

1123<sup>o</sup>  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

=====

FACULTAD DE MEDICINA

13

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADOS E  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION 3 SUROESTE D.F.  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DR. BERNARDO SELPUVEDA G  
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA

TERAPIA SUPLEMENTARIA DE LEVOCARNITINA  
EN EL MAJEJO DE LA ANEMIA CRÓNICA  
EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS TRATADOS  
CON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**

P R E S E N T A :  
**DR. SOSA MANZANERO REYES MANUEL**

TUTOR:  
**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS**

**2003**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DELEGACION S ROSSETO, P.R.  
C.M.N. SIGLO XXI  
HOSP. DE ESPECIALIDAD  
21 FEB 2003  
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

Dr. Antonio Castellanos Olivares  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD

Dr. Pedro Trinidad Ramos  
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. R. A. M.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

B

Al creador  
Donde quiera que este



A mis pacientes:  
Que se curen o esten bien dentro de su enfermedad  
Que se superen a si mismo  
Que se creen un cuerpo superior  
Ciertamente un cuerpo superior  
Es bien cuidado y limpio de espiritu  
Habla un lenguaje mas sincero y mas puro  
Pues habla del sentido de la vida

De lo contrario:  
Es un enfermizo obsesionado  
Nunca se supera a si mismo  
Dificilmente se cura de lo mas minino

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Cuando el aire se va haciendo  
Menos luminoso  
Descienden los dragones  
Es cuando, de cierto modo  
Aquello de su fuego  
Fragua la propia sangre

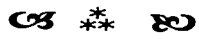
*Dra. Maria De Los Angeles Ramos Rangel*  
*Dr. Pedro Trinidad Ramos*  
*QFB. Maria Emilia Gómez Ruiz*



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Al amigo que fue capaz de ofrecer  
Su hospitalidad  
Puede decirse, en cierto sentido  
La grandeza de su corazón

*Dr. Juan Vitz*



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A esta célula  
De este nido  
De este árbol  
De esta tierra  
De inmenso azul

*Mi Familia*

(Fragmento del poemario "nidos en el árbol" premiado en el año internacional de la Familia. 1996 )



TESIS CON  
PLANO DE ORIGEN



Dentro de un momento no sere nada  
 Y con esto vuelvo al mismo lugar del que parti  
 Como morir y desaparecer  
 Pero la cadena de causas en la que estoy incrustado  
 Volvera a producirse y me creara de nuevo  
 Porque formo parte de la serie causal del etemo retorno  
 Volvere con este sol, esta tierra, esta aguilia , esta serpiente  
 Y no a una vida nueva ni mejor ni parecida,  
 Volvere a esta misma vida identica a si misma en lo mayor  
 Y en lo menor, para de nuevo ser parte de todo lo que  
 Ya existe,para preguntar de nuevo de ese gran mediodia de la tierra

FRIEDRICH NIETZSCHE  
 (1884-1900)

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



INDICE

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	7
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA	14
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIÓN	32
REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS	33

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La carnitina originalmente fue aislada en 1905 del músculo de la res, carnitina deriva del latín carnis que significa carne. En 1927 fue descrita la estructura química de la levocarnitina (Ácido 3 hidroxí-4-trimetilaminobutírico) con un peso molecular de 162 daltons (1-5)

En 1948 Fraenkel acuña el término de levocarnitina vitamina Bt. Mas tarde en 1950 Irving Fritz fue quien por primera vez demostró que la levocarnitina juega un papel esencial en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en el corazón y en otros músculos (6)

La síntesis endógena de levocarnitina fue descrita por primera vez en 1970, involucra 5 pasos enzimáticos y requiere de los aminoácidos de L-lisina y L metionina. La trimetilación enzimática de la L- lisina la vía de S adenosilmetionina dona grupos metilos a la síntesis de levocarnitina. La trimetilación de L-lisina para producir levocarnitina esta presente en otras numerosas síntesis de proteínas tales como calmodulina, citocromo- C, miosina e histonas (7)

En los humanos cerca del 25% de la provisión de levocarnitina es sintetizada en el hígado, riñón y cerebro y el otro 75% es derivado de la dieta. Una dieta adecuada proporciona de 100 a 300 mg de levocarnitina diarios. La carne de res contiene aproximadamente 210 de levocarnitina por cada 100 gramos de porción respectivamente. La carne de pollo tiene menos carnitina solo 8 mg/100 g. El arroz contiene solo 0.06 mg/100 g y un 35% de la levocarnitina contenida en el arroz es destruida durante el cocimiento (5-7)

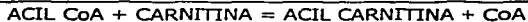
TESIS CON  
FACIL DE ORIGEN

El papel fisiológico de la carnitina es ser co-factor esencial para la beta oxidación. En presencia de ATP y de coenzima A (CoA) la enzima *acil CoA sintetasa* (tiocinasa) cataliza la conversión de un ácido graso libre de cadena larga a un ácido graso activo o *acil CoA*



*Acil CoA sintetasa*

La acil CoA de cadena larga no penetrara a la mitocondria y no será oxidada a menos que forme *acil-carnitina* por medio de la enzima *carnitina palmitoiltransferasa I*



*Carnitina palmitoiltransferasa I*

La enzima *carnitina acilcarnitina translocasa* actúa como transportador de intermedio de carnitina en la membrana. La *acil carnitina* es transportada al interior acoplado con la salida de una molécula de carnitina libre. A continuación la acil carnitina reacciona con la CoA a través de la otra enzima *carnitina palmitoil transferasa II* que esta adherida en el lado interior de la membrana mitocondria. La acil CoA es reconstituida en la matriz de la mitocondria y la carnitina se libera. (8-9)

