

## Déficit de L-carnitina plasmática en los pacientes en DPCA y hemodiálisis. Situación a los 12 meses de tratamiento

J. C. Rodríguez Pérez, N. Vega, C. Plaza, A. Fernández, L. Palop\*

### Resumen

Existen datos contradictorios en la literatura sobre la existencia de una disminución en los niveles plasmáticos de L-carnitina en los pacientes en diálisis y su corrección tras su administración. Hemos analizado los niveles plasmáticos de L-carnitina libre en un grupo de 18 pacientes en hemodiálisis y en otro grupo de 25 en diálisis peritoneal continua ambulatoria, comparándolos con un grupo control de sujetos sanos.

Existe un déficit plasmático de L-carnitina en ambos grupos de pacientes. Tras 12 meses de tratamiento con 3 g/semana de L-carnitina se normalizaron los niveles plasmáticos. Se descarta una alteración en la absorción intestinal de L-carnitina.

Los niveles séricos de colesterol y triglicéridos analizados en ambos grupos no variaron a lo largo del período de tratamiento.

Encontramos niveles normales de L-carnitina libre en el plasma de pacientes en DPCA durante los episodios de peritonitis.

**PALABRAS CLAVE:** L-carnitina. Hemodiálisis. Diálisis peritoneal continua ambulatoria.

### Deficit of plasmatic L-carnitina in patients on DPCA and hemodialysis. Situation after 12 months of treatment

There is contradictory information in the literature about the existence of a decrease in the plasmatic levels of L-carnitina in dialysis patients and its correction after its administration. We have analysed the plasmatic levels of free L-carnitina in a group of 18 patients under dialysis and 25 under continuous ambulatory peritoneal dialysis, compared with a control group of healthy subjects.

There is a plasmatic deficit of L-carnitina in both groups of patients. After 12 months of treatment with 3 g/week

of L-carnitina the plasmatic levels became normal. An alteration in the intestinal absorption of L-carnitina is discarded.

The serum levels of cholesterol and triglycerids analysed in both groups did not vary throughout the period of treatment.

We found normal levels of free L-carnitina in the plasma of patients on DPCA during the episodes of peritonitis.

**KEY WORDS:** L-carnitina. Hemodialysis. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis.

### **Introducción**

La carnitina es una amina cuaternaria que juega un importante papel en el catabolismo lipídico y en la producción de energía en los tejidos de los mamíferos. La L-carnitina es necesaria para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana interna de la mitocondria, ya que es impermeable a los ácidos grasos libres y a aquéllos activados por la AcilCoA sintetasa (ésteres-ácidos grasos-CoA).

Estos ácidos grasos activados son transesterificados a L-carnitina por la carnitina palmitoiltransferasa I (enzima localizado en la superficie externa de la membrana interna mitocondrial). La L-carnitina se encuentra en el hígado en forma libre y como ésteres-ácidos grasos-CoA (ésteres acilcarnitina) de cadena corta y larga.

Los requerimientos diarios de carnitina se obtiene a través de la ingesta (derivados lácteos y cárnicos, particularmente ternera, cordero y cerdo) y cuantitativamente más importante a través de la síntesis endógena que se lleva a cabo en el hígado y en el riñón a partir de los aminoácidos lisina y metionina.

\* Servicio de Nefrología. Hospital Ntra. Sra. del Pino, Insalud. Las Palmas de Gran Canaria.

Ante los datos contradictorios existentes en la literatura (1-4), nos propusimos evaluar los niveles plasmáticos de L-carnitina en un grupo de pacientes en hemodiálisis (HD) y en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Asimismo, se analizaron los efectos sobre el metabolismo lipídico tras la administración durante 12 meses de 3 gramos semanales de L-carnitina.

