

Pérdidas de carnitina en hemodiálisis (HD): influencia de diferentes dializadores y su relación con el estado nutricional

M. Lago, R. Pérez-García, J. Arenas*, B. de los Reyes*, F. Anaya, M. S. García de Vinuesa, C. Dall'Anesse y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. *Servicio de Bioquímica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

En los pacientes en tratamiento con hemodiálisis crónica, la carnitina libre plasmática suele estar disminuida y sus ésteres aumentados. Estos cambios se han relacionado con cuadros clínicos, como son: alteraciones en los lípidos plasmáticos y en la funcionalidad muscular, tanto esquelética como cardíaca; la astenia posthemodiálisis, calambres y el estado nutricional. El aporte de suplementos de carnitina a estos pacientes es controvertido. Hemos estudiado los niveles plasmáticos basales de carnitina y sus ésteres en 39 pacientes, entre 28 y 71 años, estables en hemodiálisis crónica, y comparado con los niveles en la población general. Hemos calculado el aclaramiento de carnitina y sus ésteres según el tipo de membrana utilizada en la hemodiálisis: cuprofán en 12 pacientes, AN69 en 13, polisulfona en 8, triacetato de celulosa en 6, en dializadores entre 1,6-1,8 m², con un flujo sanguíneo de 300 ml/min, y las pérdidas que se producen en cada hemodiálisis. Hemos determinado el estado nutricional de estos pacientes, según parámetros clínicos, bioquímicos, antropométricos y de cinética de la urea. Se ha valorado la carnitina como parámetro nutricional. Se han buscado aquellos parámetros nutricionales que se correlacionan con niveles bajos de carnitina.

Los niveles de carnitina libre eran bajos (31,9 ± 1,48 nM/ml) y los niveles de ésteres de cadena corta y larga altos (19,5 ± 1,32 y 4,4 ± 0,22 nM/ml, respectivamente). Se determinó una eliminación de un 30% más de carnitina total con membranas especiales que con las celulósicas. Con membrana de cuprofán se pierde una media de 685 microM de carnitina total por hemodiálisis, y con membrana especial se pierden 888 microM.

De los 39 pacientes del estudio, 9 estaban severamente malnutridos. En estos 39 pacientes se encontró una buena correlación entre la albúmina plasmática (0,99), PCR (0,83), carnitina libre (0,64) y su situación de nutrición. Niveles bajos de carnitina libre se relacionan con niveles disminuidos de albúmina plasmática, PCR y PCR/KtV. Los pacientes con albúmina plasmática inferior a 4 g/dl, PCR inferior a 1 y KtV mayor de 1 presentan niveles bajos de carnitina libre.

En pacientes en hemodiálisis malnutridos, con baja ingesta proteica, con un KTV mayor de 1, sobre todo si se dializan con membranas especiales, se crea un déficit de carnitina. En estos pacientes podría estar indicada la utilización de suplementos de carnitina.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Membranas especiales. Carnitina. Malnutrición.**

CARNITINE LOSSES IN HEMODIALYSIS: INFLUENCE OF DIFFERENT MEMBRANE-DIALYZERS AND RELATIONSHIP WITH NUTRITIONAL STATUS

SUMMARY

In patients undergoing maintenance hemodialysis, free carnitine is frequently low in plasma but acylcarnitines may be elevated. These carnitine abnormalities have been associated with some disorders in hemodialysis patients, such as lipid metabolism, skeletal and myocardial muscle function, posthemodialysis asthenia, cramps and nutritional status. The effect of carnitine supplementation in these patients is controversial. The aim of this study, was to determine the losses of carnitine during hemodialysis sessions, with different membranes and their relationship with malnutrition. In 39 patients, aged between 28 and 71 years, 21 males and 18 females, stable on hemodialysis for a period between 6 months and 12 years, free carnitine and acylcarnitines were determined in plasma and their clearances measured during hemodialysis and compared to creatinine and urea clearances with different membranes: cellulosic 12 patients, AN69 13, polysulfone 8 and cellulose triacetate 6 patients. Dialysis tolerance, nutritional status, biochemical and anthropometric indices and urea kinetics were studied. Free-carnitine was decreased, $31,9 \pm 1,48$ nM/ml. Short-chain acylcarnitines were elevated in plasma $19,5 \pm 1,32$ nM/ml. Carnitine clearances with high-permeability membranes were significantly higher than with cellulosic ones, about > 30 % carnitine losses per hemodialysis with high-permeability dialyzers ($1,6-1,8$ m²) were calculated as microM and with cellulose dialyzers in 685 microM. Nine out of 39 patients showed severe malnutrition. The best predictors of malnutrition were: MAMC, serum albumin, PCR. Free-carnitine correlates significantly with: PCR/KtV, PCR, serum albumin. Free-carnitine was decreased in all patients with a poor nutritional status. High losses of carnitine and low protein supply may lead to chronic negative carnitine balance and may be associated with malnutrition.

