

11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

16



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

LA L-CARNITINA Y LA CARDIOMIOPATIA  
DILATADA IDIOPATICA

290319

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA**

P R E S E N T A :

**DR. LUIS FERNANDO HERRERA SANCHEZ**



MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

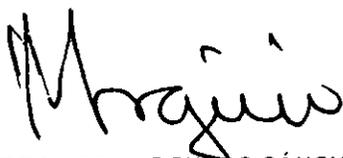
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA.**

**LA L-CARNITINA Y LA CARDIOMIOPATIA DILATADA IDIOPATICA.**

**TESIS DE SUBESPECIALIDAD**

**DR. LUIS FERNANDO HERRERA SANCHEZ.  
ESTUDIANTE DE SUBESPECIALIDAD.**

**DR. GUSTAVO MENDEZ MACHADO.  
DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES.  
DR. JOSE ANTONIO MAGAÑA SERRANO.  
ASESORES.**



**DR RUBEN ARGUERO SÁNCHEZ**

Director del Hospital de Cardiología

CMN SXXI



**DR JUAN CARLOS NECOECHEA ALVA**

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Médica

Hospital de Cardiología CMN SXXI



**DR ALONSO PEÑA GONZALEZ**

Subjefe de la División de Enseñanza e Investigación Médica

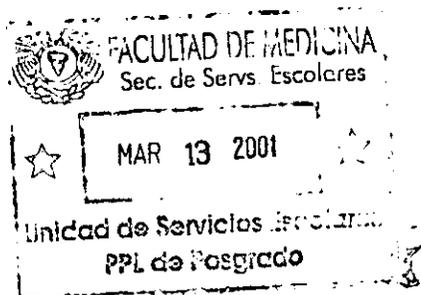
Hospital de Cardiología CMN SXXI



**DR RODOLFO CASTAÑO GUERRA**

Profesor Titular del Curso de Cardiología

Hospital de Cardiología CMN SXXI



**INDICE:**

**INTRODUCCIÓN.....Página 1.**

**MATERIAL Y METODOS.....Página 5.**

**RESULTADOS.....Página 7.**

**DISCUSION.....Página 8.**

**TABLAS Y GRÁFICOS.....Página 11.**

**BIBLIOGRAFÍA.....Página 15.**

**AGRADECIMIENTOS:**

**A Dios por haberme permitido cumplir con una mas de mis metas.**

**A mis padres Fernando y Judith por su incondicional apoyo a lo largo de toda mi vida.**

**Al Dr. Armando Mansilla Olivares apoyo durante mi formación como cardiólogo y muy especialmente en la realización del presente trabajo.**

## INTRODUCCIÓN:

La cardiomiopatía dilatada (CMD) es una enfermedad en la que la insuficiencia cardíaca congestivo-venosa representa el cuadro clínico predominante, producto de una disfunción uni o biventricular que culmina con pérdida de la función contráctil. Su incidencia anual es de unos cinco a ocho casos por cada 100,000 habitantes, con una prevalencia en los Estados Unidos de Norteamérica de 36 casos por cada 100,000; de ahí que se presenten hasta 10,000 muertes al año . Su historia natural se caracteriza por el deterioro progresivo de la función cardíaca, que conduce a una mortalidad que va del 20 al 30 % en el primer año y aproximadamente del 60% a los cinco años (1,2). El diagnóstico se establece mediante el análisis de una minuciosa historia clínica, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma, y se confirma mediante biopsia endomiocárdica, la que nos permite diferenciar a la CMD idiopática de la miocarditis, que puede llegar a presentarse hasta en un 10 % de los casos (2). Dentro de los hallazgos anatomopatológicos destaca la dilatación de las cuatro cavidades cardíacas a expensas fundamentalmente de los ventrículos, los que se dilatan aún mas que las aurículas, considerando que el grosor de la pared ventricular no es proporcional a la magnitud de la dilatación de la cavidad. Desde el punto de vista histológico, se puede observar fibrosis intersticial perivascular, infiltrados celulares, hipertrofia celular y degeneración de las células miocárdicas, alteraciones que involucran de manera especial al subendocardio del ventrículo izquierdo. Si bien estas características contribuyen a establecer el diagnóstico, en la actualidad no contamos con parámetros inmunológicos, bioquímicos o microbiológicos de utilidad, para determinar la causa desencadenante (2). De tal forma que el diagnóstico etiológico se realiza por exclusión de factores tales como deficiencias metabólicas y nutricionales; tóxicas; enfermedades del tejido conectivo; enfermedades infecciosas y neuromusculares; e incluso el embarazo (1,2). Es por todo esto que no resulta difícil pensar que la CMD idiopática sea el resultado de la expresión de mas de un