## Pacientes y métodos

Hemos estudiado a un grupo de 57 pacientes, que fueron clasificados de la siguiente manera: *Grupo A*: Grupo control formado por 14 sujetos sanos (GFR: 80-110 ml/min), con edades comprendidas entre 18 y 60 años ( $\bar{x}$  = 39 años). *Grupo B*: 18 pacientes que seguían tratamiento con hemodiálisis (4 a 5 horas-tres veces a la semana-dializadores de cuprofán de 1,0 a 1,4 m<sup>2</sup>) durante un período mínimo de 12 meses, cuyas edades oscilaban entre 22 y 67 años ( $\bar{x}$  = 44,5 años). *Grupo C*: 9 pacientes que seguían tratamiento con DPCA según técnica habitual con intercambio de 6-8 litros/día. Ningún paciente del Grupo B había recibido tratamiento con DPCA y viceversa. *Grupo D*: 16 pacientes en DPCA con peritonitis por gérmenes Gram (+). En este grupo de pacientes no se incluyó a ninguno de los del grupo C. Las edades de los pacientes incluidos en los grupos C y D oscilaban entre 20 y 70 años ( $\bar{x}$  = 45 años). Todos llevaban más de 1 año de tratamiento con esta modalidad de diálisis.

La etiología de la enfermedad renal fue semejante en los grupos B, C y D, a excepción del grupo C en que fueron incluidos 2 pacientes con nefropatía diabética. A los enfermos del grupo D se les extrajo la muestra de sangre en el momento del diagnóstico de la peritonitis. Todos los pacientes incluidos en programas de diálisis seguían tratamiento semejante (hidróxido de aluminio, metabolitos de la vitamina D, suplementos de calcio e hipotensores). Los pacientes en DPCA seguían dieta libre, a excepción de los hipertensos que seguían una dieta hiposódica.

Se extrajeron las muestras de sangre de una vena cubital y se almacenaron a -70°C. En el caso de los pacientes en HD la extracción tuvo lugar al comienzo de la sesión de hemodiálisis tras el período interdialisis más largo.

A los pacientes de los grupos A y D se les extrajo sangre en una sola ocasión. A los de los grupos B y C en tres ocasiones a lo largo del estudio (realizadas antes, a los 6 y los 12 meses de tratamiento).

A los pacientes en HD se les administró 1 g/iv de L-carnitina después de cada sesión de hemodiálisis (3 g/iv/semana).

A los pacientes en DPCA se les prescribió una

pauta oral de 3 g (18,5 mmoles) de L-carnitina (Seber-España) a la semana.

Se determinó la L-carnitina en forma libre mediante el método enzimático, tras la extracción con metanol según el método descrito por Parvin y Pande con ligeras modificaciones (5).

Todas las determinaciones se hicieron por duplicado. Los valores se representan como medias  $\pm$  SD. Para el análisis, se utilizó el test de la t de Student.

## Resultados

En los 14 sujetos tomados como grupo control (tabla I) se obtuvieron valores de L-carnitina en plasma de  $72,45 \pm 20,45 \mu$  moles/l ( $m \pm SD$ ), significativamente superiores a los valores que se obtuvieron en los pacientes del grupo B ( $27,2 \pm 14,1 \mu$  moles/l) y del grupo C ( $28,4 \pm 8,2 \mu$  moles/l) ( $p < 0,001$ ) (fig. 1).

TABLA I  
Niveles plasmáticos de L-carnitina libre ( $\mu$  moles/l) en 43 pacientes y 14 controles sanos

	Basal	Tras el tratamiento
Controles (n = 14)	$72,45 \pm 20,4$	-
Hemodiálisis (n = 18)	$27,2 \pm 14,1$	$275,08 \pm 46,1$
DPCA (n = 9)	$28,4 \pm 8,2$	$53,5 \pm 46,2$
DPCA-peritonitis (n = 16)	$65,3 \pm 18,8$	-

No existían diferencias significativas entre los valores obtenidos para el grupo de pacientes en hemodiálisis y en DPCA.

Tras 12 meses de tratamiento con 3 g a la semana de L-carnitina (administrados por vía intravenosa en hemodiálisis y oral en DPCA) se restauran los niveles plasmáticos de L-carnitina. Se obtuvieron valores de  $275,08 \pm 46,1$  en los pacientes del grupo B y de  $53,5 \pm 46,2$  en los pacientes del grupo C, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre este último grupo y el grupo control (fig. 2).

