos de adultos ante esta entidad. Una revisión sistemática reciente identificó a 161 sujetos diagnosticados por síntomas; de los 621 pacientes incluidos, solo 13 eran adultos (tabla 1). En ellos, la presentación suele ser exclusivamente cardíaca, y es frecuente la tríada miocardopatía

hipertrofica o dilatada, la no compactación y QT corto. En ausencia de un diagnóstico y un tratamiento adecuados, existe riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita (23/621, el 3,7% de los casos sintomáticos, 8 en edad adulta) o insuficiencia cardíaca grave^{3,4,5}.

En cuanto al tratamiento, la suplementación precoz con L-carnitina oral de 100-300 mg/kg es eficaz en niños pequeños y consigue revertir rápida y completamente el fenotipo. Es un tratamiento seguro por tiempo indefinido, con seguimientos publicados a más de 30 años. Aun con normalización cardiológica, interrumpir los suplementos puede precipitar un deterioro clínico, recuperable si se retoman^{2,3}. Frente a la evidencia acumulada acerca del beneficio del tratamiento precoz, contrasta la ausencia de publicaciones sobre su resultado instaurado en adultos muchos años tras la constatación de la miocardopatía.

Se presenta el caso de DPC diagnosticado a los 27 años, tras años de tratamiento sintomático como miocardopatía dilatada con hipertrofia, no compactación y QT acortado. El paciente inició controles tras la muerte súbita de su hermana con 2 intentos de estudio genético negativos. Al poco tiempo se le implantó un desfibrilador en prevención primaria que dio 2 terapias apropiadas por fibrilación ventricular a los 6 meses. Catorce años después, con el diagnóstico de DPC clínico (cifras de carnitina muy bajas) y genético (heterocigoto compuesto para las variantes patogénicas *SLC22A5* p.Glu452Lys y p.Leu269HisfsTer27) inició tratamiento de sustitución ajustado a peso (marca comercial, seguido de fórmulas magistrales con polvo seco inicialmente y con jarabe después, con el que se consiguieron valores más estables y en rango normal). La mejoría del intervalo QT fue muy rápida, y no se han detectado eventos arrítmicos. Tanto la función sistólica como los diámetros ventriculares han mejorado, sin normalizarse completamente, a diferencia de lo comunicado con el tratamiento precoz y en la infancia (figura 1). La no compactación se ha mantenido inalterada. Los padres y un hermano sanos resultaron heterocigotos simples.

Tabla 1
Resumen de casos de DPC en adultos

	Diagnóstico de DPC en adultos	Debut en adultos	Eventos en edad adulta	Evolución de la cardiopatía con inicio de tratamiento en edad adulta	
1	Rasmussen, 2014 ^a (n = 76) ²	76 por cribado	1 con MCH	Asintomático totalmente y FEVI conservada	Mejoría de la hipertrofia, sin especificar. Sin mención al tiempo de seguimiento
2	Crefcoeur, 2022 (n = 621) ³	181 por cribado 13 por síntomas	5 con síntomas 3 con MCP	2 TVS y 6 FV (5 asintomáticos y sin suplementos previos) 6 muertes por asistolia o FV (2 sin clínica cardiológica, 2 tras tratamiento con pivampicilina)	No especificado
3	Rasmussen, 2020 (A: n = 31.866 cribados; B: n = 53 muertes súbitas) ⁴	A: 21/21.209 adultos B: 13/53 ^b	A: no especificado en el cribado B: 7/13 HVI	A: no especificado B: 13 muertes súbitas (criterio de inclusión)	A: no especificado B: sin tratamiento en vida
4	Lu, 2020 (n = 1) ⁵	1 por síntomas	1 con FV, sin MCP	1 FV como presentación	Estabilidad eléctrica. Sin mención al tiempo de seguimiento
5	Este artículo	1 por MCP con 27 años	No (diagnóstico de MCP con 13 años, asintomático)	2 FV (con 14 años)	Inicio con 27 años, mejora la MCP sin llegar a resolverse tras 6 años de tratamiento

DPC: déficit primario de carnitina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; MCP: miocardopatía; TVS: taquicardia ventricular sostenida.

^a Artículo incluido en el artículo de revisión de Crefcoeur et al.³

^b Incluye niños: media de edad, 23 (intervalo, 1-43) años.

