

Intolerancia a la hemodiálisis por déficit secundario de carnitina. Descripción en dos niños

M. D. Morales, E. Izquierdo, P. Galarón, A. Bueno y A. Luque
Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

La carnitina es un cofactor de diversas enzimas necesarias para el transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria, para su posterior betaoxidación y producción de energía. Es dializable y, en consecuencia, disminuyen sus niveles posthemodiálisis. Existe un equilibrio entre las reservas tisulares y los niveles plasmáticos, por lo que la pérdida intermitente y repetida, en pacientes que llevan largo tiempo en hemodiálisis, puede provocar una deficiencia secundaria.

Describimos dos niños, que llevaban nueve y cinco años en hemodiálisis y que presentaron un cuadro de intolerancia a la misma, consistente en astenia intensa posthemodiálisis e inestabilidad hemodinámica. Tras descartar las causas habituales de este cuadro, realizamos niveles de carnitina plasmática total, encontrándolos muy disminuidos pre y postsesión, en el caso número 1, y disminuidos postsesión en el caso número 2. Ante la sospecha de una deficiencia secundaria a carnitina iniciamos tratamiento con L-carnitina intravenosa a 25 mg/kg posthemodiálisis y 75 mg/kg oral interdiálisis, con lo que revirtió el cuadro en quince días.

A los tres meses de tratamiento, realizamos niveles de carnitina total, encontrándose muy elevados prehemodiálisis y ligeramente por encima de la normalidad posthemodiálisis. No hemos observado ningún efecto secundario.

El síndrome de intolerancia a la diálisis ha sido motivo de preocupación y objeto de múltiples publicaciones encaminadas a esclarecer sus causas. En este sentido, nuestro objetivo fundamental es hacer hincapié en la necesidad del diagnóstico precoz de un déficit de L-carnitina en pacientes con elevada permanencia en diálisis, ya que tras su suplemento se consigue revertir toda la sintomatología.

Se discute su probable patogenia.

Palabras clave: **Carnitina. Deficiencia de carnitina. Hemodiálisis. Hemodiálisis pediátrica.**

Recibido: 20-IX-1991.
En versión definitiva: 20-I-1992.
Aceptado: 23-I-1992.

Correspondencia: Dra. M.^a Dolores Morales San José.
Sección de Nefrología Pediátrica.
Hospital Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

HAEMODIALYSIS INTOLERANCE SECONDARY TO CARNITINE DEFICIT: TWO CASES REPORT

SUMMARY

Carnitine is a cofactor of several enzymes necessary for the transportation of long chain fatty acids into the mitochondrial interior, for their further beta-oxidation and production of energy. Carnitine is dialysable, its level decreasing after dialysis. Balance occurs between the tissue stores and plasma levels so the intermittent and repeated loss in patients undergoing long term haemodialysis may cause a tissue deficiency.

We describe two children undergoing 9 and 5 years haemodialysis and displaying symptoms of dialysis intolerance, consisting of intense asthenia postdialysis and haemodynamic instability. After excluding other causes of this syndrome we determined total plasmatic Carnitine levels and showed very decreased levels pre and post-dialysis in case n.º1, and decreased level after each dialysis in case n.º2. Suspecting carnitine deficiency, we started treatment with L-Carnitine intravenously, 25 mg/kg post-haemodialysis, and orally, 75 mg/kg between dialysis which reversed the symptoms in 15 days.

We determined total Carnitine levels after 3 months of treatment and found greatly increased levels pre-haemodialysis, and levels just above normal post-haemodialysis. We observed no side effects.

Dialysis intolerance syndrome has been the subject of numerous publications directed towards elucidating the causes. We recommend early search for L-Carnitine deficit in patients undergoing long term haemodialysis, since supplements of Carnitine reverse all symptoms. We discuss the probable pathogenesis.

Key words: **Carnitine, Carnitine deficit, Haemodialysis, Haemodialysis in children.**

Introducción

La L-carnitina es un constituyente natural de la célula que desempeña el papel de cofactor de diversas enzimas, siendo necesaria para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria para su posterior betaoxidación y producción de energía¹.

En humanos se sintetiza en hígado, riñón y cerebro a partir de metionina y lisina^{2,3}, estando presente en los alimentos, especialmente en la carne⁴. Se absorbe activamente desde la luz intestinal⁵ y su concentración es especialmente elevada en corazón y músculo esquelético⁴.