Durante los episodios de peritonitis, se obtuvieron niveles más elevados de L-carnitina en el plasma:  $65,3 \pm 18,8 \mu$  moles/l, no existiendo diferencias significativas con el grupo control (tabla I).

El análisis de las cifras de colesterol total y triglicéridos séricos, antes y después del tratamiento, no mostró diferencias significativas en los grupos B y C (fig. 3).

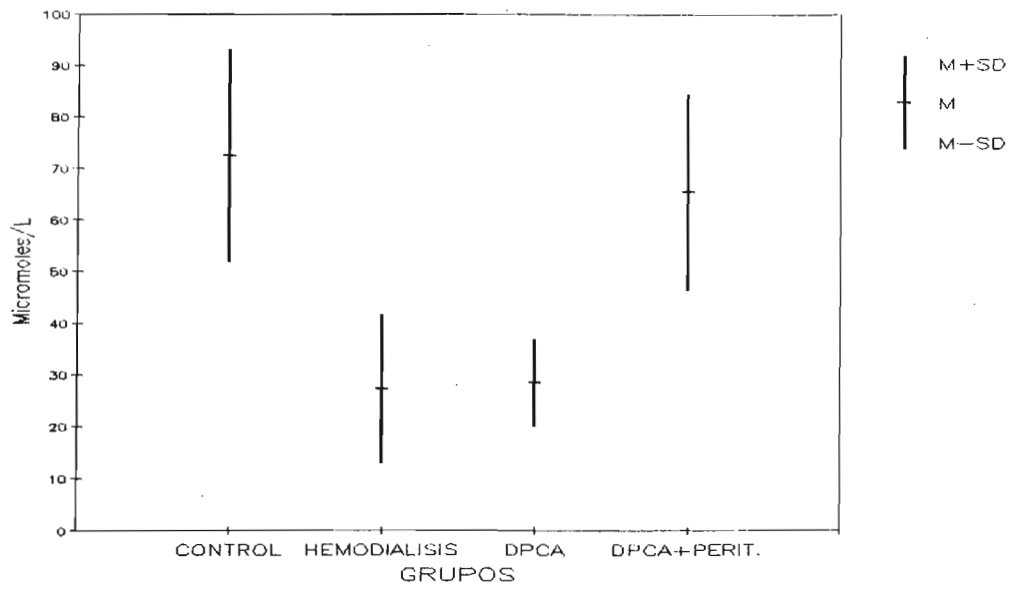


Fig. 1. Niveles de L-carnitina basal en los cuatro grupos estudiados.