agente etiopatogénico; y aunque todavía no se cuenta con evidencias sólidas que describan el mecanismo etiopatogénico de esta enfermedad, el interés se ha centrado en cuatro posibles procesos: a) factores familiares y genéticos, b) miocarditis viral y otros fenómenos citotóxicos, c) alteraciones inmunológicas y d) desequilibrio energético-contráctil (1). Por otro lado, la deficiencia de L-Carnitina también, como se ha demostrado en modelos animales, es otro factor desencadenante de CMD (3-5).

En realidad, la L-Carnitina es un cofactor esencial para la beta oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. De hecho, aproximadamente el 70% de la actividad metabólica del miocardio, la proporciona precisamente esta vía metabólica (Figura 1.1)(3-7). La L-carnitina transporta a los grupos Acil-CoA a través de la membrana mitocondrial en forma de Acil-carnitina; compuesto que se sintetiza mediante la acción de la Palmitoil-transferasa I. Posteriormente, ingresa a la matriz mitocondrial, en donde por medio de la carnitina-palmitoil-transferasa II, libera carnitina y Acil-CoA (7-10) (fig. 1.2). La velocidad máxima de reacción enzimática de esta vía, se alcanza cuando el aporte de ácidos grasos excede la capacidad de la célula para metabolizarlos y transformarlos de grupos Acilo a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O (8). Su síntesis se lleva a cabo a partir de los aminoácidos lisina y metionina dentro de las células hepáticas en menor grado, en el epitelio peritubular renal, aunque también se absorbe por tracto digestivo a partir de la dieta (6). Este mecanismo gastrointestinal es saturable y relativamente lento, y depende de los requerimientos energéticos del organismo, de tal forma que ante un déficit de la misma, su absorción se incrementa y su excreción renal disminuye (6,9,10).

En algunos estudios se ha demostrado que la inhibición de la betaoxidación de los ácidos grasos provocada por la deficiencia sistémica de L-carnitina, condiciona una forma de cardiomiopatía dilatada con severo daño miocárdio y depósito anormal de lípidos, fenómeno que revierte mediante la prescripción de un adecuado suplemento de L-carnitina. (11). Por otro lado, existen también reportes que señalan cómo la deficiencia

familiar de L-carnitina, que cursa con fibroeslastosis endocárdica, factor desencadenante de CMD, revierte dramáticamente cuando se proporciona un suplemento adecuado de este metabolito (8). En modelos animales con cardiomiopatía dilatada (hámster sirios), también se ha logrado mejorar el desempeño cardiaco mediante la administración de dosis altas de L-carnitina (9). Ghidini y colaboradores reportaron también, un incremento en la diuresis con disminución del edema periférico y de las crisis de disnea, en 38 pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardiaca secundaria a cardiopatía isquémica y/o hipertensiva, a los que se les administró un suplemento de 2 gr diarios de L-carnitina durante 45 días (12). En otro estudio realizado en pacientes con daño miocárdico (FE < 45%) en clase funcional (CF) II de la NYHA, se demostró que con la administración de L-propil carnitina aumentaba significativamente tanto la fracción de expulsión como la de acortamiento y disminuían las resistencias periféricas, mejorando el gasto e índice cardiaco, lo que redundaba en una mejor tolerancia al ejercicio (13). Sato y colaboradores administraron 1 800 mg diarios de L-Carnitina por 12 semanas a 19 pacientes con falla cardiaca, observando mejoría en su tolerancia al ejercicio (16).

A pesar de estos resultados, aún prevalece la controversia sobre la relación fisiopatología que podría existir entre el déficit de L-carnitina y el desarrollo de CMD ya que por un lado, se ha demostrado que la administración de L-Carnitina mejora las condiciones clínicas de los pacientes con falla cardiaca crónica y por el otro, se ha relacionado al incremento en las concentraciones séricas y urinarias de L-carnitina con un deterioro en la función cardiovascular (3,5). Este último concepto, ha sido investigado por otros grupos, quienes han demostrado en biopsias endomiocárdicas de pacientes con CMD, disminución de la L-carnitina intracelular frente a niveles normales o elevados de este compuesto en el plasma (11).