El tratamiento con L-carnitina ha ido adquiriendo interés para los nefrólogos desde que Böhmer y cols.⁶ describieron en 1978 una deficiencia de carnitina en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) tratados con hemodiálisis (HD). Desde entonces, diversos autores han podido comprobar que efectivamente la carnitina se pierde por HD^{7,8}, pero sus niveles plasmáticos comienzan a recuperarse inmediatamente finalizada la sesión⁹, ya que existe un equilibrio entre los tejidos y la sangre, como sugieren Vacha y cols.¹⁰. Está demostrado que en la uremia existen anomalías de su absorción y síntesis¹¹, por lo que no es extraño que, en pacientes que llevan mucho tiempo en HD, disminuyan sus reservas tisulares, provocando sintomatología clínica diversa, como es el caso de los dos niños que presentamos a continuación.

Casos clínicos

Caso número 1

Paciente varón de trece años de edad, desde los cuatro años en HD por IRT secundaria a cistinosis. Se había realizado nefrectomía bilateral a los ocho años de edad por hipertensión incontrolable, permaneciendo normotenso desde entonces.

Se dializaba tres veces en semana, sesiones de cuatro horas, con monitor de ultrafiltración (UF) controlada, membrana de acrilonitrilo (1800 S), acorde con su superficie corporal, líquido de diálisis con la siguiente composición, en mEq/l: Na, 139; K, 1,5; Ca⁺⁺, 3,5; Mg⁺⁺, 1; Cl, 106; CH₃COO, 4; CO₃H, 39, además de glucosa 1,5 g/l y osmolaridad, 302 mOsm/l; recomendándose una dieta de 1 g/kg/día de proteínas, siendo el KT/V 1,4 y el PCR 1,5 g/d (calculados según análisis matemático descrito por Gotch y Sargent)¹².

Tras nueve años en HD presenta un cuadro de inestabilidad hemodinámica, que dificultaba la UF, con intensa astenia post-HD, que le obligaba a permanecer en cama las siguientes veinticuatro horas. El estudio cardiológico (ecocardiograma y electrocardiograma) fue normal, descartándose las causas más habituales relacionadas con este cuadro, como: infravaloración del peso seco, anemia, ingestión de hipotensores, intolerancia al acetato, etc.

Ante la posibilidad de que se tratara de una depleción de carnitina secundaria a HD, se realizaron determinaciones plasmáticas pre y post-HD, según técnica radioisotópica¹³, cuyos resultados están reseñados en la tabla I. Ya al iniciar la HD tenía niveles de carnitina muy disminuidos, que descendían aún más al

Tabla I. Valores plasmáticos de carnitina total (micromol/l)

	Pretratamiento		Postratamiento	
	Pre-HD	Post-HD	Pre-HD	Post-HD
Caso número 1	17	7	304	41
Caso número 2	32	12	303	43

Valores normales de carnitina total: 28 ± 5 micromol/l.
HD: Hemodiálisis.

finalizar la sesión, por lo que decidimos iniciar tratamiento con L-carnitina Camicor[®] (Laboratorio Sigma-Tau), a 25 mg/kg vía i.v. post-HD y 75 mg/kg/oral en el periodo interdialisis, con lo que ya a los quince días la mejoría fue muy evidente: desapareció la astenia. La TA media (TAM), durante las cuatro horas de HD, aumentó de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) tras el tratamiento, como podemos ver representado en la figura 1.

En cuanto a las hipotensiones, que hemos definido como brusco descenso de la TA, que provoca un cuadro sintomático y suele remitir con la infusión de suero salino si bien antes del tratamiento con L-carnitina ocurrían en el 50 % de las sesiones de HD, tras dicho tratamiento desaparecieron totalmente (tabla II), permitiendo así una mayor ultrafiltración (UF = 857 ± 192 cc pretratamiento vs UF = 1.045 ± 175 cc después del tratamiento).

Los resultados se expresan por la $\bar{x} \pm SD$ y el análisis estadístico ha sido realizado mediante la t de Student.

Caso número 2

Niña de trece años de edad, desde los ocho años en HD por IRT secundaria a síndrome nefrótico corticorresistente (glomerulosclerosis segmentaria y focal).

Se dializaba con igual pauta que el paciente anterior, siendo el KT/V 1,4, y el PCR 1,4 g/kg/d.