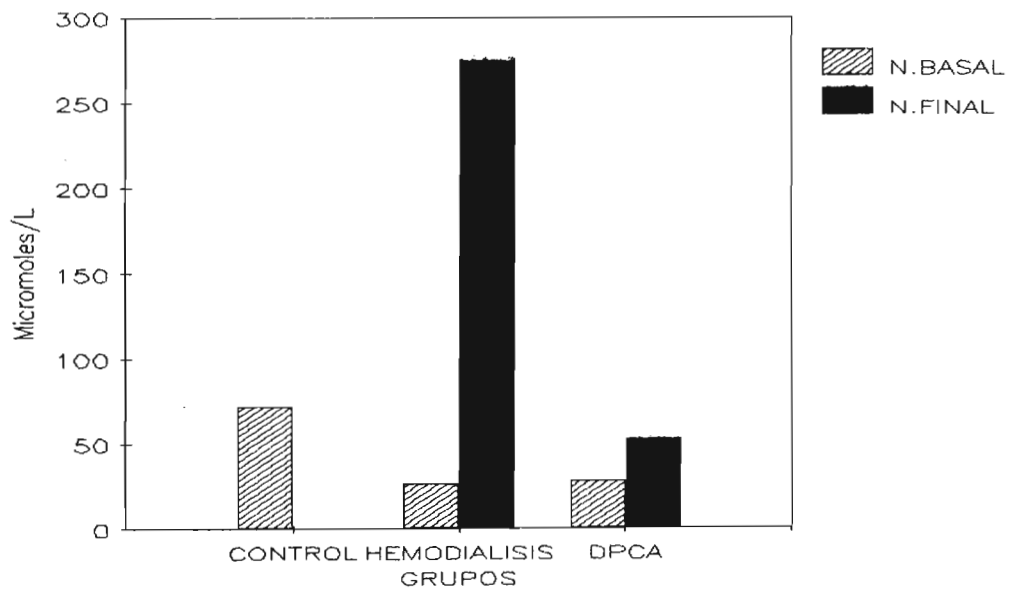


Fig. 2. Niveles de L-carnitina basal y postratamiento.

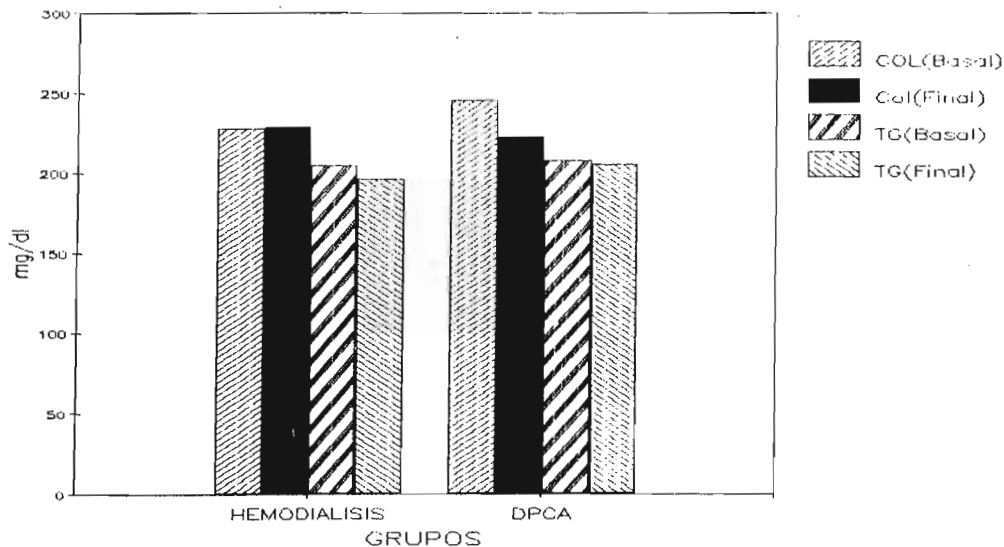


Fig. 3. Variación de los niveles de colesterol y de los triglicéridos séricos tras el tratamiento con L-carnitina.

## Discusión

Fue en 1974 cuando Böhmer, Ryding y Solberg (6) describieron por primera vez un déficit de carnitina en los pacientes que requerían tratamiento con diálisis. Ellos sugirieron que el déficit de esta sustancia sería el responsable de la miocardiopatía y miopatía encontrada en estos pacientes.

Böhmer en 1978 (7) sugiere como posibilidades: la pérdida de esta sustancia durante la diálisis, o una alteración en la síntesis endógena de la carnitina.

Nuestros resultados están de acuerdo con los obtenidos por otros autores (4, 7, 8) acerca de la existencia de una disminución de los niveles plasmáticos de L-carnitina libre en los pacientes que siguen tratamiento con hemodiálisis a largo plazo. Nuestros pacientes en DPCA también muestran una disminución en los niveles plasmáticos de L-carnitina libre, resultados éstos contradictorios con los ofrecidos por Amair (3) y Leschke (4). Es posible que sus pacientes no llevaran tanto tiempo en esta técnica como para presentar niveles de L-carnitina libre en plasma disminuidos como comunicó Buoncristiani (9) observando una caída gradual y progresiva en relación con el tiempo de permanencia en DPCA.