Se estima que un 98% del total de carnitina esta contenido en el músculo esquelético, 1-1.5 % en el hígado y menos del 0.5% presente en el torrente sanguíneo. La concentración plasmática de carnitina libre en un adulto sano es cerca de 40 a 60  $\mu\text{mol/L}$  y carnitina total (libre y acilcarnitina) es cerca de 50 a 70  $\mu\text{mol/L}$ . El corazón y el músculo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

esquelético son los compartimientos de provisión primarios para la carnitina. En el riñón la carnitina se filtra libremente. Mas del 90% de carnitina libre filtrada es reabsorbida por el túbulo proximal, en contraste la reabsorción de esteres de carnitina (acil cartinina) es limitada por lo que la depuración renal de acil carnitina es 4 a 8 veces mas que la carnitina libre. Cuando declina la tasa de filtración glomerular, disminuye la depuración de carnitina debido a una reducción en la reabsorción tubular, lo que resulta una elevación plasmática de acil carnitina (AC. En los pacientes quienes no reciben diálisis, ambos la carnitina total (CT) y carnitina libre (CL) tienen concentraciones elevadas y el índice AC: CL esta por arriba de lo normal. Estudios farmacocinéticos demuestran que pacientes con Insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento con hemodiálisis tienen niveles plasmáticos de carnitina libre cerca del 50 a 80 % menos que los niveles normales en personas sanas, cerca del 70 % de la carnitina sérica se dializa durante cada sesión de hemodiálisis. Por lo que ambas la CL y AC se pierden y a unas horas estas retornan a sus niveles prediálisis. Esta restauración de la carnitina plasmática presumiblemente ocurre por movilización de los depósitos en los tejidos hallando una concentración de CT normal o elevada, concentración de CL subnormal y la concentración de AC marcadamente elevada. Un índice AC: CL mayor de 0.4 es sugestivo de una insuficiencia de carnitina libre (normal AC: CL. 0.16) cuando existe deficiencia de carnitina se reduce la lipo oxidación y los ácidos grasos de cadena larga se acumulan en las células y en la sangre, determinando un efecto citotóxico. Por lo que se ha relacionado con la presencia de hipertrigliceridemia y disminución de las lipoproteínas de alta densidad en pacientes con IRC. El acumulo de

TESIS CON  
FALLA DE ORDEN

vacuolas lipídicas en fibras musculares y en las células de Schwann's podrían inducir pérdida secundaria de la capa de mielina. De los factores potenciales que contribuyen a la anormalidad de la carnitina en pacientes en hemodiálisis se consideran: un metabolismo ácidos grasos anormal, excreción renal anormal de acil carnitina, incremento de ácidos grasos libres ( lipólisis inducida por heparina ) lipo oxidación mitocondrial incompleta, aumento de ácidos grasos de cadena larga en los peroxisomas, pero esencialmente el déficit de carnitina es por una pobre ingesta en la dieta, reducción de síntesis endógena por la enfermedad renal y pérdida en la hemodiálisis (10-23)

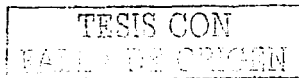
Matsumura y colaboradores demostraron en un grupo de pacientes en hemodiálisis con niveles bajos de carnitina libre que los eritrocitos tendían a la lisis debido a una aceleración de la fragilidad osmótica (24)

La uremia inhibe la actividad de la ATPasa Na-K del eritrocito (25)

Cheng y colaboradores reportaron que el número de sitios de ATPasa Na-K en los eritrocitos jóvenes era menor en pacientes con IRC en comparación con células jóvenes normales (26)

Donatelli y colaboradores han encontrado disminución de la anormalidad de la membrana del eritrocito a altas concentraciones de adenosina trifosfato (ATP. Estos autores sugieren que una suplementación con levocarnitina previene el acumulo de acil carnitina de cadena larga en los eritrocitos, el cual es reportado que estos derivados de carnitina inhiben la actividad de ATPasa Na-K (18)

Arduini y colaboradores demostraron que el movimiento de fosfolípidos en la membrana eritrocitaria es modulada por carnitina y el sistema palmitoiltransferasa, la cual coopera con el proceso de reaclación de



fosfolípidos de la membrana y juega un importante papel en el cuidado de la función de la membrana eritrocitaria (19)

En el estado urémico, los lípidos de la membrana eritrocitaria son dañados por el stress oxidativo y que parece participar en la génesis de la anemia de la IRC (27-28)

#### JUSTIFICACION

En años recientes, dietas suplementarias, tal como levocarnitina, han tenido el propósito de influir en el desarrollo y mejoramiento de numerosas enfermedades.

La insuficiencia renal crónica con lleva a una anomalía de carnitina plasmática atribuida a una pobre ingesta en la dieta, reducción de síntesis endógena por la enfermedad renal y perdida en la hemodiálisis.

En el presente trabajo de investigación nos proponemos evaluar los efectos de la terapia suplementaria de levocarnitina en el manejo de la anemia crónica en pacientes con hemodiálisis tratados con eritropoyetina humana recombinante. Debido a que se ha propuesto que la levocarnitina participa en el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana del eritrocito se justifica la realización de la fragilidad osmótica globular. De los resultados que se obtengan vamos establecer si esta terapia adjunta es eficaz en el manejo de la anemia de la IRC. En un estudio reciente (7) la levocarnitina redujo la dosis de eritropoyetina. Si nuestro estudio corrobora estos hallazgos. No solo estaríamos proponiendo el uso de la levocarnitina, sino además lo trascendente del costo beneficio de optimizar las dosis de eritropoyetina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los efectos de la terapia suplementaria de levocarnitina en el manejo de la anemia crónica en pacientes con hemodiálisis tratados con eritropoyetina humana recombinante?