Key words: Hemodialysis. High-permeability dialyzers. Malnutrition. Carnitine.

INTRODUCCION

La L-carnitina es una amina cuaternaria fisiológica, muy activa a nivel mitocondrial¹. Interviene en la beta-oxidación de los ácidos grasos, transportando dichos ácidos grasos de cadena larga al interior de la matriz mitocondrial para la producción de energía. Por ello, la L-carnitina es fundamental en aquellos órganos que obtienen la energía mediante la beta-oxidación a partir de los triglicéridos, como son el músculo estriado: esquelético y cardíaco^{1,2}.

En los pacientes en hemodiálisis (HD), la carnitina libre suele estar disminuida y sus ésteres aumentados. Las alteraciones de la carnitina en estos pacientes se han relacionado con los lípidos plasmáticos, la funcionalidad muscular: esquelética y cardíaca, la astenia post-HD y el estado nutricional³⁻⁵. El aporte suplementario de carnitina en estos pacientes ha aportado resultados contradictorios sobre estos parámetros³⁻⁵.

Los objetivos de nuestro estudio han sido varios: en primer lugar, valorar los niveles basales de carnitina y sus ésteres en la población en HD y compararlos con los de la población general; en segundo lugar, estimar el aclaramiento de carnitina y sus ésteres con distintos dializadores y cuantificar las pérdidas que se producen en cada HD; en tercer término buscamos una posible relación entre los niveles plasmáticos de carnitina y el estado nutricional de estos pacientes; por último, quisimos determinar si alguno de los parámetros estudiados, fundamentalmente nutricionales, podrían predecir la existencia de niveles bajos de carnitina en un paciente dado.

MATERIAL Y METODOS

Se han determinado los niveles basales y el aclaramiento de carnitina libre (CAR L), ésteres de cadena larga (ECL) y corta (ECC) y carnitina total (CAR T) en

hemodiálisis (HD) con distintos dializadores. Estos aclaramientos se han comparado con los obtenidos para la urea (Acl U) y creatinina (Acl Cr). Estudiamos el estado nutricional en base a parámetros antropométricos, bioquímicos y de generación de urea, relacionando los resultados nutricionales con los de la carnitina.

El diseño del estudio se basa en la realización de un corte transversal en la población que se describe seguidamente y en la realización de aclaramientos dialíticos de las sustancias enumeradas.

Población estudiada

Treinta y nueve pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT), estables en HD durante seis meses a doce años, con una edad media de $55,4 \pm 13,1$ años (media \pm desviación típica), entre 28 y 71 años, 21 hombres y 18 mujeres. La etiología de la IRT es la siguiente: 9 glomerulonefritis crónicas, 6 nefropatías intersticiales crónicas, 4 nefroangiosclerosis, 4 enfermedad poliquística del adulto, 1 nefropatía diabética, 5 no filiadas y 10 otras etiologías. Los pacientes pertenecen a dos turnos de la Unidad de HD hospitalaria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. En nuestra área sanitaria se dializan 298 pacientes, repartidos entre la mencionada unidad hospitalaria y dos centros satélites. En la primera se dializan los pacientes de mayor riesgo, comorbilidad y con peor estado nutricional.