En nuestro medio, los estudios relacionado con la participación de la L-Carnitina en la fisiopatología de la CMD son escasos. Tampoco se ha estudiado la posibilidad de una

asociación entre los niveles séricos de L-Carnitina y algunos indicadores clínicos y paraclínicos de daño miocárdico como la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y la clase funcional (NYHA). El propósito fundamental de este estudio, consistió en correlacionar los niveles séricos de L-Carnitina en pacientes con CMD idiopática, con indicadores ecocardiográficos (FEVI y PSAP) y clínicos (clase funcional de la NYHA).

## **MATERIAL Y METODOS:**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Previo consentimiento informado y firmado por los involucrados, se incluyó a todos los pacientes que ingresaron por los departamentos de urgencias, consulta externa, admisión hospitalaria y a los que ya formaban parte de la clínica de insuficiencia cardíaca, así como a aquellos en lista de espera de trasplante cardíaco. El grupo quedó constituido por enfermos de uno u otro sexo, con cardiomiopatía dilatada idiopática, entre los 10 y los 60 años de edad. El diagnóstico se fundamentó en parámetros clínicos, radiológicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos. El cateterismo cardíaco con toma de biopsia endomiocárdica en cambio, no se consideró indispensable como criterio de inclusión.

No se incluyeron pacientes con cardiomiopatía dilatada de origen isquémico, reumático, alcohólicos, portadores de diabetes mellitus, hipotiroidismo, acromegalia, enfermedad de Cushing, feocromocitoma, enfermedades de la colágena, distrofias musculares; tampoco se incluyó a los que se encontraban bajo tratamiento con quimio- o radio-terapia, ni los que fueron positivos al VIH, o en los que se sospechó enfermedad de Chagas o insuficiencia renal; finalmente, tampoco se incluyeron pacientes embarazadas o con miocardiopatía periparto.

En todos los pacientes se practicaron determinaciones plasmáticas de L-carnitina mediante la prueba de Boehringer Mannheim, la que cuantifica a la L-carnitina mediante métodos enzimáticos en suero, semen y orina. La concentración que se consideró como normal de L-carnitina en suero fue de  $6.5 \pm 1.3$  mg/ml ( $40.3 \pm 8.2$  mmol/l) en los hombres y de  $5.6 \pm 0.9$  mg/ml ( $34.9 \pm 6.0$  mmol/l) en las mujeres (15). A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma Bidimensional y modo M con cálculo de la fracción de expulsión mediante el Método de Teichholz, mientras que la PSAP se determinó mediante Doppler (17).

Los resultados se presentan en medidas de tendencia central ( media y mediana) y de dispersión ( desviación estándar). Se utilizó la  $\chi^2$  para variables discretas y la prueba exacta de Fisher para variables continuas. Para la correlación entre variables se utilizó el coeficiente rho de Spearman, aceptando un error alfa hasta de 0.05. El cálculo estadístico se realizó con el programa: "Statistical Package for Social Sciences" versión 10 para Windows.

## RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 38 pacientes consecutivos con el diagnóstico de CMD idiopática y daño miocárdico, en los que mediante ecocardiografía bidimensional y modo M se demostró una FEVI entre 0.15 y 0.51 (media 0.28 y DE 11) y una PSAP entre 18 y 93 mm de Hg (media de 39 y DE 14.8). Del total de los pacientes, 27 pertenecían al género masculino y 11 al femenino, con edades que oscilaban entre los 13 y los 57 años (media de 19.7 y DE 13.4). De los pacientes incluidos, 16 se encontraban en clase funcional I (42.1 %), 15 en Clase funcional II (39.47%), 7 en CF III (18.42 %) y ninguno en CF IV de la NYHA.