Tras cinco años en HD comienza con un cuadro clínico parecido al descrito en el caso precedente: hipotensiones intra y

Tabla II. Hipotensiones y ultrafiltración. En 10 sesiones de HD (antes y después de tratamiento con L-carnitina)

	% de hipotensiones		UF (ml/sesión)		
	Pre	Post	Pre	Post	
Caso número 1	50	0	857 ± 192	1.045 ± 175	NS
Caso número 2	30	0	1.029 ± 266	1.230 ± 228	NS

UF: Ultrafiltración.
NS: Estadísticamente no significativo.

post-HD, junto con una intensa astenia. Tras realizar la misma sistemática, observamos unos niveles de carnitina plasmática total normales, que disminuían muy por debajo de la normalidad post-HD (tabla I); como el caso era muy sugerente por depleción tisular de carnitina, le administramos la misma dosis que al paciente anterior, con lo que a los quince días desaparecieron los cuadros hipotensivos y la astenia, pudiéndose realizar mayor UF (tabla II).

Tras tres meses de tratamiento, en ninguno de los dos pacientes hubo cambios en el peso seco ni en el hematócrito que justificasen la mejoría del cuadro. Realizamos en ambos casos niveles plasmáticos de carnitina total (CT), encontrándose muy elevados pre-HD y ligeramente por encima de la normalidad post-HD (tabla I).

Discusión

Desde la descripción inicial de la pérdida de carnitina por HD⁶, numerosos trabajos han confirmado este hecho¹⁴⁻¹⁷. Las cifras de CT post-HD suelen estar muy por debajo de la normalidad, como ocurrió en nuestros pacientes, pero no así los valores pre-HD, que suelen ser normales^{9, 19}.

La brusca disminución de los niveles plasmáticos de carnitina durante la HD provoca un transporte unidireccional de la misma desde las reservas tisulares (músculos esquelético y cardíaco) al plasma^{10, 18} para intentar mantener dichos niveles; sin embargo, estas pérdidas repetitivas, en pacientes que llevan mucho tiempo en HD, pueden dar lugar a una depleción tisular, como es el caso de nuestros dos pacientes. Además, pueden existir otros factores agravantes, como prescripciones de dietas demasiado restringidas en proteínas (que a su vez son pobres en carnitina y sus precursores lisina y metionina), anorexia pertinaz —frecuente en niños urémicos— y una biosíntesis disminuida en un parénquima renal atrófico.

En nuestro primer caso, la existencia de unos niveles plasmáticos de CT pre-HD muy disminuidos nos hace sospechar que el paciente presentaba un cuadro de depleción tan intenso que las reservas tisulares (posiblemente agotadas) no fueron capaces de normalizar los niveles plasmáticos. En el caso número 2, dichos niveles eran normales, aunque probablemente existía un déficit tisular,

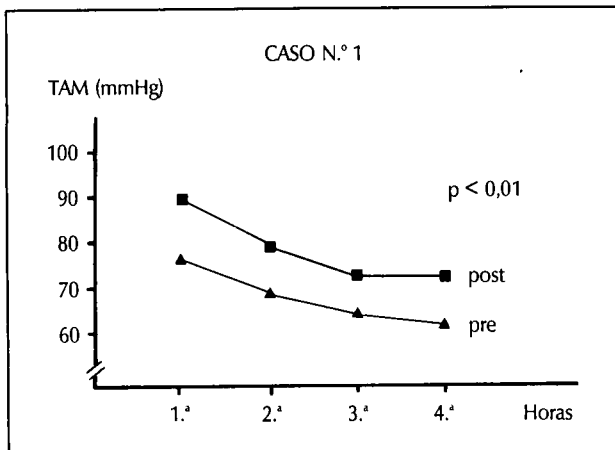


Fig. 1.—TAM horaria en 10 sesiones de HD pre y postratamiento con L-carnitina.

que sólo hubiera podido diagnosticarse mediante biopsia muscular.

Autores como Bellinghieri, en adultos²⁰, y Glögger, en niños²¹, han observado mediante biopsias musculares una relación directa entre tiempo en HD y depleción tisular de carnitina objetivando dicha depleción aun con niveles plasmáticos de CT normales, como es el caso de nuestro paciente número 2. Como el cuadro clínico era tan sugestivo, optamos por el diagnóstico terapéutico, que nos dio la confirmación en quince días.