### HIPÓTESIS

La terapia suplementaria de levocarnitina mejora la anemia crónica en pacientes con hemodiálisis tratados con eritropoyetina humana recombinante.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### OBJETIVO GENERAL

Evaluar los efectos de la terapia suplementaria de levocarnitina en el manejo de la anemia crónica en pacientes con hemodiálisis tratados con eritropoyetina humana recombinante.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ▲ Evaluar los niveles de hematocrito y hemoglobina con y sin la terapia suplementaria de levocarnitina en el manejo de la anemia crónica en pacientes con hemodiálisis tratados con eritropoyetina humana recombinante
- ▲ Evaluar la fragilidad osmótica globular con y sin la terapia suplementaria de levocarnitina en el manejo de la anemia crónica en pacientes con hemodiálisis tratados con eritropoyetina humana recombinante.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO: Prospectivo, longitudinal, comparativo.  
Cuasi-experimental

UNIVERSO: Pacientes integrados en programa de hemodiálisis crónica en el servicio de Nefrología del hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G" Centro Medico Nacional siglo XXI.

## CRITERIOS DE INCLUSION:

- ▲ Paciente mayor de 18 años con insuficiencia renal crónica
- ▲ En programa de hemodiálisis crónica
- ▲ Con terapia semanal de eritropoyetina humana recombinante
- ▲ Sin datos de infección activa en las últimas 8 semanas
- ▲ Sin datos de hemorragia activa
- ▲ Parathormona no mayor de 1000 pg/l
- ▲ Hematocrito no mayor a 36%
- ▲ Saturación de transferrina mayor 20 %
- ▲ Con tratamiento diario de ácido fólico y vitamina B 12
- ▲ No haber recibido transfusión sanguínea 30 días previos al estudio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CRITERIOS DE EXCLUSION:

- ^ Falta de cooperación del paciente
- ^ Paciente grave con apoyo mecánico ventilatorio
- ^ Evento quirúrgico mayor al momento del estudio.

## CRITERIOS DE ELIMINACION:

- ^ Cambio de modalidad a diálisis peritoneal
- ^ Trasplante renal
- ^

## VARIABLE INDEPENDIENTE:

## LEVOCARNITINA

(Ácido Levo-Beta-Hidroxi-gama-trimetilaminobutirico)

Forma Farmaceutica	Solución
L-carnitina	1 gramo
Vehiculo c.b.p	5 ml
via de administracion	intravenoso

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**VARIABLE DEPENDIENTE:**

**ANEMIA.-** Un hematocrito menor a 30 % sin otras causas que contribuyan a la anemia, que la disminución de la eritropoyesis por deficiencia de eritropoyetina es indicación para tratamiento con eritropoyetina humana recombinante hasta alcanzar valores de hematocrito entre 33 a 36%; hemoglobinas entre 10 a 12 g/l.

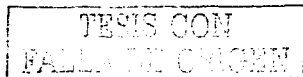
**FRAGILIDAD OSMOTICA GLOBULAR.-** Técnica de laboratorio que valora la lisis del eritrocito suspendido en solución hipotónica de cloruro de sodio de diversas concentraciones expresadas en porcentaje.

**VALOR NORMAL.-** Fragilidad globular media o el 50 % hemólisis (0.400 a 0.425)

**REQUERIMIENTO DE ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE DE MANTENIMIENTO EN HEMODIALISIS**

**30 A 45 u/Kg. SUBCUTANEA 3 VECES POR SEMANA**

**UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL:** Unidad de hemodiálisis del servicio de Nefrología del hospital de Especialidades CMN S XXI



ESCALA DE MEDICION: cuantitativas continuas

ANALISIS ESTADISTICO:

- Se utilizo t de Student para comparar medias de grupos independientes (levocarnitina y sin levocarnitina) debido a que su distribución fue normal.
- Se utilizo t pareada para comparar las medias intragrupo (levocarnitina) antes y después.

PROCEDIMIENTO

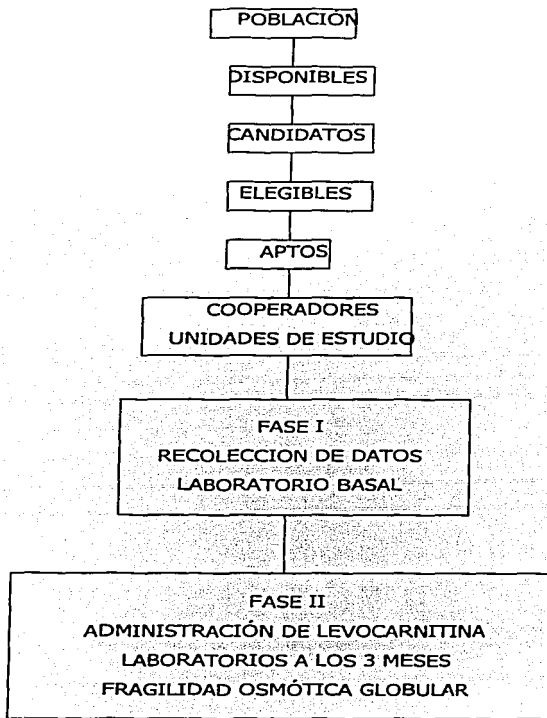
El presente trabajo de investigación consiste en la selección de las unidades de estudio a través de los criterios de inclusión y exclusión y del consentimiento informado aprobado, se recolecto datos demográficos de su expediente clínico y los resultados de sus análisis de su cita en forma mensual ( que incluye biometría hemática completa, química sanguínea, calcio, fósforo, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, proteínas totales, albúmina, bilirrubinas transaminasas, cinética de hierro, reticulocitos, Paratohormona, ferritina, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, proteína C reactiva ). En una segunda fase al grupo de pacientes para el estudio se les administro un gramo de levocarnitina al final de cada hemodiálisis durante tres meses. Al final de los tres meses, también se evaluó un segundo grupo de pacientes con las mismas características de criterios de inclusión que no

TESIS CON  
FALLA DE CUNGEN

Recibió levocarnitina, a ambos grupos se les realizó la prueba de fragilidad osmótica globular.