La correlación entre la fracción de expulsión basal y los niveles séricos de L-Carnitina proporcionó una  $\rho = -0.109$  para una  $p = 0.516$ . A pesar de que los resultados no fueron estadísticamente significativos, parece ser que la tendencia muestra cómo una mayor concentración de L-Carnitina se relaciona con una menor FEVI (gráfica 1). En lo que se refiere a la correlación entre la PSAP y los niveles séricos de L-Carnitina se encontró una  $\rho = +0.119$  para una  $p = 0.476$ , por lo que tampoco se demostró correlación estadística; sin embargo, los resultados tienden a establecer una relación directa entre los niveles séricos de L-carnitina y la PSAP, de tal forma que a mayor concentración de L-carnitina, mas elevadas son las cifras de la PSAP (gráfica 2).

Finalmente, con relación a la clase funcional, tampoco se demostró correlación estadísticamente significativa cuando se comparó con los niveles séricos de L-carnitina ( $\rho = 0.202$  para una  $p = 0.223$ ), pero curiosamente la tendencia parece indicar que a mayor concentración de L-carnitina, mayor es el deterioro funcional (gráfica 3).

## DISCUSIÓN.

El diseño de este estudio tuvo como objetivo fundamental, el demostrar una posible correlación estadística entre los niveles séricos de L-Carnitina y algunos parámetros esenciales de medición de la función ventricular, tanto clínicos como ecocardiográficos.

En contraste con los valores normales de L-Carnitina sérica reportados por la literatura universal (6.5 +- 1.3 para hombres y de 5.6 +- 0.9 para mujeres), la concentración promedio que se encontró en este grupo de pacientes fue de 14.80 +- 3.8 en los hombres y de 12.86 +- 4.5 en las mujeres (15). Ahora bien, a pesar de que en cuanto a la correlación entre la FEVI y los niveles séricos de L-Carnitina no se encontró significancia estadística, la tendencia que se observo, difiere de lo que reportan algunos investigadores que han relacionado a los niveles normales o elevados de L-carnitina con un incremento en la FEVI. Al parecer, el incremento de las concentraciones séricas de L-carnitina no siempre se relaciona con un incremento en la concentración de la misma en el espacio intracelular, como lo señala Regitz (11). De tal forma que, no obstante que hay L-Carnitina disponible en el espacio intravascular, la célula carece de este sustrato para llevar a cabo el transporte de los ácidos grasos al sistema de la beta oxidación, limitando consecuentemente la producción de acetil Co-A. Estudios a nivel molecular y subatómico tendrán que determinar en un futuro por un lado, en el caso de corroborarse los hallazgos reportados por Regitz, si esta alteración depende del transporte de la L-carnitina a nivel de la membrana celular o de la membrana mitocondrial externa; de lo contrario, si los niveles de L-Carnitina se encuentran también elevados a nivel intracelular, la alteración funcional de la célula contráctil podría depender de una disminución de la velocidad de reacción enzimática, al incrementarse la constante de Michaelis por sobresaturación con los productos de degradación.

Por otro lado, se ha demostrado que la carnitina palmitoil-transferasa tipo I, enzima que se localiza en el lado externo de la membrana mitocondrial interna, convierte a los grupos

acil-CoA de cadena larga en acil-carnitina. Posteriormente, la acil-translocasa transporta a este complejo molecular a través de la membrana mitocondrial interna, para que finalmente la carnitina palmitoil-transferasa tipo II, que se localiza en el lado interno de la membrana mitocondrial interna, libere al ácido graso de la L- Carnitina y lo introduzca en forma de acil-CoA, al sistema de la beta oxidación. Cualquier alteración en alguno de estos sistemas enzimáticos, puede resultar en una grave deficiencia en la producción del substrato bioenergético necesario para mantener la función celular. Una vez que la L- Carnitina es excretada por la célula unida a cadenas de cinco o menos átomos de carbono, el organismo la elimina por vía renal. Matsui ha demostrado que la excreción urinaria de L-carnitina de 15 a 50 mg/día, puede elevarse de 150 a 500 mg/día, en pacientes con insuficiencia cardíaca y daño miocárdico (3).