Tras la administración exógena de L-carnitina se restauran los niveles plasmáticos hasta la normalidad en el grupo de pacientes en hemodiálisis y DPCA. Este fenómeno induce a pensar en una intacta absorción intestinal en estos pacientes, por lo que su déficit plasmático de L-carnitina se debe a una ingesta alimentaria pobre y/o a una alteración en la síntesis endógena de L-carnitina. Es probable que los pacientes en DPCA tengan

mayor dificultad para restaurar sus niveles plasmáticos debido a una pérdida adicional de L-carnitina por el dializado (4).

De nuestros resultados se desprende también la falta de relación entre los niveles de colesterol total, triglicéridos séricos y tratamiento con L-carnitina, no observándose los efectos hipolipemiantes sugeridos por algunos autores (11).

Por el momento, no sabemos que interpretación puede tener la elevación de los niveles de L-carnitina libre en el plasma de aquellos pacientes en el momento de presentar una peritonitis. No hay que olvidar que la L-carnitina actúa en diferentes procesos metabólicos no bien conocidos en la actualidad como son la oxidación de los  $\alpha$ -cetoácidos, modulación de la relación acilcoenzima A/sulfidrilcoenzima, A, etc. (10).

En conclusión, nuestro estudio confirma la existencia de un déficit plasmático de L-carnitina libre en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con hemodiálisis o con DPCA. La administración de 3 g de L-carnitina a la semana es suficiente para restaurar tal déficit plasmático. Este fenómeno hace poco probable la existencia de una alteración en la absorción intestinal de L-carnitina. No encontramos ninguna relación entre los niveles plasmáticos de L-carnitina y los valores séricos de colesterol y triglicéridos.

Agradecemos al Prof. Emilio Herrera y a su equipo del Departamento de Investigación del Centro Ramón y Cajal (Madrid) la labor prestada en la realización de las determinaciones de L-carnitina libre en plasma, así como al equipo de Seber-España por el suministro del fármaco, y a la Srta. ATS Rosa Crujeira por su labor en la recogida de muestras.

## Bibliografia

1. Mingardi, G.; Bizzi, A.; Cini, R.: Carnitine balance in hemodialyzed patients. *Clin. Nephrol.*, 13: 269-270, 1980.
2. Albright, R. K.; Kram, B. W.; White, R. F.: Carnitine status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Lancet*, 2: 218-219, 1982.
3. Amair, P.; Gregoriadis, A.; Rodela, H.; Ogilvie, R.; Khanna, R.; Brandes, L.; Roncasi, D. A. K.; Oreopoulos, D. G.: Serum carnitine in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Bull.* 2: 11-12, 1982.
4. Leschke, M.; Welfgang, R.; Eisenhauer, T.; Fuchs, C.; Becker, K.; Köthe, V.; Scheler, F.: Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofiltration. *Kidney Int.*, 24 (s): 143-146, 1983.
5. Parvin, R.; Pande, S. V.: Microdetermination of (-)carnitine and carnitine acetyltransferase. *Anal. Biochem.*, 79: 190-201, 1977.
6. Böhmer, T.; Ryding, A.; Solberg, H. E.: Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin. Chim. Acta*, 57: 55-61, 1974.
7. Böhmer, T.; Bergem, H.; Eiklid, K.: Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis for renal failure. *Lancet*, 1: 126-128, 1978.
8. Battistella, P. A.; Angelini, C.; Vergani, L.; Bertoli, M.; Lonrenzi, S.: Carnitine deficiency induced during hemodialysis. *Lancet*, 1: 939, 1978.
9. Buoncristiani, V.; De Paolo, I. V.; Carobi, C.: Carnitine depletion with CAPD. In: *Advances in peritoneal dialysis. Proc. 2nd Int. Symp. Perit. Dial.* West Berlin, Amsterdam: Excerpta Medica, 1981.
10. Rebouche, C.; Engel, A.: Carnitine Metabolism and Deficiency Syndromes. *Mayo Clin. Proc.*, 58: 533-540, 1983.
11. Bougneres, P. F.; Lacour, B.; Giulio, S. di; Assan, R.: Hypolipemic effect of carnitine in uremic patients. *Lancet*, i: 1.401-1.402, 1979.