Características de las HD

Se trata de HD convencional, en monitores de ultrafiltración controlada. El líquido de diálisis tiene la siguiente composición: Na, 139; calcio, 3; Mg, 1; K 1,5; Cl, 106; CH_3COO^- 4; CO_3H^- , 39 mEq/l; glucosa, 1,5 g/l; osmolaridad, 302 mOsm/l. Se utilizaron dializadores de cuprofán 1,7 m² en 12 pacientes y dializadores de alta permeabilidad en el resto: AN69, Filtral 16-1,6 m², en 13; polisulfona, HF 080-1,8 m², en 8, y triacetato de celulosa, CT 190 G-1,9 m², en 6 pacientes. El tiempo medio de la sesión de HD fue de $170,5 \pm 2,7$ min (entre 120-210 min). El flujo sanguíneo empleado estaba entre 340-400 ml/min y el flujo del líquido de diálisis en 500 ml/min. Los pacientes tenían una función renal residual mínima o nula. La diuresis era inferior a los 400 ml al día. La recirculación estaba por debajo del 15 % en todos los pacientes estudiados.

Parámetros nutricionales medidos

Parámetros antropométricos

Se ha medido la talla (cm), peso real post-HD (kg), pliegue cutáneo tricipital (PCT), subescapular (PSE) y

circunferencia media del brazo (CB). Se calculó: el índice ponderal (IP), peso ideal, peso relativo, como la relación porcentual entre peso real y peso ideal; circunferencia muscular del brazo (CMB), porcentaje de grasa (% G) y peso total de la grasa (PG) en función de la edad y sexo. Como valores de referencia se utilizaron las tablas en población normal descritas por Alastrué y colaboradores⁶.

La CB se midió a mitad de distancia entre el acromion y olécranon. La circunferencia que se mide es la que corresponde al círculo que pasa por el mencionado punto y es perpendicular al eje del brazo. Se mide con una cinta métrica de sastrería y se expresa en cm. Se mide en el brazo donde no está la FAV, indicando si es o no el brazo dominante. El PCT se mide al mismo nivel que la CB, en la parte posterior del brazo en posición horizontal, y se expresa en mm. El PSE se mide pellizcando la piel con el caliper, en el vértice inferior del omóplato del mismo lado que se mida el CB y PCT. Se expresa en mm. Estas tres mediciones se realizan post-HD. La CMB se calcula aplicando la fórmula de Jelliffe: $\text{CMB} = \text{CB} - (0,314 \times \text{PCT})$. El porcentaje de grasa (% G) y PG se hallan aplicando las fórmulas tradicionales de Durnin y Womersley⁷. El índice ponderal es $\text{IP} = \text{talla cm} / \text{peso (kg)}$. Para las mediciones de los pliegues se ha utilizado un caliper marca Hollister.

Parámetros bioquímicos

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de albúmina, transferrina, proteínas totales, colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas (autoanizador Hitachi). Se realizó un recuento de leucocitos totales, linfocitos y hematócrito (coulter-counter) en ayunas de doce horas pre HD.

La determinación de carnitina plasmática se realizó mediante un método ya descrito⁸. Las fracciones de carnitina soluble (suma de la fracción de CAR L y ECC) y carnitina insoluble (ECL) se separaron mediante centrifugación tras la adición de ácido perclórico 0,5 N. Tras hidrólisis alcalinas de las fracciones esterificadas, la carnitina se cuantificó radioquímicamente por la reacción enzimática con acetil CoA C₁₄ catalizada por la enzima carnitina acetil transferasa (CAT). El exceso de radiactividad no correspondiente a la acetilcarnitina generada se eliminó mediante cromatografía de intercambio iónico por resina Dowex. Los valores se expresaron en nM por ml. La carnitina y sus fracciones se midieron en 20 personas de ambos sexos, consideradas controles normales.

Parámetros de generación de urea

Tasa de catabolismo proteico (PCR) en g/kg/día; concentración media de BUN (TAC) en mg/dl; efica-

cia de la diálisis normalizada (Kt/V) determinadas mediante la fórmula simplificada, midiendo la urea plasmática pre y post-HD a mitad de la semana, peso seco, sexo y tiempo real de HD en minutos, aplicando el programa informático de J. Luño y D. del Castillo⁹.

Medición de los aclaramientos

Se realizó a los 60 min del inicio de la HD, a un flujo sanguíneo de 300 ml/min, sin ultrafiltración, controlando este aspecto mediante el hematócrito y hemoglobina. Se midió la concentración de CAR L y sus ésteres, urea y creatinina a la entrada y salida del dializador. Al mismo tiempo se habían medido sus concentraciones pre, segunda hora y post-HD. Los cálculos, los hemos realizado según la siguiente fórmula:

$$\text{Acl. A ml/min} = \left(\frac{\text{Aa} - \text{Av}}{\text{Aa}} \right) \times 300$$

Se ha calculado aproximadamente la eliminación de carnitina y sus ésteres a través de cada diálisis, calculando la concentración media de carnitina y sus ésteres durante la HD a partir de 4 valores: inicial y cada hora multiplicando el valor medio por el aclaramiento calculado para cada dializador.