TECNICA.- empezando con una solución de cloruro de sodio al 1 % en frascos volumétricos se preparan las siguientes diluciones al 0.85,0.80,0.75,0.70,0.65,0.60,0.55,0.50,0.45,0.40,0.35,0.30,0.25,0.20,0.15,0.10%. Se añaden 5 ml de cada una de las diluciones preparadas en una fila de tubos de ensayo, después se traslada con una pipeta una gota de sangre del paciente reciente heparinizada, inmediatamente se mezcla bien el contenido y se deja reposar 30 minutos a temperatura ambiente, se vuelve a mezclar y se centrifuga a 2500 r.p.m durante 5 minutos. En un colorímetro fotoeléctrico se mide el grado de hemólisis en el sobrenadante, comparado con la hemólisis total del tubo sin solución salina y empleando el sobrenadante de cloruro de sodio al 1 % como blanco. Este mismo procedimiento se realiza a las 24 hrs con una muestra de sangre del paciente que se mantuvo incubada a 37 C.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Se incluyeron a 8 pacientes (6 masculinos y 2 femeninos) en el grupo de estudio de carnitina y al final de los tres meses se evaluaron también a 10 pacientes (8 masculinos y 2 femeninos) quienes no recibieron carnitina. Edad promedio para el grupo de levocarnitina ( $45.25 \pm 18.70$ ) y para el grupo control de ( $36.30 \pm 6.72$ )

El GRUPO DE LEVOCARNITINA tuvo incremento de su peso basal de  $64.87 \pm 4.8$  al final de  $66.31 \pm 4.8$  ( $P < 0.0001$ ) tuvo incremento en las proteínas totales basal de  $7.64 \pm 0.25$  a  $7.80 \pm 0.25$  ( $P < 0.02$ ) incremento en la albúmina basal de  $3.92 \pm 0.19$  al final de  $4.21 \pm 0.12$  ( $P < 0.05$ ) incremento en la lipoproteína de alta densidad basal de  $33.68 \pm 1.24$  al final de  $40.47 \pm 1.52$  ( $P < 0.002$ ) incremento en el recuento de eritrocitos basal  $3362 \pm 173.70$  al final de  $3714.12 \pm 167.72$  ( $P < 0.01$ ) Incremento en los niveles de hemoglobina basal de  $10.20 \pm 0.46$  al final de  $11.55 \pm 0.49$  ( $P < 0.05$ ) incremento en el hematocrito basal de  $31.51 \pm 1.58$  al final de  $34.53 \pm 1.56$  ( $P < 0.05$ )

El mismo grupo de levocarnitina tuvo una disminución en la velocidad de sedimentación globular basal de  $18.26 \pm 2.19$  al final de  $12.93 \pm 1.27$  ( $P < 0.02$ ) una disminución en la proteína C reactiva basal de  $1.88 \pm 0.73$  al final de  $0.79 \pm 0.18$  ( $P < 0.001$ ) una disminución en el fibrinógeno basal de  $494.18 \pm 52.31$  al final de  $341.82 \pm 35.48$  ( $P < 0.05$ ) una disminución de la tensión arterial sistólica basal de  $142.88 \pm 6.77$  al final  $128 \pm 5.62$  ( $P < 0.02$ ) una disminución de los requerimientos de eritropoyetina

TESIS CON  
FAMILIA COMUN

TABLA I.- RESULTADO DEL GRUPO CARNITINA

PARÁMETROS	GRUPO DE LEVOCARNITINA (N=8)			P
	BASAL	3 MESES		
MASCULINO	6			
FEMENINO	2			
EDAD	45.25 ± 18.70			
TIEMPO HEMODIALISIS	25.50 ± 16.49			
PESO	kg	64.87 ± 13.59	66.25 ± 13.75	P<0.0001
UREA	mg/dl	128.55 ± 33.84	125.95 ± 36.66	NS
CREATININA	mg/dl	10.08 ± 2.09	9.95 ± 2.32	NS
AC. URICO	mg/dl	5.19 ± 1.11	5.27 ± 1.56	NS
PROTEINA TOTAL	g/l	7.64 ± 0.72	7.80 ± 0.56	P<0.02
ALBÚMINA	g/l	3.92 ± 0.54	4.21 ± 0.35	P<0.05
PARATHORMONA	pg/l	214.96 ± 140.67	179.46 ± 106.24	NS
FERRITINA	mg/dl	837.25 ± 156.66	791.73 ± 155.77	NS
TRANSFERRINA	%	34.81 ± 14.54	34.56 ± 7.71	NS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**TABLA II.- RESULTADO DEL GRUPO CARNITINA**