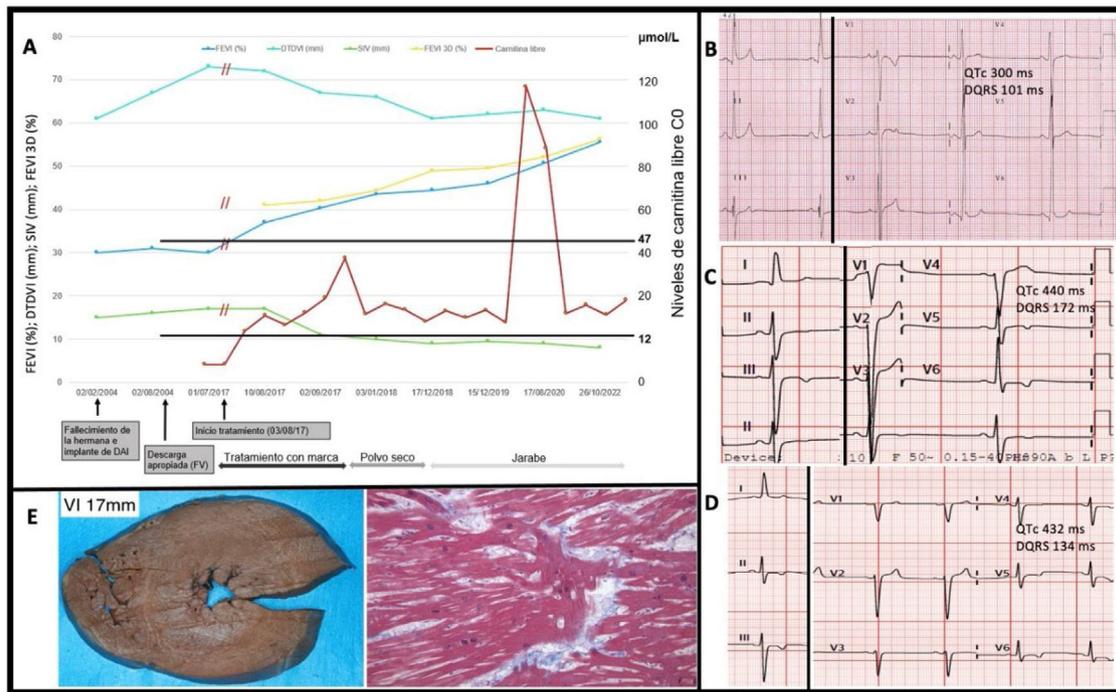


Figura 1. A: paciente con DPC y tratamiento sustitutivo iniciado con 27 años, tras 14 años de retraso desde el debut de la cardiopatía. B–D: electrocardiograma al diagnóstico, al poco del debut y tras 5 años de tratamiento. E: imagen del estudio macroscópico (hipertrofia) e histológico (foco de *disarray*) de la autopsia de la hermana fallecida.

El diagnóstico y el tratamiento del DPC en adultos entrañan una serie de retos que se van a exponer.

A menudo el diagnóstico presintomático se alcanza en el cribado neonatal sistemático de enfermedades endocrinometabólicas, si bien el DPC no se incluía en estos programas cuando muchos de los adultos actuales nacieron, no se incluye de manera homogénea en diferentes regiones y tiene reconocidos pros y contras.

Esta entidad, muy desconocida entre cardiólogos, se puede tratar como la miocardiopatía de base, sin el tratamiento etiológico sustitutivo que podría revertir o soslayar el fenotipo y sin poder darle el adecuado enfoque familiar.

Algunos paneles genéticos comerciales no incluyen el gen *SLC22A5* y otros lo añadieron entre 2015 y 2020, por lo que estudios más antiguos no lo analizaron.

Tras el diagnóstico, los adultos requieren altas dosis de carnitina, ya que se ajustan por el peso corporal. A esas dosis es frecuente el efecto secundario del mal olor corporal (a pescado podrido).

La monitorización debe ser regular para confirmar que la concentración de carnitina libre se encuentra en el intervalo normal aun en ausencia de mal cumplimiento o inestabilización clínica.

No se ha publicado evidencia sobre la efectividad y la seguridad del tratamiento sustitutivo iniciado tras muchos años de haberse constatado el fenotipo miocardiopático.

En respuesta a todos estos retos, se plantea que:

- Conviene recordar que pueden llegar casos sin cribado neonatal ni diagnóstico a la edad adulta y debutar con cardiopatía.
- Debe incrementarse la sensibilidad de los cardiólogos de adultos frente a esta entidad a fin de mejorar su sospecha y confirmación.
- La evolución de los estudios cardiogenéticos con número creciente de genes (estudios de exoma y genoma) permitirán analizar sistemáticamente también genes minoritarios, como *SLC22A5*. Mientras se utilicen paneles de genes, se aconseja estar

atentos a la tríada clínica miocardiopatía hipertrofica o dilatada, no compactación y QT corto para añadir expresamente el gen *SLC22A5*.

- Las grandes dosis de L-carnitina requeridas en adolescentes y adultos indefinidamente motivan evitar la marca comercial (necesidad de muchas ampollas y alto precio) y seleccionar fórmulas magistrales más concentradas preparadas en farmacia hospitalaria con formulación en polvo seco o jarabe. En nuestra experiencia, el jarabe ha sido la solución para lograr valores normales estables.
- El olor corporal desagradable por el sobrecrecimiento bacteriano intestinal puede combatirse con metronidazol 10 mg/kg/día, 10 días al mes⁶.
- Para facilitar el seguimiento, pueden intercalarse citas no presenciales, en las que los pacientes remiten por correo directamente al laboratorio el papel Whatman con las 3 gotas de sangre requeridas para determinar la carnitina libre.