En este estudio, también se observó una tendencia estadísticamente no significativa de los niveles de L-Carnitina, a mantener una relación directamente proporcional con la PSAP y la clase funcional del paciente, medida con criterios de la NYHA. De tal forma que al parecer, a mayor concentración de L-Carnitina, la FEVI es menor y la PSAP se incrementa, deteriorando las condiciones clínicas del paciente. Con las observaciones obtenidas en este estudio, resulta muy aventurado establecer una afirmación de esta naturaleza, si tomamos en consideración los aspectos biomoleculares que permiten a la fibra miocárdica obtener su substrato bioenergético. En cambio, existe la posibilidad de afirmar que las fibras miocárdicas en estos pacientes, los que no estaban homogeneizados desde un punto de vista funcional ni bioquímico, sí estaban lo suficientemente dañadas como para permitir la fuga de substratos bioenergéticos como la L-Carnitina al espacio extracelular, o bien, que este daño impidiera mantener la síntesis o absorción de L-carnitina, en concentraciones suficientes como para restaurar el equilibrio de oxidorreducción.

9      **ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

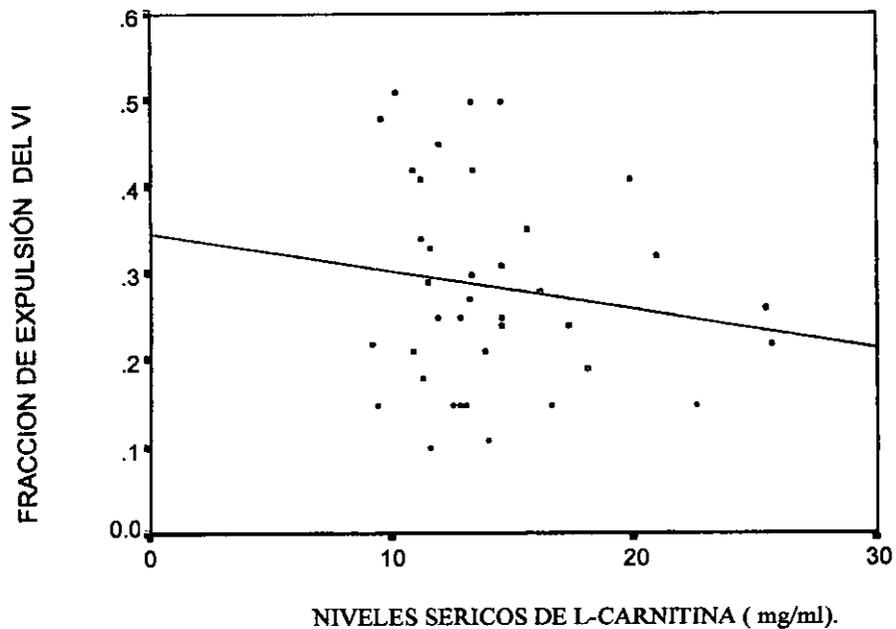
Sin lugar a dudas, estudios mas profundos que ligen los aspectos clínicos con los procesos biomoleculares, tendrán que ser planteados para resolver estas interrogantes que permitirán quizá mas adelante, establecer tratamientos que al preservar el equilibrio oxidorreductor de la célula, mejoren las condiciones clínicas del paciente.

## VII.- TABLAS Y GRAFICOS.

Tabla 1.1.- Características basales de los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática.

	Hombres n=27	Mujeres n = 11	Valor de p
EDAD ( años).	39 +- 3.8	40.27 +- 12.99	0.875
Carnitina (mg/ml)	14.8 +- 3.8	12.86+- 4.5	0.190
PSAP ( mm de Hg)	39.88 +- 16.6	37.09 +-9.17	0.604
FEVI	0.27+-0.11	0.29+-0.13	0.618

Gráfica 1: CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE L-CARNITINA Y LA FEVI EN PACIENTES CON CMD

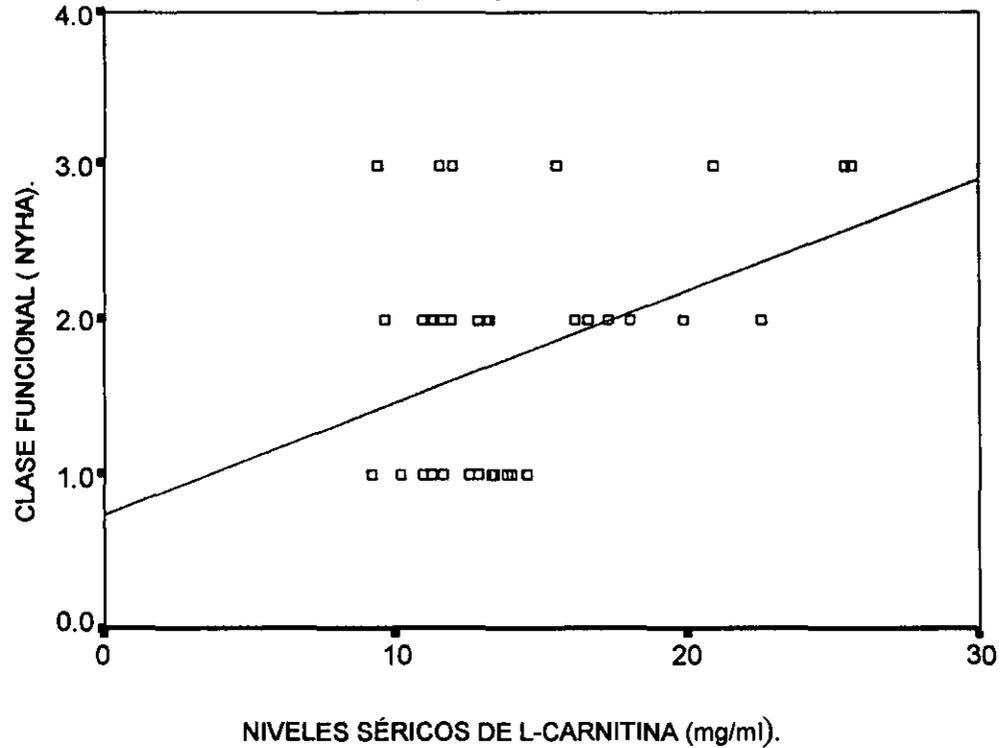


$$\rho = -0.109$$

$$P = 0.516$$



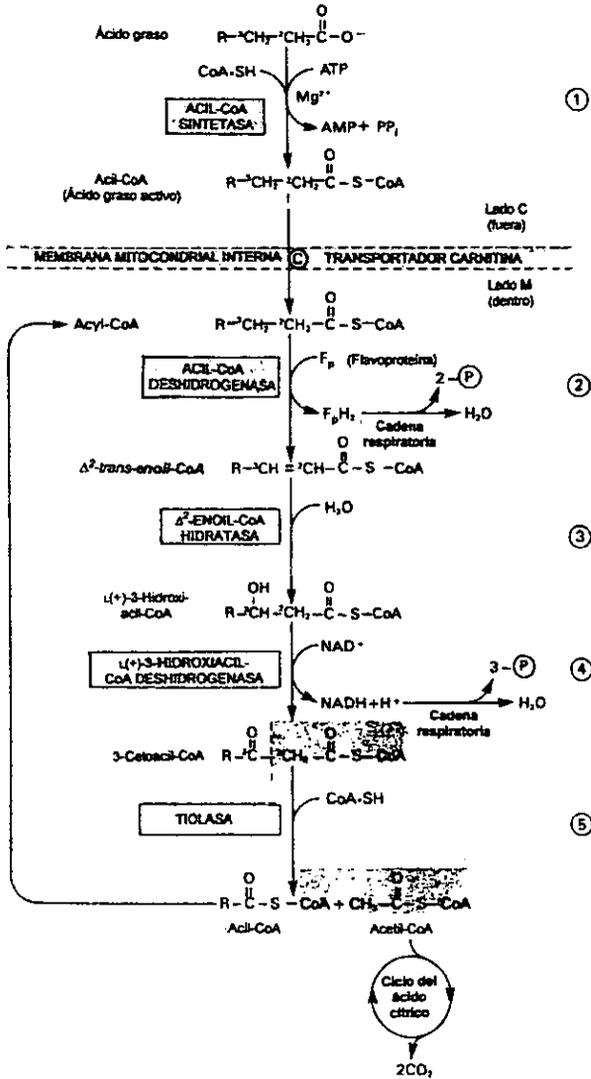
Gráfico 3: CORRELACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE L- CARNITINA Y LA CLASE FUNCIONAL ( NYHA).



$\rho = 0.202.$

$P = 0.223$

Fig. 1.1 Beta oxidación de los ácidos grasos.