El espectro clínico del déficit primario de carnitina ha sido estudiado por Winter en una serie de 51 niños²². Los síntomas encontrados: hipotensión, retraso de crecimiento, infecciones recurrentes, cardiomiopatía y arritmias, son similares a los que, junto con otros como calambres musculares, miopatía y astenia posdiálisis se presentan a veces en adultos y niños en HD, lo cual sugiere que muy posiblemente estén relacionados con un déficit, en este caso secundario, de carnitina^{20, 23, 24}.

Numerosos factores se han involucrado en el cuadro de intolerancia a la HD²⁵, y entre los cuales poca importancia se ha dado al déficit de carnitina; no obstante, algunos autores^{14, 20} la han administrado, observando efectos beneficiosos.

Si poca atención se ha prestado a su efecto sobre la tolerancia a la HD, son mínimas las referencias a su efecto sobre la inestabilidad hemodinámica²⁶, por lo que lo interesante de nuestros hallazgos es haber comprobado la desaparición de la labilidad hemodinámica de nuestros dos pacientes tras su administración, probablemente en relación con una mejoría en el metabolismo oxidativo a nivel del miocardio²⁷.

Si tenemos en cuenta que más del 95 % del *pool* total de carnitina se encuentra en los músculos esquelético y cardíaco¹⁶, cabe esperar que su déficit se manifieste clínicamente a este nivel; ello explicaría, en primer lugar, la astenia intensa que presentaban nuestros dos pacientes, probablemente por un déficit energético muscular, y en segundo lugar, la inestabilidad hemodinámica como resultado de una mala respuesta del miocardio a las variaciones hemodinámicas que se producen durante la HD²⁸.

A los tres meses de tratamiento aumentaron de manera notable en nuestros pacientes los valores plasmáticos de CT, sin haber observado efectos indeseables, como ya ha sido referido en la literatura²⁹.

En la actualidad sigue sin estar claramente establecida la dosis y vía de administración idóneas para prevenir la pérdida de carnitina a largo plazo, con vistas a evitar así la aparición de sus efectos secundarios. Zilleruelo y cols.³⁰ proponen la adición de 2 g de carnitina al líquido de diálisis, mientras que otros^{21, 29} prefieren la vía intravenosa al final de la sesión.

Por ello sugerimos que en pacientes que llevan un período prolongado en HD, ante la aparición de un cuadro de intolerancia a la diálisis (malestar general, astenia intensa e inestabilidad hemodinámica), una vez descartadas

sus causas más habituales, es obligado pensar en una depleción secundaria de carnitina.

Tras su suplemento, la respuesta aparece en pocas semanas. No obstante, son necesarios estudios adicionales para llegar a encontrar la dosis y vía de administración más idóneas.