PARÁMETROS	GRUPO DE LEVOCARNITINA (N=8)			
	BASAL	3 MESES	P	
COLESTEROL	mg/dl	164.10 ± 23.19	172.42 ± 23.84	NS
TRIGLICÉRIDOS	mg/dl	194.62 ± 104.36	179.37 ± 46.60	NS
HDL	mg/dl	33.68 ± 3.51	40.47 ± 4.32	P<0.002
VSG	mm/h	18.28 ± 6.20	12.93 ± 3.60	P<0.02
PCR	mg/dl	1.88 ± 2.12	0.79 ± 0.51	P<0.001
FIBRINOGENO	mg/dl	494.18 ± 147.95	341.84 ± 100.36	P<0.05
ERITROCITOS	ml/mm <sup>3</sup>	3362 ± 490.37	3714 ± 477.39	P<0.001
HEMOGLOBINA	g/l	10.20 ± 1.30	11.55 ± 1.40	P<0.05
HEMATOCRITO	%	31.51 ± 4.45	34.53 ± 4.41	P<0.05
RETICULOCITOS	%	2.31 ± 0.26	2.19 ± 0.25	NS
TENSIÓN ARTERIAL DIASTOLICA	mmHg	80.88 ± 8.11	74 ± 8.86	NS
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	mmHg	142.88 ± 19.15	129 ± 15.88	NS
EPO	u/kg/sem	148.73 ± 30.96	142.49 ± 32.08	P<0.001
EPO	u/kg/dosis	49.57 ± 10.32	42.12 ± 13.49	P<0.02
Ki/v		1.17 ± 0.12	1.20 ± 0.13	NS
PCRn		1.09 ± 0.07	1.19 ± 0.25	NS

TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN

Semanal basal de  $148.75 \pm 10.94$  al final de  $142.49 \pm 11.34$  ( $P < 0.001$ ) una disminución también de los requerimientos de eritropoyetina por dosis basal de  $49.57 \pm 3.64$  al final de  $42.12 \pm 4.77$  ( $P < 0.02$ ) con una reducción observada del 15 %.

No se observó significancia estadística en el grupo de carnitina con las variables de creatinina, urea, ácido úrico, Paratohormona, saturación de hierro, Ferritina, colesterol, reticulocitos, tensión arterial diastólica, Kt/V y PCRn. ( Ver tabla I y II

Al final de los tres meses al grupo de carnitina se le realizó la prueba de fragilidad osmótica globular y fue necesario compararlo con un grupo control que no recibió carnitina (ver tabla III)

**TABLA III. -RESULTADOS DE LA FRAGILIDAD OSMÓTICA GLOBULAR**

HEMOLISIS	GRUPO CARNITINA	GRUPO SIN CARNITINA
<b>50% HEMOLISIS</b>		
<b>0 HORAS</b>	<b>0.423 ± 0.019</b>	<b>0.435 ± 0.019</b>
<b>50% HEMOLISIS</b>		
<b>24 HORAS</b>	<b>0.529 ± 0.038</b>	<b>0.539 ± 0.047</b>

La fragilidad osmótica globular tuvo tendencia mas acelerada en el grupo sin carnitina con valores de  $0.435 \pm 0.019$ , comparado con el grupo carnitina con  $0.423 \pm 0.019$  desde las cero horas pero no fue estadísticamente significativo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A pesar que no podemos darle el valor de grupo control a los pacientes que no recibieron carnitina para las demás variables, observamos que al comparar ambos grupos: Con el grupo de carnitina la proteína total y la albúmina fueron significativamente mayores que en el grupo sin carnitina ( $7.80 \pm 0.96$  vs.  $6.96 \pm 0.10$ ) ( $4.21 \pm 0.35$  vs.  $3.84 \pm 0.51$ ) respectivamente, ambos con una  $P < 0.001$ .

La lipoproteína de alta densidad fue mayor en el grupo de carnitina comparado con el grupo sin carnitina ( $40.47 \pm 4.32$  vs.  $29.50 \pm 1.77$ ) ( $P < 0.001$ )

Los triglicéridos, la velocidad de sedimentación y el fibrinógeno en el grupo de carnitina tuvieron valores por debajo de los que reportaron en el grupo sin carnitina, todos con un valor significativo estadístico de  $P < 0.001$

La hemoglobina fue mayor en el grupo con carnitina comparado con el grupo sin carnitina ( $11.55 \pm 1.40$  vs.  $10.44 \pm 0.40$ ) ( $P < 0.001$ )

El hematocrito fue mayor en el grupo de carnitina comparado con el grupo sin carnitina ( $34.53 \pm 4.41$  vs.  $30.98 \pm 0.98$ ) ( $P < 0.005$ )

Los requerimientos de eritropoyetina para la dosis de mantenimiento fueron menores en el grupo de carnitina comparado con el grupo sin carnitina ( $42.1 \pm 13.49$  vs.  $54.02 \pm 8.43$ ) ( $P < 0.05$ )

El grupo de carnitina con un requerimiento de eritropoyetina un 22 % menor que los requeridos por el grupo sin carnitina.