La definición de malnutrición calórico-proteica (MCP) se hizo según el método de Marckmann^{10, 11}, que utiliza cuatro parámetros nutricionales: peso relativo, transferrina, PCT, CMB. A cada parámetro le da una puntuación de 0, 1 ó 2. La suma de éstos da una puntuación final entre 0 y 8. Un valor de 0-2 indica un estado nutricional normal 3-4 indica ligera MCP y 5-8 severa MCP.

METODO ESTADISTICO

Todos los parámetros estudiados se expresan mediante la media ± desviación típica. En algunos casos se mencionan los límites de la población. Se utilizó la tabla de contingencia para X² para comparar proporciones y la prueba de la t de Student para datos no pareados. Se consideró diferencia significativa cuando p < 0,05. Con la finalidad de valorar la influencia de distintos factores sobre el estado nutricional se aplicó regresión logística, que incluyó las siguientes variables: creatinina, transferrina, colesterol, triglicéridos, albúmina sérica, peso seco post-HD, PCR, TAC, CMB y carnitina libre, según la definición de malnutrición mencionada y considerando malnutridos o no.

Se utilizó el programa informático Rsigma (Horus, S. A.)

RESULTADOS

Niveles de carnitina y aclaramientos

Los niveles basales de carnitina libre, ésteres de cadena corta y larga y carnitina total en la población de HD estudiada, respecto a los valores en la población general, se expresan en la **tabla I**. Se observa que a pesar de que la CAR T es similar en ambas poblaciones, la CAR L es inferior y los ésteres ECC y ECL muy superiores en la población en HD respecto a los valores normales.

Tabla I. Niveles basales de carnitina libre, ésteres de cadena corta y larga y carnitina total en la población general y en hemodiálisis

nM/ml	Pacientes en HD estudiados (n = 39)	Normales (n = 20)
	m ± eem	m ± eem
CAR L	31,9 ± 1,4	58,8 ± 2,8 *
ECC.....	19,5 ± 1,3	0,4 ± 0,2 *
ECL	4,4 ± 0,2	1,9 ± 0,5 *
CART	55,9 ± 2,2	61,1 ± 3,0

CAR L: carnitina libre; ECC: ésteres de carnitina de cadena corta; ECL: ésteres de carnitina de cadena larga; CAR T: carnitina total; N: población general; HD: población en hemodiálisis. * = p < 0,05.

El aclaramiento de CAR L y los ésteres ECC y ECL en diálisis se estimó en 154,3 ± 8,13 ml/min para la CAR L, 152,3 ± 9,8 ml/min y 102,3 ± 8,1 ml/min para ECC y ECL, respectivamente. El aclaramiento de éstos, según los distintos dializadores empleados en la HD, se expresa en la **tabla II**. Se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el aclaramiento de ECL obtenido por los dializadores de AN69 y los dializadores de cuprofán (p < 0,05) y el obtenido por el conjunto de los dializadores de membrana especial y los de cuprofán (p < 0,05). No existe diferencia significativa en el aclaramiento de ECC y CAR L obtenido por los distintos dializadores.

Tabla II. Aclaramiento de carnitina libre y sus ésteres de cadena corta y larga con los distintos dializadores

Aclaramientos (ml/min)	CAR L	ECC	ECL	n
PSF 1,8 m ²	180,6 ± 12,6	144,8 ± 20,0	103,4 ± 13,8	8
TAC 1,9 m ²	174,2 ± 28,9	141,5 ± 22,2	83,4 ± 18,5	6
AN69 1,6 m ²	167,1 ± 11,0	163,8 ± 16,6*	133,1 ± 11,7	13
Esp. M	166,3 ± 8,3	159,6 ± 11,7*	112,9 ± 8,9	27
CUP 1,7 m ²	125,7 ± 21,7	132,7 ± 17,5*	74,2 ± 15,1	12

CAR L: aclaramiento de carnitina libre; ECC: aclaramiento de ésteres de carnitina de cadena corta; ECL: aclaramiento de ésteres de carnitina de cadena larga; PSF: polisulfona; TAC: triacetato de celulosa; CUP: Cuprofán. Flujo sanguíneo = 300 ml/min. * = p < 0,05, AN69 respecto CUP y todas las membranas de alta permeabilidad respecto a CUP.