Nuestra experiencia y una revisión de la literatura nos han permitido plasmar aquí unos consejos útiles para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes. Por último, se destaca que la expectativa de curación completa no es tan alta como la actualmente descrita en niños de corta edad cuando el inicio de tratamiento en adultos se demora años respecto a la aparición del fenotipo cardiaco.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes del sector público ni del privado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para la publicación de su caso.

El presente trabajo se adecua a las directrices SAGER.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha empleado inteligencia artificial para el desarrollo del presente trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores contribuyeron en mayor o menor medida a todas las tareas siguientes: contribuir sustancialmente a la concepción y el diseño del trabajo, adquisición de datos o su análisis e interpretación; redactar el artículo o hacer una revisión crítica de su contenido intelectual; dar la aprobación final a la versión que se publicará, y acceder a asumir responsabilidades sobre todos los aspectos del artículo y a investigar y resolver cualquier cuestión relacionada con la exactitud y veracidad de cualquier parte del trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la desinteresada participación de la familia, el servicio de Análisis Clínicos-Metabopatías de nuestro centro y el Instituto de Medicina Legal de Valencia. Las muestras incluidas fueron gestionadas por Biobanco La Fe (B.0000723) y secuenciadas en la Unidad de Genómica del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia.

Borja Guerrero Cervera^a, Víctor Donoso Trenado^{a,b}, Carlos Fernández-Sellers^c, Nieves Vila Clérigues^d, Patricia Correcher Medina^e y Esther Zorio^{a,f,g,h,*}

^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^bUnidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^cServicio de Patología Forense, Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Valencia, Valencia, España

^dServicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^eUnidad de Nutrición y Metabopatías, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^fCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^gUnidad de Cardiopatías Familiares y Muerte Súbita, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^hInstituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zorio_est@gva.es (E. Zorio).

✉ [@BorjaGueCer](https://twitter.com/BorjaGueCer)

BIBLIOGRAFÍA

- Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:68.
- Rasmussen J, Køber L, Lund AM, et al. Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:223–230.
- Crefcoeur LL, Visser G, Ferdinandusse S, et al. Clinical characteristics of primary carnitine deficiency: A structured review using a case-by-case approach. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45:386–405.
- Rasmussen J, Dunø M, Lund AM, et al. Increased risk of sudden death in untreated primary carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43:290–296.
- Lu CC, Chang CW, Wu YH, et al. Ventricular Fibrillation Caused by Primary Carnitine Deficiency. *J Emerg Med.* 2020;59:e17–e20.
- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C:77–85.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.08.013>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Caracterización de las lesiones producidas por el aislamiento de venas pulmonares con balón de radiofrecuencia



Characterization of lesions produced by pulmonary vein isolation with radiofrequency balloon

Sr. Editor:

El aislamiento de venas pulmonares es el pilar fundamental del tratamiento invasivo de la fibrilación auricular. Actualmente no existe evidencia sólida sobre la repercusión de la extensión de las lesiones tras aislamiento de venas pulmonares sobre la pared posterior de la aurícula izquierda en la tasa de recurrencias en el seguimiento. Diversos estudios han analizado la extensión de las lesiones producidas por el aislamiento de venas pulmonares en la pared posterior con las distintas tecnologías disponibles, incluidos el criobalón y el balón de láser^{1,2}. El balón de radiofrecuencia Heliostar (Biosense Webster Inc., Estados Unidos) permite el aislamiento de venas pulmonares mediante aplicaciones únicas y la visualización completa en el sistema de navegación CARTO 3

(Biosense Webster, Israel). Contiene 10 electrodos en disposición longitudinal capaces de una aplicación selectiva de la radiofrecuencia registrando en directo la temperatura y la impedancia local (figura 1A). Hasta la fecha se desconocen la extensión y las características de las lesiones producidas por el aislamiento de venas pulmonares con balón de radiofrecuencia.

Nuestro objetivo es caracterizar las lesiones producidas por el aislamiento de venas pulmonares con balón de radiofrecuencia Heliostar y analizar los factores que podrían influir en la extensión y la calidad de la lesión. Se trata de un estudio observacional, no aleatorizado y no comparativo con otras técnicas. El Comité de Ética Asistencial local aprobó el estudio (Ref. CI 22/548-P_NoEC). Se recogió el consentimiento informado de todos los pacientes.

Se incluyó a 25 pacientes consecutivos con fibrilación auricular paroxística o persistente (< 1 año) que se sometieron a aislamiento de venas pulmonares con balón de radiofrecuencia mediante la metodología descrita en otros trabajos³. La tabla 1 recoge las características basales de los pacientes incluidos, los aspectos técnicos y los resultados de los procedimientos de ablación. Se realizó un mapa electroanatómico de alta densidad de la aurícula izquierda (mediana de puntos recogidos, 3.219 [intervalo inter-