No se demostró cambios significativos estadísticos con las variables de peso, urea creatinina, ácidos úricos, Paratohormona, Ferritina, recuento de eritrocitos. Kt/V, PCRn y colesterol. (Ver tabla IV y V)

TESIS CON  
FALLA DE CENSA

TABLA IV.- RESULTADOS GRUPO CARNITINA Y SIN CARNITINA

PARAMETROS	GRUPO DE CARNITINA		GRUPO CONTROL	
	(N=8)		(N=10)	
	3 MESES		3 MESES	
MASCULINO	6		8	
FEMENINO	2		2	
EDAD	45.25 ± 18.70		36.30 ± 60.37	
TIEMPO HEMODIALISIS	25.50 ± 16.49		22 ± 16.19	
PESO	kg	64.87 ± 13.59	57.80 ± 17.56	
UREA	mg/dl	128.55 ± 33.84	155 ± 16.62	
CREATININA	mg/dl	10.08 ± 2.09	12.40 ± 2.35	
AC. URICO	mg/dl	5.19 ± 1.11	5.37 ± 0.45	
PROTEINA TOTAL	g/l	7.64 ± 0.72	6.96 ± 0.10 *	
ALBÚMINA	g/l	3.92 ± 0.54	3.84 ± 0.35 *	
PARATHORMONA pg/l		214.96 ± 140.67	304.10 ± 198.22	
FERRITINA	mg/dl	837.25 ± 156.66	758 ± 131.57	
TRANSFERRINA	%	34.81 ± 14.54	26.50 ± 5.21	

\*  $P < 0.001$ 

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TABLA V.- RESULTADOS GRUPO CARNITINA Y SIN CARNITINA

PARÁMETROS		GRUPO DE	GRUPO SIN
		CARNITINA	CARNITINA
		(N=8)	(N=10)
		3 MESES	3 MESES
COLESTEROL	mg/dl	172.42 ± 23.84	182.60 ± 17.40 NS
TRIGLICÉRIDOS	mg/dl	179.37 ± 46.60	296.40 ± 53.36 *
HDL	mg/dl	40.47 ± 4.32	29.50 ± 1.77 *
VSG	mm/h	12.93 ± 3.60	20.29 ± 1.89 *
PCR	mg/dl	0.79 ± 0.51	2.59 ± 0.65 *
FIBRINOGENO	mg/dl	341.84 ± 100.36	504 ± 50.13 *
ERITROCITOS	ml/mm3	3714 ± 477.39	3621 ± 238.92 NS
HEMOGLOBINA	g/l	11.55 ± 1.40	10.44 ± 0.40 *
HEMATOCRITO	%	34.53 ± 4.41	30.98 ± 0.98 *
RETICULOCITOS	%	2.19 ± 0.25	2.60 ± 0.53 *
TENSIÓN ARTERIAL DIASTOLICA	mmHg	74 ± 8.86	86.80 ± 9.79 NS
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	mmHg	129 ± 15.88	137 ± 16.36 NS
EPO	u/kg/sem	142.49 ± 32.08	162.95 ± 25.21 **
EPO	u/kg/dosis	42.12 ± 13.49	54.02 ± 8.43 **
K/v		1.20 ± 0.13	1.11 ± 0.03 NS
PCRn		1.19 ± 0.25	1.09 ± 0.05 NS

\*P&lt;0.001

\*\*P&lt;0.05

NS = NO SIGNIFICATIVO

TESIS CON  
FALSA EN ORIGEN

## DISCUSIÓN.

En este estudio se demuestra que la terapia suplementaria de levocarnitina incrementa el hematocrito tal como lo han reportado otros autores Bellinghiery <sup>(15)</sup> Vacha <sup>(5)</sup> Labonia <sup>(29)</sup> Reportamos que incrementa la hemoglobina y el recuento eritrocitario. Además al final de los tres meses los requerimientos de eritropoyetina (EPO) de mantenimiento se redujeron en un 15 % en estos pacientes que recibieron carnitina ( $p < 0.02$ ) también observamos que al comparar al grupo carnitina con los que no recibieron carnitina los requerimientos de EPO eran menores en un 22 % en el grupo de carnitina.

Labonia y colaboradores han reportado un 38% de reducción en los requerimientos de eritropoyetina con la administración de levocarnitina ( $P < 0.02$ )

Nosotros realizamos fragilidad osmótica globular (FOG) al final de los tres meses del estudio y reportamos que tuvo tendencia a mayor fragilidad en el grupo sin carnitina ( $0.435 \pm 0.019$ ) comparado con el grupo de carnitina ( $0.423 \pm 0.019$ ) pero no fue estadísticamente significativo.

Labonia y colaboradores no hallaron modificaciones en la fragilidad osmótica globular en pacientes tratados con levocarnitina vs. Control.

Matsumara y colaboradores (24) no encontraron diferencias en la FOG en un grupo de pacientes ( $n=20$ ) tratados con EPO y otro grupo de pacientes ( $n=6$ ) no tratados con EPO sugiriendo que la EPO no tiene efecto directo sobre la FOG, solo hallaron correlación con los eritrocitos de pacientes con niveles séricos bajos de carnitina libre que tendieron a mayor FOG.

TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN

Izumo y colaboradores <sup>(25)</sup> observaron que la uremia inhibe la actividad de la ATPasa Na K. Cheng y colaboradores <sup>(26)</sup> reportaron que el número de sitios de ATPasa Na K en eritrocitos jóvenes estuvo reducido en pacientes con IRC en comparación con eritrocitos jóvenes sanos. Por lo que se ha sugerido que la carnitina podría mejorar la actividad de la ATPasa Na K.

Sin embargo nosotros proponemos que la prueba de FOG cuyo valor diagnóstico es más apropiada para las enfermedades eritrocitarias estructurales de la membrana (por ejemplo esferocitosis) que definen alteraciones en las bandas y/o espectrina que componen a la membrana del eritrocito, no parecen ser las causas o mecanismo en el eritrocito de la uremia. Por lo que la participación de la suplementación de carnitina en mejorar la anemia crónica de la IRC sea a través de otros mecanismos que aun están por ser esclarecidos.