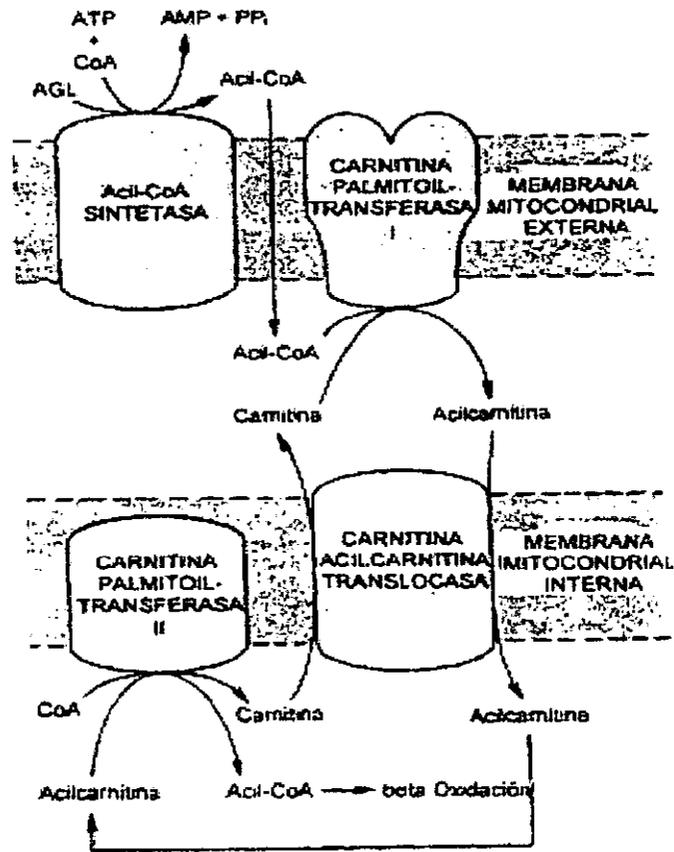


Fig.1.2: Función de la carnitina en el transporte de los ácidos grasos.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. - Braunwald E. Miocardiopatía dilatada. Tratado de Cardiología, quinta edición, 1997, pag .1538-45.
2. - William G. Idiopathic dilated Cardiomyopathy. N Engl J Med 1994; 331:1564-1575.
3. - Pierpont M. Myocardial Carnitine in End-stage congestive heart failure. Am J Cardiol 1989; 64:56-60.
4. -Marjorie E. Carnitine and congestive cardiomyopathy of childhood. Am Coll Cardiol 1983; 1(2): 724.
5. - Zales VR. Reversible cardiomyopathy due carnitine deficiency from renal tubular wasting. Pediatr Cardiol 1995; 16: 76-78.
6. - Matsui S. Urinary Carnitine excretion in patients with heart failure. Clin Cardiol 1994; 17: 301-305.
7. -Murray R. Bioquímica de Harper.Oxidación de ácidos grasos: cetogénesis. 14ª edición.1997: 265-277.
8. -Neely J. Myocardial utilisation of carbohydrates and lipids. Prog Cardiovasc Dis 1972; 15:289-329.
9. -Whitmer J. L-Carnitine treatment improves cardiac performance and restores High-Energy phosphate pools in cardiomyopathic syrian hamster. Circulation Research 1987; 61:396-408.
10. -Arsenian M. Carnitine and derivatives in cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 1997; 40:265-286.
11. - Regitz V. Defective Myocardial Carnitine Metabolism in Congestive Heart Failure Secondary to Dilated Cardiomyopathy and to Coronary, Hypertensive and Valvular Heart Diseases. Am J Cardiol 1990; 65:755-760.

12. -Ghidini O. Evaluation of the therapeutic efficacy of L- Carnitina in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1998; 26:217-220.
13. - Caponnetto S. Efficacy of L-propionylcarnitine treatment in patients with left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1994; 15:1267-1273.
14. -Opie L. Role of Carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979; 97:375-388.
15. - Fariori M. Values for L- Carnitina in human plasma. *Ann Clin Biochem.* 1994, 31: 188-189.
16. -Sato H. Masuyama T. Long-term effects of L-Carnitina on cardiac function and exercise capacity in patients with left ventricular dysfunction. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1990,21: 439-447.
- 17.-Vargas B. Ecocardiografía normal de modo M. Ecocardiografía de modo M, Bidimensional y Doppler . 1985. Editorial Salvat. Pag. 22-23.