Bibliografía

1. Bremer J: Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev*, 63:1420-1480, 1983.
2. Rebouche CJ y Engel AG: Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochim Biophys Acta*, 630:22-29, 1980.
3. Rebouche CJ y Engel AG: Significance of renal gamma-butyrobetaine hydroxylase for carnitine biosynthesis in man. *J Biol Chem*, 155:8700-8705, 1980.
4. Mitchell ME: Carnitine metabolism in human subjects. I. Normal metabolism. *Am J Clin Nutr*, 31:293-306, 1978.
5. Hamilton JW, Li Buk, Shug A y Osen WA: Studies of L-carnitine absorption in man. *Gastroenterol*, 84:1180, 1983.
6. Böhrer T, Bergrem H y Eiklid K: Carnitine deficiency induced during intermittent hemodialysis for renal failure. *Lancet*, i:126-128, 1978.
7. Moorthy AV, Rosenblum M, Rajaram R y Shug A: A comparison of plasma and muscle carnitine levels in patients on peritoneal or hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Nephrol*, 3:205-208, 1983.
8. Grossi C, Schiavone MG, Pellegrini L, Montanaro AA, Coratelli P, Colucci G, Giordano R, Montemurro NE, Petrarulo F y Corsi M: Serum L-carnitine levels during hemodialysis: Relations with acetate, bicarbonate, type of filter and L-carnitine concentration in the dialysis fluid. *Curr Ther Res*, 38:250-255, 1985.
9. Battistella PA, Angelini C, Vergani L, Bertolli M y Lorenzi S: Carnitine deficiency induced during haemodialysis. *Lancet*, i:939, 1978.
10. Vacha GM, Giorcelli G, Siliprandi N y Corsi M: Favorable effects of L-carnitine treatment on hypertriglyceridemia in hemodialysis patients: Decisive role of low levels of high-density lipoprotein-cholesterol. *Am J Clin Nutr*, 38:532-540, 1983.
11. Leschke M, Rumpf KW, Eisehayuer TH, Becker K, Kothe U y Scheller F: Quantitative assessment of carnitine loss during hemodialysis and hemofiltration. *Kidney Int*, 24 (Supl. 16):S143-S146, 1983.
12. Gotch F y Sargent S: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int*, 28:256-534, 1985.
13. McGarry JD y Foster AW: A improved and simplified radioisotopic assay for the determination of free and esterified carnitine. *J Lipid Res*, 17:277-281, 1976.
14. Bizzi A, Cini M, Garattini S, Mingardi G, Ricini L y Mecca G: L-carnitine addition to hemodialysis liquid prevents plasma carnitine deficiency during dialysis. *Lancet*, i:882, 1979.
15. Mingardi G, Bizzi A, Cini N, Licini R, Mecca G y Garattini S: Carnitine balance in hemodialyzed patients. *Clin Nephrol*, 13:269-270, 1980.
16. Bertoli M, Battistella PA, Vergani L, Naso A, Gasparotto NL, Romagnoli GF y Angelini C: Carnitine deficiency induced during haemodialysis and hyperlipidaemia: effect of replacement therapy. *Am J Clin Nutr*, 34:1496-1500, 1981.
17. Bartel L, Hussey J y Shrago E: Perturbation of serum carnitine levels in human adults by chronic renal disease and dialysis therapy. *Am J Clin Nutr*, 34:1314-1320, 1981.
18. Panzetta G, Bonadonna G, Giovene P y De Grandis D: Carnitine kinetics during dialysis. *Nephron*, 41:230-234, 1985.
19. Wanner C y Hörl WH: Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. *Nephron*, 50:89-102, 1988.
20. Bellinghieri G, Savica V, Mallanca A, Di Stefano C, Consolo F y cols.: Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr*, 38:523-521, 1983.
21. Glögger A, Bulla M, Puchstein C, Gulotta F y Fürst P: Plasma and

- muscle carnitine in healthy and hemodialyzed children. *Child Nephrol Urol*, 9:277-282, 1989.
22. Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJR, Hutchinson HT, Hogue R y cols.: Plasma carnitine deficiency: Clinical observations in 51 pediatric patients. *Am J Dis Child*, 141:660-665, 1987.
 23. Suzuki Y, Narita M y Yamazaki N: Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jap Heart J*, 23:349-359, 1982.
 24. Goldberg AP, Hagberg JM, Delmez JA, Heynes ME y Harter HR: Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 18:754-761, 1980.
 25. Hakim RM y Lazarus JM: Medical aspects of hemodialysis. En Brenner B y Rector FC (eds.). *The Kidney*. WB Saunders Company. Philadelphia, pp. 1791-1845, 1986.
 26. Maeda K, Yoshida F, Shinzato T, Usuda M, Tsuruta Y y Yamada K: Effects of long-term D. L-carnitine administration on symptomatic hypotension during dialysis and hipotension outside of dialysis. *Proceeding XI Annual Meeting ESAO (European Society of Artificial Organs)*. Alpbach-Insbruck, Austria, 2:146-148, 1984.
 27. Bohles H, Noppeney T, Akcetin Z, Rein J y Von der Emde J: The effect of preoperative L-carnitine supplementation on myocardial metabolism during aorto-coronary bypass surgery. *Current Therapeutic Research*, 39:429-435, 1986.
 28. Campese VM: Cardiovascular instability during hemodialysis. *Kidney Int*, 33 (Supl. 24):S186-S190, 1988.
 29. Golper TA, Wolfson M, Ahmad S, Hirschberg R, Kurting P, Katz LA, Nicora R, Ashbrook D y Kopple JD: Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. I. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int*, 38:904-911, 1990.
 30. Zilleruelo G, Novak M, Freundlich M, Goldberg R, Abitbol C, Monkus E y Strauss J: Effect of dialysate composition on the lipid response to L-carnitine supplementation. *Kidney Int*, 36 (Supl. 27):259-263, 1989.