Normalmente la carnitina esta presente en todas las células transportando ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial en el proceso de la beta oxidación. La carnitina de la sangre esta repartida en un compartimiento plasmático y otro compartimiento intracelular que compone el eritrocito. El total de carnitina que contiene el eritrocito representa el 37% de la carnitina sanguínea típicamente la distribución de la carnitina plasmática en pacientes en hemodiálisis crónica comparada con la población en general tiene carnitina libre baja, carnitina total normal y esteres de carnitina ( acil carnitina) elevados (Labonia ) <sup>(29)</sup>

TESIS CON  
PAIS DE ORIGEN

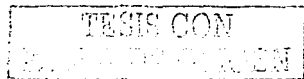
En el paciente en hemodiálisis la carnitina libre en el eritrocito es elevada pero en el plasma esta reducida. Los esteres de carnitina en el eritrocito

están en intervalos normales, pero con la suplementación con levocarnitina se ha observado un incremento de los esteres de carnitina que sin embargo disminuyen con el efecto de la hemodiálisis. Los resultados de la distribución de las alteraciones de carnitina en el eritrocito aun no están claras.

En teoría la carnitina modifica la composición de los lípidos de la membrana del eritrocito y así pudiendo remover los grupos acil tóxicos. Los eritrocitos maduros son capaces de remodelar la composición de ácidos grasos de su membrana de fosfolípidos por medio del ciclo deacilación-acilación. Dos vías enzimáticas son necesarias para garantizar la remodelación activa: 1) fosfolipasa A2 la cual remueve los ácidos grasos esterificados de la membrana de fosfolípidos y 2) la de las aciltransferasas. (Ramsay) <sup>(31)</sup>

La carnitina palmitoiltransferasa (CPT) mejor conocida su papel en la beta oxidación mitocondrial, tiene una nueva función extramitocondrial, recientemente se mostró que la CPT juega un importante papel como modulador del transito de grupos acil de cadena larga en células donde las mitocondrias no están presentes tales son los eritrocitos ( Arduini ) <sup>(19)</sup>

La *acil CoA sintetasa* de cadena larga (LACS) también juega un importante papel en el metabolismo de acil grasos en la membrana del eritrocito en la síntesis de novo de lípidos y la continua renovación de grupos acil grasos de los fosfolípidos. La acil CoA es el producto final de la *Acil CoA sintetasa* crucial producto intermediario en la acilación -



UNA TESIS CON

EVALUACIÓN



reacilación en la remodelación de fosfolípidos. La acil CoA en el eritrocito es usado para la acilación de proteínas de la membrana y como sustrato por la carnitina palmitoiltransferasa ( Arduini ) (19)

Knudsen y colaboradores (32) han identificado a una proteína ligadora de acil CoA (ACBP) en el eritrocito y su participación como donador de acil CoA en la reacilación de fosfolípidos de la membrana. Otra proteína ligadora de ácidos grasos (FABP) también se demostró su participación en el tránsito de ácidos grasos de cadena larga y de esteres de acilcarnitina en la síntesis de fosfolípidos.

Nosotros especulamos que la suplementación de carnitina y la participación de la carnitina en la acilación de proteínas de la membrana eritrocitaria, podría participar en la síntesis de la expresión de proteínas de receptores de eritropoyetina (R-EPO) en el eritrocito precursor, por lo tanto aumentar la sensibilidad del eritrocito precursor a la EPO y requerirse menos dosis de EPO, para una mejor respuesta de eritropoyesis. Por lo que nosotros observamos aumento en el recuento eritrocitario, hematocrito y optimización en las dosis de EPO.

En el presente estudio se demostró una disminución de los niveles de triglicéridos y un incremento de la lipoproteína de alta densidad (HDL) con la administración de levocarnitina.

La hipertrigliceridemia con disminución de los niveles de HDL es conocido que este presente en pacientes con insuficiencia renal crónica (5-6)

Estudios con suplementación de carnitina en pacientes en hemodiálisis han demostrado disminución en la concentración en los triglicéridos e

TESIS CON  
ORIGEN

incremento de la HDL (Guarnieri)<sup>(3)</sup> (Ahmad)<sup>(4)</sup> (Vacha)<sup>(5)</sup> concluyendo que este resultado es por incremento en la beta oxidación de los ácidos grasos.

El stress oxidativo ocurre cuando los productos oxidantes son en exceso y fuertemente implicados en el desarrollo de complicaciones tales como la aterosclerosis, amiloidosis, malnutrición, anemia e infección observado en pacientes en hemodiálisis. La uremia per se incriminada en la génesis si bien también las terapias de reemplazo renal contribuyen a exacerbar y a perpetuar estos fenómenos.

En este estudio reportamos una disminución en la velocidad de sedimentación globular, disminución en el fibrinógeno, disminución en los niveles séricos de la proteína C reactiva. Con incremento en la albúmina y en las proteínas totales en el grupo que tuvo suplementación con levocarnitina por lo que podría sugerir que la levocarnitina tiene una participación en reducir el stress oxidativo.

Stenvinkel (2000) propuso por primera vez que la malnutrición, inflamación y la aterosclerosis componen el síndrome MIA un estado de co-morbilidad fuertemente asociado a la presencia del stress oxidativo con un marcado incremento en el espesor de la intima media, elevación en la proteína C reactiva y del fibrinógeno.

Por lo anterior se justifica mas estudios al respecto.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIÓN

- 4. La terapia suplementaria de levocarnitina en pacientes en hemodiálisis crónica reduce los requerimientos de mantenimiento de eritropoyetina humana recombinante.
- 4. La terapia suplementaria de levocarnitina en pacientes en hemodiálisis crónica reduce los niveles séricos de la velocidad de sedimentación globular, de fibrinógeno, de proteína C reactiva y de triglicéridos e incrementa los niveles séricos de lipoproteína de alta densidad.