Hemos estimado la cantidad de carnitina eliminada por cada HD utilizando el método ya descrito en material y métodos y teniendo en cuenta que la recirculación calculada ha sido del 13 %. Por término medio, en cada HD realizada con membrana de cuprofán se eliminan 685 µM de CART y en cada HD con membrana especial 888 µM. Aproximadamente se elimina un 30 % más de CART en las HD con membranas especiales que con las celulósicas.

En la **tabla III** se expresan las relaciones entre el aclaramiento de CART, ECC y ECL y el aclaramiento de urea y creatinina. Se observa cómo la relación entre el aclaramiento de CAR L y ECC y el aclaramiento de urea es 0,74, y respecto al aclaramiento de creatinina, 0,91 y 0,90, respectivamente, estas últimas más cercanas a la unidad, al tratarse de moléculas de tamaño similar. Sin embargo, la relación entre el aclaramiento de ECL y aclaramiento de urea y creatinina es menor, 0,5 y 0,61, respectivamente, dado su mayor tamaño y peso molecular.

Tabla III. Relación entre el aclaramiento de carnitina libre, aclaramiento de ésteres de carnitina de cadena corta y larga con el aclaramiento de urea y creatinina.

X/Y	Acl. ECC	Acl. ECL	Acl. CAR L
Acl. urea	0,74	0,5	0,74
Acl. Cr	0,90	0,61	0,91

Acl. CAR L: aclaramiento de carnitina libre; Acl. ECC: aclaramiento de ésteres de carnitina de cadena corta; Acl. ECL: aclaramiento de ésteres de carnitina de cadena larga; Acl. Cr: aclaramiento de creatinina; Acl. urea: aclaramiento de urea.

Los pacientes en hemodiálisis con membranas de alta permeabilidad no tenían un nivel plasmático de CART diferente que los que se dializaban con cuprofán.

PARAMETROS NUTRICIONALES

Los parámetros antropométricos de la población estudiada se expresan en la **tabla IV**. Existe diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la talla de hombres y mujeres, así como en el peso relativo ($p < 0,01$). En el resto de parámetros no se encontró diferencia significativa entre la población masculina y femenina: peso real, índice ponderal, PCT, PSE, CB y CMB. Los parámetros bioquímicos estudiados son los siguientes: Crp pre-HD, $10,7 \pm 0,5$ mg/dl; urea pre-HD, $184,3 \pm 9,4$ mg/dl; albúmina, $4,0 \pm 0,1$ g/dl; proteínas totales, $6,9 \pm 0,1$ g/dl; transferrina, $223,8 \pm 9,8$ mg/dl; colesterol total, $209,1 \pm 9,4$ mg/dl; LDL, $153,6 \pm 13,5$ mg/dl; HDL, $40,3 \pm 2,6$ mg/dl triglicéridos, $149,4 \pm 9,5$ mg/dl. El recuento de leucocitos es de 6.156 ± 311 c/mm³, y de linfocitos, de 1.392 ± 129 c/mm³. El hematócrito es de $35,6 \pm 0,9$ %

Tabla IV. Parámetros antropométricos de cinética de la urea y bioquímicos en la población en hemodiálisis estudiada

N.º	Hombres	Mujeres
	m ± eem	m ± eem
	21	18
Estatura cm	162,5 ± 1,9	151,6 ± 1,5
Peso kg	59,4 ± 1,4	51,2 ± 1,1
Peso relativo %	99,9 ± 2,7	112,8 ± 3,3
PCT mm	11,6 ± 1,1	13,7 ± 0,8
PCS mm	10,4 ± 0,9	13,8 ± 1,0
CB cm	25,6 ± 1,1	27,2 ± 1,3
CMB cm	21,9 ± 0,8	22,8 ± 1,1
PCR g/kg/d	1,08 ± 0,05	1,15 ± 0,05
Kt/V	1,13 ± 0,03	1,25 ± 0,03
Albumina g/dl	4,0 ± 0,1	4,0 ± 0,1
Transferrina mg/dl	236,6 ± 12,9	205,9 ± 14,3
Creatinina mg/dl	11,2 ± 0,9	10,3 ± 0,5

Los parámetros de cinética de la urea en esta población son: Kt/V = $1,18 \pm 0,02$; PCR (g/kg/día) = $1,11 \pm 0,03$; TAC (mg/dl) = $53,0 \pm 1,9$.

De los 39 pacientes incluidos en el estudio, 9 resultaron estar severamente malnutridos. En éstos se observó una buena correlación entre la albúmina plasmática ($r = 0,99$), PCR ($r = 0,83$) y carnitina libre ($r = 0,64$) con su situación de malnutrición. Los pacientes malnutridos presentaban niveles de CAR L de $24,3 \pm 1,5$ nM/ml frente a niveles de CAR L de $34,5 \pm 1,6$ nM/ml en los pacientes no malnutridos. Los niveles de ECL eran de $3,3 \pm 0,5$ nM/ml y $4,7 \pm 0,2$ nM/ml; los niveles de ECC, $16,2 \pm 1,8$ y $20,5 \pm 1,6$ nM/ml en los pacientes malnutridos, y no malnutridos respectivamente. Estas diferencias eran significativas entre los niveles de CAR L y ECL de ambos grupos, no siendo así para los valores de ECC.

Los niveles plasmáticos de CAR L se correlacionan con los niveles de albúmina plasmática, PCR y PCR/KtV. La ecuación de regresión lineal era:

$$\text{CAR L} = 25,32 \text{ PCR/KtV} + 7,34 \cdot \text{alb} - 0,068 \cdot \text{CMB} - 0,046 \cdot \text{transf} - 8,86; r = 0,63, n = 33.$$

Todos los pacientes con cifras de albúmina plasmática inferiores a 4 g/dl, PCR inferior a 1 y KT/V superior a 1,1 presentan niveles de carnitina libre bajos. En la **tabla V** se detallan los niveles de CAR L, ECC, ECL, CMB, PCR y PCR/KTV en los pacientes en HD estudiados, malnutridos y normonutridos.

DISCUSION

En los pacientes con insuficiencia renal en HD existe un déficit global secundario de carnitina^{1, 3-5, 12}. Suelen presentar niveles de CART normales, con disminución de la fracción de CAR L y aumento de las fracciones de carnitina esterificada. Nuestros resultados, en cuanto a niveles basales de CART, CAR L,

Tabla V. Niveles de carnitina y sus ésteres, circunferencia muscular media del brazo y cinética de la urea en los pacientes malnutridos y normonutridos en hemodiálisis

	Malnutridos (n = 9)	Normonutridos (n = 30)	SE
ECC	16,2 ± 1,8	20,5 ± 1,6	NS
ECL	3,3 ± 0,5	4,7 ± 0,2	p < 0,01
CAR L	24,3 ± 1,4	34,5 ± 1,6	p < 0,001
CMB	16,6 ± 1,2	24,4 ± 0,5	p < 0,001
PCR	0,86 ± 0,04	1,18 ± 0,03	p < 0,001
PCR/KTV	0,73 ± 0,02	1,01 ± 0,03	p < 0,001

CAR L: carnitina libre; ECC: ésteres de carnitina de cadena corta; ECL: ésteres de carnitina de cadena larga; CMB: circunferencia muscular media del brazo.

ECC y ECL, coinciden con lo descrito por otros autores¹². Esto ocurre, además de en los pacientes en HD crónica, en otras deficiencias secundarias de carnitina: cirrosis, síndrome de Fanconi, síndrome de Reye-like, tratamiento con ácido valproico, nutrición parenteral total, etc. Existe un déficit de carnitina libre, bien por una eliminación anormal o bien por una excesiva esterificación con sobreproducción o infrautilización de estos ésteres. Esto se asocia a defectos de las deshidrogenasas o carboxilasas a nivel mitocondrial¹.

La carnitina tiene un peso molecular de 162 daltons, es muy hidrosoluble y está poco ligada a proteínas plasmáticas, lo que explica nuestros resultados en cuanto a sus aclaramientos y su relación con los de urea y creatinina. Esto favorece su eliminación por HD. A pesar de la relativa mayor eliminación de los ECL con las membranas de alta permeabilidad, no encontramos diferencias significativas en los niveles de CAR T entre los pacientes que utilizaban habitualmente éstas respecto a los que tenían cuprofán. Lo anterior viene a expresar que los otros componentes del balance de carnitina son al menos tan importantes como la mayor o menor pérdida en la HD.

El balance total de carnitina depende del contenido de carnitina y sus precursores en la dieta, de la síntesis endógena de carnitina, del transporte a los tejidos y de su excreción. En el cuerpo humano se sintetizan de 100 a 200 \$M de carnitina al día y una dieta normal contiene entre 300 y 400 \$M/día. El volumen de distribución de la carnitina, usando un modelo bicompartimental, es de un 26 % expresado como porcentaje de peso corporal. En el hombre adulto normal, el 98 % de la CAR T se encuentra en músculo esquelético y cardíaco, el 1,6 % en el hígado y riñón y el 0,6 % en el líquido extracelular. La excreción es urinaria y en una pequeña proporción por vía biliar^{1, 12}. La síntesis renal de carnitina en la insuficiencia renal terminal está, lógicamente, muy disminuida, al igual que su excreción urinaria. Los ingresos de carnitina y sus precursores, lisina,

metionina y sus cofactores, a través de la ingesta, pueden estar muy disminuidos debido a dietas de bajo contenido proteico. En los pacientes con insuficiencia renal avanzada que no precisan HD no suele existir déficit de carnitina. Esto se debe a que, aunque la síntesis esté disminuida, la eliminación renal también lo está. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en HD crónica existen pérdidas considerables y crónicas de carnitina a través de la HD³. Por lo tanto, es probable que se produzca un déficit de carnitina en determinados pacientes con baja ingesta proteica y dosis altas de HD, sobre todo si se dializan con membranas especiales. El porcentaje de pacientes que tenían CAR L baja en plasma en este trabajo probablemente es alto respecto a la población general en diálisis y se explicaría por un porcentaje alto de pacientes malnutridos a los que se aplica hemodiálisis de alta eficacia con membranas de alta permeabilidad en una gran proporción.

El déficit de carnitina, en los pacientes en HD, se ha relacionado con distintos cuadros clínicos, descritos en la introducción. Esta sintomatología clínica dependería del contenido tisular de carnitina. A algunos pacientes en HD se les ha tratado con suplementos de carnitina en distintas pautas, con resultados dispares³⁻⁵. Esto puede deberse al uso indiscriminado de dichos suplementos, incluso en pacientes sin déficit de carnitina. Determinar este déficit en un paciente no es fácil. Para realizarlo con cierta exactitud habría que determinar el contenido muscular de carnitina mediante una biopsia muscular. Más fácil es determinar los niveles séricos de carnitina, aunque no es una técnica de rutina. Se ha descrito que el déficit tisular de carnitina se refleja directamente en niveles bajos de carnitina libre sérica². Otro parámetro de utilidad para valorar la funcionalidad mitocondrial de la CAR es el cociente ECL/CAR T, que está elevado en la mayoría de estos pacientes, pudiendo mejorar con pequeños suplementos de CAR. Hemos buscado aquellos parámetros clínicos y bioquímicos que se relacionan con un nivel bajo de CAR L plasmática y así poder predecir un déficit de carnitina. Los niveles de CAR L se relacionan directamente con los de albúmina plasmática y PCR e inversamente con el KtV. La albúmina plasmática depende fundamentalmente de la síntesis proteica hepática y puede estar disminuida por malfunción hepática y por déficit de aminoácidos precursores en la dieta, entre otras causas. El PCR depende de la ingesta proteica, estando disminuido si ésta es baja. La síntesis de carnitina endógena puede estar disminuida por falta de sus precursores en la ingesta por dietas de bajo contenido proteico. Teniendo esto en cuenta, es lógico que los niveles de carnitina libre se relacionen con la albúmina como marcador de síntesis proteica;

con el PCR, como marcador de ingesta proteica, y con el KtV, como medida de su pérdida en la diálisis. Se puede predecir que pacientes con albúmina plasmática menor de 4 g/dl, un PCR menor de 1 y un KtV mayor de 1,1 tienen déficit de carnitina en HD. Todos los pacientes en HD, malnutridos, presentaron niveles bajos de carnitina sérica.

En un trabajo reciente¹³, en el que valoramos el estado nutricional de nuestros pacientes en HD y buscamos los factores determinantes de morbimortalidad en HD, comprobamos que los niveles de carnitina sérica no eran un buen parámetro nutricional en los pacientes en HD, resultado semejante al encontrado aquí. Los parámetros nutricionales con mayor valor predictivo de morbimortalidad en HD resultaron ser: la creatinina plasmática y la albúmina sérica entre los parámetros bioquímicos, la CMB entre los parámetros antropométricos y el TAC entre los parámetros de cinética de la urea. Los parámetros de ingesta proteica o de cinética de la urea se pueden modificar en poco tiempo. Se necesitan meses de mantenimiento de estos parámetros para que se modifique la CMB. Los cambios de las proteínas estructurales dependen de un adecuado anabolismo y de otros parámetros intercurrentes. Sus cambios requieren más tiempo, en ausencia de pérdidas de proteínas o hepatopatía severa.

En pacientes en HD, malnutridos, con baja ingesta proteica y sometidos a dosis altas de diálisis, sobre todo con membranas especiales, se genera un déficit de carnitina. En estos pacientes podría estar indicado el uso de suplementos de carnitina. En una revisión reciente se llega a una conclusión semejante¹⁴, diferenciando únicamente en la dosis recomendada, para ellos de 20 mg/kg i.v. post-HD y entre 3 y 5 mg/kg para nosotros sería suficiente.

Bibliografía

1. Sliiprandi N, Sartorelli L, Ciman M y Di Lisa F: Carnitine: metabolism and clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta* 183:3-12, 1989.
2. Rebouche CJ y Engel AG: Kinetic compartmental analysis of carnitine metabolism in the human carnitine deficiency syndromes: Evidence of alterations in tissue carnitine transport. *J Clin Invest* 73:857-867, 1984.
3. Golper TA, Wolfson M, Ahmad S, Hirschberg R, Kurtin P, Katz LA, Nicora R, Ashbrook D y Kopple JD: Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. Carnitine concentrations and lipid effects. *Kidney Int* 38:904-911, 1990.
4. Siami G, Clinton ME, Mrak R, Griffis Jy Stone W: Evaluation of the effect of intravenous L-carnitine therapy on function structure and fatty acid-metabolism of skeletal muscle in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephron* 57, 3:306-313, 1991.
5. Suhail Ahmad H, Robertson T, Golper T, Wolfson M, Kurtin P, Katz LA, Hirschberg R, Nicora R, Ashbrook DW y Kopple JD: Multicenter trial of L-carnitine in maintenance hemodialysis patients. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int* 38:912-918, 1990.
6. Alastrué Vidal A, Rull Lluch M, Camps Asuas I, Ginestá Nus C, Melus Moreno MR y Salva Lacombe JA: Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposo-muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Med Clin (Barc)* 91:223-236, 1988.
7. Pérez Cereza Moreno M, Aznar Martín A, Muñoz Yribarren MC y Palma Alvarez A: Estado de nutrición en los pacientes urémicos tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria. Relación con la evolución en un año. *Med Clin (Barc)* 97:650-654, 1991.
8. Huertas R, Campos Y y Díaz A: Respiratory chain enzymes in muscle of endurance athletes: Effect of L-Carnitine. *Biochem Biophys Rev Comm* 188:1, 1992.
9. Luño Jy Del Castillo D: El modelo cinético de la urea. *Nefrología* 10:2, 1990.
10. Marckmann P: Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 29:75-78, 1988.
11. Marckmann P: Nutritional status and mortality of patients in regular dialysis therapy. *J Int Med* 226:429-432, 1989.
12. Herrera Carranza Jy Alonso Díaz R: Aspectos farmacocinéticos y farmacológicos de la carnitina. *Pharmaklinik* 3:83-89, 1989.
13. Pérez-García R, González R, Lago M, Anaya F, García de Vinuesa MS y Valderrábano F: Factores con valor pronóstico de morbimortalidad en hemodiálisis. *Nefrología* (en prensa).
14. Lasagna L y Schreiner G: Grupo de Consenso Georgetown University. Role of L-Carnitine in treating renal dialysis patients. *Dialysis & Transplantation* 23:177-181, 1994.