Lo anterior sugiere que la terapia suplementaria podría reducir el estrés oxidativo y por lo tanto disminuir la aterosclerosis acelerada de la IRC, por lo que se justifica más estudios al respecto

TESIS CON  
MAYOR ORIGEN

## REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS

1. Haeckel R et all. Citine: Metabolism, Function and Clinical implication. J Clin Chem Clin Metab 1990; 28:291-295.
2. Bartell L Hussey J Shrao E: Perturbation of serum carnitine leves in human adults by chronic renal disease and dialysis therapy. Am J Clin Nutr.1981; 34: 1314-1340.
3. Guarneri G, Toigo G, Crapesi L et all: L-carnitine metabolism in chronic renal failure. Kidney Int (supply 22) 1987;32:289-301.
4. Ahmad S. Carnitine. Kidney and Renal dialysis in L-carnitine and its role in medicine: Ferrari R, Diauro S, Sherwood G (Eds) London: Academic Press.381-400.1992.
5. Vacha G, Giorcelli G,Sillprandi N Et all: Favorable effects of L-carnitine treatment on hipertriglyceridemia in hemodiálisis pts decisive role low leves of high density lipoprotein. cholesterol. Am J Clin Nutr.1983;38:532-540.
6. Lennon D, Shrago E Madden M. Carnitine status plasma lipid profiles and exercise capacity of dialysis patients: effects of a sub maximal exerciser program. Metabolism 1986; 35 : 728-735.
7. Schreiber B, Lewis V. Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis challenges and considerations. Dial & Transplant 2001; 30: 207-211.
8. Fritz IB. Action of carnitine on long chain fatty acid oxidation by liver. Am J Physiol 1959 ; 197: 297-304.
9. Maher TJ. Lcarnitine: New Hope Institute of Retailong July 2001: 1-8

TESIS CON  
BALA DE ORIGEN

10. Murray M. The may benefits of carnitine. Am J Nat Med 1996; 3: 6-14.
11. Golper T ,Ahmad S. L-carnitine administration to hemodialysis patients Has its time come ? Sem Dial 1999; 2: 92-98.
12. Gopler T, Wolfson M ,Ahmad S et all. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients.I. Carnitine concentrations and lipid effects. Kidney Int 1990;38:904-911.
13. Rocchil,FeolaI,Calvini M et all .Effects of carnitine administrations in patients with chronic renal failure undergoing periodic dialysis,evaluated by computerized electromyography. Drugs Explt Clin Res 1986; 8: 707-711.
14. Wanner C; Wäckerle BB, Boeckle H et all. Plasma and red blood cell carnitine and carnitine ester during L-carnitine therapy in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 1990; 51: 407-411.
15. Bellinghieri G. Savica V, Mallamore A et all. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine leves and improved muscle syptoms in hemodialized patients. AM J Clin Nutr 1983; 38: 523-531.
16. Wanner C, Förstner BB, Boeckle H et all. Carnitine Metabolism in patients with chronic renal failure. Effects of L carnitine supplementation. Kidney Int 1987; 32: S132-S135.
17. Seçuk N , San A, Zek H et all .Effects of nutricional status and oral essential amino acid replacement on serum L-carnitine leves of chronically hemodialyzed patients .Nephron 1996; 72: 341-342.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

18. Donatello M ,Terrizzi C, Zumano G et all. Effects of l-carnitine on chronic anemia and erythrocyte adenosine triphosphate concentration in hemodialyzed patients. *Curr Ther res* 1987; 41: 620-624.
19. Arduini A, Mancinelli G, Radatti G et all: role of carnitine and carnitine palmitoyltransferasa as integral components of the pathway for membrane phospholipids fatty acid turnover in intact human erythrocyte. *J Biol Chem* 1992; 267:1273-1268.
20. Casciani C, Caruso U, Cravotto E et all.Beneficial effects l-carnitine:Post dialysis syndrome. *Curr ther Res* 182:32;116-127.
21. CarusoU,Cravotto E,tisone G et all Long term teratment with l-carnitine in uremic patients undergoing chronic hemodialyzed: effects on the lipid pattern. *Curr ther Res* 1983;33: 1098-1104.
22. Lasaga L Schreiner G ,Brass et all. Role of l-carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial & transplant* 1994;23: 171-181.
23. de felipe s, Lyons P Gaffar M et all Us -Italy L-carnitine hemodialysis utilization survey- *Dial & transplant* 1996; 6: 368-372.
24. Matsumara et all: correlation between serum carnitine leves and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients *Nephron* 1996; 72: 574-578.
25. Izumo E et all. Erythrocyte Na K pump in uremia. Acute correction of a transport defect by hemodialysis. *J Clin Invest*1984; 74: 581-578.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

26. Cheng J et al. Mechanism of alteration of sodium potassium pump of erythrocyte from patients with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1984;74: 1811-1820.
27. Mimic J et al. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degree of chronic renal failure. *Cli Nephrol* 1999; 51: 233-241.
28. Barany P et al: High C reactive protein is strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:565-568.
29. Labonia A. L-carnitine effects on anemia in hemodialized patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 757-764.
30. Bohmer I. Carnitine deficiam induced during intermittent hemodialysis for renal failure. *Lancet* 1974; 1 : 126-128.
31. Ramsay R. Carnitine palmitoyltransferasa in human erythrocyte membrane. *Biochem J* 1991; 275: 683-688.
32. Knudsen J. Role of long- chain fatty acyl-CoA esters in the regulation of metabolism and in cell signaling. *Biochem J* 1997; 323: 1-12.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN