



# UNIVERSIDAD DE MURCIA

## FACULTAD DE MEDICINA

Influencia de la Administración de  
*L-Carnitina* sobre Factores de Riesgo  
Cardiovasculares en una Población Geriátrica.

**Dña. Carmen Aguayo Jiménez**

2015

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

***INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE L-  
CARNITINA SOBRE FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN UNA POBLACIÓN  
GERIÁTRICA***

**D<sup>a</sup> CARMEN AGUAYO JIMÉNEZ**

**-2015-**



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**

***INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE L-  
CARNITINA SOBRE FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN UNA POBLACIÓN  
GERIÁTRICA***

**Tesis Doctoral presentada por**

**CARMEN AGUAYO JIMÉNEZ**

**Dirigida por:**

**Dr. Ignacio Martínez González-Moro**

**Dra. Encarna Aguayo Jiménez**

**-2015-**



“El arte de la medicina consiste en entretener al paciente mientras la naturaleza cura la enfermedad”

Voltaire (1694-1778)



## **AGRADECIMIENTOS**





A mi director de tesis, Ignacio, por mostrarme como se llega al final del camino. Por su paciencia y su accesibilidad. Por toda su dedicación.

A mi directora de tesis, Encarna, por ser el germen de este trabajo. Por su exigencia y constancia. Por trasmitirme que el esfuerzo tiene una recompensa. Por no olvidar los momentos de ocio.

A Alfonsa, compañera de Facultad, amiga y directora de la Residencia, por seguir ahí después de tantos años a pesar de la distancia. Por los momentos compartidos. Por dar confianza para que este trabajo fuera posible.

A los residentes y sus familiares por dejarse convencer. Por colaborar en algo nuevo sin miedos.

A los trabajadores de la residencia por participar de manera desinteresada en este proyecto. Por hacer que las cosas funcionen con profesionalidad.

A mis hermanos, por formar parte de mi vida. Por sus ánimos. Por compartir las metas alcanzadas.

A mis amigos, por acompañarme y hacer mi vida más feliz. A Cristina, por su amistad incondicional. Por su apoyo en los momentos de desánimo. Por enseñarme a superar obstáculos. Por unirse a esta aventura 'doctoral'. Por trasmitirme sensatez.

A mis padres, por creer en mí. Por seguir teniendo ilusión y ganas de iniciar nuevos proyectos. Por hacérmelo todo más fácil. Por su apoyo siempre. Por no pedir nada a cambio.



# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b>	<b>i</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b>	<b>v</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>1.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV)</b>	<b>7</b>
1.1.1 Epidemiología	7
1.1.2 Arterioesclerosis y formación de la placa de ateroma	7
1.1.3 Endotelio vascular y disfunción endotelial	9
<b>1.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>	<b>10</b>
1.2.1 Cálculo del riesgo cardiovascular (RCV)	12
<b>1.3 ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL</b>	<b>14</b>
<b>1.4 L-CARNITINA</b>	<b>15</b>
1.4.1 Funciones fisiológicas de la L-carnitina	15
1.4.2 Fuentes y metabolismo de la L-carnitina	17
1.4.3 Déficit de L-carnitina	18
1.4.4 Aplicaciones clínicas de la L-carnitina	20
1.4.5 Dosis y toxicidad de L-carnitina	21
<b>1.5 HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>	<b>22</b>
1.5.1 Definición y clasificación de la hipertensión arterial	22
1.5.2 Medida de presión arterial	23
1.5.3 Tratamiento antihipertensivo	24
1.5.3.1 Medidas higiénico-dietéticas	24
1.5.3.2 Fármacos antihipertensivos	24
1.5.4 Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular	26
1.5.5 L-carnitina e hipertensión arterial	28
<b>1.6 DIABETES MELLITUS</b>	<b>31</b>
1.6.1 Definición y clasificación de la diabetes	31
1.6.2 Criterios diagnósticos de la diabetes	32
1.6.3 Automedida de la glucemia capilar y hemoglobina glicosilada	32
1.6.4 Tratamiento de la diabetes	33
1.6.5 Diabetes y riesgo cardiovascular	35
1.6.6 L-carnitina y diabetes	37
1.6.7 L-carnitina y complicaciones vasculares de la diabetes	39
1.6.7.1 Complicaciones macrovasculares que mejoran con LC	40
1.6.7.2 Complicaciones microvasculares que mejoran con LC	41
1.6.8 L-carnitina y hemodiálisis	40
<b>1.7 DISLIPEMIA</b>	<b>43</b>
1.7.1 Definición y clasificación de dislipemia	43
1.7.2 Tratamiento de la dislipemia	44
1.7.2.1 Hábitos de vida	45
1.7.2.2 Tratamiento farmacológico	46

1.7.3 Dislipemia y enfermedad cardiovascular	46
1.7.4 Dislipemia y riesgo cardiovascular	48
1.7.5 L-carnitina y dislipemia	51
<b>II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>53</b>
2.1 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	55
2.2 OBJETIVOS	56
<b>III. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>57</b>
3.1 POBLACIÓN	59
3.2 MÉTODOS	59
3.2.1 Elección del placebo	60
3.3 VARIABLES DEL ESTUDIO	61
3.3.1 Aspectos clínicos de la historia clínica	61
3.3.2 Parámetros clínicos	62
3.3.3 Parámetros analíticos	63
3.4 MEJORÍA SUBJETIVA Y EFECTOS SECUNDARIOS	66
3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	66
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>67</b>
4.1 POBLACIÓN	69
4.1.1 Distribución por edad y sexo	69
4.1.2 Medidas antropométricas	69
4.1.3 Determinación de factores de riesgo cardiovascular	71
4.1.3.1 Presión arterial	73
4.1.3.2 Cifras de glucemia	74
4.1.3.3 Perfil lipídico	76
4.1.4 Evaluación de hábitos tóxicos	77
4.1.5 Registro de enfermedades crónicas	76
4.1.5.1 Enfermedad renal crónica	80
4.1.5.2 Síndrome anémico	82
4.1.6 Registro de fármacos	81
4.2 MODIFICACIONES OBSERVADAS TRAS SUPLEMENTACIÓN CON L-CARNITINA	83
4.2.1 Peso e IMC	83
4.2.2 Presión arterial	86
4.2.3 Resultados de las variables analíticas	90
4.2.3.1 Determinación de LCT	93
4.2.3.2 Determinación de LCL	96
4.2.3.3 Determinación de perfil glucémico y HbA1c	100
4.2.3.4 Determinación de perfil lipídico	104
4.2.3.5 Determinación de parámetros de función renal	113
4.2.3.6 Determinación de hemograma y ferrocínica	114
4.2.3.7 Determinación de proteínas y albúmina	119
4.2.3.8 Determinación de proteína C-reactiva	121

<b>4.3 COMPARACIÓN GLOBAL DE LOS RESULTADOS DE LAS VARIABLES EN LOS DOS GRUPOS</b>	<b>120</b>
4.3.1 Comparación de las variables registradas entre grupo placebo y grupo LC	122
4.3.2 Sujetos del grupo LC que corrigen el déficit de LCT y LCL	126
<b>4.4 MEJORÍA SUBJETIVA</b>	<b>127</b>
<b>4.5 EFECTOS SECUNDARIOS</b>	<b>128</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>129</b>
<b>5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN</b>	<b>133</b>
<b>5.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>134</b>
<b>5.3 VARIABLES DEL ESTUDIO</b>	<b>136</b>
5.3.1 Peso e IMC	136
5.3.2 PAS y PAD	137
5.3.3 LCT y LCL	138
5.3.4 Perfil glucémico y HbA1c	142
5.3.5 Perfil lipídico	143
5.3.6 Hemograma, ferrocínica y función renal	145
5.3.7 Proteínas totales y albúmina	146
5.3.8 PCR	147
<b>5.4 MEJORÍA SUBJETIVA Y REGISTRO DE EFECTOS ADVERSOS</b>	<b>147</b>
<b>5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PROPUESTAS</b>	<b>148</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>151</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>155</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	<b>183</b>
<b>ANEXO 1</b>	<b>185</b>
<b>ANEXO 2</b>	<b>187</b>



## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

**AcilCoA:** Acil Coenzima A.

**ADA:** American Diabetes Association.

**ADI:** Ingesta diaria aceptable.

**AHA:** American Heart Association.

**ALC:** Acetil-L-carnitina.

**AMPA:** Automedida de la presión arterial.

**ARA II:** Antagonistas receptores de la angiotensina tipo II.

**ATP:** Adenosín trifosfato.

**CAM:** Moléculas de adhesión.

**CAT:** Carnitin aciltransferasa.

**CEIPC:** Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular.

**cLDL:** Colesterol-LDL.

**cm:** Centímetros.

**CML:** Células musculares lisas.

**CoA:** Coenzima A.

**CPK:** Creatin fosfoquinasa.

**CPT<sub>1</sub>:** Carnitina palmitoiltransferasa<sub>1</sub>.

**CPT<sub>2</sub>:** Carnitina palmitoiltransferasa<sub>2</sub>.

**CT:** Colesterol.

**CV:** Cardiovascular.

**DCCT:** Diabetes Control and Complication Trial.

**DE:** Desviación estándar.

**dl:** Decilitro.

**DLP:** Dislipemia.

**DM:** Diabetes mellitus.

**DPP-4:** Dipeptil peptidasa-4.



**EAP:** Enfermedad arterial periférica.

**EAS:** Sociedad Europea de Arterioesclerosis.

**EC:** Enfermedad coronaria.

**ECV:** Enfermedades cardiovasculares.

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**ERC:** Enfermedad renal crónica.

**ESC:** Sociedad Europea de Cardiología.

**ESH:** Sociedad Europea de Hipertensión.

**et al:** y colaboradores.

**ETEV:** Enfermedad tromboembólica venosa.

**FAV:** Fístula arteriovenosa.

**FDA:** Food and Drugs Administration.

**FE:** Fracción de eyección.

**Fe:** Hierro.

**FG:** Filtrado glomerular.

**FR:** Factor de riesgo.

**FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular.

**g:** Gramo.

**GLP-1:** Glucagón like péptido-1.

**GRASS:** Generally recognized as safe.

**Hb:** Hemoglobina.

**HbA1c:** Hemoglobina glicosilada.

**Hct:** Hematocrito.

**HCT:** Hipercolesterolemia.

**HD:** Hemodiálisis.

**HDL:** Lipoproteínas de alta densidad.

**HMGCoA:** Hidroximetil glutamil-coenzima A.

- HSA:** Hipertensión arterial sistólica aislada.
- HTA:** Hipertensión arterial.
- HTG:** Hipertrigliceridemia.
- HVI:** Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
- IAM:** Infarto de miocardio.
- IECAs:** Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina.
- IL:** Interleuquinas.
- ILC:** Isovaleril-L-carnitina.
- IMC:** Índice de masa corporal.
- IR:** Insuficiencia renal.
- IRC:** Insuficiencia renal crónica.
- IVIE:** Instituto Valenciano de Investigaciones Económicas.
- Kcal:** kilo caloría.
- Kg:** kilogramos.
- L:** litro.
- LC:** L-carnitina.
- LCL:** L-carnitina libre.
- LCT:** L-carnitina total.
- LDL:** Lipoproteínas de baja densidad.
- Lp a:** Lipoproteína a.
- MAPA:** Monitorización ambulatoria de la presión arterial.
- mARN:** Ácido ribonucleico mensajero.
- MD:** Mielodisplasia.
- mg:** Milígramo.
- Min:** Minuto.
- mL:** mililitro.
- mmol:** milimol.

**m<sup>2</sup>:** metro cuadrado.

**MMC:** Celulosa microcristalina.

**ng:** Nanogramo.

**NKF:** National Kidney Foundation.

**NTP:** Nutrición parenteral.

**NYHA:** New York Heart Association.

**OD:** Órgano diana.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**ON:** Óxido nítrico.

**PA:** Presión arterial.

**PAD:** Presión arterial diastólica.

**PAS:** Presión arterial sistólica.

**PATHS:** Prevention and treatment of Hypertension Study.

**PCR:** Proteína C-reactiva.

**PLC:** Propionil-L-carnitina.

**PND:** Polineuropatía diabética.

**RCV:** Riesgo cardiovascular.

**rHuEPO:** Eritropoyetina humana recombinante.

**RR:** Riesgo relativo.

**SCA:** Síndrome coronario agudo.

**SCORE:** Systematic Coronary Risk Evaluation.

**SEEDO:** Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

**TA:** Tensión arterial.

**TG:** Triglicéridos.

**TOHP:** Trials of Hypertension prevention.

**UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study.

**VHC:** Virus de la hepatitis C.

**VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana.

**VLDL:** Very low density lipoprotein.

**μmol:** Micromol.

**%:** Porcentaje.

**μg:** Microgramo.



## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbilidad en el mundo, responsables de un gasto socio-sanitario que compromete la viabilidad de los sistemas de salud incluso en países occidentales. Su incidencia seguirá creciendo en las próximas décadas, debido al envejecimiento de la población mundial. El desarrollo de enfermedad cardiovascular está promovido por factores de riesgo, entre los que destaca la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia.

Por ello, la presente Tesis Doctoral tuvo como objetivo el estudio del efecto de la L-carnitina (LC) sobre la presión arterial, la glucemia y el perfil lipídico en una población geriátrica. Se seleccionaron treinta y tres sujetos institucionalizados, distribuidos en dos grupos, placebo y LC, de similares características, a los que se les administró dos gramos de LC oral al día, durante cuatro meses consecutivos.

Se efectuaron tres visitas médicas: al inicio, a los dos y cuatro meses. En cada una de ellas, se realizó una entrevista individual y se registraron medidas antropométricas y presión arterial, se cumplimentó un cuestionario sobre efectos adversos y se realizó una extracción sanguínea con determinación de LC total y libre, glucemia y hemoglobina glicosilada, perfil lipídico (colesterol total-CT, fracciones HDL y LDL, triglicéridos-TG), parámetros de función renal, hemograma y ferrocínica, proteínas con albúmina y proteína C- reactiva.

Con respecto a los resultados de LC, se observó que las oscilaciones plasmáticas de LC total y libre tenían una evolución paralela en su incremento o descenso. Además, las mujeres presentaron mayor concentración de ambas frente a los varones y el grupo LC en el cuarto mes, obtuvo mejores concentraciones que el grupo placebo. A la finalización del estudio, los sujetos con déficit de LC total y LC libre que recibieron los suplementos normalizaron sus cifras.

En el seguimiento de las variables estudiadas pudimos definir tendencias en la mayoría de los casos, encontrando diferencias significativas sólo de forma puntual. Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, en el grupo LC, se observó una tendencia al incremento ponderal y un mejor resultado en las cifras de presión arterial sistólica. Sin embargo, hubo un peor control glucémico, sobre todo en las mujeres, llegando a ser significativo entre el inicio y la finalización del estudio y entre las mujeres pertenecientes a ambos grupos al término del estudio, lo que se correlacionó con un empeoramiento

significativo de la hemoglobina glicosilada por grupo y sexo, entre el inicio y el final, y entre mujeres de ambos grupos al 4º mes.

En el perfil lipídico, la fracción HDL mejoró de forma significativa en el grupo suplementado, sin cambios significativos en el CT, LDL ni TG.

En el resto de parámetros bioquímicos, se detectó una mejoría significativa en los niveles de creatinina a la conclusión del estudio en el grupo LC y entre mujeres de ambos grupos al 4º mes. Con respecto a la hemoglobina, descendió de forma significativa al 4º mes en las mujeres del grupo LC y entre los varones de ambos grupos.

Con respecto al metabolismo férrico, las proteínas y la proteína C reactiva ninguno mostró cambios significativos, sólo la albúmina en las mujeres del grupo LC mejoró al 4º mes.

Como conclusiones mencionar que la suplementación oral de LC puede ser beneficiosa en situaciones donde se certifique o se prevea su déficit, como en una población geriátrica donde su prevalencia no es despreciable motivada por las comorbilidades del anciano. Además, podría recomendarse a pacientes hipertensos, añadida a su tratamiento convencional y en situaciones donde la concentración de HDL esté disminuida. Igualmente, podría sugerirse en situaciones de desnutrición, al conseguir aumentar de peso y mejorar las proteínas y albúmina, así como, en situaciones con actividad inflamatoria por su capacidad antioxidante. Estas recomendaciones en carnitina se pueden establecer con seguridad, a una dosis de 2 g al día, dado que los ancianos toleraron muy bien su ingesta con escasos efectos adversos.

## **ABSTRACT**

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality worldwide, responsible for a public health spending that compromises the viability of health systems even in Western countries. Its incidence will continue to grow in the coming decades due to the aging world population. The development of cardiovascular disease is promoted by risk factors, especially hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia.

Therefore, this PhD thesis aimed to study the effect of L-carnitine (LC) on blood pressure, blood glucose and lipid profile in a geriatric population. Thirty-three institutionalized subjects, divided into two groups, placebo and LC, with similar characteristics, were selected and given two grams of oral LC a day for four consecutive months.

Three medical visits were made: at baseline, at two and four months. In each, an individual interview was conducted and anthropometric measurements and blood pressure were recorded, a questionnaire on adverse effects was filled in and a blood extraction was performed with determination of total and free LC, blood glucose and glycated hemoglobin, lipid profile (cholesterol, LDL and HDL fractions, triglyceride), parameters of renal function, blood count and ferrokinetics, proteins, albumin and C-reactive protein.

Regarding the results of LC, it was observed that the plasma oscillations of free and total LC increased or decreased in a parallel evolution. In addition, women had a higher concentration of both when compared to men and the LC group in the fourth month, obtaining better levels than the placebo group. At the end of the study, subjects initially deficient in free and Total LC receiving the supplements had normalized levels.

During monitoring of the the variables, trends were able to be defined in most cases, whilst significant differences were found only in a few. With respect to cardiovascular risk factors in the LC group, a tendency of weight gain and a better result in the systolic blood pressure was observed. However, there was worse glycemic control, especially in women, becoming significant from baseline to study completion and among women belonging to both groups at the end of the study. This was correlated with a significant worsening of glycosylated hemoglobin by group and sex, between the beginning and the end, and among women of both groups at the 4th month.



In the lipid profile, the HDL fraction did improve significantly in the supplemented group and there were no significant changes in CT, LDL and TG.

In all other biochemical parameters, a significant improvement in creatinine levels at the conclusion of the study in LC group and among women in both groups was detected. With respect to hemoglobin, it dropped significantly at the 4th month in women of the LC group and men of both groups.

Regarding to iron metabolism, protein and C-reactive protein, no significant changes were observed except for albumin in women of the LC group at the 4th month.

As a general conclusion it can be stated that oral supplementation of LC may be beneficial in situations where its deficiency is demonstrated or expected, such as in a geriatric population where the prevalence is negatively motivated by comorbidities of the elderly. Moreover, it could be recommended to patients with hypertension, added to their conventional treatment and in situations where the concentration of HDL is decreased. It could also be suggested in situations of malnutrition, for gain weight and to improve protein and albumin levels, as well as in situations with inflammatory activity (for the antioxidant capacity). These recommendations for carnitine can be safely set at a dose of 2 g per day, as the subjects studied tolerated their intake well, with few adverse effects.

## **I. INTRODUCCIÓN**



## **1.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV)**

Con el nombre de ECV se hace referencia a un grupo heterogéneo de patologías que actúan lesionando el corazón y los vasos sanguíneos, con particular predilección por el territorio vascular coronario y cerebral, siendo la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular sus máximos exponentes clínicos.

Según Orozco Beltrán et al (2010), la cardiopatía isquémica supone un 30% de las muertes cardiovasculares (CV), mayor en varones (37%) que en mujeres (24%) y la enfermedad cerebrovascular representa casi otro tercio (27%), siendo mayor en las mujeres (28%) que en los varones (25%).

### **1.1.1 Epidemiología**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2009), las ECV son consideradas la primera causa de muerte en el mundo y a pesar de los avances médicos lo seguirán siendo en las próximas décadas tanto en el mundo occidental como en los países en vías de desarrollo, siendo responsables de un elevado coste sanitario (Mata López et al, 2001).

Para apoyar esta afirmación, dos datos epidemiológicos: en 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo que representa el 30% de todas las muertes registradas en el mundo y se calcula que en el 2030 morirán cerca de 23,3 millones de persona (OMS, 2013).

Por los registros de Conroy et al (2003) y de Maiques-Galán et al (2010), sabemos que también serán la primera causa de muerte y hospitalización en España siendo responsables del 32% de todas las defunciones.

En cuanto al importe económico, se estima que en la Unión Europea representa un gasto anual de unos 192.000 millones de euros en costes sanitarios directos e indirectos (Allender et al, 2008).

### **1.1.2 Arterioesclerosis y formación de la placa de ateroma**

El sustrato anatómico de la enfermedad vascular es la arterioesclerosis, que está presente en toda nuestra vida y progresa de forma insidiosa y silente durante décadas. Se define como un proceso inmuno-inflamatorio crónico que se produce en la íntima de la arteria, a nivel endotelial, como respuesta a una agresión externa. Si la respuesta

inflamatoria no se controla, la disfunción endotelial se perpetua y deja paso a un proceso inflamatorio complicado y a la aparición de enfermedad (Mata López et al, 2001).

La lesión básica de la arterioesclerosis es la placa de ateroma (Figura 1) con dos componentes básicos, el depósito de lípidos y la proliferación celular y colágena. La placa de ateroma experimenta una evolución morfológica progresiva que se relaciona de forma directa con su expresión clínica. Fuster et al (1992) describieron sus diferentes fases evolutivas:

- Fase 1 o Hiperplasia intimal: Es el inicio de la placa, que comienza a formarse en las bifurcaciones vasculares, al ser este el lugar de mayor turbulencia del flujo sanguíneo. Este mecanismo dinámico junto con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) biológicos del enfermo, como la hipercolesterolemia (HCT), el tabaco y la diabetes mellitus (DM) son responsables del daño endotelial.

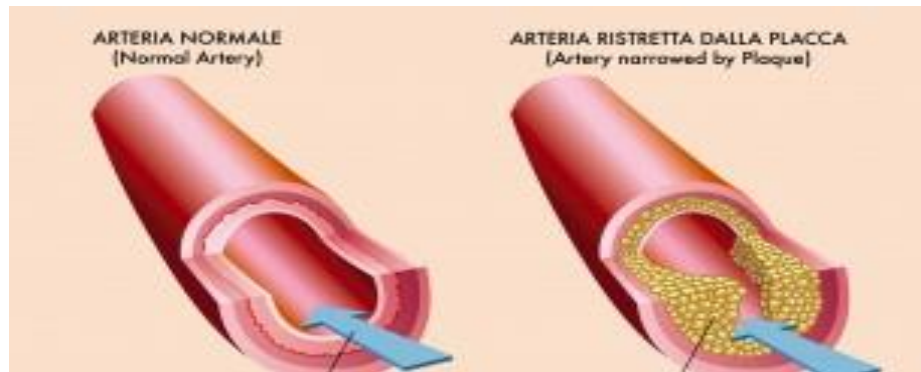
Como respuesta a esa agresión, aumenta la permeabilidad del endotelio y entran lipoproteínas de baja densidad o *low density lipoprotein* (LDL) de la membrana de la célula muscular lisa. El LDL intenta reforzar el endotelio dañado, pero si entra en exceso, se oxida y activa en cadena un proceso inflamatorio celular, iniciado por los monocitos que circulan por el torrente sanguíneo que se transforman en macrófagos y junto a lipoproteínas de alta densidad o *high density lipoproteins* (HDL), fagocitan el LDL oxidado.

El endotelio dañado induce otros dos mecanismos de defensa: uno es la vasoconstricción, y el otro más importante, es la adhesión de las plaquetas al endotelio, que al activarse atraen a más células musculares lisas del interior de la pared trasladándose a la íntima y formando tejido conectivo, produciendo hiperplasia intimal sin reducir la luz del vaso (Glagov et al, 1987).

- Fase 2 o Placa vulnerable: Los macrófagos y el HDL son incapaces de fagocitar el exceso de LDL oxidado, lo que provoca su apoptosis. Aparecen células multinucleadas en un nuevo intento reparativo, que fagocitan a los macrófagos y a cristales de colesterol (CT) y forman el núcleo lipídico, que se rodea de una capa de tejido conectivo que se conoce como cápsula fibrosa, que es vulnerable con riesgo de ruptura. Esta fase es reversible si se inicia tratamiento con estatinas (Zhao et al, 2001).

- Fases 3-4 o Ruptura de la placa: Cuando la cápsula fibrosa se rompe, se libera su contenido en lípidos hacia la luz del vaso y activa factores de la coagulación, produciendo trombosis vascular responsable del evento CV agudo.

▪ Fase 5 o Placa fibrosa: El 30% de las placas de ateroma no se rompen y se convierten en placas fibrosas, siendo responsables de gran parte de la enfermedad ateromatosa crónica. Son placas más estables, con menor tendencia a la ruptura, que acaban por calcificarse.



**Figura 1.** Formación de la placa de ateroma. Fuente: Masana (2011).

### 1.1.3 Endotelio vascular y disfunción endotelial

En el endotelio vascular es donde se producen, activan o actúan numerosas sustancias (Figura 2), de ahí que para muchos investigadores, la disfunción endotelial es considerada como el primer paso para el desarrollo de arterioesclerosis (Badimón y Martínez-González, 2006).

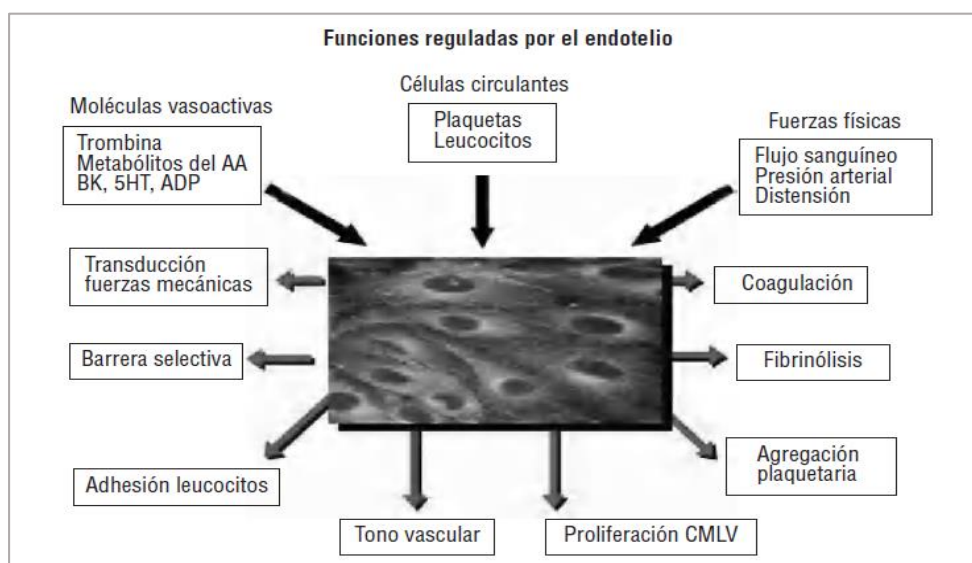
Anderson (1999) describió el papel regulador que tiene el endotelio en la vasoregulación, la coagulación, la fibrinólisis, la inflamación y la angiogénesis. De ahí que su respuesta ante una agresión sea hacia una mayor predisposición a la inflamación, la vasoconstricción y al incremento de la permeabilidad vascular, y por tanto, una mayor facilidad para el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis (Badimón, 2003).

La trombosis es el resultado final de la respuesta inflamatoria iniciada en el endotelio, siempre que ésta no se neutralice eficazmente o no se elimine el agente desencadenante (Ross, 1999). Cuando esto ocurre se provoca un defecto en la vascularización del territorio, que queda expuesto a isquemia y necrosis.

Dentro de la multitud de moléculas que produce el endotelio, el óxido nítrico (ON) es una de las de mayor importancia, por su poder ateroprotector en la ECV (Badimón y Martínez-González, 2006). Entre sus propiedades se le atribuye el tener capacidad vasodilatadora, antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de células

musculares lisas (CML), antioxidante e inhibidora de la expresión de moléculas de adhesión (CAM) y de la adhesión de monocitos. Todas estas funciones son contrarias a las que se desencadenan con el daño endotelial. De ahí que se crea que un defecto en la síntesis y/o acción del ON tiene relación directa con el desarrollo de ECV.

Con estos conocimientos sobre la formación de la placa de ateroma y las funciones del endotelio considerado como un "órgano endocrino", la mayoría de las muertes por ECV serían prevenibles si se actuara de forma precoz y eficaz sobre los factores que inician la disfunción endotelial y se frenara la cascada inflamatoria, responsable de la arterioesclerosis.



**Figura 2.** Funciones reguladas por el endotelio vascular. Fuente: Badimón y Martínez-González (2006).

## 1.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

O'Donnell y Elosua (2008) definen un factor de riesgo (FR) como un elemento o una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de presentar una enfermedad.

Los primeros FRCV fueron identificados en estudios epidemiológicos diseñados en los años treinta. O'Donnell y Elosua (2008) hacen referencia en su artículo a los primeros investigadores en iniciar estos estudios como fueron Raab (1932) que describió la relación existente entre la dieta y enfermedad coronaria (EC) o Keys (1953) quien estableció la asociación entre CT y mortalidad por EC.

En los años cincuenta se iniciaron varios estudios epidemiológicos para aclarar las causas de la ECV (Doyle et al, 1957). Uno de los más importantes fue el estudio Framingham (*Framingham Heart Study*), iniciado en 1948 por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos, con la finalidad de estudiar la epidemiología y los factores de riesgo (FR) de la ECV (Dawber et al, 1951). Cuatro años después de iniciado este estudio, los investigadores identificaron el CT elevado y la presión arterial (PA) alta como factores importantes en el desarrollo de la ECV.

En los años siguientes, se irían identificando otros FRCV y se establecería la relación de la evolución natural de la ECV con el estilo de vida y determinadas características bioquímicas y fisiológicas, incluyendo marcadores subclínicos de enfermedad.

Los FRCV tienden a presentarse agregados y pueden potenciarse mutuamente, lo que resulta en un riesgo CV total mayor que la suma de sus componentes individuales.

Además, un alto porcentaje de las personas con un episodio CV, presentan varios FR alterados, en ocasiones de difícil identificación, por lo que las estrategias preventivas deben tener como primer objetivo el control de los llamados FR clásicos o mayores, que son los más prevalentes y los que guardan una asociación más fuerte con la enfermedad.

Los cuatro FRCV considerados como clásicos o tradicionales modificables son el tabaquismo, la DM, la hipertensión arterial (HTA) y la HCT, pero estos sólo explican un 50% del total de individuos que acaban teniendo una EC (Canto y Iskandrian, 2003). La exposición a los principales FR es muy frecuente (> 80%) en las personas que contraen una EC (Greenland et al, 2003) y explica alrededor del 75% de su incidencia (Magnus y Beaglehole, 2001).

¿Pero qué ocurre con el resto de eventos CV a los que no se les establece una conexión con estos FR? Hoy se sabe que hay otros factores implicados en la ECV a tener en cuenta, como la edad, la dieta, la obesidad y el sedentarismo, así como implicaciones genéticas que tienen su influencia en la aparición y desarrollo de aterosclerosis (Hackman y Anand, 2003).

Benjamin et al (2004) determinaron que la edad, la HTA, la DM, la HCT, la obesidad o el tabaquismo, alteran la función endotelial. Kaesemeyer et al (1999) encontraron que las estatinas, fármacos indicados en la dislipemia (DLP), tienen un efecto beneficioso en la disfunción endotelial al provocar un aumento en la producción del ON, secundario al incremento en la producción de la enzima que lo sintetiza.



Verma y Anderson (2002) ya demostraron como las estatinas, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los antagonistas receptores de la angiotensina (ARA II), los estrógenos, la L-arginina, vitaminas antioxidantes (C y E), el ácido fólico y los fibratos han sido capaces de mejorar la disfunción endotelial.

Pero no sólo los fármacos, sino también los cambios en el estilo de vida, como el abandono del tabaco (Celermajer et al, 1993), el ejercicio físico (Woo et al, 2004) o la disminución de peso, también la mejoran. Queda claro que tanto las medidas higiénico-dietéticas como la intervención farmacológica, se asocian con una mejor función endotelial y una disminución de la morbimortalidad cardiovascular.

### 1.2.1 Cálculo del riesgo cardiovascular (RCV)

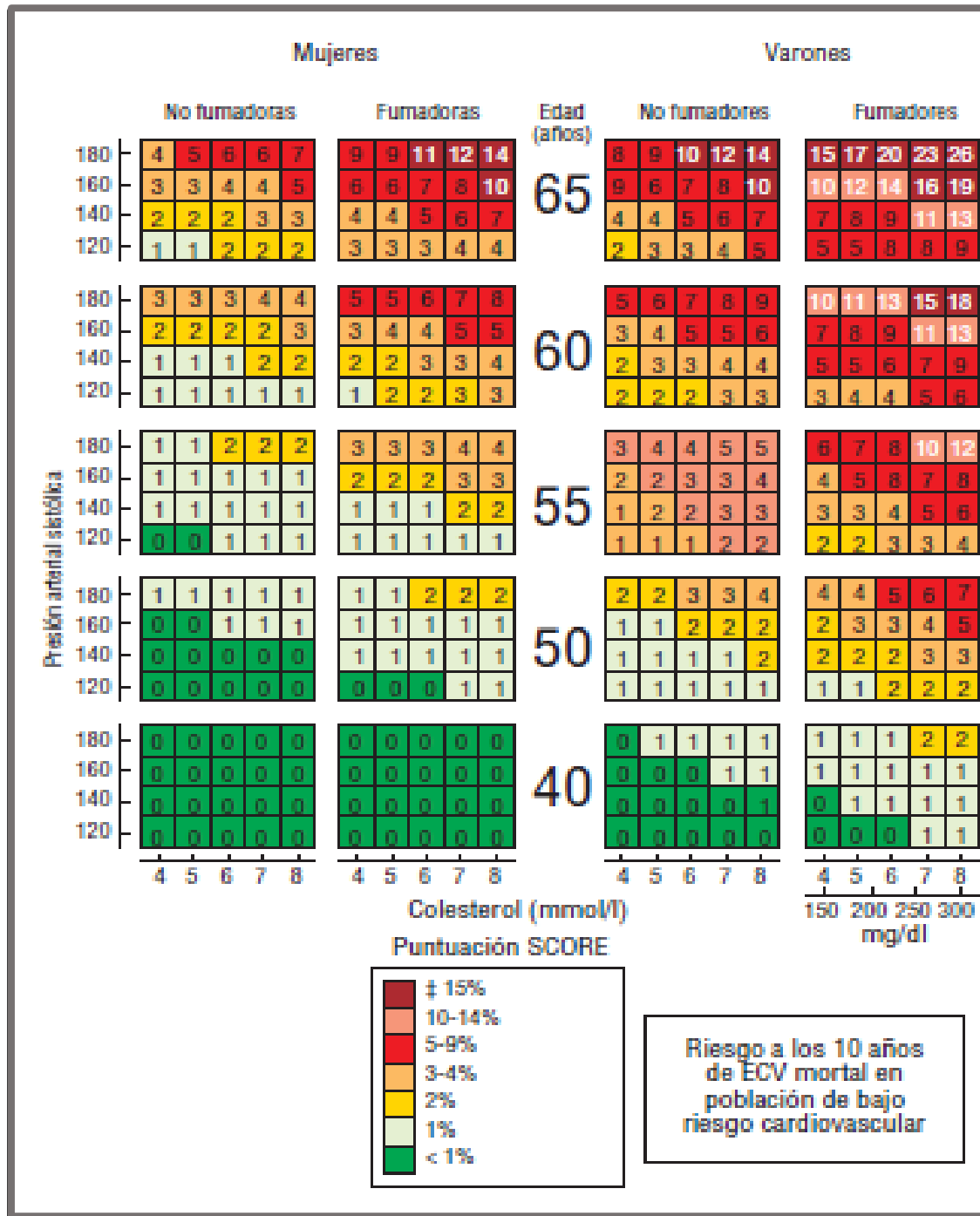
El sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) es el recomendado por las sociedades europeas y por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) que incluye a doce sociedades científicas españolas y al Ministerio de Sanidad y Consumo, para la evaluación del RCV en la práctica clínica.

Este modelo estima el riesgo de muerte CV a 10 años según la edad, el sexo, la presión arterial sistólica (PAS), el CT y el tabaquismo actual. Dada la variabilidad geográfica del RCV en Europa, se desarrollaron dos modelos de SCORE, para países de alto riesgo (Norte de Europa) y bajo riesgo CV (Sur de Europa) donde se incluye España (Conroy et al, 2003). Como se indica en la Tabla 1, una vez calculado el RCV se clasifican los individuos según su riesgo en:

- **Bajo riesgo:** SCORE < 5% y sin FR como tabaco, HTA, DLP o diabetes.
  
- **Riesgo moderado:** SCORE < 5% pero asociado a tabaquismo, HTA o DLP.
  
- **Riesgo alto:** SCORE ≥ 5%. La diabetes se incluye dentro de este grupo con unas particularidades de tratamiento y objetivos.

En la siguiente tabla se muestra el SCORE calibrado para nuestro país.

**Tabla 1.** Tabla SCORE calibrada para España. Riesgo a los 10 años de ECV mortal en las regiones de Europa de riesgo bajo por sexo, edad, PAS, CT y tabaco. Fuente: Conroy et al (2003).



A los pacientes de bajo riesgo se les debe ofrecer consejo para mantenerlos dentro de ese rango y los de RCV alto deben recibir la máxima atención para evitar eventos CV

si es que no los han sufrido previamente. Las actuaciones en el paciente con ECV incluyen medidas de educación sanitaria intensas y, casi siempre, tratamiento con fármacos (Maiques-Galán et al, 2012).

### 1.3 ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL

Conociendo los FRCV de nuestra población y ejerciendo un control sobre ellos, con intención de disminuir su prevalencia e incidencia, el resultado final se traduciría en una reducción de eventos vasculares. Sin embargo, esto no es nada fácil, a pesar de la puesta en marcha de programas integrales de prevención de salud con acciones a nivel poblacional, comunitario e individual y del cribado y buen control de los FRCV identificados, esto no se corresponde con una disminución real de la ECV, lo que se justifica por el progresivo envejecimiento de la población mundial.

Según la OMS (2013) entre 2000 y 2050, la proporción de la población mundial con más de 60 años pasará de 605 a 2000 millones y el número de personas de 80 años o más se cuadruplicará, con cerca de 400 millones.

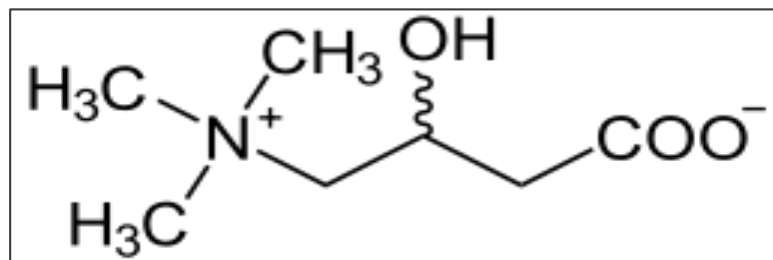
Según Herrera et al (2011) España será uno de los países de la Unión Europea más envejecidos, para esta afirmación se remiten a los datos del Instituto Valenciano de Investigaciones Económicas (IVIE) correspondientes a 2011 que fija la esperanza de vida media en 84 años para las mujeres y en 78 años para los hombres. Sans et al (2007), notificaron que ya había 8 millones de personas mayores de 65 años, a las que no son aplicables los datos clásicos de estratificación del RCV y Ruiz Cantero (2011) aporta que en 2050 la proporción en España de mayores de 65 años superará el 35% y en lo que respecta a las personas mayores de 80 años serán más del 8%.

Esta mayor expectativa de vida, tiene que ver con las mejoras de los cuidados sanitarios y los programas de salud, así como con la inversión e investigación pública y privada. Para el control de los diferentes FRCV, disponemos de una amplia farmacopea, con un apoyo más que notable por parte de sociedades científicas y bibliografía médica con resultados clínicos probados.

Sin embargo, muchos de los avances de la medicina no serán eficaces si no se potencian hábitos de vida más saludables, como incentivar el ejercicio físico regular, una dieta sana y la supresión del consumo de tabaco (Royo et al, 2011).

## 1.4 L-CARNITINA

La levocarnitina (LC) fue descubierta en 1905 por dos investigadores rusos, Krimberg y Gulewitsch, pero no fue hasta la década de los cincuenta cuando se le asigna el papel bioquímico correspondiente como intermediario en el metabolismo energético celular. La LC (ácido 3-hidroxi-4-metil amino-butírico), es una amina cuaternaria sintetizada a partir de dos aminoácidos esenciales: metionina y lisina, con ayuda de otros cofactores como el hierro (Fe), la niacina, la vitamina C y la vitamina B<sub>6</sub> (Borum, 1983). Su estructura bioquímica se muestra en la Figura 3.



**Figura 3.** Estructura química de la L-carnitina (C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>).  
Fuente: Alternative Medicine Review (2005).

### 1.4.1 Funciones fisiológicas de la L-carnitina

Entre sus funciones fisiológicas de la L-carnitina destacamos:

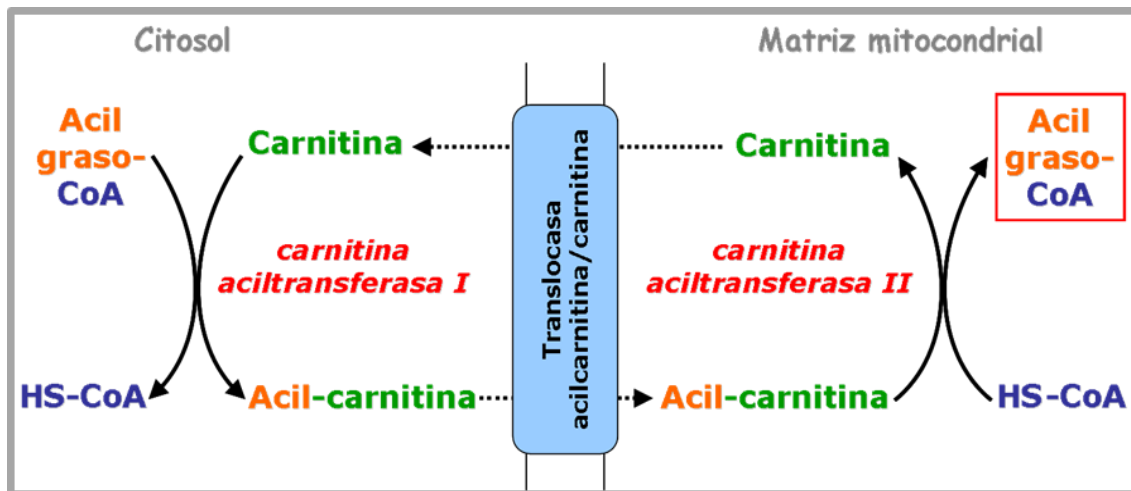
- Transportar ácidos grasos al interior de la mitocondria: Es su papel fundamental (Pande y Parvin, 1980 y Pacheco et al, 2008). Los ácidos grasos de cadena corta y media atraviesan por sí solos la membrana mitocondrial, pero los de cadena larga necesitan un transportador, acción que desempeña la LC que facilita su entrada desde el citosol al interior de la mitocondria. Una vez dentro participan en la betaoxidación (Pérez-Oliva et al, 2006), con la que la célula obtiene energía, sobre todo, a nivel muscular (cardiaco y esquelético). En este acto (Figura 4) participan las siguientes enzimas:

a.- Acil Coenzima A (acilCoA) sintetasa: Activa los ácidos grasos de cadena larga en acilCoA que se unen a la carnitina libre.

b.- Carnitín palmitoiltransferasa extramitocondrial (CPT<sub>1</sub>): Localizada en la superficie externa de la membrana mitocondrial, cataliza la unión del acilCoA y carnitina.

c.- Carnitín translocasa: Introduce la acilcarnitina en la mitocondria.

d.- Carnitín palmitoiltransferasa intramitocondrial (CPT<sub>2</sub>): Localizada en la cara interna de la membrana mitocondrial, transforma de nuevo la acilcarnitina en acilCoA y carnitina libre.



**Figura 4.** Paso de la acil-carnitina a través de la membrana. Fuente: Nelson (2006).

- Exportar grupos acilo de cadena corta: Se impide el acúmulo de grupos acilo (acilCoA y propanoil-CoA) exportándolos desde el espacio intra al extramitocondrial (Chalmers et al, 1984).
- Restaurar los niveles de acetil CoA libre: Es capaz de reducir la concentración de los grupos acilos unidos al coenzima A (CoA) y restaurar los niveles de CoA libre para que puedan ser utilizados en nuevas reacciones metabólicas (Schreiber, 2005).
- Participar en la cetogénesis: El acilCoA producido en la betaoxidación es oxidado por completo en el ciclo de Krebs, salvo una pequeña fracción que se convierte en acetoacetato o D-β-hidroxiacetato. Estos dos compuestos y la acetona, son los cuerpos cetónicos de donde muchos tejidos periféricos obtienen energía en situaciones especiales como en ayuno prolongado. El cerebro en condiciones normales utiliza la glucosa como fuente de energía, pero en el ayuno utiliza los cuerpos cetónicos para obtenerla, ya que los ácidos grasos no son capaces de atravesar la membrana hematoencefálica (Tein, 2003).

### 1.4.2 Fuentes y metabolismo de la L-carnitina

Galán Ortega et al (1998) comprobaron que en humanos, el 75% de la carnitina se obtiene de la dieta. La carne roja, los huevos y los productos lácteos son alimentos ricos en carnitina, mientras que las verduras y las frutas contienen muy poca cantidad, de ahí que las dietas exclusivamente vegetarianas sean deficitarias en carnitina.

En los adultos sanos, la LC que no procede de la dieta, se sintetiza de forma endógena. Esta síntesis propia supone la mitad de las necesidades (aproximadamente unos 40 mg/d). El paso previo para obtener LC endógena, es la hidroxilación de la butirobetaína en carnitina, proceso exclusivo del cerebro, hígado y riñones (Rebouche y Engel, 1980). El músculo esquelético y el cardíaco pueden participar también en su biosíntesis pero carecen del enzima final, la  $\gamma$ -trimetilaminobutirato hidroxilasa. Galán Ortega et al (1998), determinaron que los tejidos que no están dotados de los enzimas correspondientes para realizar el proceso de hidroxilación, obtienen la carnitina por un mecanismo de transporte activo desde el sistema circulatorio.

En humanos sanos, el 80-83% de la carnitina se encuentra en forma libre y el resto en forma de acilcarnitinas que son el resultado de la transferencia del grupo acilo, desde el acilCoA a la carnitina, mediante el grupo de enzimas carnitin aciltransferasas (CAT) (Malaguarnera, 2012).

Las acilcarnitinas se dividen en cadena larga, media y corta, dentro de las cuales destaca la acetil-L-carnitina (ALC), que es el éster natural más abundante, supone hasta el 75% (Reuter y Evans, 2012) de ellas y tiene un efecto protector sobre el tejido cerebral y el dolor neuropático; la propionil-L-carnitina (PLC) con efecto beneficioso en la arteriopatía periférica, EC y cerebrovascular y la isovaleril-L-carnitina (ILC) con acción sobre la mineralización ósea (Malaguarnera, 2012).

El almacenamiento se lleva a cabo fundamentalmente en el miocardio, donde la su concentración es entre 80 a 140 veces superior a la concentración en plasma y en el músculo esquelético (98%); en hígado la concentración es mucho menor, y se valora entre un 1% a un 6% y en plasma es inferior a un 6% (Bohmer y Molatad, 1980).

Su absorción se realiza casi por completo en el intestino, con combinación entre transporte activo y difusión pasiva (Li et al, 1992) y su absorción oral tiene una gran variabilidad, con un margen inferior entre 16-18% (Harper et al, 1988; Sahajwalla et al, 1995) y superior entre 54-87% (Bach et al, 1983; Rebouche y Chenard, 1991).

Según Bach et al (1983) la concentración máxima plasmática con administración exógena se consigue a las 3,5 horas y lentamente va disminuyendo, con una vida media estimada en torno a 15 horas.

Con un peso molecular de 161,2 Dalton y al ser hidrosoluble, la LC tiene excreción renal a través del filtrado glomerular (FG) con una reabsorción tubular del 95% (Bach et al., 1983; Hamilton et al, 1986; Evans y Fornasini, 2003; Pérez-Oliva et al, 2006).

### 1.4.3 Déficit de L-carnitina

En los años 70, se desarrollaron métodos químicos que permitieron cuantificar la concentración de carnitina en suero y tejidos humanos. Se sabe que sus niveles plasmáticos tienen un aumento progresivo desde el nacimiento hasta la década de los sesenta, para comenzar a disminuir de forma paralela al descenso del índice de masa corporal (IMC) y a la disminución de estrógenos en las mujeres menopáusicas. Los ancianos presentan oscilaciones plasmáticas de carnitina de causa no filiada (Malaguarnera et al, 1999).

El déficit de carnitina se clasifica en déficits primarios, secundarios y déficit de CPT<sub>2</sub>.

① Déficits primarios: Existe un defecto en el metabolismo, bien en la síntesis, transporte a los tejidos o en la excreción. Angeli (1976) distinguió entre dos tipos de síndromes, la forma miopática y la sistémica.

- Síndrome miopático: Se manifiesta habitualmente en la adolescencia o en adultos jóvenes (Amat di San Filippo, 2006; Guerrero Sola, 2011) con afectación proximal y progresiva, a veces fluctuante de la musculatura facial y respiratoria, siendo poco frecuente la intolerancia al ejercicio, mioglobinuria o calambres.

En la biopsia muscular hay acumulo de lípidos en las vacuolas de las fibras tipo I del músculo esquelético. La determinación de carnitina en el músculo está disminuida, pero no en el plasma u otros tejidos.

Se cree que existe un defecto en la oxidación de los ácidos grasos generalizado o específico del músculo. El tratamiento con LC es de elección, con mejoría clínica, aunque sus niveles no se normalicen.

▪ Síndrome sistémico: Es una miopatía progresiva con síntomas heterogéneos que aparecen en el recién nacido o en la infancia, rara vez en el adulto. Cursa con debilidad proximal, cardiomiopatía, encefalopatía hipoglucémica hipocetótica, desencadenados por periodos de ayuno o enfermedades intercurrentes que incrementan la demanda metabólica (Karpati et al, 1975). El desenlace puede ser fatal en el 50% de los casos.

Se diagnostica por un déficit intenso de LC en el plasma o tejidos (excepto en el hígado), lo que provoca una alteración de la oxidación de los ácidos grasos. Se ha identificado un defecto genético en el cromosoma 5q31 que es el encargado de codificar un transportador de carnitina llamado OCTN<sub>2</sub> que se hereda de forma autosómica recesiva (Wang et al, 2000).

El tratamiento se basa en suministrar carnitina y dar una dieta reducida en grasas, pudiendo llegar a normalizar la función cardiaca (Cwik, 2000; DiMauro y Musumeci, 2002).

② Déficits secundarios: Se incluyen situaciones donde se produce un aumento en los requerimientos, un descenso en su biosíntesis por aporte insuficiente o excesiva eliminación o esterificación o interacción con fármacos.

▪ Situaciones fisiológicas: Como el embarazo (Marzo et al, 1994) y la lactancia.

▪ Situaciones patológicas: Enfermedades como la insuficiencia renal (IR) terminal (Bohmer et al, 1978), la cirrosis hepática (Rudman et al, 1977), la nutrición parenteral (NTP) prolongada (Penn et al, 1980) o la anorexia nerviosa (Fukusako et al, 1995) cursan con déficit de LC.

▪ Interacción con fármacos: Como ácido valproico (Ohtani et al, 1982) o antibióticos que contengan ácido piválico (Ito et al, 1995) pueden desencadenar secundariamente una deficiencia en carnitina.

③ Déficit de CPT<sub>2</sub>: Defecto de probable herencia autosómica recesiva, se manifiesta entre los 15 y 30 años, con debilidad, dolor muscular y mioglobinuria por rabdomiólisis tras ejercicio, frío o infecciones, llegando a conducir a IR y muerte por miocardiopatía.

Se diagnostica al detectar el déficit de CPT<sub>2</sub> en los leucocitos o fibroblastos (García Calzado, 2008). La biopsia muscular no suele mostrar acúmulos lipídicos o sólo un ligero incremento de material graso, lo que constituye una clara diferencia con respecto a los estados de déficit de carnitina (Isaacs et al, 1976).



Según Arenas y Martín (2003) el tratamiento sería evitar factores precipitantes (ayunos prolongados, actividades físicas durante más de 30 minutos) y una dieta en pequeñas cantidades pero frecuentes, rica en carbohidratos y baja en grasas.

#### **1.4.4 Aplicaciones clínicas de la L-carnitina**

Según la Guía de Terapia Farmacológica (Villa, 2012) su administración estaría recomendada en déficits primarios y secundarios de carnitina, en miopatías y miocardiopatías por carencia de LC, miocardiopatías secundarias a fármacos, como la adriamicina (citotóxico) y antidepresivos tricíclicos y en patología cardíaca tipo isquemia miocárdica, angor, secuelas de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias, etc.

Existen otras publicaciones que sugieren otras indicaciones terapéuticas, bien en monoterapia o en combinaciones con otras sustancias. A continuación se destacan alguna de ellas:

- Infertilidad masculina: Lewin et al (1976) sugirieron que la concentración de LC en el fluido seminal podía ser usado como índice de infertilidad en varones y Vicari y Calogero (2001) la recomiendan en varones con infertilidad y epididimitis.
- Anorexia nerviosa: Giordano y Perrotti (1979) proponen que su administración con cobalamina mejora el apetito en los niños.
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): Moretti et al (1998) en el caso de infección, registraron como con 6 gramos (g) de LC durante cuatro meses conseguía mejorar las cifras de CD4 con respecto al grupo placebo.
- Hipertiroidismo: Benvenga et al (2001) con dosis entre 2 a 4 g de LC al día, controlaban los síntomas de hipertiroidismo con mejora en la mineralización ósea.
- Mejoría en la actividad física y mental: Pistone et al (2003) con un estudio randomizado doble ciego, placebo-control con 84 personas con una edad entre 70-92 años, con dosis de 2 g de LC cada 12 horas, determinaron descenso en la masa grasa con mayor masa muscular, incremento en la actividad física y menor fatiga mental.
- Astenia: Cruciani et al (2004) mejoraron la astenia en pacientes con cáncer.
- Encefalopatía hepática: Malaguarnera et al (2005) en un estudio doble ciego con 150 pacientes, comunicaron descenso de amonio en pacientes en encefalopatía hepática con dosis de 2 g de LC durante 90 días.

- Caquexia tumoral: Malaguarnera et al (2006) determinaron un déficit de niveles de carnitina en pacientes con caquexia tumoral debido a la menor ingesta de alimentos.
- Absentismo laboral: Malaguarnera et al (2014) publicaron como disminuía el absentismo en paciente con virus de la hepatitis C (VHC) a los que añadieron 4 g al día de LC durante un año además de su tratamiento habitual.
- "Quemador de grasa": Su uso tiene amplia difusión en deportistas con resultados contradictorios según las publicaciones consultadas. La LC favorece el uso de grasas como fuente de energía frente a los azúcares en el ejercicio, lo que provocaría pérdida de masa grasa, reducción de la fatiga muscular y mejora en la recuperación tras el ejercicio.
- Otras situaciones en las que también se ha administrado LC al cursar con un déficit en su concentración basal son: Enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), administración de NTP prolongada, vegetarianos estrictos y pacientes en hemodiálisis (HD).

Con respecto a la indicación de la carnitina en la ECV y FRCV como HTA, DM y DLP se hablará ampliamente en los siguientes capítulos.

#### **1.4.5 Dosis y toxicidad de L-carnitina**

La dosis terapéutica media está entre 1-2 g, dos o tres veces al día, con un total de 2-6 g diarios. Harper et al (1988) consideran que dosis mayores a 2 g de LC oral en una toma, no aportan beneficio según la mayoría de los estudios, dado que la mucosa intestinal parece saturarse a esa concentración.

La vía de administración recomendada en adultos es la oral, con una presentación bien en comprimidos o solución líquida. Se recomienda diluir en alguna bebida. En caso de administración intravenosa, la dosis recomendada es de 100 miligramos (mg) por kilogramo (kg) y día.

Sus efectos adversos son, en general, poco frecuentes, leves y transitorios. Puede ocasionar trastornos gastrointestinales como vómitos, náuseas, diarrea y calambres en el abdomen. Estas reacciones adversas pueden ser minimizadas, reduciendo la rapidez de la ingesta o administrándola en dosis repartidas a lo largo del día. No se han notificado casos de toxicidad por sobredosificación (Kelly, 1998).

En los pacientes en diálisis puede producir miastenia (debilidad muscular anormal y grave). Está descrito cambio en el olor corporal y en pacientes anticoagulados

(acenocumarol) puede aumentar el tiempo de protrombina. Como contraindicaciones, planteamos la alergia al fármaco o a los excipientes.

En España existen comercializadas formas de administración oral (comprimidos, viales bebibles, sobres y solución) y parenterales (viales destinados a la inyección intramuscular o intravenosa). Se comercializa en farmacias y herbolarios, bajo diferentes nombres comerciales como Carnicor<sup>®</sup>, carnitina Arkopharma<sup>®</sup> y secabiol<sup>®</sup>. Otras veces se comercializa formando parte de complejos vitamínicos.

## **1.5 HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

La HTA es considerada la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, y según Guillén (2005) en España fue responsable del gasto de 2.000 millones de euros.

Es el FRCV más prevalente a partir de los 65 años de edad, tanto en varones como en mujeres (Sáez et al, 1998). Los mayores de 80 años son hipertensos en más del 80% de los casos, destacando en ellos la hipertensión arterial sistólica aislada (HSA) (Franklin et al, 2001).

Su control es de máxima importancia en la ECV, al ser el principal FR modificable para el desarrollo de ictus (Wolf-Maier et al, 2003) y uno de los principales factores implicados en la EC, la insuficiencia cardíaca congestiva y la arteriopatía periférica, según Kannel (1996a y 1996b) y Ness et al (2005).

A pesar de que en las últimas décadas se han producido importantes avances en su conocimiento, abordaje y tratamiento, en nuestro país, al igual que en otros de nuestro entorno, sólo entre el 13 y el 30% de ellos están controlados con tratamiento farmacológico (Coca Payeras, 2001).

### **1.5.1 Definición y clasificación de la hipertensión arterial**

La bibliografía que hace mención a la HTA es muy amplia. Son numerosas las sociedades médicas implicadas en su estudio, como Cardiología, Medicina Interna, Nefrología, Neurología, Oftalmología y Cirugía Cardiovascular entre otras. Los ensayos clínicos son frecuentes al igual que las revisiones y actualizaciones promovidas por comités científicos multidisplinares internacionales.

Entre estas sociedades científicas destaca la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) que actualizaron la Guía de Práctica

Clínica sobre Hipertensión (Mancía et al, 2013) que es la continuación y actualización de guías previas publicadas en 2003 y 2007.

La hipertensión puede desarrollarse durante años de forma silente, siendo diagnosticada cuando hay lesión en los órganos diana que son el corazón, el cerebro, los ojos, los riñones y el sistema vascular arterial. Se define con una PAS  $\geq 140$  mmHg o una presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg. Existe una clasificación según los intervalos de presión arterial que se muestran en la Tabla 10 de Materiales y Métodos.

### **1.5.2 Medida de presión arterial**

La toma de PA en la consulta o en el hospital se mide con esfigmomanómetro de mercurio o semiautomáticos auscultatorios u oscilómetros. Estos dispositivos deben estar validados según protocolos estandarizados, calibrados por servicios técnicos y revisados periódicamente para controlar su precisión.

Para establecer el diagnóstico de hipertensión, deben hacerse varias tomas de PA durante un cierto tiempo. Se recomiendan dos determinaciones por visita médica, durante dos o tres citas, en condiciones adecuadas (ambiente tranquilo, reposo de unos minutos, no fumar ni beber previamente al menos 30 minutos) y en los dos brazos para descartar enfermedad vascular periférica.

Fuera de la consulta se puede medir por el sistema de automedida de la PA (AMPA) o la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), con los que se obtienen un gran número de mediciones alejados del ambiente médico, con mayor fiabilidad a la hora de determinar una hipertensión real (Sabater-Hernández et al, 2010).

El sistema AMPA más utilizado en atención primaria, registra tomas domiciliarias diurnas que realiza el propio enfermo o sus familiares con esfigmomanómetros manuales.

El sistema MAPA, utiliza manómetros automáticos portátiles, durante 24-48 horas, con toma de PA cada 15 minutos durante el día y cada 30 minutos por la noche. El paciente desarrolla su vida normal, pero en el momento de la toma de la tensión arterial debe quedarse en reposo, dejar de hablar y permanecer con el brazo inmóvil con el manguito a la altura del corazón. Por ser un método más caro, se realiza en atención especializada.

### 1.5.3 Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento consta de medidas higiénico-dietéticas y fármacos.

#### 1.5.3.1. Medidas higiénico-dietéticas

El primer paso que propone la Guía de HTA (Mancia et al., 2013), es introducir cambios en el estilo de vida, aunque esto no debe demorar nunca el inicio del tratamiento farmacológico en pacientes con alto riesgo CV. Las medidas recomendadas para el cambio en el estilo de vida con demostrada capacidad para reducir la PA son:

- Restricción de la ingesta de sal: Se propone disminuir el consumo habitual de sal de 9-12 g/día a 5-6 g/día. Con esta acción baja la tensión arterial (TA), hay menor consumo de fármacos y menos complicaciones CV (Cook et al 2007).

- Moderación en el consumo de alcohol: Se aconseja reducir el consumo a 20-30 g de etanol al día los varones y 10-20 g las mujeres, con ingesta semanal total no >140 g en hombres y 80 g en mujeres, como recomiendan Cushman et al (1998).

- Cambios en la dieta: Se recomienda consumo abundante de frutas y verduras, alimentos bajos en grasa y fomentar la dieta mediterránea (Sofi et al, 2010).

- Reducción y control del peso: La HTA guarda una fuerte correlación con el peso. Neter et al, (2003) determinaron que una pérdida de peso de 5,1 Kg se relaciona con una bajada en las cifras de PAS/PAD de 4,4/3,6 mmHg. Se recomienda bajar de peso a todos los pacientes obesos o con sobrepeso que sean hipertensos.

- Actividad física regular: Se fomenta la práctica al menos de 30 min de ejercicio físico aeróbico dinámico de intensidad moderada de 5-7 veces por semana (Fagard, 2011).

- Abandono del tabaco: Es imprescindible insistir en que el paciente deje de fumar. El tabaco por sí sólo es ya un potente FRCV, pero además provoca aumento de PA de forma aguda y de la frecuencia cardiaca que persiste más de 15 min tras fumar un cigarrillo (Doll et al, 1994).

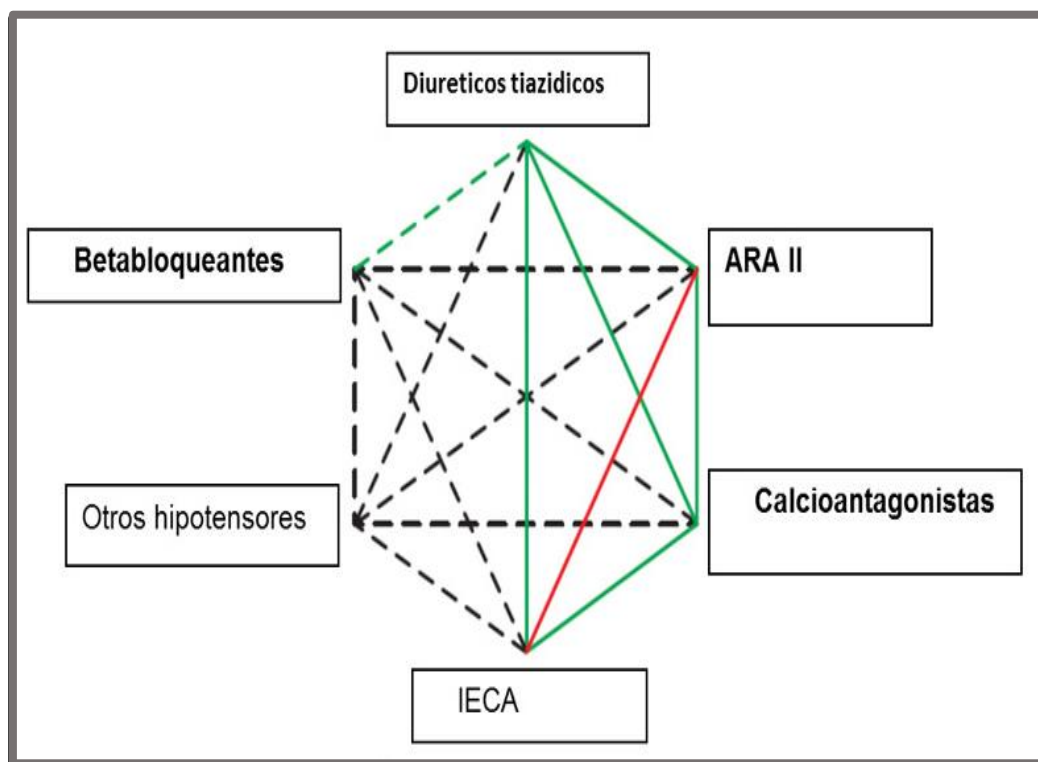
#### 1.5.3.2. Fármacos antihipertensivos.

Para Maiques-Galán et al (2012) el tratamiento farmacológico reduce la enfermedad cerebrovascular, la isquemia miocárdica y la mortalidad CV y total.

En las guías clínicas se llega a la conclusión de que el mayor beneficio es la reducción de la PA *per se* independientemente del fármaco utilizado.

Según Herrera et al (2011) se recomienda comenzar con los IECAs, con excelente tolerancia y con calcioantagonistas o diuréticos por las evidencias acumuladas en los ensayos clínicos, por seguridad y eficacia. Los calcioantagonistas son metabólicamente neutros, pero los IECAs son metabólicamente beneficiosos, mejoran la sensibilidad a la insulina y minimizan otras alteraciones metabólicas. Los betabloqueantes deben considerarse fármacos de tercera línea en el anciano, salvo que existan indicaciones específicas.

La mayoría de los pacientes necesitarán más de un fármaco en cuyo caso es recomendable asociar los sugeridos de primera elección. Se recomienda usar combinaciones fijas para mejorar la cumplimentación terapéutica y disminuir la tasa de abandono (Corrao et al, 2010), dado que la mayoría de los enfermos estarán polimedificados. La Figura 5 muestra la combinación de tratamientos.



**Figura 5.** Combinaciones de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial. Línea verde discontinua combinación útil, línea negra discontinua combinaciones posibles pero menos probadas, línea roja continua combinación no recomendada. Fuente: Guía de Práctica Clínica de *ESH/ESC* (2013).

### 1.5.4 Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular

En diferentes guías internacionales para el manejo de la HTA y decidir el inicio de tratamiento farmacológico, se ha estratificado el riesgo CV en diferentes categorías teniendo en cuenta cifras de PA, FRCV añadidos, daño orgánico asintomático y presencia de DM, ECV sintomática o enfermedad renal crónica (ERC). En la Tabla 2 se clasifica el RCV bajo, moderado y alto y en la Tabla 3 la actitud terapéutica.

**Tabla 2.** Clasificación del RCV. Fuente: Guía de Práctica Clínica de *ESH/ESC* (2013).

	<b>PAS normal Elevada 130-139 ó PAD 85-89</b>	<b>HTA grado I PAS 140-159 ó PAD 90-99</b>	<b>HTA grado 2 PAS 160-179 ó PAD 100- 109</b>	<b>HTA grado 3 PAS ≥ 180 ó PAD ≥ 110</b>
<b>Sin FR</b>		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo elevado
<b>FR</b>	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado-elevado	Riesgo elevado
<b>≥ 3 FR</b>	Riesgo bajo-moderado	Riesgo moderado-elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado
<b>Lesión OD, ERC fase 3 ó DM</b>	Riesgo moderado-elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado-muy elevado
<b>ECV sintomática, ERC fase ≥4 ó DM con DO/FR</b>	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular. FR: Factores de riesgo. OD: Órgano diana. ERC: Enfermedad renal crónica. DM: Diabetes Mellitus. ECV: Enfermedad cardiovascular. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. HTA: Hipertensión arterial.

**Tabla 3.** Cambios en el estilo de vida y tratamiento antihipertensivo farmacológico.Fuente: Guía de Práctica Clínica de *ESH/ESC* (2013).

<b>Otros FR, daño orgánico asintomático o enfermedad</b>	<b>Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89</b>	<b>HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99</b>	<b>HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109</b>	<b>HTA de grado 3 PAS <math>\geq</math> 180 o PAD <math>\geq</math> 110</b>
<b>Sin otros FR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida durante varios meses</li> <li>• Después añadir tratamiento PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>• Después añadir tratamiento PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento inmediato PA &lt; 140/90</li> </ul>
<b>1-2 FR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>• Después añadir tratamiento PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>• Después añadir tratamiento PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento inmediato PA &lt; 140/90</li> </ul>
<b><math>\geq</math> 3 FR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida durante varias semanas</li> <li>• Después añadir tratamiento PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento inmediato PA &lt; 140/90</li> </ul>
<b>Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento para PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento para PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento para PA &lt; 140/90</li> </ul>
<b>ECV sintomática, ERC de grado <math>\geq</math> 4 o daño orgánico/FR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• No intervenir sobre la PA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento para PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento para PA &lt; 140/90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en el estilo de vida</li> <li>• Tratamiento para PA &lt; 140/90</li> </ul>

CV: Cardiovascular. ECV: Enfermedad cardiovascular. ERC: Enfermedad renal crónica. FR: Factor de riesgo. HTA: Hipertensión arterial. PA: Presión arterial. PAD: Presión arterial diastólica. PAS: Presión arterial sistólica.



### 1.5.5 L-carnitina e hipertensión arterial

El mecanismo fisiopatológico por el que cifras mantenidas de PA dañan el endotelio es el estrés oxidativo (Drexler, 1999; Zalba et al, 2001; Wu et al, 2001) responsable del aumento de aniones superóxido, que reaccionan con el ON formando peroxinitritos que reducen su disponibilidad, provocando cambios estructurales adaptativos y degenerativos en pequeñas arterias y arteriolas como arterioesclerosis, engrosamiento de la pared arterial con lipohialinosis, y proliferación de la íntima, lo que disminuye la luz arterial e incrementen la resistencia al flujo sanguíneo (Spence, 1996; Casado y Ramírez, 2008) provocando finalmente menor perfusión en el lecho capilar que queda expuesto a daño tisular.

Allegra et al (2008) describen como el endotelio isquémico, para satisfacer las necesidades funcionales vitales, convierte su metabolismo aeróbico en uno mixto aeróbico y anaeróbico, responsable de una disfunción endotelial adicional, que aumenta la acidosis local con un empeoramiento clínico.

De esto se deduce que si empleáramos sustancias antioxidantes se mejoraría el control de la PA y se preservaría el papel homeostático del endotelio. Entre estas sustancias se encuentran la LC y la PLC, que favorecen la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en el ciclo de Krebs (Brass et al, 1998; Binienda et al, 2003; Hiatt, 2004a y 2004b).

La LC tiene capacidad antioxidante capaz de mejorar el control de la PA y disminuir el daño endotelial en territorio CV (Palmieri et al, 1994; Vanella et al, 2000 y Antignani et al, 2003) y la PLC es un *scavenger* de radicales libres que también protege el endotelio y restablece su integridad en caso de lesión, tiene efecto vasodilatador por un mecanismo relacionado con las prostaglandinas (Cipolla et al, 1999), aumenta la producción energética de adenosín trifosfato (ATP) en hipoxia y disminuye el consumo de oxígeno por el endotelio, además de restablecer el equilibrio entre endotelio y ON. Derivadas de estas capacidades se ha intentado buscar una aplicación útil en la práctica clínica para ambas.

La hipertensión tiene una implicación causal en isquemia miocárdica y en hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) y por tanto una relación directa con eventos CV.

Cuando el miocardio o el músculo esquelético son sometidos a isquemia, se produce vasodilatación en la microcirculación periférica. Si la isquemia persiste, esta vasodilatación es insuficiente y provoca disfunción endotelial, que estimula la

proliferación celular de las capas vasculares en un intento de reparar la disminución del flujo vascular, lo que finalmente es responsable de una reperfusión patológica (Endemann y Schiffrin, 2004).

La isquemia mantenida provoca deplección de LC, repercusiones negativas en la función de los miocitos, edema vasogénico e intersticial, pérdida de la vasomoción, redistribución del flujo microcirculatorio y microtrombosis local. Estos mecanismos provocan mayor isquemia y hace que el músculo se adapte a hipoxia.

En situaciones de disminución de LC, la modulación del metabolismo de la glucosa aumenta la acilCoA en las mitocondrias; por esta razón, los azúcares no pueden entrar en la célula, lo que según Félix et al (2001) se puede interpretar como una especie de resistencia a la insulina en la célula.

Se han aportado experimentos utilizando LC y PLC en situaciones de isquemia, tanto en animales como en humanos, que se exponen a continuación:

Tassani et al (1994) aportaron que por su actividad antioxidante, ambas protegen frente a isquemia miocárdica; Li et al (1995) comunicaron limitación del área infartada en animales tratados con LC, conservando la función contráctil regional; Hernández et al (1997) reprodujeron eventos de isquemia miocárdica en perros y observaron que la LC inducía recuperación casi inmediata, de la contractibilidad miocárdica afectada por isquemias/reperfusiones breves y repetidas, limitando el aturdimiento del miocardio.

Gómez-Amores et al (2005) evaluaron la acción antioxidante de la PLC en el hígado y corazón de ratas con PA elevada y normal y observaron que actuaba como “secuestrador” de radicales libres con mejora del estrés oxidativo en las hipertensas con protección peroxidativa sobre dichos tejidos. En las normotensas, la PLC también mejoraba el daño oxidativo, por su capacidad *per se* antioxidante, aunque el mecanismo responsable de esta acción no está bien establecido.

En humanos con cardiopatía isquémica, Kamikawa et al (1984) e Iyer et al (2000) describieron como la LC a dosis entre 900-3000 mg al día, mejoraba el ejercicio con reducción de eventos electrocardiográficos de isquemia en pacientes con angina estable, quedando un 22% de ellos libres de angina en el periodo de administración y Cacciatore et al (1991) con pacientes con angor y LC, observaron reducción de la extrasístolia ventricular en reposo, descenso del segmento ST con el esfuerzo, menor requerimiento de fármacos cardioactivos y mejoría de su clase funcional NYHA (New York Heart Association), hecho también descrito por Loster et al (1999).

Iliceto et al (1995) documentaron que en infartos de miocardio tratados con LC durante 12 meses, disminuía la dilatación del ventrículo izquierdo y se prevenía el remodelado ventricular, además de reducir la incidencia tanto de muerte como de insuficiencia cardíaca crónica; Colonna e Iliceto (2000) refieren que la precoz administración de LC seguida de un tratamiento de mantenimiento, disminuye la disfunción ventricular y Tarantini et al (2006) que en infartos anteriores, la LC reduce la mortalidad precoz tras el infarto, pero no modifica el riesgo de muerte ni el fallo cardíaco a los seis meses.

Yu-Zeng et al (2007) demostraron disminución de marcadores de isquemia miocárdica, niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) y troponina I, en el síndrome coronario agudo con revascularización a los que se administra LC (5 g en bolo intravenoso) antes y después (10 g al día durante 3 días también de forma parenteral) del procedimiento de revascularización. Este descenso enzimático se relaciona con un daño miocárdico menor.

En cirugía torácica de revascularización cardíaca, la LC también ha tenido sus aplicaciones, Nemoto et al (2004) midieron en plasma la concentración de carnitina libre, acilcarnitina y carnitina total, antes, durante y dos horas tras la intervención quirúrgica, observando descenso de los niveles de carnitina libre y total tras la cirugía, manteniendo ligeramente este descenso a las dos horas de la intervención, con el flujo sanguíneo retirado en la extracorpórea ya reestablecido, con niveles de acilcarnitina invariables en todo el proceso.

Esto sugiere que los niveles de carnitina en sus dos formas están disminuidas al pasar a su metabolito activo, con intención de mantener la betaoxidación de ácidos grasos como fuente de energía celular mientras se somete al organismo a un gran estrés como es la hipoperfusión cardíaca durante la cirugía. Administraron 100 veces la dosis fisiológica de carnitina y comprobaron como se mantiene estable la membrana de los miocitos y el endotelio celular de las coronarias. El suplemento de carnitina, por tanto, supondría un beneficio terapéutico en la alteración metabólica y disfunción cardíaca que se produce tras una cirugía extracorpórea cardíaca.

Sobre la HVI, Nakamura et al (2000) observaron que las concentraciones de carnitina libre eran mayores en miocardiopatía hipertrófica que en hipertensiva, lo que podría ayudar al diagnóstico diferencial entre ambas patologías, independientemente de los hallazgos ecocardiográficos.

Otro efecto de la hipertensión es la enfermedad arterial periférica (EAP) en extremidades inferiores, donde también se ha comunicado mejoría clínica con la administración de LC, así Brevetti et al (1988) con su estudio doble ciego observaron como mejoraba la distancia recorrida en el grupo LC (media de 174 minutos en el grupo placebo frente a 306 minutos en el grupo LC); Allegra et al (2008) encontraron mejora en la homeostasia microvascular en 26 pacientes con diagnóstico de EAP en distinto estadio clínico a los que se les administró durante 33 días PLC en infusión continua. Concluyeron que el tratamiento fue eficaz en estadio II, tras observar un mayor número de capilares viables mediante capilaroscopia, con mayor autonomía en la deambulación y descenso en el tiempo de restablecimiento del dolor.

En definitiva, los músculos prefieren las grasas como fuente de energía, por lo que la LC y la PLC, favorecen un mejor funcionamiento CV al asegurar la obtención de energía a través de ellos.

## **1.6 DIABETES MELLITUS**

### **1.6.1 Definición y clasificación de la diabetes**

La DM es un proceso crónico y progresivo constituido por un conjunto de trastornos metabólicos que tienen como punto común la hiperglucemia crónica debida a defectos en la secreción de insulina, en su acción o ambos. Esta situación se asocia a manifestaciones clínicas por la propia hiperglucemia; complicaciones agudas potencialmente mortales; complicaciones crónicas macrovasculares y microvasculares y otras alteraciones como la susceptibilidad a infecciones, complicaciones en la gestación, problemas psicológicos y sociolaborales (De Mingo y Otero, 2012).

Podemos clasificarla, según su etiología, en DM tipo 1 y DM tipo 2.

La DM tipo 1, representa un 5-10 % (Beato y Cabanillas, 2007), su etiología es un déficit absoluto de secreción de insulina por destrucción autoinmune o idiopática de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas endocrino, que son las que la sintetizan. Dado que pierden la capacidad de producir insulina, tienen que recibirla de forma exógena para sobrevivir. Este tipo de diabetes es de debut precoz, aparece en niños y adolescentes y suele cursar con complicaciones agudas.

La DM tipo 2, supone el 90-95% de las formas de diabetes (De Mingo y Otero, 2012), su etiología es una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta secretora compensadora inadecuada. Puede pasar desapercibida durante años al

desarrollarse gradualmente, a su diagnóstico las complicaciones vasculares son frecuentes.

### 1.6.2 Criterios diagnósticos de la diabetes

Los criterios utilizados para el diagnóstico y clasificación de la DM son los indicados por la *American Diabetes Association* (ADA), quien estableció unos puntos de corte de glucemia, a partir de los cuales aumenta el riesgo de complicaciones crónicas relacionadas con la enfermedad. En la Tabla 4, se adjuntan los criterios propuestos por la ADA en 2010.

**Tabla 4.** Niveles de glucosa para el diagnóstico de Diabetes según la ADA 2010.

Glucemia plasmática $\geq 126$ mg/dL (7 mmol/L) en ayunas, entendiéndose por ayuno, no realizar ingesta calórica en al menos 8 horas.
Glucemia plasmática $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa de 75 g.
Glucemia plasmática $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) en cualquier momento del día, independientemente de la ingesta calórica con síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso).
Hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ .

mg: miligramos. dl: decilitros. mmol: milimol. L: litro.

### 1.6.3 Automedida de la glucemia capilar y hemoglobina glicosilada

Medir la glucemia capilar es útil para el autoanálisis y el autocontrol del paciente diabético. La técnica la debe saber hacer el propio paciente; es un procedimiento rápido y sencillo, que en muchas ocasiones tiene que realizar más de una vez al día para un correcto ajuste del tratamiento.

Cuidados previos: Limpiar y secar las manos. Pinchar en los laterales de los dedos con una lanceta para obtener una gota de sangre. Hay que alternar los dedos en los controles e intentar no pinchar la yema del dedo al ser más dolorosa.

Técnica correcta: Introducir la tira reactiva en el glucómetro hasta que haga contacto. Cargar la lanceta, elegir un dedo, pinchar y presionarlo desde la parte superior hasta su base para extraer una buena gota de sangre. Tocar la gota con la tira y esperar a que

ésta absorba la cantidad de sangre necesaria. En la pantalla del glucometer saldrá un número que indica la glucemia capilar. Retirar y desechar la tira.

La HbA1c, es un parámetro muy útil para el seguimiento del control glucémico en los diabéticos al medir la cantidad de glucosa que se une a los glóbulos rojos. El resultado se expresa en porcentaje (%) e indica el promedio de las glucosas obtenidas en el trimestre anterior (Diabetes Care, 2013). En la Tabla 5, se indica la correlación existente entre HbA1c y glucemias.

**Tabla 5.** Correlación entre HbA1c (%) y concentración media de glucosa (mg/dL, mmol/L) en plasma. Fuente: Diabetes Care (2013).

<b>HbA1c (%)</b>	6	7	8	9	10	11	12
<b>Glucosa</b>							
mg/dL	126	154	183	212	240	269	298
mmol/L	7,0	8,6	10,2	11,8	13,4	14,9	16,5

#### 1.6.4 Tratamiento de la diabetes

La intervención terapéutica más eficaz es el abordaje multifactorial de todos los factores de forma conjunta. En la práctica clínica, la mayoría de pacientes precisarán de cambios en el estilo de vida orientados a su alimentación, ejercicio y abandono del tabaco.

El objetivo con la dieta es mantener el peso ideal con un aporte equilibrado de nutrientes (Tabla 6). Si se tiene sobrepeso u obesidad los beneficios metabólicos se obtienen con una disminución entre el 5-10% del peso corporal (De Mingo y Otero, 2012).

Con respecto al ejercicio, está recomendado siempre, salvo que la diabetes esté descompensada o que exista neuropatía o retinopatía severa. En relación al tabaco se sabe que incrementa la severidad y frecuencia de las complicaciones micro y macrovasculares y triplica la probabilidad de morir de ECV (Nadal y Conthe, 2013).

La ADA (2013) comunicó que el hecho de fumar y tener diabetes aumenta por 14 la posibilidad de sufrir un evento cardíaco con respecto a los no diabéticos no fumadores, con lesión de otros órganos y sistemas.

**Tabla 6.** Recomendaciones dietéticas en el diabético. Fuente: De Mingo (2012).

<p><b>Hidratos de carbono:</b> 50-60% de las calorías totales.</p> <p><b>Proteínas:</b> 15-20% de las calorías totales (0,8-1,0 g/kg/día).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>♪ Aumentar en ancianos, embarazo, lactancia (1-1,2 g/kg/día).</li> <li>♪ Disminuir en nefropatía diabética (0,8 g/kg/día).</li> </ul> <p><b>Grasas:</b> 30-40% de las calorías totales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>♪ Ácidos grasos monoinsaturados: 10-15%. (aumentar al 20% en obesos con hipertrigliceridemia y VLDL elevada).</li> <li>♪ Ácidos grasos poliinsaturados: &lt;10%.</li> <li>♪ Ácidos grasos saturados: &lt;10% (si LDL &gt;100 mg/dL debe ser &lt;7%).</li> <li>♪ CT: &lt;300 mg/dL (si LDL &gt;100 mg/dL debe ser &lt;200 mg/dL).</li> </ul> <p><b>Micronutrientes:</b> si la dieta es adecuada no necesita suplementación.</p> <p><b>Sodio:</b> 1000 mg/1000 Kcal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>♪ HTA &lt;2400 mg/día.</li> <li>♪ IR &lt;2000 mg/día.</li> </ul> <p><b>Alcohol:</b> Limitar su consumo a dos bebidas/día en varones y una /día en mujeres.</p>
---

VLDL: Very low density lipoprotein. Kcal: kilocaloría.

El tratamiento farmacológico del que disponemos lo componen antidiabéticos orales e insulinas. Entre los antidiabéticos, podemos optar entre varios grupos según su mecanismo de acción: sensibilizadores a la acción de la insulina (biguanidas, glitazonas y tioglitazonas); reguladores de la secreción de insulina (sulfonilureas y glinidas); inhibidores de alfa glucosidasa (acarbosea y miglitol); incretinmiméticos o terapias basadas en GLP-1 (glucagon-like-peptide) que se dividen en análogos de GLP-1 y en inhibidores de la dipeptil peptidasa-4 (DPP-4). En el grupo de insulinas disponemos de las de acción lenta o ultrarretardada, las intermedias o retardadas, la rápida como la insulina regular o cristalina, las insulinas ultrarrápidas y las mezclas.

Un 80% de los pacientes coexiste diabetes con HTA y/o DLP. En estos casos se recomiendan fármacos antihipertensivos, incluyendo de inicio un IECA o un ARA-II y un hipolipemiante (estatina), (Rydén, 2007; Orozco Beltrán et al, 2010). La aspirina se reserva para pacientes en prevención secundaria o en caso de riesgo CV muy alto.

Consideración aparte merece el paciente anciano, donde los objetivos deben individualizarse. Las opciones terapéuticas en ellos tienen una meta claramente diferente, y no es aumentar la expectativa de vida, sino la calidad.

Así, grupos de expertos como Brown et al (2003) sugirieron que en pacientes con expectativa de vida inferior a 5 años, conseguir unos controles de HbA1c de un 8% era un objetivo adecuado, ya que lo importante en este caso no es el control glucémico estricto en sí, sino, evitar los efectos secundarios del tratamiento, como la hipoglucemia y el deterioro funcional del diabético.

### **1.6.5 Diabetes y riesgo cardiovascular**

Ambos tipos de diabetes están implicadas en la ECV, pero en este capítulo haremos referencia a la tipo 2, dado el carácter autoinmune no modificable de la tipo 1.

La DM tipo 2 ha sido catalogada como una de las nuevas epidemias del siglo XXI, tanto por su creciente magnitud como por su impacto negativo en la ECV (Formiga, 2010; Soriguer et al, 2012; Formiga y Rodríguez, 2013). Los diabéticos constituyen un grupo poblacional con una morbimortalidad mayor que la población general (Donahue y Orchard, 1992; Nadal y Conthe, 2013).

Según datos de la OMS (2012) en el mundo hay más de 347 millones de diabéticos y se prevé que las muertes por esta causa se multipliquen por dos entre 2005 y 2030.

En EE.UU, Selvin et al (2006), comunicaron una prevalencia de diabetes en mayores de 65 años del 21,6%, de los que el 6% son casos no conocidos, alcanzando el 26% en ancianos frágiles.

En España, Tomás et al (2000) estimaron 2,1 millones de diabéticos, aunque sólo de 1,1 a 1,4 millones lo saben; Goday (2002) determinó una prevalencia de diabetes de un 8% en mujeres y un 12% en varones y Soriguer et al (2012) publicaron que en mayores de 75 años la prevalencia era del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres, no conociéndose el diagnóstico en un tercio de los casos.

La diabetes en nuestro país es considerada la tercera causa de mortalidad entre las mujeres y la séptima en los varones (Bosch et al, 2002).

La patología CV es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en las personas diabéticas. En los diabéticos el riesgo relativo (RR) de muerte por problemas CV se multiplica por 3 con respecto a la población general (Millán, 2007) y según Ampudia-Blasco et al (2002) su debut es más precoz, más agresivo y con mayor mortalidad. Se estima que hasta el 40% de los fallecimientos son debidos a cardiopatía isquémica, el 15% a otras complicaciones cardíacas y el 10% por enfermedad cerebrovascular (Laakso y Letho, 1997).



El hecho de ser diabético aumenta en 2-3 veces la probabilidad de aparición de ECV (Fox et al, 2004), conlleva una reducción de 7 años en la esperanza de vida de promedio (Leal et al, 2009) con un incremento de la edad de la pared arterial (“edad vascular”) de hasta 15 años (Booth et al, 2006).

La importancia creciente de eventos CV en población diabética desde fases precoces, así como la necesidad de reducir la morbimortalidad y los costes, con prevención y tratamiento adecuados, han llevado a la *American Heart Association* (AHA) a considerar la diabetes como una «enfermedad cardiovascular» (Grundy et al, 1999).

Este mismo concepto ya había sido expuesto en estudios como el *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) con diabéticos tipo 1 en 1993 y en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) realizado con diabéticos tipo 2 en 1998.

La prevalencia de la DM tipo 2 está aumentando en todo el mundo occidental como consecuencia del envejecimiento de la población, el sedentarismo, la obesidad (Bosch et al, 2002) y mejores métodos en el cribado y diagnóstico.

Con respecto a la edad, Ferrer et al (2006) aportan el dato de que la prevalencia en nonagenarios llega a ser del 14% y Munger (2010) confirma que en más del 50% de los ancianos con DM tipo 2 está presente enfermedad CV subclínica o lesión de órgano diana en el momento del diagnóstico.

Li et al (2011) llegaron a la conclusión de que la diabetes en el anciano duplicaba el riesgo de deterioro funcional, especialmente en la población más frágil, contribuía a la aparición o agravamiento de síndromes geriátricos (caídas, incontinencia urinaria, depresión, demencia, dolor persistente), y comportaba una mayor vulnerabilidad para padecer otras comorbilidades, que a su vez empeoran la independencia funcional, la calidad de vida y otras complicaciones asociadas (episodios de hospitalización, institucionalización permanente y muerte).

Lo más importante es evitar o retrasar las complicaciones micro y macrovasculares que se producen en su desarrollo. La microangiopatía diabética la determina en mayor medida el grado de control glucémico, mientras que la macroangiopatía se atribuyen a la agregación de FR en el diabético (HTA, DLP, tabaquismo y obesidad). Gaede et al (2008) demostraron que actuando de forma global, se puede prevenir hasta el 50% de las complicaciones CV por lo que se debe ser muy estricto en conseguir un control metabólico óptimo, sobre todo, en prevención secundaria o con lesión de OD.

### **1.6.6 L-carnitina y diabetes**

En la patogénesis de la diabetes existe un desorden metabólico, que combina resistencia a la acción de la insulina y respuesta secretora inadecuada, junto con alteración del metabolismo lipídico (glucotoxicidad y lipotoxicidad) que interactúan entre sí. También se valora la posibilidad de que en el proceso de resistencia a la insulina exista una disfunción mitocondrial responsable en parte de una disminución en la oxidación de ácidos grasos lo que provocaría mayor estrés oxidativo y depósito de grasas en los músculos (Petersen et al, 2003).

Palma (2007) estableció que el exceso crónico de glucosa y la acción directa de la hiperinsulinemia, inducen cambios estructurales y funcionales en el endotelio, órgano endocrino, autocrino y paracrino, clave en la fisiopatología de la DM y su repercusión multiorgánica.

El daño directo es más relevante en órganos y sistemas como el corazón, los pequeños y grandes vasos arteriales, el riñón, el sistema nervioso central y periférico y la retina, lo que se traduce en cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriosclerosis generalizada con preferente afectación de las arterias distales de miembros inferiores, trastornos neurológicos centrales y periféricos, nefropatía tendente al fracaso renal y ceguera irreversible.

El mecanismo por el cual la LC mejora el metabolismo glucémico no está claro. Para unos autores como Capaldo et al (1991), Ido et al (1994), Scarpini et al (1996), Tamamogullari et al (1999) y Mingrone (2004), en los diabéticos existe un déficit de LC que se relaciona con mayor número de complicaciones vasculares.

Tamamogullari et al (1999) determinaron que en diabéticos tipo 2, la concentración total de LC es entre un 15% a un 20% inferior entre los que tienen complicaciones y los que no las tienen, hecho confirmado por Poorabbas et al (2007) que establece este porcentaje en al menos un 25%. La hipótesis es que suplementos de LC, mejoran el déficit en diabéticos, obteniendo un beneficio terapéutico.

Para otros autores lo que existe es una alteración enzimática, así Manco et al (2004) determinaron una reducción enzimática y Godarova et al (2005) llegaron a la conclusión de que una menor concentración de LC en plasma se traduce en menor expresión del ácido ribonucleico mensajero (mARN) a la hora de sintetizar enzimas como las CPT1, CPT2 y CAT, implicadas en el funcionamiento mitocondrial. Su actividad se normalizaba al regular los niveles plasmáticos de LC.

Power et al (2007) demostraron con ratones diabéticos que la suplementación de LC mejoraba la resistencia a la insulina y Molfino et al (2010) lo hicieron en humanos con reciente diagnóstico de diabetes o de intolerancia a la glucosa, sin tratamiento farmacológico, a los que suministró 4 g al día de LC oral durante 10 días. Para Malaguarnera et al (2009) la LC, por su poder antioxidante, puede reducir el estrés oxidativo que se manifiesta en la diabetes.

En contra de estos argumentos tenemos a Liepinsha et al (2012) quienes valoraron la relación entre la concentración sérica de carnitina con la prevalencia y severidad de complicaciones tardías en DM tipo 1 y DM tipo 2, concluyendo que niveles bajos de LC no aumentaban la prevalencia de complicaciones vasculares en los diabéticos estudiados y que además en el subgrupo de pacientes con niveles elevados de LC no se observaba disminución de complicaciones tardías; tampoco se pudo concluir una prevención en las complicaciones ni en DM tipo 1 ni en tipo 2.

Resultados similares obtuvieron décadas antes otros investigadores, que observaron que la concentración media de LC era similar entre el grupo control y el grupo de diabéticos, y que no había diferencias en la concentración de carnitina entre grupo de sujetos sanos y diabéticos tipo 2 (Okuda et al, 1987; Pregant et al, 1993).

Por estas contradicciones encontradas en la bibliografía, Vidal-Casariago et al (2013) realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre los efectos metabólicos de LC en la DM tipo 2. Lo primero que documentan es que son pocos los estudios que presentan una metodología de calidad los que aseguran la eficacia de la LC. Los resultados que aporta el metaanálisis fueron:

1.- Existe una mejoría moderada en la determinación de la glucemia en ayunas, que no se traduce en una mejora de la HbA1c, probablemente porque la mejoría en la glucemia postprandrial con LC no fue significativa.

2.- Ninguno de los estudios evaluados hace mención a cómo la LC mejora el metabolismo de la glucosa, acción que puede desempeñar por diferentes mecanismos, bien participando en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, evitando su acumulación responsable de resistencia a la insulina en el músculo y en el miocardio; bien al inducir cambios en las enzimas de la glicolisis y la gluconeogénesis; al modificar los genes involucrados en la cascada de señalización de la insulina o por mejorar el uso de la glucosa en el miocardio.

3.- Sobre el metabolismo lipídico, se detecta reducción del CT, LDL y apolipoproteína B100 (todas partículas aterogénicas), pero también disminución de los

niveles de apolipoproteína AI, que forma parte de las partículas de HDL que es antiaterogénica. Los niveles de triglicéridos (TG) no se vieron afectados con la LC, hecho que llama la atención si tenemos en cuenta el papel de la LC en el metabolismo graso. Esta alteración en los lípidos se puede relacionar con el fenómeno de resistencia a la insulina y lipotoxicidad.

En la revisión, se observa un beneficio dosis dependiente que debe ser considerado. La eficacia se observa con dosis de 2 g/día de LC, pero dosis de 3 g/día se relaciona con aumento de TG, hecho aportado por Rahbar et al (2005). Los resultados sobre el estrés oxidativo quedan incompletos en los estudios de Cuerda et al (2011) y Valero et al (2011).

La conclusión a la que llegaron Vidal-Casariego et al (2013) fue que dosis orales de LC de 2-3 g/día en pacientes con DM tipo 2 se asociaba a una mejoría de la glucemia basal con descenso del CT, la LDL y las apolipoproteínas B100 y AI.

El número de estudios con LC en diabéticos con o sin complicaciones es reducido como para establecer definitivamente que la mejoría se deba a su efecto antioxidante.

### **1.6.7 L-carnitina y complicaciones vasculares de la diabetes**

En este apartado se hará mención a los estudios que relacionan una mejora de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes con la administración de LC. Dentro de las macrovasculares se incluye la patología cardíaca y EAP, y entre las microvasculares la neuropatía y nefropatía incluida la diálisis.

#### 1.6.7.1 Complicaciones macrovasculares que mejoran con LC:

- LC y patología cardíaca: Evangeliou y Vlassopoulos (2003) determinaron que uno de los mayores factores que contribuyen al deterioro cardíaco del diabético, sobre todo en los que precisan de revascularización con fracción de eyección (FE) baja, es el partir con un déficit relativo de LC, lo que aumenta la posibilidad de complicaciones postquirúrgicas.

- LC y EAP: Águila Márquez y Marquina Ramírez (2007) con 2 g/día de LC en EAP oclusiva observaron aumento en la oxidación del metabolismo en el músculo esquelético, lo que mejoraba el tiempo de aparición del dolor en las extremidades

inferiores, proporcionando mayor calidad de vida con mínimos efectos adversos; Allegra et al (2008) también aportaron beneficio en la administración de LC en la EAP.

#### 1.6.7.2 Complicaciones microvasculares que mejoran con LC:

▪ LC y polineuropatía diabética (PND): Es la complicación microvascular tardía más frecuente del diabético (Sugimoto et al, 2000) y cursa con dolor neuropático. Son Lowitt et al (1995) y Sima et al (1996) los que describen la implicación de la LC en la producción de ATP, funcionamiento de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , producción de ON, prostaglandinas y peroxidación de lípidos, todos mecanismo implicados en la fisiopatología de la neuropatía.

Otros como Sima et al (2005) establecieron la relación entre la administración de LC y mejoría de la PND, al apreciar menos dolor y mayor regeneración nerviosa y percepción vibratoria, ambas disminuidas en esta patología. Este hecho lo describen dos estudios multicéntricos prospectivos, doble-ciego, placebo-control, randomizado con 1346 pacientes, con edades entre los 18 a los 70 años, con DM tipo 1 y tipo 2 de más de un año de evolución, con HbA1c  $>5,9\%$  y PND a los que se les administró 1000 mg de ALC tres veces al día durante las 52 semanas de seguimiento.

▪ LC y nefropatía diabética: La DM es la principal causa de ERC en el mundo occidental. Entre un 15-20% de los diabéticos la desarrollarán (De Mingo y Otero, 2012).

En el estadio final de la ERC es cuando tiene indicación la HD, que ha mejorado de forma espectacular las expectativas de vida del paciente renal terminal, aun cuando siguen siendo pacientes con una alta morbilidad. La prevalencia de eventos CV es alta en este grupo con respecto a población sana, según Hegarty y Foley (2001).

Entre las investigaciones propuestas para evaluar nuevos factores capaces de contribuir a una mayor supervivencia y mejor la calidad de vida de estos pacientes están las relacionadas con la LC.

### **1.6.8 L-carnitina y hemodiálisis**

Cuando el riñón se deteriora la concentración de LC disminuye, lo que provoca alteraciones en el metabolismo glucémico y lipídico, miopatía del músculo esquelético, disfunción ventricular y arritmias. El descenso de LC se debe a una menor síntesis y una mayor eliminación por diferentes mecanismos:

1.- La restricción proteica que se recomiendan al renal crónico, favorece una menor producción de LC al tener limitada la ingesta de carne, rica en carnitina.

2.- Se deteriora la síntesis intrarrenal de LC y la reabsorción tubular que en condiciones normales es de hasta un 95%.

3.- La actividad de las CPT están reducidas en el músculo esquelético y en los hematíes del paciente dializado, lo que altera el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana celular y la reducción del estrés oxidativo en la ERC y en la HD (Spagnoli et al, 1990).

4.- Lo más importante, la LC se elimina por las membranas de los dializadores (Panceta et al, 1985 y De los Reyes et al, 1998), disminuyendo sus niveles plasmáticos entre un 60 a un 70% tras cada diálisis.

Al inicio, la movilización de LC desde los músculos compensan esta pérdida, pero finalmente los depósitos acaban por ser insuficientes para hacer frente a los requerimientos que precisa el organismo. Se estima que tras 12 meses en diálisis, los niveles de LC en plasma y sus depósitos en los músculos disminuyen a la mitad desde el inicio del procedimiento (Rodriguez-Segade, 1986; Evans et al, 2004).

Desde 1999 la *Agencia Americana Food and Drugs Administration (FDA)* acepta el uso de LC en desórdenes dialíticos relacionados con su déficit, tras comprobar que con su administración oral o intravenosa se obtienen beneficios. Eknoyan et al (2003) en la *National Kidney Foundation (NKF)* recomendó su uso en pacientes en HD que presentaran miocardiopatía, hipotensión en la diálisis, anemia resistente al tratamiento con eritropoyetina-humana-recombinante (rHuEPO) y debilidad muscular o fatiga.

▪ LC y miocardiopatía: La LC beneficia al miocardio del paciente hemodializado, al mejorar la FE y la disfunción sistólica (Trovato et al, 1982b; Van Es et al, 1992). Según Fritz y Arrigoni-Martelli (1993) esto es por el efecto protector que ejerce sobre el músculo cardiaco al protegerlo de la hipoxia, la isquemia y el estrés oxidativo.

En el estudio de Van Es et al (1992) se observó mejoría en la función miocárdica, en los pacientes con déficit en LC, hecho también corroborado por Romagnoli et al (2002) en sujetos en HD tratados con terapia convencional y 1 g de LC intravenosa tras cada diálisis durante ocho meses; Matsumoto et al (2000) publicaron como el uso de LC disminuye la miocardiopatía hipertrófica y mejora la FE cardiaca en los pacientes en HD, considerada la primera causa de muerte en estos sujetos.

- LC e hipotensión intradiálisis: Casciani et al (1982) y Ahmad et al (1990) disminuyeron el número de hipotensiones durante la diálisis administrando LC.

- LC y rHuEPO: La anemia en el renal crónico limita su calidad de vida, su supervivencia y provoca mayor riesgo CV. Para su tratamiento precisa de aporte de Fe, eritropoyetina y transfusión de hemoderivados.

La LC no influye en los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea, pero su déficit sí desestabiliza la membrana del eritrocito y su metabolismo al alterar la bomba de Na-K (Wanic-Kossowska et al, 2007), lo que provoca acúmulo de ácidos grasos en la mitocondria y no en la membrana del eritrocito, que se desestabiliza y se rompe.

Entre los estudios que relacionan LC y anemia en los dializados tenemos: Trovato et al (1982a) que determinaron mejores controles de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hct) a los 6, 9 y 12 meses en el grupo LC con respecto al placebo; Labonia (1995) observó descenso de hasta un 38% en los requerimientos de eritropoyetina para mantener un Hct entre un 28-33% con 1 g de LC tras cada diálisis durante 6 meses; Sotirakopoulos et al (2000) con LC durante 3 meses, advirtieron descenso en la rigidez del hematíe con incremento del Hct; Savica et al (2005) con un estudio prospectivo-placebo-control con LC intravenosa a dosis de 20 mg/kg durante 6 meses, comunicaron mejoría en la Hb.

Wanic-Kossowska et al (2007) con 51 sujetos en HD, divididos en tres grupos (LC+eritropoyetina, eritropoyetina, LC) concluyeron que la combinación de LC+eritropoyetina mejoraba los parámetros hematológicos en comparación con los otros grupos con descenso en los requerimientos de eritropoyetina, con el consiguiente ahorro monetario. También observó relación entre los niveles séricos de LC y la fragilidad osmótica eritrocitaria lo que sugiere un beneficio indirecto en la estabilización de la membrana del hematíe.

- LC y debilidad muscular: Estos pacientes tienen su capacidad de ejercicio disminuida en un 50% con respecto a no renales de la misma edad (Barnea et al, 1980). Este deterioro físico de origen multifactorial, limita su pronóstico vital y calidad de vida.

Hay estudios que mencionan el déficit de LC como otro de los factores que contribuyen a la mala condición física de estos pacientes, por tener un papel imprescindible en el metabolismo muscular (participar en oxidación de ácidos grasos, proteger del daño oxidativo, impedir el acúmulo de grupos acilCo A en la mitocondria y favorecer la utilización de la glucosa).

Brass et al (2001) en su estudio multicéntrico determinaron aumento plasmático dosis dependiente de LC según las dosis intravenosas administradas, con mejoría en la capacidad de ejercicio medida con consumo de oxígeno y mejora subjetiva en la fatiga, por lo que recomiendan su indicación en la fatiga inducida por la diálisis.

Para Pacheco et al (2008) esta recomendación no está clara. En su estudio con 30 sujetos tratados con 1 g de LC 3 veces por semana durante 12 semanas, no encontraron diferencias en la prueba de ejercicio realizada antes y después del experimento.

Estos estudios no acaban de aclarar si la recomendación de administrar LC, está relacionada estrictamente con un beneficio sobre estas complicaciones intradiálisis al ser trabajos con problemas en el diseño, pocos son doble ciego y con muestras pequeñas.

## **1.7 DISLIPEMIA**

### **1.7.1 Definición y clasificación de dislipemia**

La DLP agrupa a diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración en el metabolismo de los lípidos, con la consecuente variación de sus concentraciones en sangre. Los lípidos viajan en la sangre asociados a lipoproteínas, por lo que es fundamental el análisis de éstas para detectar fallos en el metabolismo lipídico.

Los parámetros a estudiar en el perfil lipídico son las concentraciones plasmáticas de CT, LDL, HDL y TG. En el plasma sanguíneo, el CT y los TG se unen a varios tipos de proteínas (apoproteínas) para formar las lipoproteínas.

Se le atribuye a la HDL propiedades antiaterogénicas con capacidad para reducir el riesgo de sufrir una ECV (Cooney et al, 2009), por lo que no están implicadas en el desarrollo de arterioesclerosis, no así la LDL, particularmente las LDL pequeñas y densas, que sí son aterogénicas.

Reiner et al (2011) concluyeron que la reducción del riesgo CV es proporcional a la magnitud de la reducción del cLDL, y esta disminución debe ser uno de los principales objetivos en la prevención de la ECV. Se debe intentar conseguir este objetivo, incluso en pacientes de más de 80 años, como postula Brea (2011) que observó que los que lo reducían por debajo de 70 mg/dL, descendían su riesgo CV en un 70%. Según la Guía Clínica de DLP (2012) las concentraciones de los lípidos en plasma se clasifican en:

- HCT límite: CT 200-249 mg/dL (5,17-6,45 mmol/l) y TG < 200 mg/dL (2,26 mmol/l).



- HCT definida: CT  $\geq$  250 mg/dL (6,45 mmol/l) y TG < 200 mg/dL (2,26 mmol/l). En prevención secundaria y en pacientes diabéticos hablamos de HCT definida para valores de CT > 200 mg/dL (5,17 mmol/l).
- Hipertrigliceridemia: CT < 200 mg/dL (5,17 mmol/l) y TG > 200 mg/dL (2,26 mmol/l). En prevención secundaria y en pacientes diabéticos hablamos de hipertrigliceridemia para valores > 150 mg/dL (1,69 mmol/l).
- Hiperlipidemia mixta: CT > 200 mg/dL (5,17 mmol/l) y TG >200 mg/dL (2,26 mmol/l).

### **1.7.2 Tratamiento de la dislipemia**

La Guía de la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)* del 2011, propone que el tratamiento de la DLP, como el resto de FRCV debe ser multidisciplinar, con intervención en los hábitos de vida y uso de fármacos en caso necesario.

#### 1.7.2.1 Hábitos de vida

Con respecto a estos, para Hooper et al (2011) una intervención dietética orientada a la reducción de las grasas saturadas sin reducir el total de grasas de la dieta, consigue una disminución moderada de los episodios CV. Se promueve el consumo de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas de origen vegetal, así como el de fruta, verduras, legumbres, frutos secos, cereales, panes integrales y pescado (especialmente azul). La ingesta de sal debe reducirse a menos de 5 g/día.

También se hace mención a los alimentos funcionales saludables que mejoran el perfil lipídico, entre ellos comentar los fitosteroles que compiten con el CT en la absorción intestinal y, por ello, influyen en sus concentraciones; la soja con moderado efecto reductor del LDL; la fibra como la que tiene el salvado de avena que reduce las concentraciones de CT y LDL; ácidos grasos insaturados como los presentes en aceite de pescado, que pueden reducir las concentraciones de TG en un 25-30%, tanto en normolipémicos como en hiperlipémicos; arroz con levadura roja, con efecto bioactivo con mecanismo similar al de las estatinas (inhibición del enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa [HMGCoA]) con capacidad para reducir el CT y la LDL.

Con respecto al alcohol y tabaco, se recomienda el consumo moderado de alcohol siempre que las concentraciones de TG no sean altas (< 10-20 g/día a las mujeres y < 20-

30 g/día a los varones) y evitar bebidas azucaradas. El abandono del tabaco tiene claros beneficios en el riesgo CV total y, especialmente, en las concentraciones de HDL.

Además se propone evitar el sobrepeso y/o obesidad que se definen como un IMC de  $\geq 25$  a  $< 30$  el primero y con un IMC  $\geq 30$  el segundo. La pérdida de peso corporal, aunque sea reducida (un 5-10% del peso basal), mejora los trastornos lipídicos y afecta favorablemente a otros FRCV que estos sujetos suelen tener. Se promueve el ejercicio físico al menos durante 30 min al día todos los días de la semana.

#### 1.7.2.2 Tratamiento farmacológico

Con respecto a los fármacos, las estatinas son la piedra angular del tratamiento de la DLP, por su potente efecto reductor del CT ligado a lipoproteínas de baja densidad (Lewington et al, 2007). Su mecanismo de acción es la inhibición competitiva, parcial y reversible del enzima HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la cadena de síntesis del CT en el hígado y otros tejidos.

También hay reducciones menores en los TG por la inhibición de la síntesis hepática del CT, con lo que disminuye la síntesis de las VLDL con elevaciones discretas del CT ligado al HDL.

Baigent et al (2005) y Lewington et al (2007) también han demostrado su poder en la reducción de la mortalidad CV en prevención primaria y secundaria. Además de la acción sobre los lípidos plasmáticos, se han descrito efectos pleiotrópicos relacionados con su uso, entre los que se encuentran la mejora de la función endotelial, la disminución de la proliferación de células musculares lisas, su efecto antiinflamatorio y antitrombogénico y la disminución del estrés oxidativo (Millán et al, 2012).

Badimón e Ibáñez (2010) hacen mención a la capacidad que tienen de estabilizar la placa de ateroma, efecto que consiguen tras meses de tratamiento, la mayoría cuando ya se ha producido un evento CV.

Las estatinas según panel de expertos, (*Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*, 2001) no sólo reducen la morbimortalidad CV, también la necesidad de intervenciones coronarias (Collins et al, 2003; Colhoun et al, 2004). Más lejos llegaron Nissen et al (2006) quienes indicaron que su uso a dosis capaces de reducir el cLDL en un 50%, pueden detener la progresión o incluso favorecer la regresión de la aterosclerosis coronaria.

Maiques-Galán et al (2012) definen otro grupo de fármacos hipolipemiantes donde incluyen los fibratos que reducen los TG, los secuestradores de ácidos biliares (resinas intercambiadoras de aniones) y los inhibidores selectivos de la absorción de CT (ezetimiba) que reducen fundamentalmente la LDL, la niacina (ácido nicotínico) que aumenta la HDL y reduce la LDL además de reducir las concentraciones de lipoproteína a (Lp a). Estos fármacos tienen su principal indicación cuando se asocian a una estatina.

En síntesis, las combinaciones de fármacos hipolipemiantes son eficaces y seguras y están indicadas cuando la DLP no se controla con monoterapia. Millán et al (2012) proponen combinar estatinas con ezetimiba para lograr los objetivos del LDL, la combinación de estatinas con fibratos o ácido nicotínico está indicada en la HCT asociada a hipertrigliceridemia o a un déficit de HDL; en caso de hipertrigliceridemia severa es útil asociar fibratos con ácido nicotínico o con ácidos grasos omega-3, o ácido nicotínico con ácidos grasos omega-3.

### **1.7.3 Dislipemia y enfermedad cardiovascular**

El primer paso para la formación de la placa de ateroma es la entrada y oxidación de LDL en el endotelio que acaba con la trombosis de la luz arterial. Por tanto, concentraciones séricas altas de LDL se asocian al desarrollo de aterosclerosis y riesgo de eventos CV. En contra, la principal encargada de sacar el CT es la HDL, lo que le confiere un papel de protección frente al desarrollo de la placa de ateroma.

Las alteraciones del metabolismo lipídico como FRCV en España, está presente en el 20% de los pacientes que presentan ECV y sólo un 12% estarían bajo tratamiento. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud, al 82% de las personas mayores de 16 años se le ha medido en alguna ocasión los lípidos séricos y 3 millones de españoles (el 11% de la población adulta) tendrían el diagnóstico de DLP (Villar et al, 2007).

Un año antes, en el estudio PREVENCAT realizado en atención primaria, Coca et al (2006) comunicaron que el 71% de los pacientes con HCT recibían tratamiento farmacológico, pero sólo uno de cada tres estaba controlado de forma correcta (Álvarez-Sala et al (2005). Desafortunadamente, en los últimos años hay un aumento de la prevalencia de la DLP en España (Villar et al, 2007). Se sabe que existe una relación directa y continua entre las cifras de CT plasmático y el desarrollo de ECV, de tal forma que, a mayores cifras, mayor riesgo. En el estudio HISPALID (Vegazo et al, 2006) en la

relación DLP y ECV, lo más frecuente son los eventos cardíacos (30%), los cerebrales (6%), la arteriopatía periférica (6%), la retinopatía (3%) y la IR (3%). Esta relación entre CT y ECV, en concreto eventos coronarios, ya se certificó en el estudio de Framingham (Kannel et al, 1971) donde se estableció una relación lineal e independiente entre los valores elevados de CT y LDL y cifras reducidas de HDL con el riesgo de presentar cardiopatía isquémica.

En el estudio MRFIT (Neaton et al, 1992), con cerca de 351.000 sujetos entre 35 y 57 años, con seguimiento medio de 12 años, determinaron relación continua y gradual (sin umbral para el comienzo de esa relación) entre CT elevado y mortalidad por EC. A resultados similares llegaron Medrano et al (2007) quienes publicaron que la quinta parte de los episodios coronarios se relacionan con la HCT. También valores altos de TG se asocian con complicaciones CV (Graham et al, 2007).

Por otra parte, la reducción del CT con tratamiento hipolipemiante disminuye el RCV, si se consigue una reducción del 10% del CT desciende un 25% la incidencia de cardiopatía isquémica tras 5 años de seguimiento, y con una reducción del LDL de ~40 mg/dL hay descenso del 20% en los eventos coronarios (Baigent et al, 2005).

Las alteraciones del metabolismo lipídico facilitan la aparición de otros FR y viceversa, en el estudio HISPALID (Vegazo et al, 2006), aproximadamente el 87% de los sujetos con DLP tenían otro FRCV, un 51% eran hipertensos y un 25% diabéticos. Banegas et al (1993), en el primer estudio poblacional de ámbito nacional realizado en España advirtieron que hay aumento de PA en situaciones de mayor concentración de CT en plasma, hecho también corroborado por Galán et al (2005).

Gowri et al (1999) describieron que en el diabético existe una elevación de los TG y de LDL (aterogénicas) con una disminución de HDL (no aterogénicas), con mayor tendencia a la oxidación y, en consecuencia, aumento del riesgo de ECV. De forma correlativa el grado de control sobre un FRCV disminuye cuanto mayor es el RCV global, probablemente debido a que los objetivos que se indican son más estrictos en los pacientes de alto riesgo y más difícil cumplimentarlos. Así el control sobre la DLP en atención especializada fue del 50% en pacientes de alto o muy alto riesgo (De la Peña et al, 2005),

mientras que en atención primaria en prevención secundaria fue del 26% (Tranche et al, 2006).

Se han publicado diversos estudios sobre la concentración plasmática de lípidos en sangre: Banegas et al (1993) objetivaron que un 18% de la población de 35 a 64 años tenía una colesterolemia plasmática  $\geq 250$  mg/dL y un 58%  $\geq 200$  mg/dL; Gabriel et al (2008) en el estudio ERICE (análisis agrupado de ocho estudios epidemiológicos realizados en España de 1992 a 2001) aportaron una prevalencia ajustada de CT plasmático  $> 250$  mg/dL del 17%, y  $> 200$  mg/dL del 47% con prevalencias más elevadas (el 55% con CT  $> 200$  mg/dL y el 20%  $> 250$  mg/dL) en el área mediterránea. Como avance de esta alta prevalencia, Medrano et al (2005) observaron que ya en población infantil un 21% de los escolares tienen un CT de 200 mg/dL. Con respecto a la distribución de la DLP, a nivel nacional, el 69% son HCT puras, el 26% dislipidemias mixtas y el 5% hipertrigliceridemias puras.

#### **1.7.4 Dislipemia y riesgo cardiovascular**

Las guías clínicas *ESC/EAS* del 2011 y la *ESC* (2012) recomiendan como objetivo terapéutico una LDL  $< 70$  mg/dL en pacientes de muy alto riesgo y  $< 100$  mg/dL en los de alto riesgo. El elevar la HDL no se establece como un objetivo concreto, y la recomendación de valores  $> 40$  mg/dL resulta poco precisa. Lo mismo ocurre con los TG, para los que tampoco hay una recomendación clara y se propone controlarlos por debajo de 150 mg/dL. Una vez clasificados por RCV y según los niveles de LDL, es más fácil tomar la decisión de cuando iniciar el tratamiento farmacológico. En la Tabla 7 se expone la definición de cada categoría de riesgo y en la Tabla 8 las recomendaciones terapéuticas.

**Tabla 7.** Categorías de riesgo para la elección del objetivo terapéutico. Fuente: *ESC/EAS* (2011) y *ESC* (2012).

<b>Muy alto riesgo</b>	ECV establecida, documentada por técnicas invasivas o no invasivas (angiografía por tomografía, radiología nuclear, ecocardiograma de estrés, placas de ateroma en ecografía carotídea), IAM previo, SCA, revascularización coronaria o periférica, ictus o EAP DM tipo 1 o 2 con uno o más FRCV y/o lesiones de OD (microalbuminuria:30-300 mg/24h) Disfunción renal (FG < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) SCORE de riesgo calculado $\geq 10\%$
<b>Alto riesgo</b>	Elevación marcada de un FRCV, como la HCT familiar o HTA SCORE de riesgo calculado $\geq 5$ y < 10%
<b>Riesgo moderado</b>	SCORE de riesgo calculado $\geq 1$ y < 5% Esta categoría modifica su riesgo por los antecedentes familiares de EC, obesidad abdominal, sedentarismo, CT unido a lipoproteínas de alta densidad bajo, PCR o lipoproteína (a)
<b>Riesgo bajo</b>	SCORE de riesgo calculado $\geq 5$ y < 10%

ECV: Enfermedad cardiovascular. IAM: infarto de miocardio. SCA: Síndrome coronario agudo. EAP: Enfermedad arterial periférica. DM: diabetes mellitus. FRCV: Factor de riesgo cardiovascular. OD: órgano diana. FG: Filtrado glomerular. HTC: Hipercolesterolemia familiar. PCR: Proteína C reactiva. HTA: Hipertensión arterial. EC: Enfermedad coronaria. CT: Colesterol. Fuente: Cordero et al (2012).

**Tabla 8.** Recomendaciones para el tratamiento de la DLP en función de los valores de cLDL y el RCV total. Fuente: Cordero et al (2012).

Riesgo total	cLDL (mg/dL)				
	SCORE	<70	70-100	100-155	155-190
<1	No intervención directa	No intervención directa	Optimizar estilo de vida y dieta	Optimizar estilo de vida y dieta	Optimizar estilo de vida y dieta, considerar tratamiento
Clase/nivel	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
> 1 a < 5	Optimizar estilo de vida y dieta	Optimizar estilo de vida y dieta	Optimizar estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimizar estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimizar estilo de vida y dieta, considerar tratamiento
Clase/nivel	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
> 5 a < 10 ó riesgo alto	Optimizar estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimizar estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimizar estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimizar estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimizar estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato
Clase/nivel	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
> 10 ó muy alto riesgo	Optimizar estilo de vida y dieta, considerar tratamiento	Optimizar estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimizar estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimizar estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato	Optimizar estilo de vida y dieta, tratamiento inmediato
Clase/nivel	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

### 1.7.5 L-carnitina y dislipemia

Entre los estudios que exponen que la LC contribuye a una mejor utilización de los lípidos y a mejorar su perfil tenemos:

Casciani et al (1980) y Vacha et al (1983) relacionan esta mejoría del perfil lipídico con la participación de la LC en la betaoxidación.

Guarnieri et al (1980) con 16 pacientes en diálisis con hipertrigliceridemia, observaron descenso de TG en el grupo LC, sin advertir cambios en la concentración de CT. No hubo recomendaciones sobre hábitos de vida ni tratamiento farmacológico y no se asociaron otras enfermedades que pudieran afectar al metabolismo lipídico.

Vacha et al (1983) con sujetos en HD llegaron a la conclusión de que 20 mg/kg de LC intravenosa reducían los TG en aquellos con baja concentración de HDL, que además aumenta, mientras que en sujetos con HDL normal, se necesitan dosis de 60 mg/kg para conseguir esa misma mejoría.

Fernández y Proto (1992) y Stefanutti et al (1998) determinaron que 2-3 g de LC al día durante un año, consigue reducir el CT y el cLDL, aumentando los niveles de apolipoproteína A1 y B.

Linder et al (1974) y Ordoñez et al (1993) también documentaron esta mejoría en pacientes en diálisis y en diabéticos, grupos con mayor predisposición a la DLP. De hecho entre un 45 a un 50% de estos presentan alteraciones lipídicas, lo que se relaciona de forma directa con arterioesclerosis precoz y mayor número de eventos CV.

Naini et al (2012) con 30 pacientes incluidos recientemente en HD, con DLP definida como CT > 200 mg/dL, TG >150 mg/dL, LDL > 100 mg/dL y HDL < 35 mg/dL a los que administraron 250 mg/3 veces al día de LC durante 8 semanas, observaron como el CT, los TG y la LDL disminuyeron sin modificar la HDL que no varió en los dos grupos. También se observó que el descenso de CT, TG y LDL fue mayor en los varones con respecto a las mujeres pero sin significado estadístico.

Sirtori et al (2000) apoyó también la hipótesis de que la LC mejoraba los niveles plasmáticos de los lípidos y de la Lp a, idea también compartida por Solfrizzi et al (2006), en su estudio con diabéticos tipo 2.

Derosa et al (2003) administraron 1 g de LC dos veces al día a pacientes con HCT y DM tipo 2 recientemente diagnosticada y constataron un descenso significativo de Lp a, a las 3 y 6 semanas, sin cambios significativos en otros parámetros (IMC, glucosa en ayunas y postprandial, HbA1c, cLDL, cHDL, CT, TG, apolipoproteína A1 y B).



Malaguarnera et al (2009) también con DM tipo 2, divididos en grupo LC (2 g/d) y placebo, midieron a los 1, 2 y 3 meses de tratamiento el IMC, glucosa en ayunas, HbA1c, CT, LDL, HDL, TG, apolipoproteína A1 y B-100 y estrés oxidativo del LDL.

Observaron descenso significativo en el grupo LC en los niveles de TG, apolipoproteína A1 y B-100 y cLDL, con ascenso en la HDL, comparándolo con los parámetros obtenidos al inicio del estudio y con los del grupo placebo.

Además descendió el estrés oxidativo en el grupo tratado, efecto que conseguiría la LC al regular el ON y la respiración celular (Brown y Borutaite, 1999) y activar enzimas envueltas en la defensa del daño oxidativo (Kremser et al, 1995). La LC sí tendría un efecto protector sobre la ECV al aumentar los niveles de HDL, inhibir la oxidación de LDL y neutralizar su efecto aterogénico.

Otros autores no encuentran mejoría en el perfil lipídico con la LC, entre ellos están Orzali et al (1983) y Penn y Schmidt-Sommerfeld (1983) que no observaron este efecto modulador sobre los TG, CT ni LDL.

Los resultados de estos estudios y de muchos otros no acaban de aclarar el papel de la LC en la DLP y por lo tanto no hay un consenso claro en su utilización. Hay publicados varios metaanálisis, entre ellos el de Massy et al (1995) quienes revisaron 25 estudios con LC, con la conclusión de que con su suplementación se disminuye el CT y los TG y aumenta la HDL, sin modificar la concentración de LDL, por lo que la carnitina podría tener una opción terapéutica.

Sin embargo, el metaanálisis de Hurot et al (2002) que revisaron 18 diferentes estudios, concluyeron que la LC no ejercía ninguna modificación en los niveles plasmáticos de TG, CT o sus fracciones, por lo que no recomienda su uso de forma rutinaria y sugería esperar a tener más estudios.

Esta variabilidad en los resultados se atribuye a la diversidad en las muestras, (suelen ser pequeñas), métodos y análisis, duración del tratamiento y diferentes dosis y formas de administración de la LC.

## **II.JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2.1 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

La prevalencia e incidencia de la ECV, sigue aumentado tanto en los países desarrollados, en relación directa con el envejecimiento de la población, como en países en vías de desarrollo, al no existir planes de salud que los controlen de forma eficaz.

Los FRCV clásicos, son capaces de dañar el endotelio al aumentar el estrés oxidativo. Dentro de la multitud de moléculas que produce el endotelio, el ON es una de las de mayor importancia, con un papel clave en el desarrollo de enfermedad por su poder ateroprotector. Un descenso en su disponibilidad provoca cambios estructurales, adaptativos y degenerativos en el territorio vascular.

Teniendo esto claro, es importante encaminar el objetivo terapéutico a la búsqueda de nuevas terapias que sean capaces, no sólo de controlar los FRCV, sino que además, posean acción protectora frente al daño vascular, propiedad que se le confiere a la LC.

La LC es una amina cuaternaria a la que según la bibliografía revisada, se le atribuye un beneficio clínico en la ECV, por participar en las siguientes acciones:

1.- Transportar ácidos grasos de cadena larga al interior de la membrana mitocondrial para incluirlos en la betaoxidación y obtener energía, se favorece el consumo de grasas y se excretan grasas acumuladas en el organismo, acelerando el metabolismo aeróbico de los hidratos de carbono, con mayor rendimiento CV.

2.- Aumentar la producción de energía necesaria en la musculatura isquémica en situaciones de anaerobiosis y disminuir el ácido láctico.

3.- Tener poder antioxidante al eliminar radicales libres de oxígeno.

4.- Promover la vasodilatación para proteger el endotelio de la vasoconstricción que se produce en situación de isquemia.

Conociendo las funciones de la LC, planteamos como hipótesis que una suplementación extra, mejorará el control de los FRCV propuestos en una población geriátrica, además de influir en otros parámetros bioquímicos.

## **2.2 OBJETIVOS**

Los objetivos específicos de la presente Tesis Doctoral son:

**1.-** Determinar si los suplementos orales de LC son capaces de aumentar su concentración plasmática, en las formas total y libre, en una población de ancianos institucionalizados, valorando su eficacia en la corrección de posibles déficits.

**2.-** Considerar si el sexo y la edad influyen en las concentraciones plasmáticas de LC.

**3.-** Analizar la respuesta de la presión arterial, glucemia basal y perfil lipídico tras la administración de LC.

**4.-** Describir el efecto de la LC sobre parámetros antropométricos (peso e IMC) y bioquímicos en esta población.

**5.-** Determinar los posibles efectos secundarios y la tolerancia de la administración de LC en ancianos.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**



### **3.1 POBLACIÓN**

El estudio se llevó a cabo en la Residencia Comarcal de Personas Mayores de Vélez Rubio (Almería), tras aceptar el equipo directivo la propuesta del experimento. Siguiendo unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, de los 80 residentes del centro, se acabó seleccionando una población homogénea de 35 personas (hombres y mujeres), con dos fallecimientos a lo largo del trabajo por causas ajenas a él.

▪ Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1.- Edad: mayor de 65 años.
- 2.- Estar institucionalizado en el centro.
- 3.- Haber otorgado el consentimiento informado, firmado por el paciente o su tutor legal (Anexo I).

4.- Ausencia de patología detectada bien en la exploración física, historia clínica o en los resultados de laboratorio durante la selección.

▪ Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1.- Hipersensibilidad al producto o a cualquiera de los componentes de su formulación.

2.- Sujetos que por patología previa tuvieran limitada la ingesta oral y/o presenten enfermedades intestinales (absorción a nivel tubo digestivo).

3.- Historia de epilepsia y/o en tratamiento con anticomieles (fenobarbital, ácido valproico, fenitoína y carbamazepina), que reduzcan los niveles plasmáticos de carnitina de forma significativa.

4.- Sujetos con historia previa de enfermedades graves o no controladas de tipo metabólico, renal, hepático, cardíaco o cerebrovascular, con eventos clínicos en los tres meses previos al inicio del proyecto.

### **3.2 MÉTODOS**

Tras la revisión bibliográfica se elaboró un estudio que se propuso a la dirección del centro y se solicitó autorización al Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia, siendo aceptado por ambas partes.

Se examinaron las historias clínicas de los residentes y se hizo una selección conforme a los criterios de inclusión. Se hizo una primera entrevista con ellos y sus familiares, para explicar el objetivo del trabajo y conseguir la autorización para su



participación una vez firmado el consentimiento informado (Anexo I). La colaboración fue voluntaria y no remunerada ni para ellos ni para la dirección del centro.

Una vez obtenida nuestra población, los sujetos se distribuyeron en dos grupos homogéneos por sexo y edad, denominados grupo placebo y grupo LC. La composición, análisis y especificaciones de la LC viene recogida en el Anexo II. Ni los participantes ni el investigador principal conocían a qué grupo estaba asignado cada individuo. No se modificó el tratamiento farmacológico basal de los residentes.

La administración de LC fue de 2 g al día, divididos en 1 g en comida y cena. Por el tamaño de las cápsulas con capacidad máxima para 500 mg, se suministraron dos en cada toma. Se recomendó ingerirlos con un poco de agua o zumo y fueron suministradas en todo momento por el personal sanitario del centro, para asegurar así un correcto cumplimiento del tratamiento.

La apariencia externa de las cápsulas era igual en tamaño y color, por lo que no era posible diferenciar el compuesto entre ellas.

La elección de esta dosificación fue debida a que dosis mayores no han demostrado mayor eficacia en los resultados, dado que la absorción de la mucosa intestinal se satura a esta concentración.

Durante los cuatro meses que duró el estudio, se realizaron tres visitas médicas: al inicio, al 2º y al 4º mes. En cada una de ellas, se mantuvo una entrevista individual con cada participante, se registraron las medias antropométricas y PA, se preguntó sobre posibles efectos beneficiosos o adversos y se realizó una extracción sanguínea para valorar los parámetros bioquímicos predeterminados. Cada resultado fue incluido en una base de datos para su posterior análisis estadístico.

### **3.2.1 Elección del placebo**

Como placebo se utilizó la celulosa microcristalina (MMC), considerada un agente auxiliar tecnológico, blanco, de fluidez libre, utilizada con mucha frecuencia por la industria alimenticia. Entre sus características, está la de servir como fibra dietaria indigestible, agente de separación o sustancia portadora de alta pureza química y microbiana. Es un aditivo que puede ser añadido a todos los nutrientes, al ser su acción principal la de servir de soporte.

Se seleccionó por tener sabor y olor neutro con sensación agradable al paladar, y por sus características a nivel fisiológico-nutricional con un alto contenido fibroso

(99,5%). Por su densidad se estimó que la dosis de MMC en cada cápsula no llegaría al gramo, lo que en la ingesta diaria de un individuo no llega a ser significativa, ya que por ejemplo una toma de 200 g de manzana pueden aportar hasta 4 g de fibra. La aceptación fisiológica está documentada al no tener fijados límites máximos en su ingesta diaria (valor ADI) y por estar evaluada por la FDA como un compuesto GRAS (*Generally Recognized as Safe*).

La MCC debe ser declarada, de acuerdo a las disposiciones vigentes para productos alimenticios en la Unión Europea (reglamento UE o 1130/2011 de la comisión de 11 de noviembre de 2011) con el número E 460.

### 3.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

Con la revisión de las historias clínicas y las entrevistas personales se recogieron las siguientes variables:

#### 3.3.1 Aspectos clínicos de la historia clínica

- Se hizo una revisión minuciosa de las historias, para registrar sexo, edad, hábitos dietéticos, hábitos tóxicos (tabaco y alcohol) determinando si lo hubo o no, presencia de FRCV con especial atención a la HTA, la DM tipo 2 y la DLP, comorbilidades asociadas bien ECV previas (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica) y/o enfermedades a otro nivel (anemia, neoplasia, patología respiratoria, digestiva, renal, hepática...).

- Se procedió a la anotación detallada de todos los fármacos que individualmente se les suministraban, para evitar posibles interacciones y/o contraindicaciones de estos, con la LC que se iba a indicar en el estudio. Los fármacos implicados en el control de FRCV se clasificaron en grandes grupos terapéuticos. Aquellos que los controlaban con dieta, se incluyeron en el grupo de no tratados.

- En ningún momento se intervino sobre el tratamiento previo, que se siguió administrando durante todo el tiempo que se prolongó el estudio.

### 3.3.2 Parámetros clínicos

En cada visita, se procedió a registrar las siguientes medidas antropométricas: peso, talla e IMC y a tomar la PA, con sus dos medidas sistólica y diastólica. El peso y la talla se determinaron con una balanza suministrada por el centro. El IMC se calculó con la fórmula de  $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$ . Con los resultados obtenidos, se dividió nuestra población según la clasificación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) en los intervalos que se adjuntan en la Tabla 9.

**Tabla 9.** Clasificación de SEEDO para definir obesidad según el IMC. Rubio et al (2007)

Clasificación	Valores del IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24
Sobrepeso Grado I	25-26,9
Sobrepeso Grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad tipo IV (extrema)	≥50

La PA fue determinada con un esfigmomanómetro manual, calibrado de forma periódica por los responsables de la residencia. La medición se realizó en la parte superior del brazo (el borde inferior queda unos 2 a 3 centímetros (cm) sobre el pliegue cubital) que estaba desnudo y apoyado sobre una mesa, adaptando el manguito de presión a su perímetro (O'Brien et al, 2001) con el estetoscopio ubicado sobre la arteria braquial.

Se infla el manguito por lo menos 20-30 mm Hg más arriba de la presión necesaria para que desaparezca el pulso de la muñeca, o hasta que se haya superado una presión de 220 mmHg. Se va desinflando lentamente hasta que son audibles por primera vez los latidos cardiacos, lo que se corresponde con la medida de la PAS, se sigue desinflando el manguito y cuando dejan de oírse los latidos estaremos ante la medida de la PAD. La presión arterial tiene dos medidas la PAS y la PAD, no debe redondearse el resultado y se expresa en milímetros de mercurio.

Con las cifras obtenidas se clasificaron los sujetos siguiendo la clasificación de HTA de la *ESH/ESC* de 2013 como se indica en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Clasificación de las cifras de PA en consulta (mmHg)

<b>Categoría</b>	<b>Sistólica</b>		<b>Diastólica</b>
Óptima	<120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal alta	130-139	y/o	85-89
HTA grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA grado 3	≥ 180	y/o	≥110
HSA	≥ 140	y	< 90

HTA: Hipertensión arterial. HSA: Hipertensión arterial aislada.

Fuente: Guía de práctica clínica de la *ESH/ESC*, 2013.

### 3.3.3 Parámetros analíticos

Se obtuvieron tres resultados de cada una de las variables. Los resultados obtenidos en el mes 0 están en situación basal, todavía no se había iniciado la administración de placebo o LC, administración que comienza a partir de ese momento y que continuará durante cuatro meses consecutivos.

Se procedió a una extracción sanguínea de unos 10 ml de sangre a primera hora de la mañana, estando el paciente en ayunas en cada una de las visitas. Las muestras se remitieron para su procesamiento al laboratorio del Centro Virgen de la Caridad de Cartagena.

Los parámetros analíticos que se determinaron fueron:

- L-carnitina total (LCT) y L-carnitina libre (LCL): Ambas procesadas por el método de espectrometría de absorción molecular.
- Hemograma: Analizado con hematómetro SYSMEX XT-1800i.
- Parámetros bioquímicos (glucosa, CT, TG, HDL, LDL, creatinina, Fe, ferritina, proteínas totales, albúmina, PCR): Analizados por espectrofotometría con analizador tipo ILAB 650 (Instrumentation Laboratory).
- HbA1c: Procesada con el método de reacción AG-AC medido por absorbancia con analizador tipo SPINTECH 240 (SPINREACT).

En las Tablas 11, 12 y 13 se indican los rangos de normalidad para cada parámetro, establecidos por el laboratorio.

**Tabla 11.** Rango de normalidad de LCT y LCL

<b>Rango normal</b>	<b>LCT</b>	<b>LCL</b>
	36-75 $\mu\text{mol/L}$	32-55,78 $\mu\text{mol/L}$
	ó	ó
	5,80-12,09 $\text{mg/L}$	5,30-8,99 $\text{mg/L}$

**Tabla 12.** Rango de normalidad del hemograma

<b>Rango normal</b>	<b>Intervalo inferior</b>	<b>Intervalo superior</b>
<b>Hemoglobina</b>	12,2 $\text{g/dL}$	18,0 $\text{g/dL}$
<b>Leucocitos</b>	4.000 $/\mu\text{L}$	10.500 $/\mu\text{L}$
<b>Plaquetas</b>	150.000 $/\mu\text{L}$	350.000 $/\mu\text{L}$

**Tabla 13.** Rango de normalidad de parámetros bioquímicos

<b>Rango normal</b>	<b>Intervalo inferior</b>	<b>Intervalo superior</b>
<b>Glucosa</b>	70 $\text{mg/dL}$	110 $\text{mg/dL}$
<b>HbA1c</b>	0,00 %	6,5 %
<b>Creatinina</b>	0,60 $\text{mg/dL}$	1,30 $\text{mg/dL}$
<b>CT</b>	140 $\text{mg/dL}$	220 $\text{mg/dL}$
<b>TG</b>	20 $\text{mg/dL}$	200 $\text{mg/dL}$
<b>HDL</b>	27 $\text{mg/dL}$	67 $\text{mg/dL}$
<b>LDL</b>	0 $\text{mg/dL}$	130 $\text{mg/dL}$
<b>Fe</b>	65 $\mu\text{g/dL}$	175 $\mu\text{g/dL}$ .
<b>Ferritina</b>	20 $\text{ng/mL}$	300 $\text{ng/mL}$
<b>Proteínas</b>	5,7 $\text{g/dL}$	8,6 $\text{g/dL}$
<b>Álbumina</b>	3,7 $\text{g/dL}$	5,6 $\text{g/dL}$
<b>PCR</b>	0 $\text{mg/L}$	6 $\text{mg/L}$

Con las cifras de glucemia y HbA1c obtenidas, se clasificaron los sujetos en los intervalos propuestos por la OMS que define las glucemias en dos estadios definidos como se adjuntan en la Tabla 14.

**Tabla 14.** Clasificación de la diabetes según la OMS

	<b>Diabetes</b>	<b>Prediabetes</b>
<b>Glucemia basal en ayunas</b>	$\geq 126$ mg/dL	100-125 mg/dL
<b>HbA1c</b>	$> 6,5\%$	5,7%-6,4%

Con las cifras de creatinina, se procedió a estimar el FG, calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault, que es la siguiente:  $FG (ml/min/1,73m^2) = (140-edad) \times peso (kg)/72 \times creatinina \text{ plasma (mg/dL)} \times 0,85$  si es mujer.

Con el FG se dispusieron los sujetos en los estadios renales propuestos por la Guía K/DOQI 2002 de la *NFK*, que clasifica la ERC en los estadios que se adjuntan en la Tabla 15, considerándose como IR un  $FG < 60$  ml/min, que se corresponde con un estadio 3.

**Tabla 15.** Estadios renales clasificados por FG

<b>Estadio renal</b>	<b>ESTADIO 1</b>	<b>ESTADIO 2</b>	<b>ESTADIO 3</b>	<b>ESTADIO 4</b>	<b>ESTADIO 5</b>
<b>FG</b>	FG $> 90$ ml/min	60-89 ml/min	30-59 ml/min	15-29 ml/min	$< 15$ ml/min

Con la Guía Clínica de DLP de Fisterra (2012) se siguió la siguiente clasificación para las hiperlipemias:

- HCT límite: CT 200-249 mg/dL (5,17-6,45 mmol/l) y TG  $< 200$  mg/dL (2,26 mmol/l).
- HCTdefinida: CT  $> 250$  mg/dL (6,45 mmol/l) y TG  $< 200$  mg/dL (2,26 mmol/l).
- Hipertrigliceridemia: CT  $< 200$  mg/dL (5,17 mmol/l) y TG  $> 200$  mg/dL (2,26 mmol/l).
- Hiperlipidemia mixta: CT  $> 200$  mg/dL (5,17 mmol/l) y TG  $> 200$  mg/dL (2,26 mmol/l).

En cuanto los valores para la LDL, se utilizaron los definidos por la *AHA*, como se indica en la Tabla 16.

**Tabla 16.** Niveles plasmáticos de LDL (mg/dL)

<b>Niveles de LDL</b>	
<b>&lt; 100</b>	Nivel óptimo, riesgo reducido para cardiopatía isquémica.
<b>100-129</b>	Nivel próximo al óptimo.
<b>130-159</b>	Fronterizo o limítrofe con alto nivel de LDL.
<b>160-189</b>	Alto nivel de LDL.
<b>&gt; 190</b>	Nivel excesivamente elevado, riesgo incrementado de cardiopatía isquémica.

### **3.4 MEJORÍA SUBJETIVA Y EFECTOS SECUNDARIOS**

En cada una de las tres entrevistas realizadas, se preguntó a cada participante sobre si había apreciado algún tipo de signo o síntoma de mejoría que relacionara con su inclusión en el experimento.

Sobre los efectos adversos, se preguntó de forma dirigida sobre síntomas de tipo digestivo (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) al ser los más frecuentemente descritos en la literatura.

### **3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

. Los resultados obtenidos se clasificaron en una hoja de cálculo (Excel) para su posterior análisis estadístico con el programa SPSS 19.0 para Windows. Las variables cualitativas se han descrito por frecuencia absoluta y porcentaje y las cuantitativas por valores medios, desviación típica, mínimo y máximo. La comparación de medias de variables relacionadas (intrasujeto) se ha realizado mediante la prueba T de datos pareados y la correlación de Pearson entre las dos variables. La comparación intergrupo de las medias de cada variable se ha realizado con la Prueba T de Student para muestras independientes, usando la Prueba de Levene para asumir la igualdad de varianzas. En todos los casos el nivel de significación establecido ha sido el de  $p \leq 0,05$ .

## **IV. RESULTADOS**





## 4.1 POBLACIÓN

El estudio se inició con una población de 35 individuos, concluyéndolo solo 33, por fallecimiento de dos varones por causas ajenas a él, asignados uno al grupo placebo y otro al grupo LC.

### 4.1.1 Distribución por edad y sexo

La edad de la población estuvo comprendida entre los 68 y 94 años, con una media de  $82 \pm 8,2$  años, siendo de  $80,7 \pm 8$  en el grupo placebo y de  $83,1 \pm 8,4$  en el grupo LC, con una distribución por sexo con una media de  $80,8 \pm 8,8$  para los varones y de  $84 \pm 6,8$  años en las mujeres, sin diferencias significativas entre grupos ( $p = 0,405$ ).

La distribución por sexo fue de 21 varones (63,6%) y de 12 mujeres (36,4%), que se asignaron a cada uno de los grupos como se muestra en la Tabla 17.

**Tabla 17.** Distribución de la población por sexo

Sexo	Varones	Mujeres	Total
Placebo	10 (30,30%)	6 (18,20%)	16 (48,50%)
LC	11 (33,30%)	6 (18,20%)	17 (51,50%)
<b>Total</b>	<b>21 (63,60%)</b>	<b>12 (36,40%)</b>	<b>33 (100%)</b>

### 4.1.2 Medidas antropométricas

En la primera visita médica se realizó un registro de medidas antropométricas con control de peso, talla y cálculo de IMC.

El peso estuvo comprendido entre 43-100 kg, con una media de  $66,11 \pm 14,78$  kg. En la altura, el rango osciló entre 144-175 cm, con media de  $161,24 \pm 7,11$  cm. El IMC fue de 16,94 a  $37,05 \text{ kg/m}^2$ , con un valor medio de  $25,40 \pm 5,26 \text{ kg/m}^2$ . La distribución por grupos se muestra en la Tabla 18.

**Tabla 18.** Peso (kg), talla (cm) e IMC (kg/m<sup>2</sup>): media  $\pm$  DE y rango distribuido por grupo

	<b>Placebo</b>	<b>L- Carnitina</b>
<b>Peso (kg)</b>		
Media $\pm$ DE	65,06 $\pm$ 13,29	67,10 $\pm$ 16,40
Rango	43-87	45-100
<b>Talla (cm)</b>		
Media $\pm$ DE	161,50 $\pm$ 8,70	161,00 $\pm$ 5,47
Rango	144-175	147-170
<b>IMC</b>		
Media $\pm$ DE	24,84 $\pm$ 3,94	25,93 $\pm$ 6,33
Rango	18,37- 30,46	16,94-37,05

DE: Desviación estándar.

No hay diferencias significativas en el peso ni en el IMC al comparar entre grupos, aunque el grupo placebo parte con un peso inferior al grupo LC, que se correlaciona con un menor IMC (peso  $p = 0,39$ ; talla  $p = 0,844$ ; IMC  $p = 0,56$ ).

Según la clasificación de SEEDO, 13 (39,39%) ancianos tenían sobrepeso y 6 (18,18%) eran obesos. En Tabla 19 se presentan estos resultados por grupo y sexo.

**Tabla 19.** IMC: Clasificación de SEEDO. Distribución por grupo y sexo (nº de sujetos y porcentaje).

	<b>Placebo</b>			<b>L-Carnitina</b>		
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>Infrapeso</b>	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	2(11,76%)	0(0%)	2(11,76%)
<b>Normopeso</b>	3(18,75%)	2(12,5%)	5(31,25%)	5(29,41%)	1(5,88%)	6(35,29%)
<b>Sobrepeso*</b>	5(31,25%)	4(25%)	9(56,25%)	0(0%)	4(23,52)	4(23,52%)
<b>Obesidad I</b>	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	2(11,76%)	1(5,88%)	3(17,64%)
<b>Obesidad II</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(11,76%)	0(0%)	2(11,76%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,70%)</b>	<b>6(35,30%)</b>	<b>17(100%)</b>

\*En sobrepeso se incluye el sobrepeso grado I y grado II. Se excluye la Obesidad grado III y IV por no incluirse ningún sujeto.

El sobrepeso-obesidad fue más prevalente en el grupo placebo con un 62,50% frente a un 52,92% del grupo LC. Con respecto al sexo, el peso de los varones del grupo placebo fue superior al de los del grupo LC con un 37,5% frente a un 23,52%. En cambio, las mujeres del grupo LC pesaban más que las del grupo placebo con 29,4% frente a un 25%, pero sin diferencias significativas.

#### 4.1.3 Determinación de factores de riesgo cardiovascular

En la población estudiada, 28 (84,8%) sujetos eran hipertensos, 9 (27,3%) tenían diabetes y 11 (33,3%) presentaban DLP. Estos resultados divididos por grupo y sexo se presentan en la Tabla 20.

**Tabla 20.** Distribución de FRCV por grupo y sexo (n° sujetos y porcentaje)

<b>FRCV</b>	<b>Placebo</b>	<b>LC</b>	<b>Varón</b>	<b>Mujer</b>
<b>HTA</b>	14(87,5%)	14(82,4%)	18(85,7%)	10(83,3%)
<b>Diabetes</b>	4(25%)	5(29,4%)	6(28,6%)	3(25%)
<b>DLP</b>	7(43,8%)	4(23,5%)	7(33,4%)	4(33,3%)

La HTA y la diabetes tuvieron una distribución similar por grupos, no así por sexo siendo más frecuente ambas en varones. La DLP fue más prevalente en el grupo placebo y en varones. Son los varones los que en general presentan un mayor número de FCRV con respecto a las mujeres.

##### 4.1.3.1 Presión arterial

El rango para la PAS estuvo comprendido entre 100-170 mmHg con media de  $133,81 \pm 21,10$  mmHg. Para la PAD, el rango osciló entre 50-100 mmHg con media de  $72,12 \pm 11,68$  mmHg. La Tabla 21 muestra la media, DE y rango de ambas variables por grupo.

**Tabla 21.** TAS y TAD: media  $\pm$  DE y rango (mmHg) distribuidas por grupo

	Placebo	LC
<b>TAS</b>		
Media $\pm$ DE	132,06 $\pm$ 20,86	135,47 $\pm$ 21,97
Rango	100-170	100-170
<b>TAD</b>		
Media $\pm$ DE	71,31 $\pm$ 9,80	72,88 $\pm$ 13,46
Rango	50-90	50-100

Aunque el grupo LC parte con cifras de PAS y PAD ligeramente más elevadas que las del grupo placebo, no se observan diferencias significativas por grupo ni en los controles de sistólica ( $p = 0,651$ ) ni en los de diastólica ( $p = 0,706$ ).

Según la clasificación de HTA de la *ESH/ESC* 2013, eran hipertensos 4 (12,12%) y 11 (33,33%) tenían HSA. Todos a los que se les determinó cifras altas de PA, ya tenían el diagnóstico previo de hipertensión y recibían tratamiento médico, salvo una mujer asignada al grupo LC, que sin ser hipertensa conocida, se le determinó unas cifras de PA compatibles con HSA. En la Tabla 22, se indica la clasificación de los grados de HTA por grupo y sexo.

**Tabla 22.** Grados de HTA divididos por grupo y sexo (n° de sujetos y porcentaje)

	Placebo			L-Carnitina		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>Normotenso</b>	5(31,25%)	4(25%)	9(56,25%)	6(35,29%)	3(17,64%)	9(52,94%)
<b>HTA grado 1</b>	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	1(5,88%)	1(5,88%)	2(11,76%)
<b>HTA grado 2</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5,88%)	0(0%)	1(5,88%)
<b>HSA</b>	4(25%)	2(12,5%)	6(37,5%)	3(17,64%)	2(11,76%)	5(29,41%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,7%)</b>	<b>6(35,3%)</b>	<b>17(100%)</b>

Normotenso: PA óptima, normal y normal elevada. HTA: hipertensión arterial. HSA: hipertensión arterial sistólica aislada.

#### 4.1.3.2 Cifras de glucemia

La media de la glucemia basal en mg/dL fue de 101,12  $\pm$  23,31 con una HbA1c (%) de 4,94  $\pm$  0,52. En la Tabla 23 se indica el rango y media por grupo.

**Tabla 23.** Media y rango de glucemia basal (mg/dL) y HbA1c (porcentaje) distribuidas por grupo

	<b>Placebo</b>	<b>LC</b>
<b>Glucemia</b>		
Media $\pm$ DE	105,13 $\pm$ 30,09	97,35 $\pm$ 14,4
Rango	77-194	75-133
<b>HbA1c</b>		
Media $\pm$ DE	5,01 $\pm$ 0,54	4,87 $\pm$ 0,52
Rango	3,87-6,13	4,09-6

No hay diferencias significativas en la glucemia ( $p = 0,347$ ) ni en la HbA1c ( $p = 0,450$ ) al comparar por grupos, aunque es en el grupo placebo donde de inicio se determinan cifras ligeramente más altas de glucosa y de HbA1c con respecto al grupo LC. La HbA1c se mantuvo en rango de normalidad en ambos grupos. Los pacientes se volvieron a distribuir, siguiendo la clasificación de la OMS, que diferencia entre normalidad, pre-diabetes y diabetes. En la Tabla 24 se adjuntan los resultados.

**Tabla 24.** Glucemias basales: Clasificación según la OMS (n° sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

	<b>Placebo</b>			<b>L-Carnitina</b>		
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>Normales</b>	6(37,5%)	6(37,5%)	12(75%)	7(41,17%)	3(17,64%)	10(58,81%)
<b>Prediabetes</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(23,52%)	2(11,76%)	6(35,28%)
<b>Diabetes</b>	4(25%)	0(0%)	4(25%)	0(0%)	1(5,88%)	1(5,88%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,7%)</b>	<b>6(35,3%)</b>	<b>17(100%)</b>

Ninguno de los 6 (35,28%) sujetos incluidos en el grupo de prediabetes, ni 2 (12,5%) varones del grupo placebo y 1 (5,88%) mujer del grupo LC, estaban diagnosticados previamente de prediabetes ni de diabetes respectivamente.

En el grupo placebo un 75% mantenían glucemias dentro de la normalidad frente a un 58,81% del grupo LC. Sin embargo, la prediabetes y la diabetes fueron más prevalentes en el grupo LC con un 41,16% frente a un 25% del grupo placebo.

En cuanto al sexo, fue en los varones donde se dieron las glucemias más elevadas con un 48,52% frente a un 17,64% en las mujeres.

#### 4.1.3.3 Perfil lipídico

El registro del CT tuvo un valor medio de  $168,24 \pm 32,56$  mg/dL. La media para la HDL fue de  $50,21 \pm 11,96$  mg/dL y para la LDL de  $93,52 \pm 25,41$  mg/dL. Con respecto a los TG su media fue de  $122,15 \pm 42,98$  mg/dL. En la Tabla 25 se indica su distribución por grupo.

**Tabla 25.** Fracciones del perfil lipídico (mg/dL) media y rango por grupo

	Placebo	LC
<b>CT</b>		
Media $\pm$ DE	$175,38 \pm 40,33$	$161,53 \pm 22,28$
Rango	108-260	123-196
<b>HDL</b>		
Media $\pm$ DE	$51,13 \pm 13,50$	$49,35 \pm 10,67$
Rango	25-77	35-78
<b>LDL</b>		
Media $\pm$ DE	$98,63 \pm 32,60$	$88,71 \pm 15,64$
Rango	51-175	58-121
<b>TG</b>		
Media $\pm$ DE	$126,06 \pm 46,24$	$118,47 \pm 40,47$
Rango	60-229	59-204

Aunque el grupo placebo parte con un peor perfil lipídico que el grupo LC, no se observan diferencias significativas en ninguna de las fracciones lipídicas estudiadas, ni en el CT ( $p = 0,228$ ), ni en las concentraciones de HDL ( $p = 0,677$ ) y de LDL ( $p = 0,269$ ) ni en los TG ( $p = 0,620$ ).

Siguiendo la Guía Clínica de Dislipemia-Fisterra (2012) con su clasificación simplificada de las hiperlipidemias, se establece un intervalo patológico para cada una de las fracciones de los lípidos. Su distribución por grupo y sexo se indica en la Tabla 26.

**Tabla 26.** Fracciones de lípidos patológicas (mg/dL): (nº de sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

	Placebo			L-Carnitina		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>CT &gt; 200</b>	2(10%)	3(15%)	5(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>HDL &lt; 35</b>	2(10%)	0(0%)	2(10%)	1(14,28%)	0(0%)	1(14,28%)
<b>LDL &gt; 100</b>	4(20%)	4(20%)	8(40%)	3(42,85%)	0(0%)	3(42,85%)
<b>TG &gt; 150</b>	3(15%)	2(10%)	5(25%)	3(42,85%)	0(0%)	3(42,85%)
<b>Total</b>	<b>11(55%)</b>	<b>9(45%)</b>	<b>20(100%)</b>	<b>7(100%)</b>	<b>0(0%)</b>	<b>7(100%)</b>

La DLP fue más prevalente en el grupo placebo con respecto al grupo LC. Destaca la concentración elevada de LDL con respecto al resto de parámetros dislipémicos. Por sexo, la distribución de las fracciones lipídicas es similar entre varones y mujeres en el grupo placebo (55% frente a 45%), sin embargo, en el grupo LC sólo se determinó DLP en los varones con un 100% frente a un 0% de las mujeres.

De todos los sujetos, sólo recibían tratamiento médico con un hipolipemiente, 1 (5%) mujer del grupo placebo con CT alto, 4 (20%) sujetos (dos varones y dos mujeres todos incluidos en el grupo placebo) con cifras de LDL mayores de 100 mg/dL y 3 (15%) pacientes (dos varones y una mujer) con TG elevados.

#### 4.1.4 Evaluación de hábitos tóxicos

Con respecto al tabaco, no eran fumadores 15 (45,5%) sujetos, seguían fumando 7 (21,2%) y eran exfumadores un total de 11 (33,3%). En la Tabla 27 se indica la distribución por grupo y sexo.

**Tabla 27.** Distribución del tabaquismo por grupo y sexo (nº sujetos y porcentaje)

Tabaco	Placebo	LC	Varones	Mujeres
<b>No fumador</b>	7 (43,7%)	8 (47,1%)	3 (14,3%)	12 (100%)
<b>Fumador</b>	5 (31,3%)	2 (11,7%)	7 (33,3%)	0 (0%)
<b>Exfumador</b>	4 (25%)	7 (41,2%)	11 (52,4%)	0 (0%)
<b>Total</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>17 (100%)</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>12 (100%)</b>



Hubo más fumadores en el grupo placebo, y fueron los varones donde el tabaquismo activo o previo fue más frecuente con un 85,7% frente a un 0% en las mujeres.

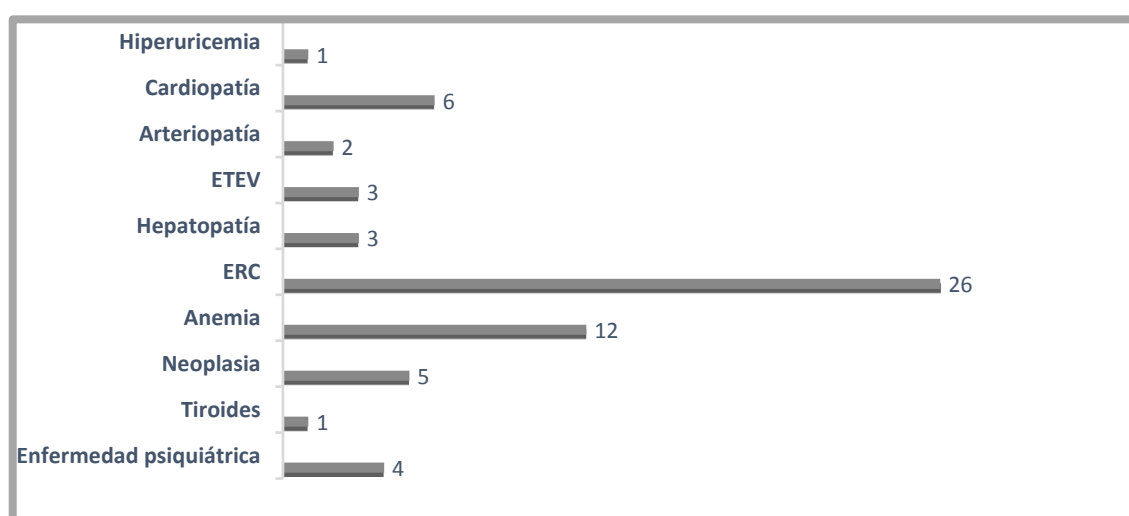
Con respecto al hábito enólico, no eran bebedores 22 (66,7%) sujetos, seguían consumiendo alcohol 2 (6,1%) y eran exbebedores 9 (27,3%). En la Tabla 28 se indica la distribución por grupo y sexo. La distribución del alcohol por grupos fue similar. Por sexo, vuelven a ser los varones donde el consumo de alcohol es más prevalente con respecto a las mujeres.

**Tabla 28.** Distribución del consumo de alcohol por grupo y sexo (nº sujetos y porcentaje)

Alcohol	Placebo	LC	Varones	Mujeres
<b>No bebedor</b>	10 (62,5%)	12 (70,6%)	11 (52,4%)	11 (91,7%)
<b>Bebedor</b>	1 (6,3%)	1 (5,9%)	1 (4,8%)	1 (8,3%)
<b>Exbebedor</b>	5 (31,3%)	4 (23,5%)	9 (42,9%)	0 (0%)
<b>Total</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>17 (100%)</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>12 (100%)</b>

#### 4.1.5 Registro de enfermedades crónicas

Se hizo un registro de las enfermedades crónicas que presentaba la población y que se muestra en la Figura 6.



**Figura 6.** Distribución de enfermedades crónicas en la población. ETEV: Enfermedad tromboembólica. ERC: Enfermedad renal crónica.

Dentro de las enfermedades psiquiátricas, 1 (3%) mujer estaba diagnosticada de depresión y 3 (9,1%) ancianos de trastorno de la personalidad, un varón y dos mujeres, todos del grupo placebo. Sólo una mujer presentaba bocio y sólo 1 varón tenía hiperuricemia, ambos incluidos en el grupo placebo. Con una neoplasia previa, se encontraron 5 ancianos (15,2%), de las cuales dos eran mujeres. Los tipos de cáncer fueron: un carcinoma de mama en una mujer; una neoplasia de origen digestivo y uno cutáneo, en dos hombres y dos neoplasias hematológica, en un hombre y en una mujer respectivamente. Por grupos, dentro de los que recibieron placebo había 3 ancianos (18,75%) diagnosticados de neoplasia: 2 (12,5%) con neoplasia hematológica y 1 (6,25%) con neoplasia de origen digestivo. En el grupo de la LC había 2 residentes (11,76%) con neoplasias: un tumor mamario y uno de origen cutáneo.

La hepatopatía etanólica se encontró en 3 (9,1%) ancianos, uno de ellos mujer del grupo LC. En las enfermedades cardiológicas, la cardiopatía isquémica la padecían 3 (9,1%), todos en el grupo placebo, 2 de ellos varones. Tenían una arritmia 3 (9,3%) varones, 1 de ellos con cardiopatía isquémica, del grupo placebo, 1 con cardiopatía hipertensiva y otro con cardiopatía isquémica y valvular, ambos del grupo LC. Dos varones (6%), estaban diagnosticados de arteriopatía periférica, uno de ellos del grupo placebo. El antecedente de ETEV se registró en 2 varones (6%) del grupo LC. La distribución por grupo y sexo de las enfermedades crónicas se especifican en las Tablas 29 y 30.

**Tabla 29.** Distribución de enfermedades crónicas por grupo (nº sujetos y porcentaje)

<b>Enfermedad crónica</b>	<b>Placebo</b>	<b>LC</b>
Hiperuricemia	1 (6,25%)	0 (0%)
Patología cardiaca	4 (25%)	2 (11,76)
Arteriopatía periférica	1 (6,25%)	1 (5,88%)
ETEV	0 (0%)	2 (11,76%)
Hepatopatía	1 (6,25%)	2 (11,76%)
ERC	14 (87,5%)	12 (70,58%)
Síndrome anémico	8 (50%)	4 (23,52%)
Neoplasia	3 (18,75%)	2 (11,76%)
Patología tiroidea	1 (6,25%)	0 (0%)
Enfermedad psiquiátrica	4 (25%)	0 (0%)

ETEV: Enfermedad tromboembólica. ERC: Enfermedad renal crónica.

**Tabla 30.** Distribución de enfermedades crónicas por sexo (nº sujetos y porcentaje)

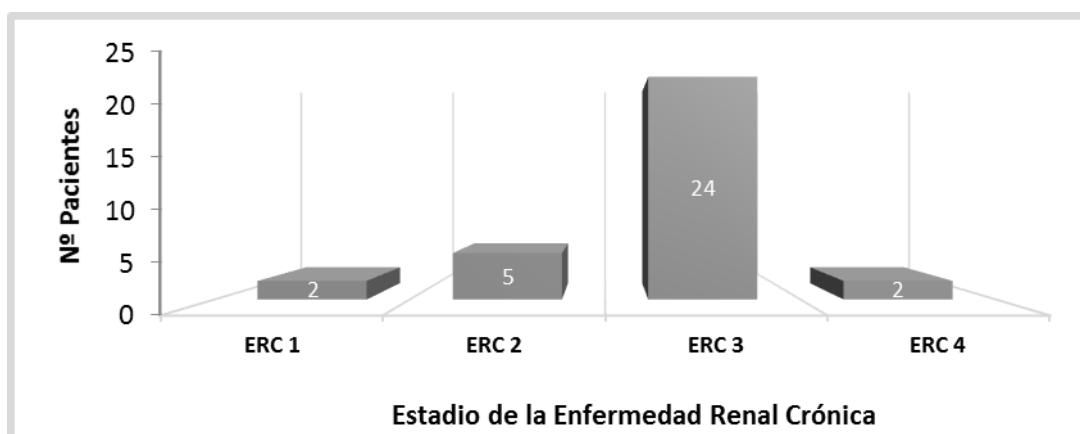
<b>Enfermedad crónica</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
Hiperuricemia	1 (4,76%)	0 (0%)
Patología cardiaca	5 (23,80%)	1 (8,33%)
Arteriopatía periférica	2 (9,52%)	0 (0%)
ETEV	2 (9,52%)	0 (0%)
Hepatopatía	2 (9,52%)	1 (8,33%)
ERC	17 (80,95%)	9 (75%)
Síndrome anémico	8 (38,09%)	4 (33,33)
Neoplasia	3 (14,28%)	2 (16,66%)
Patología tiroidea	0 (0%)	1 (8,33%)
Enfermedad psiquiátrica	1 (4,76%)	3 (25%)

ETEV: Enfermedad tromboembólica. ERC: Enfermedad renal crónica.

La prevalencia de enfermedades crónicas fue mayor en el grupo placebo. Con respecto al sexo, son los varones los que presentaban mayor número de enfermedades con respecto a las mujeres. La ERC y el síndrome anémico son las dos patologías más prevalentes tanto por grupo como por sexo.

#### 4.1.5.1 Enfermedad renal crónica

La ERC se clasificó atendiendo a los intervalos propuestos por la K/DOQI 2002 de la *NKF*. El rango de FG de nuestra población osciló entre un mínimo de 27,94 ml/min a un máximo de 101,9 ml/min. La distribución global de los pacientes con enfermedad renal crónica se muestra en la Figura 7.



**Figura 7.** Distribución de enfermedad renal crónica.

El estadio 3, que se define como una ERC moderada con  $FG < 60$  ml/min, fue el más prevalente en la población, determinándose en 24 (72,72%) sujetos, seguido del estadio 2 (daño renal ligero) con 5 sujetos (15,15%). Los estadios 1 y 4 sólo se dieron en 2 (6,06%) respectivamente. El estadio 1 se corresponde con una función renal normal, no así el estadio 4 que define una IR avanzada. La distribución por grupo y sexo se muestra en las siguientes dos tablas.

**Tabla 31.** Distribución de la ERC por grupo (nº de sujetos y porcentaje)

ERC	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Total
Placebo	1 (6,25%)	1 (6,25%)	13 (81,25%)	1 (6,25%)	16 (100%)
LC	1 (5,88%)	4 (23,52%)	11 (64,70%)	1 (5,88%)	17 (100%)

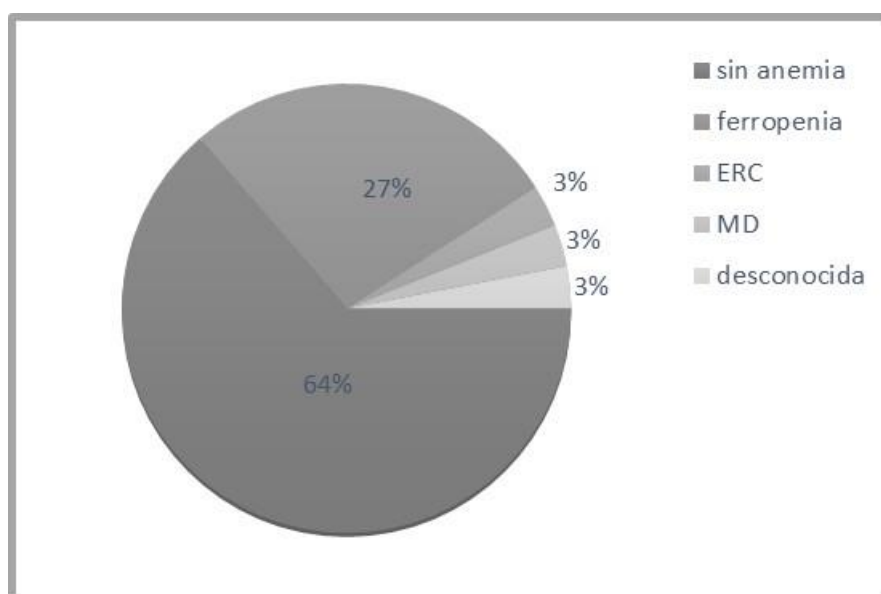
**Tabla 32.** Distribución de la ERC por sexo (nº de sujetos y porcentaje)

Sexo	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Total
Varones	2 (9,52%)	2 (9,52%)	16 (76,19%)	1 (4,76%)	21 (100%)
Mujeres	0 (0%)	3 (25%)	8 (66,6%)	1 (8,33%)	12 (100%)

Los individuos del grupo placebo parten con peor situación renal que los del grupo LC con un 87,50% frente a un 70,58%. Con respecto al sexo, son los varones los que presentaban mayor deterioro renal con respecto a las mujeres. Es el estadio 3, el más frecuente, también lo es más en varones (76,19%) frente a mujeres (66,6%).

#### 4.1.5.2 Síndrome anémico

Las cifras de Hb, oscilaron en un rango entre 8,1 g/dL a 15,5 g/dL. La anemia fue identificada en 12 pacientes (36,36%). La ferropenia fue la etiología más frecuente con un 27%, seguida de la nefrogénica y el síndrome mielodisplásico (MD), con 3% respectivamente. La anemia sin etiología filiada se determinó en otro 3%. La Figura 8 muestra la distribución etiológica de la anemia y las Tablas 33 y 34, su distribución por grupo y sexo.



**Figura 8.** Distribución de las diferentes causas de anemia (porcentaje de individuos). ERC: Enfermedad Renal crónica. MD: Mielodisplasia.

**Tabla 33.** Distribución de síndrome anémico por grupo (nº de sujetos y porcentaje)

Grupo	Sin anemia	Ferropenia	ERC	MD	No filiada	Total
Placebo	8 (50%)	5 (31,25%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)	16 (100%)
LC	13 (76,47%)	4 (23,52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (100%)

ERC: Enfermedad renal crónica. MD: mielodisplasia.

**Tabla 34.** Distribución de síndrome anémico por sexo (nº de sujetos y porcentaje)

Sexo	Sin anemia	Ferropenia	ERC	MD	No filiada	Total
<b>Varones</b>	13(61,9%)	5(23,8%)	1(4,7%)	1(4,7%)	1(4,7%)	21(100%)
<b>Mujeres</b>	8(66,6%)	4(33,3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	12(100%)

ERC: Enfermedad renal crónica. MD: mielodisplasia.

Es el grupo placebo el que parte con mayor número de individuos anémicos, con etiología diversa, aunque al igual que en el grupo LC destaca la ferropenia sobre el resto de causas. Por sexo la distribución fue similar en varones y mujeres, confirmándose el déficit de Fe también como lo más frecuente.

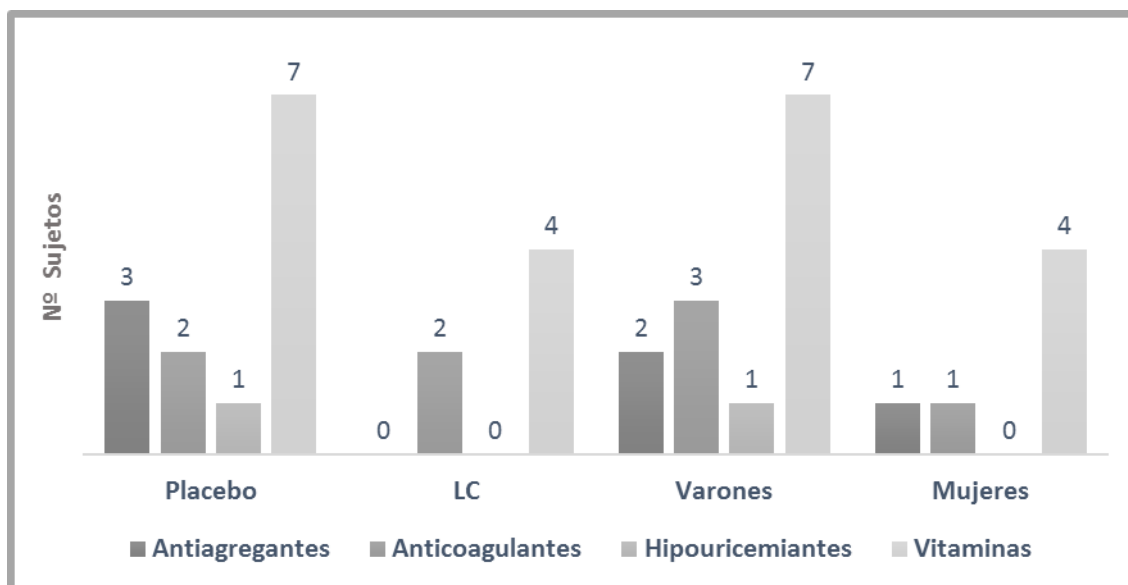
#### 4.1.6 Registro de fármacos

Los antihipertensivos fueron los fármacos que más se indicaron por grupo y sexo, con una distribución similar por grupo (75% para el placebo y 76,5% para LC), pero con mayor distribución en varones (81,9%) frente a mujeres (66,6%).

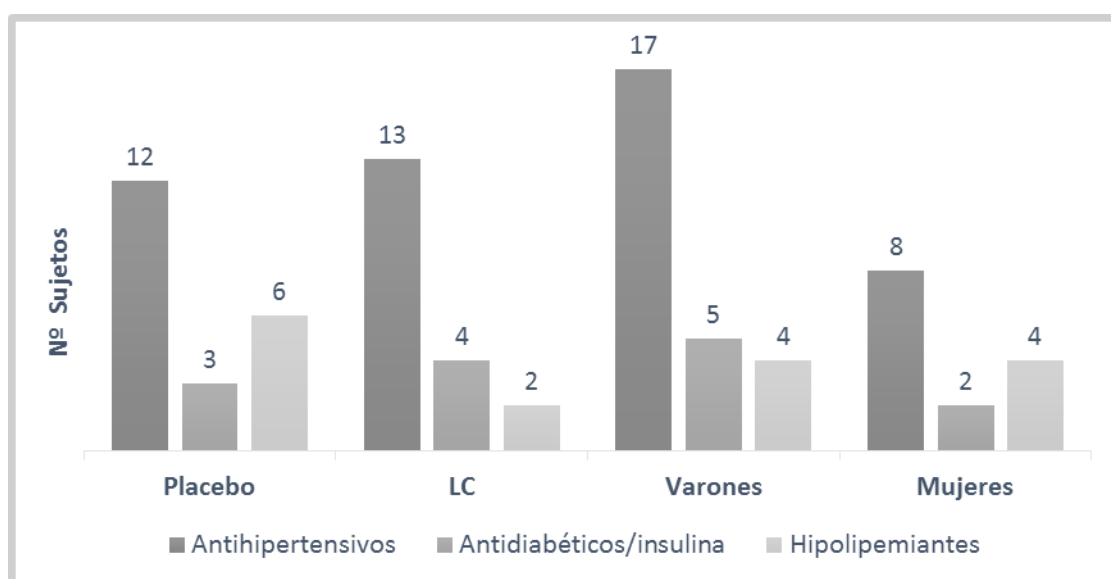
Los antidiabéticos orales y la insulina fueron más utilizados en el grupo LC (23,5%) que en el placebo (18,7%), siendo los varones (23,8%) los que más los usaron.

Los hipolipemiantes se prescribieron más en el grupo placebo en un 37,5%, con el mismo número de sujetos por sexo. La distribución de fármacos por grupo y sexo se muestra en la Figura 9.

Además se registraron otros fármacos que recibían los pacientes por otro tipo de patología, destacando los antiagregantes y anticoagulantes, complejos vitamínicos (suplementos de Fe, folato, vitamina B12 con inclusión de eritropoyetina subcutánea) e hipouricemiantes. En la Figura 10, se muestra la relación de estos fármacos y llama la atención que tanto por grupo como por sexo, sean las vitaminas las más indicadas.



**Figura 9.** Distribución de fármacos de control de FRCV por grupo y sexo



**Figura 10.** Distribución de otros fármacos por grupo y sexo

## 4.2 MODIFICACIONES OBSERVADAS TRAS SUPLEMENTACIÓN CON L-CARNITINA

En el tiempo que se prolongó el estudio, a los controles basales, le sumamos otros dos realizados al segundo y cuarto mes. Los datos obtenidos en el segundo registro no fueron significativos, por lo que finalmente sólo se han contrastado los obtenidos al inicio y a la finalización del estudio.

### 4.2.1 Peso e IMC

El peso obtenido en el mes 0, osciló en un rango entre 43-100 kg, con una media de  $66,11 \pm 14,78$  kg. Al 4º mes el rango fue de 46-102 kg, con una media de  $67,03 \pm 14,28$ . En la Tabla 35 se adjunta el peso obtenido entre el inicio y el 4º mes, distribuido por grupo y sexo.

**Tabla 35.** Peso: media (kg)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

Peso (kg)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	$68,95 \pm 14,97$	$58,58 \pm 6,82$	$67,75 \pm 18,89$	$65,92 \pm 12,06$
<b>4ºmes</b>	$70,11 \pm 14,19$	$59,77 \pm 6,16$	$68,25 \pm 17,85$	$66,93 \pm 13,53$
<b>Diferencias Inicio-4ºmes</b>	p = 0,236	p = 0,110	p = 0,442	p = 0,401

Los varones de ambos grupos partían con más peso que las mujeres y así lo mantuvieron a la finalización del estudio. A pesar de que hubo un incremento ponderal por sexo y grupo, los resultados no fueron significativos. Por grupos, el registro del peso al 4º mes en los varones suplementados con LC fue inferior a los varones del placebo, pero sin diferencias significativas ( $p = 0,795$ ). En las mujeres del grupo LC al 4º mes, se advirtió un incremento ponderal con respecto a las del grupo placebo, pero también sin diferencias significativas ( $p = 0,265$ ).

El IMC en el mes 0 tuvo un rango entre 16,94-37,05 kg/m<sup>2</sup>, con un valor medio de  $25,4 \pm 5,26$  kg/m<sup>2</sup>. Al 4º mes fue de 17,53-37,02 kg/m<sup>2</sup> con una media de  $25,75 \pm 5,01$ . En la Tabla 36 se indica el IMC entre el inicio y 4º mes distribuido por grupo y sexo.



**Tabla 36.** IMC: media (kg/m<sup>2</sup>) ± DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	24,77 ± 4,20	24,95 ± 3,88	25,74 ± 7,61	26,29 ± 3,52
<b>4ºmes</b>	25,24 ± 3,99	25,45 ± 3,68	25,90 ± 3,75	26,66 ± 4,00
<b>Diferencias Inicio-4ºmes</b>	p = 0,236	p = 0,108	p = 0,510	p = 0,409

El IMC siguió una correlación paralela al peso, no se observaron diferencias significativas por grupo ni por sexo entre el inicio y la conclusión del estudio. Tampoco hubo diferencias significativas entre los varones del grupo LC frente a placebo al 4º mes (p= 0,798) ni entre las mujeres (p = 0,598). Al finalizar, 20 (60,60%) ancianos aumentaron de peso, sólo un varón del grupo placebo (3,03%) lo mantuvo estable y 12 (36,36%) vieron su peso disminuido. En la Tabla 37 se indica la distribución por grupo y sexo.

**Tabla 37.** Variación del peso (nº de sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

Peso	Aumento	Pérdida	Igual	Total
<b>Placebo</b>	<b>9 (56,25%)</b>	<b>6 (37,5%)</b>	<b>1 (6,25%)</b>	<b>16 (100%)</b>
Varones	5 (31,25%)	4 (25%)	1 (6,25%)	10 (62,5%)
Mujeres	4 (25%)	2 (12,5%)	0 (0%)	6 (37,5%)
<b>LC</b>	<b>11 (64,70%)</b>	<b>6 (35,29%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>17 (100%)</b>
Varones	7 (41,17%)	4 (23,52%)	0 (0%)	11 (64,69%)
Mujeres	4 (23,52%)	2 (11,76%)	0 (0%)	6 (35,28%)

La tendencia que se observó fue a un ligero incremento ponderal frente a una pérdida de peso. El grupo LC experimentó una mayor subida de peso que el placebo con un 64,70% frente a un 56,25%. Por sexo, son los varones los que más aumentaron su peso con respecto a las mujeres. En cuanto al descenso ponderal, la distribución por grupo y sexo fue prácticamente igual. En la variabilidad del peso por kilos ganados o perdidos, se determinaron unos intervalos donde se distribuyeron los pacientes por grupo y sexo. Se adjuntan los resultados en las Tablas 38 y 39.

**Tabla 38.** Variabilidad de aumento de peso (n° de sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

Aumento (kg)	Placebo			L-Carnitina		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
< 0,5	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(9,09%)	1(9,09%)
0,6-1,5	0(0%)	1(11,11%)	1(11,11%)	2(18,18%)	2(18,18%)	4(36,36%)
1,6-2,5	3(33,33%)	2(22,22%)	5(55,55%)	4(36,36%)	0(0%)	4(36,36%)
>2,6	2(22,22%)	1(11,11%)	3(33,33%)	1(9,09%)	1(9,09%)	2(18,18%)
<b>Total</b>	<b>5(55,55%)</b>	<b>4(44,44%)</b>	<b>9(100%)</b>	<b>7(63,63%)</b>	<b>4(36,36%)</b>	<b>11(100%)</b>

Con respecto al aumento de peso, fue en el intervalo de 1,6-2,5 kg donde mayor número se sujetos se incluyeron. Por sexo, la distribución en el grupo placebo fue similar, no así en el grupo LC, donde los varones experimentaron mayor incremento ponderal con un 63,63% frente a un 36,36% de las mujeres.

**Tabla 39.** Variabilidad de pérdida de peso (n° sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

Pérdida (kg)	Placebo			L-Carnitina		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
> 0,5	0(0%)	1(16,66%)	1(16,66%)	1(16,66%)	0(0%)	1(16,66%)
0,6-1,5	3(50%)	1(16,66%)	4(66,66%)	1(16,66%)	2(33,33%)	3(50%)
1,6-2,5	1(16,66%)	0(0%)	1(16,66%)	1(16,66%)	0(0%)	1(16,66%)
>2,6	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(16,66%)	0(0%)	1(16,66%)
<b>Total</b>	<b>4(66,66%)</b>	<b>2(33,32%)</b>	<b>6(100%)</b>	<b>4(66,66%)</b>	<b>2(33,32%)</b>	<b>6(100%)</b>

Con respecto al descenso de peso, en el intervalo de 0,6- 1,5 kg es donde más sujetos se concentraron. Por sexo, fueron los varones los que más peso perdieron con un 66,66% en el placebo frente a un 33,32% del grupo LC.

### 4.2.2 Presión arterial

Al inicio, el rango de la PAS fue de 100-170 mmHg con una media de  $133,81 \pm 21,1$  mmHg. En el 4° mes, fue de 100-190 mmHg con media de  $135,15 \pm 23,56$ . Con respecto a la PAD el rango determinado en el mes 0 fue de 50-100 mmHg con media de  $72,12 \pm 11,68$  mmHg y al 4° mes osciló entre 55-100 mmHg con media de  $73,33 \pm 11,01$ .

En la Tabla 40 se adjunta los resultados de TAS obtenidos entre el inicio y 4° mes por grupo y sexo y en la Tabla 41 los resultados para la TAD.

**Tabla 40.** PAS: media (mmHg)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

PAS (mmHg)	Placebo Varones	Mujeres	LC Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	$136,80 \pm 22,49$	$124,17 \pm 16,63$	$136,55 \pm 20,01$	$133,50 \pm 27,16$
<b>4°mes</b>	$134,50 \pm 22,54$	$130,83 \pm 21,54$	$135,45 \pm 23,71$	$140,00 \pm 31,62$
<b>Diferencias Inicio-4°mes</b>	p = 0,754	p = 0,306	p = 0,868	p = 0,398

Aunque los varones de ambos grupos mejoran sus cifras tensionales y las mujeres las empeoran, los cambios determinados no fueron significativos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los varones de ambos grupos (p = 0,926) ni entre las mujeres de ambos grupos (p = 0,570) a la finalización del estudio.

**Tabla 41.** PAD: media (mmHg)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

PAD (mmHg)	Placebo Varones	Mujeres	LC Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	$73,10 \pm 8,60$	$68,33 \pm 11,84$	$74,45 \pm 13,50$	$70,00 \pm 14,14$
<b>4°mes</b>	$68,00 \pm 10,85$	$77,50 \pm 7,58$	$73,64 \pm 7,45$	$77,50 \pm 17,25$
<b>Diferencias Inicio-4°mes</b>	p = 0,136	p = 0,157	p = 0,732	p = 0,248

Los varones mejoran los registros de PAD y las mujeres los empeoran, aunque sin diferencias significativas. Al 4º mes tampoco hay diferencias significativas en los varones de ambos grupos ( $p= 0,900$ ) ni entre las mujeres ( $p= 1,000$ ).

En los registros de PAS, 13 (39,39%) empeoraron sus resultados finales, 12 (36,36%) tuvieron mejores controles y 8 (24,24%) no modificaron sus cifras tensionales. En la Tabla 42 se indica su distribución por grupo y sexo.

**Tabla 42.** Variación de la PAS (nº sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

PAS	Aumento	Descenso	Igual	Total
<b>Placebo</b>	<b>7 (43,75%)</b>	<b>6 (37,5%)</b>	<b>3 (18,75%)</b>	<b>16 (100%)</b>
Varones	4 (25%)	4 (25%)	2 (12,5%)	10 (62,5%)
Mujeres	3 (18,75%)	2 (12,5%)	1 (6,25%)	6 (37,5%)
<b>LC</b>	<b>6 (35,29%)</b>	<b>6 (35,29%)</b>	<b>5 (29,41%)</b>	<b>17 (100%)</b>
Varones	3 (17,64%)	5 (29,41%)	3 (17,64%)	11 (64,70%)
Mujeres	3 (17,64%)	1 (5,87%)	2 (11,76%)	6 (35,29%)

Al comparar por grupos, el ascenso y descenso de cifras de PAS es muy similar. Por sexo, fueron los varones donde se observa una mayor bajada de PAS con respecto a las mujeres en ambos grupos, en cuanto al aumento, la distribución se mantuvo estable entre varones y mujeres.

En cuanto al descenso y aumento de la PAS se establecieron unos intervalos de medida de PAS donde se fueron adjudicando los pacientes según evolución de sus controles. En la Tabla 43 se distribuyen los sujetos según el ascenso de PAS y en la Tabla 44 según el descenso de PAS.

**Tabla 43.** Variabilidad por intervalos en el aumento de cifras de PAS (nº sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

<b>Aumento PAS (mmHg)</b>	<b>Placebo</b>			<b>L-Carnitina</b>		
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>5-10</b>	2(28,57%)	0(0%)	2(28,57%)	2(33,33%)	1(16,66%)	3(50%)
<b>11-15</b>	0(0%)	1(14,28%)	1(14,28%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>16-20</b>	1(14,28%)	1(14,28%)	2(28,57%)	0(0%)	1(16,66%)	1(16,66%)
<b>&gt;21</b>	1(14,28%)	1(14,28%)	2(28,57%)	1(16,66%)	1(16,66%)	2(33,33%)
<b>Total</b>	<b>4(57,14%)</b>	<b>3(42,85%)</b>	<b>7(100%)</b>	<b>3(50%)</b>	<b>3(50%)</b>	<b>6(100%)</b>

Con respecto al aumento de la PAS, aumentaron más los controles en los varones del grupo placebo con respecto a las mujeres con un 57,14% frente a un 42,85%, sin embargo, en el grupo LC la distribución por sexo fue de un 50% para ambos.

**Tabla 44.** Variabilidad por intervalos en el descenso de cifras de PAS (nº sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

<b>Descenso PAS (mmHg)</b>	<b>Placebo</b>			<b>L-Carnitina</b>		
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>5-10</b>	2(33,33%)	1(16,66%)	3(50%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>11-15</b>	0(0%)	1(16,66%)	1(16,66%)	3(50%)	0(0%)	3(50%)
<b>16-20</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(33,33%)	1(16,66%)	3(50%)
<b>&gt;21</b>	2(33,33%)	0(0%)	2(33,33%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>4(66,66%)</b>	<b>2(33,33%)</b>	<b>6(100%)</b>	<b>5(83,33%)</b>	<b>1(16,66%)</b>	<b>6(100%)</b>

El descenso más prevalente fue en el intervalo de 11-20 mmHg. Por grupos no hay diferencias en la distribución. Por sexo, es en los varones donde más desciende la PAS con respecto a las mujeres en ambos grupos, con un 66,66% en el grupo placebo y un 83,33% en el grupo LC, frente a un 33,33% y un 16,66% en las mujeres de ambos grupos respectivamente.

En los registros de PAD, se observó que 15 (45,45%) aumentaron sus controles, 11 (33,33%) sufrieron descenso en las cifras de TA y 7 (21,21%) mantuvieron las mismas cifras. Su distribución por grupo y sexo se indica en la Tabla 45.

**Tabla 45.** Variación de la PAD (nº de sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

<b>PAD</b>	<b>Aumento</b>	<b>Descenso</b>	<b>Igual</b>	<b>Total</b>
<b>Placebo</b>	<b>6 (37,5%)</b>	<b>6 (37,5%)</b>	<b>4 (25%)</b>	<b>16 (100%)</b>
Varones	2 (12,5%)	5 (31,25%)	3 (18,75%)	10 (75%)
Mujeres	4 (25%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)	6 (25%)
<b>LC</b>	<b>9 (52,94%)</b>	<b>5 (29,41%)</b>	<b>3 (17,64%)</b>	<b>17 (100%)</b>
Varones	5 (29,41%)	3 (17,64%)	3 (17,64%)	11 (64,70%)
Mujeres	4 (23,52%)	2 (11,76%)	0 (0%)	6 (35,29%)

Con respecto al aumento, es en el grupo LC con un 52,94% frente a un 37,5% del grupo placebo, donde más aumento de PAD se observó, con distribución similar entre las mujeres de ambos grupos, variando el porcentaje en los varones entre un 29,41% del grupo LC y un 12,5% del placebo. En el descenso de cifras de PAD, son los varones del grupo placebo donde más descendió la PAD con respecto a las mujeres. En relación, a la variabilidad en sus cifras, se establecieron los intervalos que se indican en las Tablas 46 y 47.

**Tabla 46.** Variabilidad por intervalos en el aumento de cifras de PAD (nº de sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

<b>Aumento PAD (mmHg)</b>	<b>Placebo</b>			<b>L-Carnitina</b>		
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>5-10</b>	2(33,33%)	1(16,66%)	3(50%)	5(55,55%)	3(33,33%)	8(88,88%)
<b>11-15</b>	0(0%)	1(16,66%)	1(16,66%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>16-20</b>	0(0%)	1(16,66%)	1(16,66%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>&gt;21</b>	0(0%)	1(16,66%)	1(16,66%)	0(0%)	1(11,11%)	1(11,11%)
<b>Total</b>	<b>2(33,33%)</b>	<b>4(66,66%)</b>	<b>6(100%)</b>	<b>5(55,55%)</b>	<b>4(44,44%)</b>	<b>9(100%)</b>

Es en el intervalo de 5-10 mmHg donde se asignaron más sujetos con aumento de PAD. Las mujeres del placebo sufrieron un mayor ascenso de presión con un 66,66% frente a un 33,33% de los varones. En el grupo LC la distribución por sexo fue similar.

**Tabla 47.** Variabilidad por intervalos en el descenso de cifras de PAD (nº sujetos y porcentaje) por grupo y sexo

Descenso de PAD (mmHg)	Placebo			L-Carnitina		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>5-10</b>	2(33,32%)	0(0%)	2(33,32%)	2(40%)	2(40%)	4(80%)
<b>11-15</b>	1(16,66%)	1(16,66%)	2(33,32%)	1(20%)	0(0%)	1(20%)
<b>16-20</b>	2(33,32%)	0(0%)	2(33,32%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>&gt;21</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>5(83,33%)</b>	<b>1(16,66%)</b>	<b>6(100%)</b>	<b>3(60%)</b>	<b>2(40%)</b>	<b>5(100%)</b>

En el intervalo de 5-10 mmHg es donde mayor número de individuos se adjudicaron. En los varones de ambos grupos, se determinó una mayor bajada en los controles de PAD con respecto a las mujeres, con un 83,33% frente a un 16,66% en el grupo placebo y un 60% frente a un 40% en el grupo LC.

#### 4.2.3 Resultados de las variables analíticas

Las variables analíticas analizadas en el estudio fueron las siguientes:

- Determinación de LCT y LCL
- Perfil glucémico y HbA1c
- Perfil lipídico con sus fracciones de CT, HDL, LDL y TG
- Parámetros de función renal
- Hemograma y ferrocínica
- Proteínas totales y albúmina
- PCR

#### 4.2.3.1 Determinación de L-Carnitina total

El valor de LCT al inicio fue de 33,57-83,1  $\mu\text{mol/L}$ , con una media de  $54,62 \pm 14,17 \mu\text{mol/L}$  y al 4º mes oscilaron entre 29,3-88,5  $\mu\text{mol/L}$ , con media de  $53 \pm 13,72 \mu\text{mol/L}$ . En la Tabla 48 se muestran los valores medios distribuidos por grupo y sexo entre el inicio y la conclusión del estudio.

**Tabla 48.** LCT: Media ( $\mu\text{mol/L}$ )  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

LCT ( $\mu\text{mol/L}$ )	Placebo Varones	Mujeres	LC Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	50,82 $\pm$ 11,79	53,22 $\pm$ 10,78	53,91 $\pm$ 14,97	63,65 $\pm$ 18,45
<b>4º mes</b>	46,25 $\pm$ 14,82	55,45 $\pm$ 11,53	54,83 $\pm$ 12,33	58,45 $\pm$ 15,19
<b>Diferencias Inicio - 4º mes</b>	p = 0,481	p = 0,805	p = 0,876	p = 0,511

LCT: L-carnitina total

La determinación de LCT en los varones de ambos grupos, tuvo el resultado esperado al 4º mes, desciende en el grupo placebo y aumenta en el grupo LC, aunque sin cambios significativos. Sin embargo, las mujeres tienen un comportamiento no previsto, aumentando la concentración final de LCT en el grupo placebo y disminuyendo en el grupo LC, también sin diferencias significativas. Por sexo, las mujeres de ambos grupos parten y finalizan con concentraciones de LCT más elevadas que los varones. Se observa que al comparar los valores de los dos grupos entre sí no hay diferencias significativas ni al inicio ni al 4º mes ( $p = 0,608$  y  $p = 0,164$ ); entre las mujeres tampoco las hubo entre el grupo placebo y el grupo LC al inicio y a la conclusión ( $p = 0,260$  y  $p = 0,708$ , respectivamente).

Al inicio del estudio, 3 varones (9,09%) presentaban déficit de LCT. Otros 4 individuos (12,12%) tenían niveles por encima de rango medio, mientras que los 26 (78,78%) restantes partían de concentraciones de LCT dentro de la normalidad. Su distribución por grupo y sexo se indica en la Tabla 49.



**Tabla 49.** Niveles de LCT ( $\mu\text{mol/L}$ ) al inicio ( $n^\circ$  de sujetos y porcentaje)

LCT ( $\mu\text{mol/L}$ )	Placebo			LC		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>Normal</b>	9(56,25%)	6(37,5%)	15(93,75%)	8(47,05%)	3(17,64%)	11(64,69%)
<b>Déficit</b>	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	2(11,76%)	0(0%)	2(11,76%)
<b>Aumento</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5,88%)	3(17,76%)	4(23,64%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,69%)</b>	<b>6(35,28%)</b>	<b>17(100%)</b>

LCT: L-carnitina total

Los 3 sujetos (9,09%) que partieron con déficit de LCT, la normalizaron a la finalización. De los 4 sujetos (12,12%) que partían con una LCT elevada, 3 volvieron a tener cifras normales y sólo una mujer del grupo LC mantuvo un resultado por encima de rango al 4º mes. Los otros 26 (78,78%) que partían con concentraciones de LCT normales, las mantuvieron.

Al final del estudio 3 varones (2 del grupo placebo y 1 del grupo LC) mantenían una LCT por debajo del rango normal y 3 sujetos (dos varones asignados a cada grupo y 1 mujer del grupo LC) cifras por encima de la normalidad. Su distribución por grupo y sexo se indica en la Tabla 50.

Por pacientes, no hubo coincidencias entre los que tenían déficit de LCT al inicio y al fin del estudio. Lo mismo ocurrió con los que tenían niveles de LCT por encima de rango, de los cuales sólo uno mantuvo una concentración alta en todo el experimento.

**Tabla 50.** Niveles de LCT ( $\mu\text{mol/L}$ ) al 4º mes ( $n^\circ$  de sujetos y porcentaje)

LCT ( $\mu\text{mol/L}$ )	Placebo			LC		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>Normal</b>	7(43,75%)	6(37,5%)	13(81,25%)	9(52,94%)	5(29,41%)	14(82,35%)
<b>Déficit</b>	2(12,5%)	0(0%)	2(12,5%)	1(5,88%)	0(0%)	1(5,88%)
<b>Aumento</b>	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	1(5,88%)	1(5,88%)	2(11,76%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,69%)</b>	<b>6(35,28%)</b>	<b>17(100%)</b>

LCT: L-carnitina total

#### 4.2.3.1.1 Variabilidad de LCT al inicio y 4º mes

La concentración de LCT experimentó cambios entre la primera y la última determinación. Un total de 19 sujetos (57,57%) la vieron disminuida frente a 14 sujetos (42,42%) que aumentaron sus niveles. Por sexo, aumentó en 8 varones (38,09%) y 6 mujeres (50%), descendió en 13 (62,91%) varones y 6 mujeres (50%). La Tabla 51 indica la distribución por grupo y sexo.

**Tabla 51.** Variación de LCT, entre inicio y 4º mes por grupo y sexo (nº sujetos y porcentaje)

<b>LCT</b>	<b>Aumento</b>	<b>Descenso</b>	<b>Total</b>
<b>Placebo</b>	<b>6 (37,5%)</b>	<b>10 (62,5%)</b>	<b>16 (100%)</b>
Varones	3 (18,75%)	7 (43,75%)	10 (62,5%)
Mujeres	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
<b>LC</b>	<b>8 (47,05%)</b>	<b>9 (52,94%)</b>	<b>17 (100%)</b>
Varones	5 (29,41%)	6 (35,29%)	11 (64,70%)
Mujeres	3 (17,64%)	3 (17,64%)	6 (35,29%)

Se observa una ligera tendencia al aumento de LCT en el grupo LC con respecto al placebo. Con respecto al sexo, la distribución fue igual en el grupo placebo entre varones y mujeres y ligeramente superior en los varones del grupo LC con respecto a las mujeres (29,41% frente a 17,64%), pero sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias en el descenso de la concentración de LCT por grupos. Por sexo esta bajada fue más frecuente entre los varones de ambos grupos.

#### 4.2.3.1.2 Variabilidad por intervalos de LCT al inicio y 4º mes

Se establecieron unos intervalos de ascenso y descenso de LCT entre las concentraciones obtenidas al inicio y al final del estudio. La LCT aumentó en 14 sujetos y disminuyó en 19, su distribución por intervalos se exponen en las Tablas 52 y 53.

**Tabla 52.** Variabilidad por intervalos del aumento de LCT al inicio y 4º mes (nº sujetos y porcentaje)

<b>Aumento LCT (µmol/L)</b>	<b>Placebo</b>			<b>L-Carnitina</b>		
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>0,5-10</b>	2(33,33%)	0(0%)	2(33,33%)	3(17,64%)	2(25%)	5(62,5%)
<b>11-20</b>	0(0%)	2(33,33%)	2(33,33%)	1(5,88%)	1(12,5%)	2(25%)
<b>&gt;21</b>	1(16,66%)	1(16,66%)	2(33,33%)	1(5,88%)	0(0%)	1(12,5%)
<b>Total</b>	<b>3(50%)</b>	<b>3(50%)</b>	<b>6(100%)</b>	<b>5(62,5%)</b>	<b>3(37,5%)</b>	<b>8(100%)</b>

**Tabla 53.** Variabilidad por intervalos del descenso de LCT al inicio y 4º mes (nº sujetos y porcentaje)

<b>Descenso LCT (µmol/L)</b>	<b>Placebo</b>			<b>L-Carnitina</b>		
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>0,5-10</b>	2(20%)	1(10%)	3(30%)	4(44,44%)	1(11,11%)	5(55,55%)
<b>11-20</b>	3(30%)	1(10%)	4(40%)	1(11,11%)	0(0%)	1(11,11%)
<b>&gt;21</b>	2(20%)	1(10%)	3(30%)	1(11,11%)	2(22,22%)	3(33,33%)
<b>Total</b>	<b>7(70%)</b>	<b>3(30%)</b>	<b>10(100%)</b>	<b>6(66,66%)</b>	<b>3(33,33%)</b>	<b>9(100%)</b>

Los seis pacientes incluidos en el último intervalo (3 en el grupo placebo y 3 en el de LC), son los que sufrieron el descenso más significativo, con una bajada que osciló entre un 30% a un 47,78% con una media de 37,33%, sin diferencias por grupo asignado ni sexo.

#### 4.2.3.2 Determinación de L-Carnitina libre

El valor de la LCL en la primera visita, se situó entre 4,41-11,65 mg/L, con un valor medio de  $7,28 \pm 2,19$  mg/L. En el 4º mes, los valores estaban comprendidos entre

3,85-9,88 mg/L, con media de  $6,85 \pm 1,45$  mg/L. La Tabla 54 muestra los valores de la LCL al inicio y al final del estudio y su distribución por grupo y sexo.

**Tabla 54.** LCL: media (mg/L)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

<b>LCL (mg/L)</b>	<b>Placebo Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>LC Varones</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Al inicio</b>	6,66 $\pm$ 1,70	6,99 $\pm$ 1,79	7,32 $\pm$ 2,26	8,54 $\pm$ 3,06
<b>4º mes</b>	5,78 $\pm$ 0,96	6,48 $\pm$ 1,57	7,49 $\pm$ 1,28	7,81 $\pm$ 1,25
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,110	p = 0,661	p = 0,811	p = 0,578

LCL: L-carnitina libre.

Al finalizar el experimento, la determinación de LCL en los varones de ambos grupos, tuvo el resultado esperado, desciende en el grupo placebo y aumenta en el grupo LC, ambos cambios sin diferencias significativas. Sin embargo en las mujeres, disminuye tanto en las del grupo placebo (resultado esperado) como en las del grupo LC (resultado no esperado) de nuevo sin diferencias significativas.

Por sexo, las mujeres parten y mantienen niveles más altos de LCL con respecto a los varones. En el 4º mes, los varones y mujeres del grupo LC obtienen mayores concentraciones de LCL plasmática que los del grupo placebo.

No se advirtieron diferencias significativas entre los varones de ambos grupos al inicio del estudio ( $p = 0,467$ ), pero no así al 4º mes donde hubo un aumento significativo de LCL con  $p = 0,003$ . En las mujeres no hubo diferencias significativas entre grupos al inicio ( $p = 0,310$ ) ni a la conclusión del estudio ( $p = 0,135$ )

Al inicio del estudio, 10 ancianos (30,30%) tenían déficit de LCL, 16 (48,48%) mantenían una LCL en rango normal y en los 7 (21,21%) restantes la LCL estaba por encima de lo normal. La Tabla 55 muestra su distribución por grupo y sexo.

**Tabla 55.** Niveles de LCL (mg/L) al inicio, (n° de sujetos y porcentaje)

LCL (mg/L)	Placebo			LC		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>Normal</b>	6(37,5%)	4(25%)	10(62,5%)	6(35,29%)	1(5,88%)	7(41,17%)
<b>Déficit</b>	4(25%)	1(6,25%)	5(31,25%)	3(17,64%)	2(11,76%)	5(29,41%)
<b>Aumento</b>	0(0%)	1(6,25%)	1(6,25%)	2(11,76%)	3(17,64%)	5(29,41%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,69%)</b>	<b>6(35,28%)</b>	<b>17(100%)</b>

LCL: L-Carnitina Libre.

De los 10 sujetos (30,30%) que partían con déficit de LCL, sólo dos varones del grupo placebo persistían con déficit de LCL al final del estudio; 1 varón del grupo LC, alcanzó niveles de LCL por encima de rango. Los otros 7 (2 varones y 2 mujeres del grupo LC y 2 varones y 1 mujer del placebo) normalizaron sus cifras.

Los 16 pacientes (48,48%) con concentración de LCL normal, la mantuvieron igual, salvo una mujer del grupo placebo y un varón del grupo LC que vieron su concentración aumentada por encima de rango. De los 7 sujetos (21,21%) que partían con concentración de LCL por encima de la normalidad, sólo el una mujer del grupo LC, mantuvo las cifras elevadas. El resto bajó sus niveles de LCL hasta cifras dentro de lo normal.

Al final del estudio, 4 pacientes (12,12%) continuaban con el déficit de LCL, todos ellos pertenecientes al grupo placebo, 25 (75,75%) normalizaban la LCL y sólo 4 (12,12%) permanecían con niveles de LCL por encima de rango. En la Tabla 56 se indica la distribución por grupo y sexo.

**Tabla 56.** Niveles de LCL (mg/L) al 4° mes, (n° de sujetos y porcentaje)

LCL (mg/L)	Placebo			LC		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>Normal</b>	7(43,75%)	4(25%)	11(68,75%)	9(52,94%)	5(29,41%)	14(82,35%)
<b>Déficit</b>	3(18,75%)	1(6,25%)	4(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Aumento</b>	0(0%)	1(6,25%)	1(6,25%)	2(11,76%)	1(5,88%)	3(17,64%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,70%)</b>	<b>6(35,29%)</b>	<b>17(100%)</b>

#### 4.2.3.2.1 Variabilidad de LCL al inicio y 4° mes

Con respecto a la variabilidad de LCL, 13 sujetos (39,39%) aumentaron los niveles de LCL frente a 20 (60,60%) que la vieron disminuida. Con respecto al aumento, este se produjo en 8 varones (38,09%) y 5 mujeres (41,66%). La Tabla 57 muestra la distribución por grupo y sexo.

**Tabla 57.** Variación de LCL, entre el inicio y 4° mes por grupo y sexo (n° de sujetos y porcentaje)

<b>LCL</b>	<b>Aumento</b>	<b>Descenso</b>	<b>Total</b>
<b>Placebo</b>	<b>5 (31,25%)</b>	<b>11 (68,75%)</b>	<b>16 (100%)</b>
Varones	2 (12,5%)	8 (50%)	10 (62,5%)
Mujeres	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
<b>LC</b>	<b>8 (47,05%)</b>	<b>9 (52,94%)</b>	<b>17 (100%)</b>
Varones	6 (35,29%)	5 (29,41%)	11 (64,70%)
Mujeres	2 (11,75%)	4 (23,52%)	6 (35,29%)

El ascenso de LCL, fue más frecuente en el grupo donde se suplementó con un 47,05% frente a un 31,25% del grupo placebo. Por sexo, fueron los varones los que mejor respondieron a la suplementación. El descenso de LCL fue más frecuente en el grupo placebo que en el grupo LC, destacando la bajada de sus niveles entre los varones del placebo con un 50% frente a un 18,75% de las mujeres. En el grupo LC el descenso por sexo tuvo una distribución similar. (29,41% en varones frente a 23,52% en mujeres).

#### 4.2.3.2.2 Variabilidad por intervalos de LCL al inicio y 4° mes

Los 13 pacientes que experimentaron un ascenso en la LCL se distribuyeron por intervalos como se indica en la Tabla 58 y de los 20 (60,60%) que vieron como su LCL disminuía al final del estudio en la Tabla 59.

**Tabla 58.** Variabilidad por intervalos en el aumento de LCL al inicio y 4º mes (nº sujetos y porcentaje)

<b>Aumento LCL (mg/L)</b>	<b>Placebo</b>			<b>L-Carnitina</b>		
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
< 1	1(20%)	1(20%)	2(40%)	3(37,5%)	0(0%)	3(37,5%)
1-2	1(20%)	0(0%)	1(20%)	2(25%)	1(12,5%)	3(37,5%)
>2	0(0%)	2(40%)	2(40%)	1(12,5%)	1(12,5%)	2(25%)
<b>Total</b>	<b>2(40%)</b>	<b>3(60%)</b>	<b>5(100%)</b>	<b>6(75%)</b>	<b>2(25%)</b>	<b>8(100%)</b>

**Tabla 59.** Variabilidad por intervalos en el descenso de LCL al inicio y 4º mes (nº sujetos y porcentaje)

<b>Descenso LCL (mg/L)</b>	<b>Placebo</b>			<b>L-Carnitina</b>		
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
< 1	3(27,27%)	0(0%)	3(27,27%)	2(22,22%)	0(0%)	2(22,22%)
1-2	3(27,27%)	0(0%)	3(27,27%)	2(22,22%)	2(22,22%)	4(44,44%)
>2	2(18,18%)	3(27,27%)	5(45,45%)	1(11,11%)	2(22,22%)	3(33,33%)
<b>Total</b>	<b>8(72,72%)</b>	<b>3(18,75%)</b>	<b>11(100%)</b>	<b>5(55,55%)</b>	<b>4(44,44%)</b>	<b>9(100%)</b>

Los 8 sujetos incluidos en el último intervalo, son los que sufrieron el descenso más significativo, este descenso osciló entre un 24,57% a un 42,77% con una media de 33,25%.

#### 4.2.3.3 Determinación de perfil glucémico y HbA1c

El valor glucémico en la 1ª determinación osciló entre 75-194 mg/dL con un valor medio de  $101,12 \pm 23,31$ . En el 4º mes, tuvo un rango de 62-167 mg/dL con media de  $103,09 \pm 25,09$  mg/dL. En la Tabla 60 se indican los valores de la glucemia al inicio y al final del estudio y su distribución por grupo y sexo.

**Tabla 60.** Glucemia: Valor medio (mg/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

Glucosa (mg/dL)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	112,70 $\pm$ 36,27	92,50 $\pm$ 6,47	94,36 $\pm$ 12,84	102,83 $\pm$ 16,65
<b>4ºmes</b>	98,6 $\pm$ 26,92	93,66 $\pm$ 9,20	97,18 $\pm$ 23,97	130,83 $\pm$ 18,56
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,208	p = 0,780	p = 0,769	p = 0,028

p <0,05

En el grupo placebo, la glucemia desciende en los varones y se incrementa en las mujeres pero sin diferencias significativas. En el grupo LC, empeoran por sexo, siendo este empeoramiento significativo en las mujeres (p = 0,028). Al 4º mes, la glucosa de los varones de ambos grupos no presentaron diferencias significativas (p = 0,90), no así entre las mujeres donde sí se observa un empeoramiento significativo en las mujeres del grupo LC con respecto a las del placebo (p = 0,001).

Al inicio del estudio, sólo 5 sujetos (15,15%) (4 varones del grupo placebo y 1 mujer del grupo LC) presentaban glucemias por encima de rango de normalidad, el resto de los 28 (84,84%) pacientes tenían glucemias normales, de los que 12 sujetos eran del grupo placebo (6 varones y 6 mujeres) y 16 del grupo LC (11 varones y 5 mujeres).

A la finalización del estudio, 6 sujetos (18,18%), 2 varones del grupo placebo y 3 mujeres y 1 varón del grupo LC, presentaban una glucosa por encima de 125 mg/dL mientras que los otros 27 pacientes (81,81%) la mantenían normales, de los que 14 sujetos pertenecían al placebo (8 varones y 6 mujeres) y 13 al grupo LC (10 varones y 3 mujeres).

Sólo dos sujetos, mujer del grupo LC y un varón del grupo placebo, mantuvieron cifras elevadas al inicio y al final del estudio. Ambos eran diabéticos y tomaban antidiabéticos orales.

Con respecto a los controles de la HbA1c, el primer control osciló entre 3,87% a un 6,13% con media de 4,94  $\pm$  0,52. El rango del 4º mes osciló entre 4,52%-7,25%, con media de 6,06  $\pm$  0,63%. La Tabla 61 se indica los valores al inicio y al final del estudio y su distribución por grupo y sexo.



**Tabla 61.** HbA1c: Media (%)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

HbA1c (%)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	5,22 $\pm$ 0,46	4,65 $\pm$ 0,47	4,66 $\pm$ 0,45	5,25 $\pm$ 0,43
<b>4º mes</b>	6,16 $\pm$ 0,84	5,84 $\pm$ 0,39	5,75 $\pm$ 0,41	6,67 $\pm$ 0,32
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,002	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000

p < 0,005

Por sexo y grupo empeoró la HbA1c entre el inicio y la finalización del estudio, con diferencias significativas en todos ellos. Al 4º mes, los varones del grupo LC obtuvieron un mejor resultado de glicosilada frente a los varones del placebo, pero sin diferencias significativas ( $p = 0,168$ ), no así las mujeres de este mismo grupo que sí sufren un empeoramiento significativo ( $p = 0,003$ ) con respecto al placebo.

Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían controles dentro de la normalidad y a la finalización sólo 7 individuos (21,21%), 3 varones del grupo placebo y 4 mujeres del grupo LC, presentaban cifras por encima de la normalidad, pero sin llegar a alcanzar ni siquiera una HbA1c  $>7,25\%$ , siendo la variabilidad máxima alcanzada entre el inicio y el final del estudio de un incremento de 1,75% puntos de glicada.

#### 4.2.3.3.1 Variabilidad de glucemia y HbA1c al inicio y 4º mes

Entre los dos controles, se observó que 18 (54,54%) pacientes, 9 del grupo placebo (4 varones y 5 mujeres) y otros 9 del grupo LC (4 varones y 5 mujeres) vieron sus glucemias empeoradas; los otros 15 (45,45%) mejoraron sus controles, siendo 7 del placebo (6 varones y 1 mujer) y 8 del grupo LC (7 varones y 1 mujer). Con respecto a la HbA1c aumentó en el mayor de los casos en un 1,75% entre el mes 0 y el 4º mes.

#### 4.2.3.3.2 Variabilidad por intervalos del empeoramiento y mejoría de los controles glucémicos al inicio y 4º mes

La clasificación por intervalos del empeoramiento y mejoría del control glucémico, se indican en las Tablas 62 y 63.

**Tabla 62.** Variabilidad por intervalos del empeoramiento de la glucemia (n° sujetos y porcentaje)

Glucosa (mg/dL)	Placebo			L-Carnitina		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>0-30</b>	3(33,33%)	5(55,55%)	8(88,88%)	3(33,33%)	1(11,11%)	4(44,44%)
<b>31-60</b>	1(11,11%)	0(0%)	1(11,11%)	0(0%)	3(33,33%)	3(33,33%)
<b>61-90</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(11,11%)	1(11,11%)	2(22,22%)
<b>Total</b>	<b>4(44,44%)</b>	<b>5(55,55%)</b>	<b>9(100%)</b>	<b>4(44,44%)</b>	<b>5(55,55%)</b>	<b>9(100%)</b>

Fue en el intervalo de 0-30 mg/dL donde más pacientes se asignaron. No hubo diferencias significativas en la distribución por grupo ni por sexo.

**Tabla 63.** Variabilidad por intervalos de la mejoría de la glucemia (n° sujetos y porcentaje)

GLU (mg/dL)	Placebo			L-Carnitina		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>0-30</b>	4(57,14%)	1(14,28%)	5(71,42%)	7(87,5%)	1(12,5%)	8(100%)
<b>31-60</b>	1(14,28%)	0(0%)	1(14,28%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>61-90</b>	1(14,28%)	0(0%)	1(14,28%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>6(85,71%)</b>	<b>1(14,28%)</b>	<b>7(100%)</b>	<b>7(87,5%)</b>	<b>1(12,5%)</b>	<b>8(100%)</b>

En el intervalo de 0-30 mg/dL se asignaron la mayoría de sujetos. Tanto en el grupo placebo como en el LC, fue en los varones donde se advirtió una mejoría de los controles glucémicos con respecto a las mujeres.

#### 4.2.3.4 Determinación de perfil lipídico

##### 4.2.3.4.1 Colesterol Total

La determinación de CT al inicio osciló entre 108-260 mg/dL con una media de  $168,24 \pm 32,55$  y en el 4º mes varió en un rango de 106-267mg/dL con media de  $169,27 \pm 33,70$ . Su distribución por grupo y sexo se indica en la Tabla 64.

**Tabla 64.** CT: media (mg/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

CT (mg/dL)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	161 $\pm$ 36,43	199,33 $\pm$ 37,24	161,63 $\pm$ 24,73	161,33 $\pm$ 19,09
<b>4ºmes</b>	157 $\pm$ 39,81	189,16 $\pm$ 42,48	167,45 $\pm$ 27,13	173,16 $\pm$ 18,32
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,456	p = 0,541	p = 0,438	p = 0,170

En el grupo placebo disminuyó el CT entre el inicio y el 4º mes tanto en varones como en mujeres, siendo en ellas más pronunciado, aunque sin diferencias significativas.

En el grupo LC, hubo aumento del CT en varones y mujeres, siendo de nuevo en ellas donde más aumenta, aunque sin diferencias significativas. Las mujeres partieron y mantuvieron peores niveles plasmáticos de CT con respecto a los varones, salvo las mujeres del grupo LC con una concentración de inicio muy similar a la de los varones del mismo grupo. Al 4º mes, el CT de los varones y de las mujeres por grupo no sufrió variaciones significativas ( $p = 0,487$  y  $p = 0,417$ , respectivamente).

Al inicio del estudio, sólo 5 sujetos (15,15%) tenían cifras de CT  $>200$  mg/dL, todos del grupo placebo, 2 varones y 3 mujeres. Al finalizar el estudio, 4 pacientes (12,12%) mantenían esas mismas cifras, 2 en el grupo placebo (un varón y una mujer) y 2 varones del grupo LC. Dos pacientes, varón y mujer del grupo placebo presentaron un CT elevado durante todo el estudio. Ambos ya estaban diagnosticados de HCT y en tratamiento con dieta y estatinas.

Se clasificaron los sujetos en pacientes de bajo riesgo CV (CT era  $\leq 200$  mg/dL, riesgo intermedio (CT entre 200-239 mg/dL) y alto riesgo con CT  $>240$  mg/dL. En las Tablas 65 y 66 se indican su clasificación por grupo y sexo al inicio y al final del estudio.

**Tabla 65.** Niveles de CT según RCV al inicio, (n° de sujetos y porcentaje)

CT	Placebo		Total	LC		Total
	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
<b>Bajo</b>	8(50%)	3(18,75%)	11(68,75%)	11(64,7%)	6(35,29%)	17(100%)
<b>Intermedio</b>	2(12,5%)	2(12,5%)	4(25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Alto</b>	0(0%)	1(6,25%)	1(6,25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,7%)</b>	<b>6(35,29%)</b>	<b>17(100%)</b>

El 68,75% de sujetos del grupo placebo y el 100% de los incluidos en el grupo LC, se clasificaron en el intervalo de CT < 200 mg/dl, teniendo un riesgo CV bajo. Por sexo fueron los varones de ambos grupos, los que partían con cifras de CT más bajas, con respecto a las cifras de las mujeres.

**Tabla 66.** Niveles de CT según RCV al 4° mes, (n° de sujetos y porcentaje)

CT	Placebo		Total	LC		Total
	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
<b>Bajo</b>	9(56,25%)	5(31,25%)	14(87,5%)	9(52,94%)	6(35,29%)	15(88,23%)
<b>Intermedio</b>	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	2(11,76%)	0(0%)	2(11,76%)
<b>Alto</b>	0(0%)	1(6,25%)	1(6,25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,7%)</b>	<b>6(35,29%)</b>	<b>17(100%)</b>

A la finalización del estudio, la mayoría de pacientes se seguían clasificando en el intervalo de CT < 200 mg/dL, un 87,5% en el grupo placebo y un 88,23% del grupo LC. Los varones de ambos grupos, seguían teniendo cifras de CT mejor que las mujeres, aunque sin diferencias significativas.

La variación que experimentó el seguimiento del CT entre la primera y la última analítica fue la siguiente: 19 (57,57%) sujetos aumentaron su CT frente a 14 (42,42%) donde disminuyó, su distribución por grupo y sexo, se indica en la Tabla 67.

**Tabla 67.** Variación del CT entre el inicio y 4º mes por grupo y sexo (nº de sujetos y porcentaje)

CT	Aumento	Descenso	Total
<b>Placebo</b>	<b>6 (37,5%)</b>	<b>10 (62,5%)</b>	<b>16 (100%)</b>
Varones	3 (18,75%)	7 (43,75%)	10 (62,5%)
Mujeres	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
<b>LC</b>	<b>13 (76,47%)</b>	<b>4 (23,52%)</b>	<b>17 (100%)</b>
Varones	8 (47,05%)	3 (17,64%)	11 (64,70%)
Mujeres	5 (29,41%)	1(5,88%)	6 (35,29%)

Con respecto al aumento de CT, se observó más en el grupo LC, con un 76,47% frente a un 37,5% del grupo placebo, siendo mayor en los varones.

En el descenso del CT, un 62,5% de los sujetos del placebo lo bajaron frente a un 23,52% del grupo LC, siendo en los varones donde este descenso fue mayor.

Con respecto a la variabilidad por intervalos de la mejoría y empeoramiento de los controles de CT al inicio y 4º mes, los 14 (42,42%) sujetos que mejoraron su perfil de CT, se adjudicaron a unos intervalos preestablecidos. En la Tabla 68 se indica su distribución por grupo y sexo.

**Tabla 68.** Variabilidad por intervalos de la mejoría del CT (nº sujetos y porcentaje)

CT (mg/dL)	Placebo			L-Carnitina		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
< 10	2(20%)	1(10%)	3(30%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
10-20	4(40%)	0(0%)	4(40%)	2(50%)	1(25%)	3(75%)
> 20	1(10%)	2(20%)	3(30%)	1(25%)	0(0%)	1(25%)
<b>Total</b>	<b>7(70%)</b>	<b>3(30%)</b>	<b>10(100%)</b>	<b>3(75%)</b>	<b>1(25%)</b>	<b>4(100%)</b>

El intervalo donde más sujetos se incluyeron fue el de 10 a 20 mg/dL de CT, con un total de 7 individuos (21,21%), sin diferencias significativas por grupo, aunque por sexo, fue en los varones donde mejoró más el CT.

En la Tabla 69 se adjunta la distribución por intervalos de los 19 (57,57%) sujetos que vieron como empeoró su CT.

**Tabla 69.** Variabilidad por intervalos del empeoramiento del CT (n° sujetos y porcentaje)

CT (mg/dL)	Placebo			L-Carnitina		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
< 10	1(16,66%)	1(16,66%)	2(33,33%)	2(15,38%)	2(15,38%)	4(30,76%)
10-20	1(16,66%)	1(16,66%)	2(33,33%)	4(30,76%)	2(15,38%)	6(46,15%)
> 20	1(16,66%)	1(16,66%)	2(33,33%)	2(15,38%)	1(7,69%)	3(23,07%)
<b>Total</b>	<b>3(50%)</b>	<b>3(50%)</b>	<b>6(100%)</b>	<b>8(61,53%)</b>	<b>5(38,46%)</b>	<b>13(100%)</b>

La distribución por sexo y grupo en cada intervalo se mantuvo sin diferencias significativas. Fue en el intervalo de 10 a 20 mg/dL donde mayor número de sujetos se incluyeron, destacando los del grupo LC sobre los del grupo placebo.

#### 4.2.3.4.2 HDL

Con respecto al HDL, se partió de un rango de 25-78 mg/dL, con media de 50,21  $\pm$  11,96 y en el 4° mes el rango fue entre 32-84 mg/dL, con 54,3  $\pm$  11,73 como media y DE. En la Tabla 70 se adjunta su distribución por grupo y sexo.

**Tabla 70.** HDL: media (mg/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

HDL (mg/dL)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	48,20 $\pm$ 13,72	56 $\pm$ 12,71	46,54 $\pm$ 8,92	54,50 $\pm$ 12,46
<b>4°mes</b>	50,20 $\pm$ 2,53	59,83 $\pm$ 12,98	50,90 $\pm$ 8,09	62,00 $\pm$ 11,52
<b>Diferencias Inicio-4° mes</b>	p = 0,294	p = 0,060	p = 0,047	p = 0,006

**p < 0,05 y p < 0,01**

Por grupo y sexo, la fracción HDL mejoró de forma global, observando un incremento significativo en su concentración en el grupo LC, tanto en varones como en mujeres. Recordar que el aumento de HDL es el efecto buscado al ser beneficioso para la salud. Las mujeres de ambos grupos son las que partieron y mantuvieron una mejor HDL comparada con los varones. Al 4° mes, la HDL obtenida en los varones y las mujeres

entre grupos no sufrió variaciones significativas con  $p = 0,878$  y  $p = 0,766$ , respectivamente.

Al inicio, 19 pacientes (57,57%) tenían cifras de HDL por debajo de 50 mg/dL, de ellos 8 del grupo placebo y 11 del grupo LC. Al final del estudio, 11 sujetos (33,33%) seguían manteniendo disminuida la concentración de HDL, 5 del grupo placebo y 6 del grupo LC.

Todos los sujetos incluidos en la tercera determinación de HDL (11 sujetos), partían ya con una HDL baja en el primer control analítico. En las Tablas 71 y 72 se indica la distribución por grupo y sexo.

**Tabla 71.** Niveles de HDL al inicio, (nº de sujetos y porcentaje)

HDL	Placebo		Total	LC		Total
	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
<b>Bajo</b>	5(31,25%)	3(18,75%)	8(50%)	8(47,05%)	3(17,64%)	11(64,7%)
<b>Normal</b>	5(31,25%)	3(18,75%)	8(50%)	3(17,64%)	3(17,64%)	6(35,29%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(36,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,69%)</b>	<b>6(35,28%)</b>	<b>17(100%)</b>

**Tabla 72.** Niveles de HDL al 4º mes, (nº de sujetos y porcentaje)

HDL	Placebo		Total	LC		Total
	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
<b>Bajo</b>	4(25%)	1(6,25%)	5(31,25%)	6(35,29%)	0(0%)	6(35,29%)
<b>Normal</b>	6(37,5%)	5(31,25%)	11(68,75%)	5(29,41%)	6(35,29%)	11(64,70%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,70%)</b>	<b>6(35,29%)</b>	<b>17(100%)</b>

La variación que experimentó el seguimiento de los niveles de HDL entre la primera y la última analítica fue la siguiente: 8 sujetos (24,24%) disminuyeron su HDL frente a 23 (69,69%) que lo aumentaron y 2 (6,06%) mantuvieron cifras estables. Su distribución por grupo y sexo se indica en la Tabla 73.

**Tabla 73.** Variación de HDL entre el inicio y 4º mes por grupo y sexo (nº de sujetos y porcentaje)

<b>HDL</b>	<b>Aumento</b>	<b>Descenso</b>	<b>Igual</b>	<b>Total</b>
<b>Placebo</b>	<b>10 (62,5%)</b>	<b>5 (31,25%)</b>	<b>1 (6,25%)</b>	<b>16 (100%)</b>
Varones	6 (37,5%)	4 (25%)	0 (0%)	10(62,5%)
Mujeres	4 (25%)	1 (6,25%)	1 (6,25%)	5(31,25%)
<b>LC</b>	<b>13 (76,47%)</b>	<b>3 (17,64%)</b>	<b>1 (5,88%)</b>	<b>17 (100%)</b>
Varones	7 (41,17%)	3 (17,64%)	1 (5,88%)	10 (58,82%)
Mujeres	6 (35,29%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (35,29%)

El aumento en la concentración de HDL fue mayor en el grupo LC frente al grupo placebo, aunque sin diferencias significativas. Tampoco se advirtieron diferencias por sexo, aunque mejoró más en los varones con respecto a las mujeres.

#### 4.2.3.4.3 LDL

Los resultados de los controles de la LDL fueron: al inicio 51-175 mg/dL, con media de  $93,51 \pm 24,51$ ; en el 4º mes el rango se mantuvo entre 51-173 mg/dL con  $91,90 \pm 26,19$  de media. Su distribución por grupo y sexo se indica en la Tabla 74.

**Tabla 74.** LDL: media (mg/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

<b>LDL (mg/dL)</b>	<b>Placebo</b>		<b>LC</b>	
	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Al inicio</b>	87,20 $\pm$ 27,36	117,66 $\pm$ 33,83	91,54 $\pm$ 17,52	83,50 $\pm$ 10,87
<b>4ºmes</b>	84,90 $\pm$ 26,76	101,16 $\pm$ 37,95	97,27 $\pm$ 24,25	84,50 $\pm$ 12,50
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,653	p = 0,280	p = 0,346	p = 0,857

El grupo placebo mejoró sus cifras de LDL pero de forma no significativa. El grupo LC obtuvo peores resultados aunque también sin diferencia significativa.

Al 4º mes, la LDL de los varones empeoró en el grupo LC con respecto al placebo sin diferencias significativas (p = 0,280), mejorando el resultado para las mujeres pero también sin diferencias significativas (p = 0,331).



Siguiendo la clasificación de la *AHA*, al inicio del estudio, 21 individuos (63,63%) presentaban cifras de LDL en niveles óptimos, 11 (33,33%) en niveles próximos al óptimo y sólo 1 (3,03%) sujeto (mujer del grupo placebo) tenía un LDL en rango alto. Ningún sujeto presentó cifras de LDL en rango limítrofe ni excesivamente elevados. En la Tabla 75 se muestra la distribución por grupo y sexo.

**Tabla 75.** Niveles de LDL (mg/dL) al inicio, (nº de sujetos y porcentaje)

LDL (mg/dL)	Placebo		Total	LC		Total
	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
<100	6(37,5%)	2(12,5%)	8(50%)	8(47,05%)	5(29,41%)	13(76,47%)
100-129	4(25%)	3(18,75%)	7(43,75%)	3(17,64%)	1(5,88%)	4(23,52%)
130-159	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
160-189	0(0%)	1(6,25%)	1(6,25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
>190	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,7%)</b>	<b>6(35,29%)</b>	<b>17(100%)</b>

Al final del estudio, 21 (63,63%) seguían teniendo niveles óptimos, 9 (27,27%) tenían niveles próximo al óptimo, 2 (6,06%) en rango limítrofe y 1 (3,03%) seguía con niveles de LDL altos. De los 21 pacientes (63,63%) con LDL en cifras óptimas al inicio del estudio, 15 (45,45%) de ellos, las mantenían en rango al concluir el estudio. La misma paciente, mujer del grupo placebo, continuó con niveles de LDL altos al inicio y al final del estudio, con diagnóstico previo de dislipemia y en tratamiento con estatinas. En la Tabla 76 se indica la distribución por grupo y sexo.

**Tabla 76.** Niveles de LDL (mg/dL) al 4º mes, (nº de sujetos y porcentaje)

LDL (mg/dL)	Placebo		Total	LC		Total
	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
<100	6(37,5%)	3(18,75%)	9(56,25%)	6(35,29%)	6(35,29%)	12(70,5%)
100-129	4(25%)	2(12,5%)	6(37,5%)	3(17,64%)	0(0%)	3(17,64%)
130-159	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(11,76%)	0(0%)	2(11,76%)
160-189	0(0%)	1(6,25%)	1(6,25%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
>190	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,7%)</b>	<b>6(35,29%)</b>	<b>17(100%)</b>

La variación que experimentó el seguimiento de los niveles de LDL entre la primera y la última analítica fue la siguiente: 17 sujetos (51,51%) vieron su LDL mejorado, 2 (6,06%) las mantuvieron estables y 14 (42,42%) las empeoraron. En la Tabla 77 se indica su distribución por grupo y sexo, sin observar cambios significativos entre los porcentajes.

**Tabla 77.** Variación de LDL entre el inicio y 4º mes por grupo y sexo (nº de sujetos y porcentaje)

LDL	Aumento	Descenso	Igual	Total
<b>Placebo</b>	<b>6 (37,5%)</b>	<b>9 (56,25%)</b>	<b>1 (6,25%)</b>	<b>16 (100%)</b>
Varones	4 (25%)	5 (31,25%)	1(6,25%)	10 (62,5%)
Mujeres	2 (12,5%)	4 (25%)	0 (0%)	6 (37,5%)
<b>LC</b>	<b>8 (47,05%)</b>	<b>8 (47,05%)</b>	<b>1(5,88%)</b>	<b>17 (100%)</b>
Varones	5 (29,41%)	5 (29,41%)	1(5,88%)	11 (64,7%)
Mujeres	3 (17,74%)	3 (17,74%)	0 (0%)	6 (35,29%)

#### 4.2.3.4.4 Triglicéridos

Con respecto a los TG, al inicio el rango osciló entre 59-229 mg/dL, con media de  $122,15 \pm 42,97$ ; al 4º mes entre 50-271 mg/dL con  $115,93 \pm 53,84$  mg/dL. En la Tabla 78 se muestra la distribución por grupo y sexo.

**Tabla 78.** TG: media (mg/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

TG (mg/dL)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	125,00 $\pm$ 50,26	127,83 $\pm$ 43,14	118,81 $\pm$ 48,32	117,83 $\pm$ 25,30
<b>4ºmes</b>	109,40 $\pm$ 72,79	143,50 $\pm$ 60,67	96,63 $\pm$ 31,15	134,66 $\pm$ 33,95
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,169	p = 0,555	p = 0,092	p = 0,307

Los varones de ambos grupos disminuyeron sus TG y las mujeres los aumentaron, ambos cambios sin diferencias significativas. Al 4° mes, los varones y mujeres del grupo LC obtienen una mejor cifra de TG comparada con el grupo placebo pero sin diferencias significativas ( $p = 0,601$  y  $p = 0,762$ , respectivamente).

Al inicio del estudio, 2 varones (6,06%), uno del grupo placebo y otro del LC, presentaban cifras de TG > 200 mg/dl, sin tener el diagnóstico previo de DLP. Los 31 sujetos (93,93%) restantes, presentaron cifras por debajo del nivel considerado como patológico para eventos CV.

Al final del estudio, 4 individuos (12,12%), todos del grupo placebo (2 varones y 2 mujeres) presentaban cifras  $\geq 200$  mg/dL de TG. De estos pacientes, 3 estaban diagnosticados de hipertrigliceridemia y con tratamiento dietético o con estatinas.

La variabilidad de los TG al inicio y 4° mes fue la siguiente: aumentó en 11 (33,33%) y descendió en 22 pacientes (66,66%) al 4° mes. Su distribución por grupo y sexo se indica en la Tabla 79.

**Tabla 79.** Variación de TG entre el inicio y 4° mes por grupo y sexo (n° de sujetos y porcentaje)

	<b>Aumento</b>	<b>Descenso</b>	<b>Total</b>
<b>Placebo</b>	<b>6 (37,5%)</b>	<b>10 (62,5%)</b>	<b>16 (100%)</b>
Varones	3 (18,75%)	7 (43,75%)	10 (62,5%)
Mujeres	3 (18,75%)	3 (18,75%)	6 (37,5%)
<b>LC</b>	<b>5 (29,41%)</b>	<b>12 (70,58%)</b>	<b>17 (100%)</b>
Varones	2 (11,76%)	9 (52,94%)	11 (64,70%)
Mujeres	3 (17,64%)	3 (17,64%)	6 (35,29%)

No hubo diferencias significativas por grupo ni en el aumento ni en el descenso de TG. Por sexo, los varones tendieron al descenso en ambos grupos, placebo y LC, con respecto a las mujeres.

#### 4.2.3.5 Determinación de parámetros de función renal

El valor de la creatinina al inicio del estudio fue de 0,72-2,14 mg/dL, con una media de  $1,06 \pm 0,32$ , al 4º mes se encontraba entre 0,56-2,17 mg/dL con media de  $0,95 \pm 0,33$ . Su distribución por grupo y sexo se adjunta en la Tabla 80.

**Tabla 80.** Creatinina: media (mg/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

Creatinina (mg/dL)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	$1,22 \pm 0,43$	$0,82 \pm 0,09$	$1,11 \pm 0,29$	$0,95 \pm 0,13$
<b>4ºmes</b>	$1,16 \pm 0,41$	$0,74 \pm 0,17$	$0,95 \pm 0,30$	$0,91 \pm 0,13$
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	$p = 0,412$	$p = 0,126$	$p = 0,005$	$p = 0,047$

$p < 0,05$

En el grupo placebo el descenso de creatinina no fue significativo, no así en el grupo LC donde sí se advierte una mejora de las cifras con diferencia significativa tanto en varones como en mujeres. Destacar que el máximo descenso observado fue de 0,7 mg/dL y el máximo incremento en las cifras de creatinina fue de 0,9 mg/dL.

A la finalización del estudio, ni los varones de ambos grupos ni las mujeres sufrieron cambios significativos ( $p = 0,185$  y  $p = 0,486$  respectivamente).

Para una mejor evaluación de la función renal, es más preciso el cálculo del FG, así al inicio del estudio, 2 sujetos (6,06%) se clasificaron en un estadio 1; 5 (15,15%) individuos en el estadio 2; 24 (72, 72%) en un estadio 3; otros 2 (6,06%) en el estadio 4 y ninguno en el estadio 5.

Al final del estudio, ningún sujeto modificó su estadio renal, al ser la variación máxima de creatinina no superior a 0,9 mg/dL, lo que no modifica el FG. La distribución por grupo y sexo se indican en la Tabla 81.

**Tabla 81.** FG: media (mg/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

<b>FG (ml/min)</b>	<b>Placebo Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>LC Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>Estadio 1</b>	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	1(5,88%)	0(0%)	1(5,88%)
<b>Estadio 2</b>	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	1(5,88%)	3(17,64%)	4(23,52%)
<b>Estadio 3</b>	7(43,75%)	6(37,5%)	13(81,25%)	9(52,94%)	2(11,76%)	11(64,7%)
<b>Estadio 4</b>	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	0(0%)	1(5,88%)	1(5,88%)
<b>Estadio 5</b>	0 (0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	10(62,5%)	6(37,5%)	16(100%)	11(64,7%)	6(35,29%)	17(100%)

Es en el estadio 3 donde más pacientes se incluyeron con un total de 24 (72,72%), con una distribución por grupos de un 81,25% en el placebo a un 64,7% en el grupo LC. Por sexo, fue más frecuente en los varones de ambos grupos.

#### 4.2.3.6 Determinación de hemograma y ferrocínica

En el hemograma, se hizo seguimiento de los siguientes parámetros: cifras de Hb, número de leucocitos y número de plaquetas. Para la Hb, la 1ª determinación osciló entre 8,1-15,5 g/dL con media de  $13,2 \pm 1,58$  mg/dL y la última determinación fue de 9,2-15,5 g/dL con media de  $13,20 \pm 1,54$ . La media y DE por grupo y sexo al inicio y al final del estudio se indica en la Tabla 82.

**Tabla 82.** Hb: media (g/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

<b>Hb (g/dL)</b>	<b>Placebo Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>LC Varones</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Al inicio</b>	12,89 $\pm$ 1,68	13,38 $\pm$ 1,02	13,90 $\pm$ 1,24	13,98 $\pm$ 1,07
<b>4ºmes</b>	12,59 $\pm$ 1,67	12,95 $\pm$ 1,31	12,26 $\pm$ 2,10	13,03 $\pm$ 1,99
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,491	p = 0,196	p = 0,706	p = 0,030
<b>p &lt; 0,05</b>				

Con respecto a Hb, no se observaron diferencias significativas por sexo en el grupo placebo. En el grupo LC, hubo un empeoramiento en la Hb entre el inicio y la conclusión del estudio, siendo este empeoramiento significativo en las mujeres. Al 4° mes, los varones del grupo LC empeoraron sus cifras de Hb de forma significativa con respecto a los del grupo placebo ( $p = 0,034$ ), no así las mujeres donde los cambios fueron no significativos ( $p = 0,934$ ).

Al inicio del estudio, 8 sujetos (24,24%) presentaban cifras de Hb en rango de anemia (Hb <12 g/dL), los 25 (75,75%) restantes tenían una Hb normal. Su distribución por grupo y sexo se indica en la Tabla 83.

**Tabla 83.** Anemia (Hb <12 g/dL), al inicio, (n° de sujetos y porcentaje).

	Placebo			LC		
	Varones	Mujeres	Total	Varones	Mujeres	Total
<b>Anemia</b>	3(18,75%)	1(3,03%)	4(25%)	2(11,76%)	2(11,76%)	4(23,52%)
<b>No anemia</b>	7(21,21%)	5(15,15%)	12(75%)	9(52,94%)	4(23,52%)	13(76,47%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,70%)</b>	<b>6(35,29%)</b>	<b>17(100%)</b>

De los 8 sujetos (24,24%) con anemia, 5 tenían ERC estadio 3, 3 varones (2 del grupo placebo y 1 del grupo LC) y 2 mujeres (1 del grupo placebo y otra del LC); 1 varón del placebo en estadio 1; otro varón del grupo LC en estadio 2; una mujer del grupo LC en estadio 4. Sólo una mujer del grupo LC no tenía el diagnóstico previo de anemia, y todos excepto la persona mencionada y un varón del grupo placebo tomaban algún suplemento vitamínico.

Al final del estudio, 7 sujetos (21,21%) persistían con anemia, 5 sujetos del grupo placebo en estadio 3 (3 varones y 2 mujeres), un varón del grupo placebo en estadio 2 y una mujer del grupo LC en estadio 4. Todos excepto 2, tenían el diagnóstico previo de anemia y sólo dos no recibían tratamiento. Entre el inicio y el final, 4 sujetos seguían con anemia.

Con respecto a la variabilidad en las cifras de Hb, en el peor de los casos hubo un descenso máximo de 1,6 g/dL y un aumento máximo de 2,3 g/dL. Con respecto a los leucocitos, la primera determinación tuvo un rango de 1660-27960/ $\mu$ L con media de 6943

$\pm 4272$ ; al 4º mes fue 2520-10080/ $\mu\text{L}$  con media de  $6356 \pm 1867$ . La media y DE de los leucocitos por grupo y sexo al inicio y al final se indica en la Tabla 84.

**Tabla 84.** Leucocitos: media ( $\mu\text{L}$ )  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

Leucocitos ( $\mu\text{L}$ )	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	8783 $\pm$ 7071	6233 $\pm$ 1839	6722 $\pm$ 2310	4995 $\pm$ 848
<b>4ºmes</b>	6687 $\pm$ 2420	6225 $\pm$ 1550	6794 $\pm$ 1701	5133 $\pm$ 1058
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,321	p = 0,081	p = 0,121	p = 0,071

No hubo diferencias significativas ni por grupo ni por sexo en la determinación de la cifra de leucocitos al inicio y al 4º mes, dado el amplio margen de normalidad en que oscilan las cifras.

En cuanto a las plaquetas, sus resultados fueron los siguientes. El rango en la primera determinación osciló entre 71000-335000/ $\mu\text{L}$ , con media de  $203393 \pm 60105$  y al 4º mes el resultado obtenido fue de 61000-437000/ $\mu\text{L}$  con media de  $208545 \pm 72169$ . La media y DE del número de plaquetas por grupo y sexo al inicio y al final del estudio se indica en la Tabla 85.

**Tabla 85.** Plaquetas: media ( $\mu\text{L}$ )  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

Plaquetas ( $\mu\text{L}$ )	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	221400 $\pm$ 67840	206833 $\pm$ 60041	186090 $\pm$ 56129	201666 $\pm$ 60052
<b>4ºmes</b>	217900 $\pm$ 66321	205333 $\pm$ 51991	205000 $\pm$ 87855	202666 $\pm$ 83782
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,085	p = 0,166	p = 0,362	p = 0,126

No hubo diferencias significativas por grupo ni por sexo dado el amplio margen considerado como normal para la cifra de plaquetas.

La ferrocínica la componen dos medidas: la concentración de Fe sérico y los depósitos de ferritina. La determinación del Fe fue la siguiente: el primer resultado osciló entre 18-130  $\mu\text{g/dL}$  con  $76,75 \pm 30,02$  y el resultado al 4º mes varió en un rango entre 22-167  $\mu\text{g/dL}$  con media de  $87,18 \pm 32,15$ . En la Tabla 86 se indica la distribución por grupo y sexo al inicio y 4º mes.

**Tabla 86.** Fe sérico: media ( $\mu\text{L/dL}$ )  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

<b>Fe (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	<b>Placebo Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>LC Varones</b>	<b>Mujeres</b>
<b>Al inicio</b>	61,20 $\pm$ 34,50	68,83 $\pm$ 14,13	82,09 $\pm$ 29,93	100,83 $\pm$ 17,82
<b>4ºmes</b>	78,60 $\pm$ 32,08	82,16 $\pm$ 20,11	86,81 $\pm$ 37,49	107,16 $\pm$ 29,86
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,225	p = 0,126	p = 0,762	p = 0,666

Tanto por grupo como por sexo, se observa una tendencia hacia una mayor concentración de Fe a la conclusión del estudio pero sin diferencias significativas.

Las mujeres de ambos grupos parten y mantienen un nivel más alto comparado con los varones de ambos grupos. Es en ellas donde se obtienen un mejor resultado al final con respecto a los varones.

En el 4º mes, tanto varones como mujeres del grupo LC consiguen una mayor concentración plasmática de Fe comparada con los del grupo placebo, pero sin diferencias significativas (p = 0,598 y p = 0,120, respectivamente).

Al inicio del estudio, 12 sujetos (36,36%) tenían niveles de Fe por debajo de 65  $\mu\text{g/dL}$  y los 21 (63,63%) restantes tenían concentraciones superiores. A la conclusión del estudio 11 (33,33%) seguían manteniendo niveles por debajo de rango y 22 (66,66%) sujetos por encima. La distribución por grupo y sexo se indican en las Tablas 87 y 88.



**Tabla 87.** Fe sérico al inicio, (n° de sujetos y porcentaje)

Fe (µg/dL)	Placebo		Total	LC		Total
	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
<65	6(37,5%)	3(18,75%)	9(56,25%)	0(0%)	3(17,64%)	3(17,64%)
>65	4(25%)	3(18,75%)	7(43,75%)	8(47,05%)	6(35,29%)	14(82,35%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>8(47,05%)</b>	<b>9(52,93%)</b>	<b>17(100%)</b>

Sólo 10 pacientes (30,30%) disminuyeron su concentración de Fe, 3 del grupo placebo (2 varones y una mujer) y 7 del grupo LC (5 varones y 2 mujeres). El resto 23 (69,69%) vieron su concentración aumentada, 13 del grupo placebo (8 varones y 5 mujeres) y 10 del grupo LC (6 varones y 4 mujeres).

**Tabla 88.** Fe sérico al 4° mes, (n° de sujetos y porcentaje)

Fe (µg/dL)	Placebo		Total	LC		Total
	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
<65	5(31,25%)	2(12,5%)	7(43,75%)	3(17,64%)	1(5,88%)	4(23,52%)
>65	5(31,25%)	4(25%)	9(56,25%)	8(47,05%)	5(29,41%)	13(76,47%)
<b>Total</b>	<b>10(62,5%)</b>	<b>6(37,5%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>11(64,70%)</b>	<b>6(35,29%)</b>	<b>17(100%)</b>

Con respecto a la ferritina, los resultados fueron los siguientes: al inicio el rango fue de 24,23-609,17 ng/mL con media de  $170,15 \pm 148,09$ ; al final del estudio el rango osciló entre 14-91-720,58 ng/mL con media de  $132,56 \pm 127,93$ . La distribución por grupo y sexo al inicio y 4° mes se indica en la Tabla 89.

**Tabla 89.** Ferritina: valor medio (ng/mL)  $\pm$ DE, al inicio y al final del estudio: distribución por grupo y sexo

Ferritina (ng/mL)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	175,67 $\pm$ 212,82	187,08 $\pm$ 131,16	174,21 $\pm$ 130,85	136,62 $\pm$ 74,81
<b>4°mes</b>	150,70 $\pm$ 212,75	130,86 $\pm$ 88,90	122,60 $\pm$ 68,59	122,30 $\pm$ 70,39
<b>Diferencias Inicio-4° mes</b>	p = 0,452	p = 0,222	p = 0,217	p = 0,361

La concentración de ferritina disminuyó al final del estudio, tanto por grupo como por sexo, siendo las mujeres del grupo placebo y los varones del grupo LC los que sufrieron un mayor descenso, pero sin diferencias significativas. Al 4º mes, en el grupo LC hubo un descenso de ferritina tanto en varones como en mujeres comparado con el placebo, pero sin diferencias significativas ( $p = 0,682$  y  $p = 0,857$  respectivamente).

Al inicio del estudio 29 (87,87%) sujetos tenían la ferritina en rango (20-300 ng/mL) y sólo 4 (12,12%) tenían concentraciones elevadas (2 varones y una mujer del grupo placebo y un varón del grupo LC). Al final, 30 (90,90%) sujetos tenían su ferritina normal y 3 (9,09%) la tenían alterada (2 varones del grupo placebo con niveles bajos y 1 varón del grupo placebo con niveles altos).

#### 4.2.3.7 Determinación de proteínas y albúmina

Al inicio, las proteínas oscilaron entre 5,30-7,30 g/dL con una albúmina de 3,60-5,30 g/dL, con media  $6,27 \pm 0,50$  para las proteínas y de  $4,37 \pm 0,37$  para la albúmina. En el 4º mes el rango fue de 5,20 a 7,20 g/dL para las proteínas, con media de  $6,08 \pm 0,53$  para la albúmina un rango de 3,30-5 g/dL con media de  $4,41 \pm 0,35$ . La distribución por grupo y sexo al inicio y 4º mes de ambas variables, se indican en las Tablas 90 y 91.

**Tabla 90.** Proteínas: media (g/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

Proteínas (g/dL)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	$6,49 \pm 0,56$	$6,41 \pm 0,43$	$6,04 \pm 0,40$	$6,21 \pm 0,59$
<b>4º mes</b>	$6,17 \pm 0,38$	$5,96 \pm 0,56$	$5,90 \pm 0,52$	$6,38 \pm 0,66$
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	$p = 0,104$	$p = 0,100$	$p = 0,372$	$p = 0,406$

Las variaciones que se producen en las proteínas por grupo y sexo no son significativas, oscilando sus resultados en un intervalo muy estrecho. Comparando por resultados al 4º mes, tampoco hay diferencias significativas en las proteínas entre los varones y mujeres de ambos grupos ( $p = 0,199$  y  $p = 0,270$ , respectivamente).

**Tabla 91.** Albúmina: media (g/dL)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

Albúmina (g/dL)	Placebo	Mujeres	LC	Mujeres
	Varones		Varones	
<b>Al inicio</b>	4,25 $\pm$ 0,49	4,46 $\pm$ 0,43	4,48 $\pm$ 0,22	4,30 $\pm$ 0,34
<b>4ºmes</b>	4,34 $\pm$ 0,45	4,26 $\pm$ 0,48	4,47 $\pm$ 0,19	4,56 $\pm$ 0,20
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,413	p = 0,391	p = 0,913	p = 0,014

p < 0,05

Las variaciones de la albúmina por grupo y sexo no fueron significativas, salvo en las mujeres del grupo LC al inicio y a la conclusión del estudio donde hubo una mejoría significativa (p = 0,014). Comparando por resultados al 4º mes, no hubo diferencias significativas entre los varones y mujeres de ambos grupos (p = 0,386 y p = 0,190, respectivamente).

Al inicio, 30 sujetos (90,90%) mantenían niveles de proteínas en rango de normalidad, considerado entre 5,7-8,6 g/dL, y sólo 3 sujetos (9,09%) del grupo LC (una mujer y dos varones) tenían concentración de proteínas ligeramente disminuidos entre 5,3-5,6 g/dL. A la finalización, 25 sujetos (75,75%) tenían niveles de proteínas normales y 8 (24,24%) de ellos, una mujer del placebo y otra del grupo LC y seis varones del grupo LC, los tenían ligeramente por debajo del límite de normalidad (entre 5,2-5,6 g/dL).

No existió variabilidad en la concentración de proteínas durante el estudio, siendo el mayor descenso producido de 1,2 g/dL y el mayor aumento de 1,3 g/dL, por tanto no hubo diferencias significativas por grupo ni por sexo.

Con respecto a la albúmina, al inicio el 100% de los pacientes tenían cifras dentro de la normalidad (3,7-5,6 g/dL) y al final del estudio sólo un varón del grupo placebo tuvo una concentración de albúmina ligeramente disminuida de 3,3 g/dL. Con respecto a la variabilidad en las concentraciones a lo largo del tiempo no hubo diferencias significativas ni por grupo ni por sexo.

#### 4.2.3.8 Determinación de proteína C-reactiva

La determinación de la PCR el inicio fue de 0,27-84,71 mg/L con media de 13,16  $\pm$  24,22; en el 4º mes osciló entre 0-44,45 mg/L con media de 6,49  $\pm$  10,21. La distribución por grupo y sexo al inicio y 4º mes se indica en la Tabla 92.

**Tabla 92.** PCR: media (mg/L)  $\pm$  DE, al inicio y al final del estudio. Distribución por grupo y sexo

PCR (mg/L)	Placebo		LC	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
<b>Al inicio</b>	21,63 $\pm$ 29,53	13,99 $\pm$ 30,56	10,75 $\pm$ 21,81	2,63 $\pm$ 2,97
<b>4º mes</b>	10,31 $\pm$ 11,17	1,80 $\pm$ 1,46	8,46 $\pm$ 13,07	1,20 $\pm$ 0,80
<b>Diferencias Inicio-4º mes</b>	p = 0,149	p = 0,369	p = 0,779	p = 0,178

La PCR de todos los sujetos al inicio, por grupo y sexo, es más elevada que la obtenida al final, siendo los varones de ambos grupos los que más alta la tienen con respecto a las mujeres. A la conclusión del estudio tanto varones como mujeres disminuyen su PCR, más las mujeres con respecto a los varones de ambos grupos, pero en ningún caso de forma significativa.

En el 4º mes, por sexo, el grupo LC ve su PCR mejorada con respecto a la obtenida por el grupo placebo, pero tampoco hubo cambios significativos en ningún grupo por sexo (p = 0,733 para los varones y p = 0,396 para las mujeres).

Al inicio del estudio, 9 sujetos (27,27%) tenían una PCR elevada, 6 del grupo placebo (5 varones y 1 mujer) y 3 del grupo LC (2 varones y 1 mujer), el resto 24 individuos (72,72%) tenían unos valores en rango de normalidad. Al final 8 sujetos (24,24%) seguían manteniéndola alta, todos varones (5 del grupo placebo y 3 del grupo LC), el resto un total de 24 (75,75%) mantenían cifras normales. El seguimiento analítico de la PCR, entre el inicio y el 4º mes fue el siguiente: 20 sujetos (60,60%) vieron como sus cifras disminuían en el 4º mes y 13 (39,39%) las aumentaron. En la Tabla 93 se indica su distribución por grupo y sexo.

**Tabla 93.** Variación de la PCR, entre el inicio y 4º mes por grupo y sexo (nº de sujetos y porcentaje)

<b>PCR</b>	<b>Aumento</b>	<b>Descenso</b>	<b>Total</b>
<b>Placebo</b>	<b>8(50%)</b>	<b>8(50%)</b>	<b>16(100%)</b>
Varones	6(37,5%)	4(25%)	10(62,5%)
Mujeres	2(12,5%)	4(25%)	6(37,5%)
<b>LC</b>	<b>5(29,41%)</b>	<b>12(70,58%)</b>	<b>17(100%)</b>
Varones	4(23,52%)	7(41,17%)	11(64,70%)
Mujeres	1(5,88%)	5(29,41%)	6(32,29%)

En cuanto al aumento, la tendencia fue mayor en el grupo placebo que en el grupo LC, siendo en los varones donde más incremento se produjo. Se observa una tendencia a que la PCR disminuya más en el grupo LC con respecto al placebo.

En dos pacientes, ambos varones, uno del grupo placebo y otro del grupo LC, hubo correlación entre el aumento de la PCR, considerada como reactante de fase aguda, y el aumento en la cifra de los leucocitos.

#### **4.3 COMPARACIÓN GLOBAL DE LOS RESULTADOS DE LAS VARIABLES EN LOS DOS GRUPOS**

En la Tabla 94, se expone la variación que sufre cada una de las variables según el grupo (placebo o LC) asignado.

**Tabla 94.** Comparativa de variables entre grupo placebo y LC

Variables	Grupo Placebo			Grupo LC		
	16 sujetos			17 sujetos		
	A	D	E	A	D	E
<b>Peso</b>	9	6	1	11	6	0
<b>PAS</b>	7	6	3	6	6	5
<b>PAD</b>	6	6	4	9	5	3
<b>Glucemia</b>	9	7	0	9	8	0
<b>HbA1c</b>	14	1	1	17	0	0
<b>CT</b>	6	10	0	13	4	0
<b>HDL</b>	10	5	1	13	3	1
<b>LDL</b>	6	9	1	8	8	1
<b>TG</b>	6	10	0	5	12	0
<b>Creatinina</b>	4	12	0	3	14	0
<b>Hb</b>	3	7	6	9	3	5
<b>Fe</b>	13	3	0	10	7	0
<b>Ferritina</b>	4	10	2	5	10	2
<b>Proteínas</b>	0	5	11	2	2	13
<b>Albúmina</b>	2	2	12	0	0	17
<b>PCR</b>	8	8	0	5	12	0

A: Aumenta. D: Disminuye. E: Estable.

Analizando las variables de forma global en nuestra población observamos que, hubo una tendencia al incremento ponderal en 20 sujetos (60,60%) de los 33 incluidos. La PAS o mejora o se mantiene estable en 20 (60,60%), con similar resultado para la PAD que sigue igual o mejor en 18 individuos (54,54%). La glucemia empeora en 18 (54,54%), acompañada de una HbA1c que empeorará en 31 sujetos (93,93%).

Por perfil lipídico el CT aumenta en 19 (57,57%), con mejores resultados para los TG que descienden en 22 (66,66%). Con respecto a la fracción HDL, esta mejora o sigue igual en 25 (75,75%) frente a una fracción de LDL que desciende o sigue estable en 19

(57,57%) de ellos. Mejoran las cifras de creatinina en 26 (78,78%) sujetos. La Hb sólo descendió en 10 (30,30%) individuos, en 23 (69,69%) subió el Fe y sólo en 9 (27,27%) la ferritina. Las proteínas se mostraron estables en 24 (72,72%) al igual que la albúmina en 29 (87,87%). La PCR descendió en 20 (60,60%) pacientes.

#### 4.3.1 Comparación de las variables registradas entre grupo placebo y grupo LC

En las tablas siguientes (95-101) se expone una comparativa de la evolución de cada variable entre grupo placebo y grupo LC atendiendo a si se observa aumento, descenso o permanecen estables entre lo determinado al inicio y a la conclusión del estudio.

**Tabla 95.** Comparación de peso, PAS y PAD entre grupo placebo y grupo LC (nº sujetos y porcentaje)

	Grupo placebo			Grupo LC		
	Peso	PAS	PAD	Peso	PAS	PAD
<b>Aumenta</b>	9(56,25%)	7(43,75%)	6(37,5%)	11(64,70%)	6(35,29%)	9(52,94%)
<b>Disminuye</b>	6(37,5%)	6(37,5%)	6(37,5%)	6(35,29%)	6(35,29%)	5(29,41%)
<b>Estable</b>	1(6,25%)	3(18,75%)	4(25%)	0(0%)	5(29,41%)	3(17,64%)
<b>Total</b>	<b>16(100%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>17(100%)</b>	<b>17(100%)</b>	<b>17(100%)</b>

Nuestra población tendió hacia el incremento ponderal en ambos grupos, siendo este incremento mayor en el grupo LC con un 64,70% frente a un 56,25% del grupo placebo. La disminución de peso fue muy similar en ambos grupos. Con la PA, se obtienen mejores cifras de PAS en el grupo LC con un 64,70% frente a un 56,25% del grupo placebo, sufriendo este grupo un peor resultado en los controles consecutivos realizados. La PAD, se controló peor en el grupo LC aumentando en un 52,94% frente al 37,5% del placebo.

**Tabla 96.** Comparación de glucosa y HbA1c entre grupo placebo y grupo LC (n° sujetos y porcentaje)

	Grupo placebo		Grupo LC	
	Glucosa	HbA1c	Glucosa	HbA1c
<b>Aumenta</b>	9(56,25%)	14(87,50%)	9(52,94%)	17(100%)
<b>Disminuye</b>	7(43,75%)	1(6,25%)	8(47,05%)	0(0%)
<b>Estable</b>	0(0%)	1(6,25%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>16(100%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>17(100%)</b>	<b>17(100%)</b>

La glucemia empeoró casi por igual en ambos grupos acompañada en ambos grupos por un peor resultado en las cifras de glicada.

**Tabla 97.** Comparación de CT y TG entre grupo placebo y grupo LC (n° sujetos y porcentaje)

	Grupo placebo		Grupo LC	
	CT	TG	CT	TG
<b>Aumenta</b>	6(37,50%)	6(37,50%)	13(76,48%)	5(29,41%)
<b>Disminuye</b>	10(62,50%)	10(62,50%)	4(23,52%)	12(70,58%)
<b>Estable</b>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>16(100%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>17(100%)</b>	<b>17(100%)</b>

Con respecto a parámetros lipídicos, la concentración de CT fue mucho más alta en el grupo LC que en el grupo placebo con unos TG más bajos, 70,58% frente a un 62,5%.



**Tabla 98.** Comparación de fracciones de HDL y LDL entre grupo placebo y grupo LC (n° sujetos y porcentaje)

	Grupo placebo		Grupo LC	
	HDL	LDL	HDL	LDL
<b>Aumenta</b>	10(62,5%)	6(37,5%)	13(76,47%)	8(47,05%)
<b>Disminuye</b>	5(31,25%)	9(56,25%)	3(17,64%)	8(47,05%)
<b>Estable</b>	1(6,25%)	1(6,25%)	1(5,88%)	1(5,88%)
<b>Total</b>	<b>16(100%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>17(100%)</b>	<b>17(100%)</b>

En la evolución de la fracción de HDL, el grupo LC obtuvo mejores resultados frente al grupo placebo, manteniendo parámetros estables o mejores en el 94,11% de individuos incluidos en este grupo, no así la fracción LDL que empeora en un mayor número de sujetos del grupo LC frente a placebo (47,05% frente a 37,5%).

**Tabla 99.** Comparación de creatinina y Hb entre grupo placebo y grupo LC (n° sujetos y porcentaje)

	Grupo placebo		Grupo LC	
	creatinina	Hb	creatinina	Hb
<b>Aumenta</b>	4(25%)	3(18,75%)	3(17,64%)	9(52,94%)
<b>Disminuye</b>	12(75%)	7(43,75%)	14(82,35%)	3(17,64%)
<b>Estable</b>	0(%)	6(37,50%)	0(%)	5(29,41%)
<b>Total</b>	<b>16(100%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>17(100%)</b>	<b>17(100%)</b>

Con respecto a las cifras de creatinina disminuyen en ambos grupos en unos porcentajes muy altos, con un ligero aumento a favor del grupo LC. Es el grupo LC el que presenta mejores cifras de Hb a la conclusión del trabajo, con cifras mejores o estables en un 82,35% frente a un 56,25% del grupo placebo.

**Tabla 100.** Comparación de Fe y ferritina entre grupo placebo y grupo LC (n° sujetos y porcentaje)

	Grupo placebo		Grupo LC	
	Fe	Ferritina	Fe	Ferritina
<b>Aumenta</b>	13(81,25%)	4(25%)	10(58,82%)	5(29,40%)
<b>Disminuye</b>	3(18,75%)	10(62,50%)	7(41,17%)	10(58,82%)
<b>Estable</b>	0(0%)	2(12,5%)	0(0%)	2(11,76%)
<b>Total</b>	<b>16(100%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>17(100%)</b>	<b>17(100%)</b>

Con respecto al Fe, mejora en ambos grupos. La ferritina disminuye en los dos grupos pero ligeramente más el grupo placebo.

**Tabla 101.** Comparación de proteínas, albúmina y PCR entre grupo placebo y grupo LC (n° sujetos y porcentaje)

	Grupo placebo			Grupo LC		
	Proteínas	Albúmina	PCR	Proteínas	Albúmina	PCR
<b>Aumenta</b>	0(0%)	2(12,5%)	8(50%)	2(11,76%)	0(0%)	5(29,41%)
<b>Disminuye</b>	5(31,25%)	2(12,5%)	8(50%)	2(11,76%)	0(0%)	12(70,58%)
<b>Estable</b>	11(68,75%)	12(75%)	0(0%)	13(76,47%)	17(100%)	0(0%)
<b>Total</b>	<b>16(100%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>16(100%)</b>	<b>17(100%)</b>	<b>17(100%)</b>	<b>17(100%)</b>

En el grupo LC, las proteínas se mantienen estables en un 76,47% frente a un 68,75% del grupo placebo. La evolución de la albúmina fue muy similar a la de las proteínas, mostrando resultados estables en ambos grupos, pero en un porcentaje más elevado en el grupo LC. La PCR, baja o sigue con valores similares en mayor número de sujetos del grupo LC con un 70,58% frente a un 50% del placebo.

### 4.3.2 Sujetos del grupo LC que corrigen el déficit de LCT y LCL

De los 17 sujetos incluidos en este grupo hubo 5 que al inicio presentaban déficit de LC, normalizando sus concentraciones al final del estudio. A este grupo lo hemos denominado "grupo respondedor" a LC. Analizamos en este apartado el comportamiento de las variables por individuo.

**Tabla 102.** Comportamiento de las variables del grupo respondedor a LC por sujeto

<b>Variab</b>	<b>Sujeto</b>	<b>Sujeto</b>	<b>Sujeto</b>	<b>Sujeto</b>	<b>Sujeto</b>
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Peso</b>	D	A	D	A	A
<b>PAS</b>	A	D	D	A	D
<b>PAD</b>	E	D	D	A	E
<b>Glucemia</b>	D	D	A	A	A
<b>HbA1c</b>	A	A	A	A	A
<b>CT</b>	D	D	D	A	A
<b>HDL</b>	A	A	A	A	A
<b>LDL</b>	D	D	D	D	A
<b>TG</b>	D	D	D	A	D
<b>Creatinina</b>	E	D	D	D	D
<b>Hb</b>	A	E	E	A	A
<b>Fe</b>	D	D	A	A	A
<b>Ferritina</b>	A	D	A	D	D
<b>Proteínas</b>	E	E	A	A	E
<b>Albúmina</b>	E	E	E	E	E
<b>PCR</b>	A	D	D	D	D

Por FRCV llama la atención que este grupo tiende al incremento ponderal y obtiene mejores controles de PA con un empeoramiento en el perfil glucémico, sobre todo con una HbA1c que aumenta en el 100% de sujetos. En el perfil lipídico, la respuesta es

la contraria, se determinan mejores resultados para todas las fracciones, destacando el incremento de HDL que se produce en el 100%, seguido del descenso del LDL y TG que se observa en un 80% de sujetos con un CT que desciende también en el 60%.

Por función renal llama la atención que de forma numérica la creatinina obtenida al 4º mes, mejora en el 100%. La Hb o mejora o sigue estable también en todos los incluidos en este grupo acompañada de un perfil ferrocínético más variable. Las proteínas y la albúmina o siguen estables o aumentan también en el 100% junto con una PCR que desciende en el 80%.

#### **4.4 MEJORÍA SUBJETIVA**

En las entrevistas al 2º y al 4º mes, se interrogó a los pacientes sobre si habían apreciado algún tipo de signo o síntoma de mejoría clínica durante el experimento. En la visita al 2ª mes, respondieron afirmativamente un total de 14 pacientes (42,5%) y al 4ª mes respondieron positivamente 15 (45,5%).

Describieron efectos beneficiosos diversos que fueron desde aumento en el apetito, el que más veces refirieron junto con mejoría física, hasta advertir otros síntomas tan atípicos como menor caída de cabello o sentirse menos mareados.

En la visita al 2º mes, entre los que advirtieron algún tipo de mejora se registraron 7 ancianos (21,2%) a los que les mejoró el apetito, 4 (12,1%) contaban mejoría física, 1 (3%) refirió una menor caída del cabello, 1 (3%) una mejora en el mareo y 1 (3%) advirtió tanto mejor apetito como mejor memoria.

En el test del 4º mes, 7 (21,21%) ancianos aumentaron el apetito, 5 (15,15%) mejoraron físicamente, 1 (3,03%) observó una menor caída del cabello, 1 (3,03%) sujeto contaba mejoría en su memoria y 1 (3,03%) anciano mejoró tanto el apetito como la memoria. Los resultados por grupo se indican en la Tabla 104.

**Tabla 103.** Distribución de mejoría subjetiva por grupo (n° de individuos y porcentaje)

Mejoría	Placebo		L-Carnitina	
	2° mes	4° mes	2° mes	4° mes
+ <b>Apetito</b>	3 (18,75%)	3 (18,75%)	4 (23,52%)	4 (23,52%)
+ <b>Mejora física</b>	2 (12,5%)	2 (12,5%)	2 (11,76%)	3 (17,64%)
- <b>Caída cabello</b>	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
- <b>Mareo</b>	1 (6,25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
+ <b>Memoria</b>	0 (0%)	1 (6,25%)	0 (0%)	0 (0%)
+ <b>Apetito y memoria</b>	1 (6,25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,88%)
<b>Total</b>	<b>7 (43,75%)</b>	<b>6 (37,50%)</b>	<b>7 (41,17%)</b>	<b>9 (52,94%)</b>

Con respecto al sexo, fueron los varones los que comunicaron más efectos beneficiosos, 11 (52,38%) de ellos describieron mejoría tanto en el 2° como en el 4° mes y 3 mujeres (25%) observaron un beneficio en el 2° mes y 4 (33,33%) en el cuarto mes.

Del total de pacientes que apreciaron algún síntoma o signo de mejoría, hubo 11 pacientes (33,3%) que respondieron afirmativamente en ambas visitas médicas. De ellos 8 varones (4 del grupo placebo y 4 del grupo LC) y 3 mujeres (una asignada al placebo y dos a LC). Otros 9 (27,27%) coincidieron en mantener el mismo síntoma de mejoría en las dos visitas y los otros dos pasaron de comentar dos síntomas a referir sólo uno.

En las dos valoraciones, 5 sujetos (15,15%) insistieron en que había mejorado su apetito, 3 (9,09%) en haber apreciado mejoría física, 1 sujeto (3,03%) observó menor caída de cabello, 1 (3,03%) menor mareo en el 2° mes y mejoría en su actividad física en el 4° mes, 1 (3,03) más apetito y mejor memoria en el 2° mes persistiendo la mejoría en la memoria al 4° mes, sin hacer referencia al apetito.

#### 4.5 EFECTOS SECUNDARIOS

Sólo dos varones (9,52%) y una mujer (8,33%), a su vez distribuidos 1 en el grupo placebo y 2 en el grupo LC, notificaron síntomas de mala tolerancia digestiva en la entrevista al 2° mes, efectos que desaparecieron en la visita del cuarto mes, donde no se notificó ningún síntoma adverso.

## **V. DISCUSIÓN**



La LC es un aminoácido trimetilado, implicado en el proceso de obtención de energía a nivel celular con capacidad antioxidante al favorecer la síntesis de ON. Estas acciones disminuyen el daño que los FRCV provocan en el endotelio, estructura diana origen de la ECV.

Esta tesis forma parte de un proyecto más amplio del que se han obtenido resultados relacionados con la fatiga de los ancianos y la administración de LC y que no se han utilizado en este estudio (Aguirre, 2015).

En este trabajo hemos estudiado el efecto de la suplementación de 2 g de LC oral durante cuatro meses, sobre la PA, la DM y la DLP, en una población anciana institucionalizada, dividida en dos grupos (placebo y LC). El efecto sobre la PA lo evaluamos con los controles obtenidos en las tres visitas médicas propuestas y la respuesta sobre la diabetes y la DLP, con tres controles analíticos seriados.

Además hicimos seguimiento de medidas antropométricas y de la concentración plasmática de LC en sus dos formas total y libre, para determinar si la administración exógena es capaz de influir en sus concentraciones plasmáticas. Aprovechamos la extracción sanguínea para analizar la respuesta de otros parámetros analíticos, como creatinina, Hb, perfil ferrocínético, proteínas, albúmina y PCR, a la administración de LC.

Por FRCV, el grupo LC obtuvo mejores cifras de PAS sobre la PAD y ambas mejor con respecto al placebo, aunque los cambios observados no fueron significativos en la población en conjunto y nos llevaron a analizar las variaciones individuales.

Con respecto a la glucosa, hubo empeoramiento significativo en las mujeres del grupo LC entre el inicio y el 4º mes y entre las mujeres del grupo placebo y LC al 4º mes. La HbA1c empeoró, por grupo y sexo de forma significativa entre el inicio y la conclusión del estudio, así como entre las mujeres del grupo placebo y LC al 4º mes, siendo estas las que obtienen un peor resultado.

Por perfil lipídico, sólo se observó mejoría significativa en la fracción HDL en el grupo LC tanto en varones como en mujeres al 4º mes. En el resto de fracciones estudiadas no hubo cambios significativos ni en el CT, ni en la LDL ni en los TG en el grupo LC.

Al igual que nosotros, distintos trabajos proponen el estudio de la influencia de LC en los FRCV. Por ejemplo, se pueden destacar los trabajos de Gómez-Amores et al (2005), McMackin et al (2007) y Ruggenti et al (2009) en HTA, los de Vacha et al (1983), Derosa et al (2010ab) en glucemia y los de Malaguarnera et al (2009) y Naini et al (2012) en perfil lipídico.



Con respecto a los niveles de carnitina, en los valores plasmáticos de LCT y LCL, nos llamó la atención que entre los estudios revisados, es frecuente no incluirlas como variables a seguir, limitándose a valorar su efecto sobre otros parámetros propuestos.

Nosotros observamos que ambos parámetros sufrieron una evolución paralela en su concentración, tanto al aumentar como al descender sus niveles séricos y que los sujetos incluidos en el grupo LC que partían con déficit de LCT o LCL normalizaban sus niveles al finalizar el estudio.

Propusimos este estudio a raíz de un trabajo similar realizado por Malaguarnera et al (2009) quienes estudiaron el efecto de la suplementación de LC sobre el perfil lipídico en una población diabética tipo 2 integrada por 81 sujetos. El tiempo de seguimiento fue de tres meses y la dosis de LC administrada de 2 g al día, con dos determinaciones analíticas.

Los parámetros medidos, fueron la glucosa en ayunas, HbA1c, CT, TG y las fracciones HDL y LDL, además del IMC. El grupo LC obtuvo mejor control en la glicosilada y descenso significativo en todos los parámetros lipídicos, sin cambios significativos en los controles glucémicos ni en el IMC.

Estos resultados contrastan con los nuestros donde no se obtuvo ese mencionado descenso, en particular, en los controles glucémicos y hemoglobina glicosilada. Tenemos que tener en cuenta que la población seleccionada por Malaguarnera fue mucho más joven que la nuestra y que además siguieron un protocolo dietético con dieta de 1400 a 1600 Kcal/d baja en grasas saturadas. Estos dos hechos, probablemente tuvieron un papel importante en la mejor respuesta de los lípidos. En este estudio no se hicieron controles de PA y no se determinó la concentración de LC al inicio ni a la conclusión, además desconocemos si los pacientes partían a no con déficit de carnitina y si la mejor respuesta del perfil lipídico iba asociada a un incremento de LCT y/o LCL.

Revisando la bibliografía hemos observado que muchos estudios con LC se han realizado con sujetos en HD (Bertoli et al, 1981; Bartel et al, 1981; Bellinghieri et al, 1983; Vacha et al, 1983; Wanner et al, 1990; Matsumoto et al, 2000; Brass et al, 2001; Constantine-Teodosiu et al y Chazot et al, en 2003; Schreiber, 2005; Pérez-Oliva et al, 2006; Wanic-Kossowska et al, 2007; Biolo et al, en 2008; Pacheco et al 2008; Sabry, 2010; Naini et al, 2012) donde la prevalencia de los FRCV y por tanto los eventos CV fson mucho más altos que en la población general. Además estos pacientes tienen posibilidad de tener más anemia a lo largo de su enfermedad renal, anemia que según

diversos autores puede mejorar con suplementos de LC (Mitwalli et al, 2005; Wanic-Kossowska et al, 2007) con el consiguiente ahorro de eritropoyetina subcutánea.

Sin embargo, en nuestro estudio, las oscilaciones entre los resultados obtenidos se dieron en unos márgenes numéricos muy estrechos lo que no se tradujo en diferencias significativas, en la mayoría de casos, ni tuvo repercusión clínica real, probablemente por el reducido número de la población, a pesar de asemejarse en tamaño a la de otros muchos estudios revisados.

También determinamos los efectos secundarios relacionados con la suplementación oral de LC, concluyéndose que su administración era segura, con una excelente tolerancia, sin tener en ningún caso que retirarla, como también documentaron otros autores (Pistone et al, 2003; Cruciani et al, 2006; Ruggenti et al, 2009; Malaguarnera et al, 2007; 2009; 2011).

## 5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Consideramos el tamaño poblacional de nuestro estudio suficiente al ser similar o superior al de otros trabajos consultados en la literatura que implicaban a la LC en su investigación. Autores como Nemoto et al (2004) midieron la concentración plasmática de carnitina en 11 pacientes, Molfino et al (2010) en 16 sujetos, Pacheco et al (2008) trabajaron con 30 enfermos renales crónicos y el estudio de McMackin et al (2007) agrupó a 37 individuos con EC.

Estos estudios contrastan con otros donde el tamaño de la población es muy superior, como el de Sima et al (2005) que incluyó a 1346 individuos con PND que recibieron LC; Malaguarnera et al (2011) con 112 pacientes con encefalopatía hepática o Malaguarnera et al (2009) con 81 diabéticos.

Los pacientes se seleccionaron cumpliendo unos criterios de inclusión y exclusión propuestos previamente. Como criterio de inclusión fundamental, tenían que ser adultos y ser residentes permanentes del centro geriátrico, con esto nos asegurábamos trabajar en una población institucionalizada, sujeta a unos mismos horarios y hábitos higienicodietéticos. Igualmente, esto nos permitió realizar el seguimiento y los controles clínicos y analíticos indicados en el proyecto. Criterio similar fue el seguido por Pistone et al (2003) seleccionando también a una población de residencias ‘*rest homes*’. En cuanto a los criterios de exclusión establecidos, fueron similares a los propuestos por Malaguarnera et al (2007) y Derosa et al (2010a y 2010b) donde básicamente tenían que cumplir con dos

requisitos, no tener una enfermedad grave y no tomar fármacos que interfirieran en el metabolismo de la LC.

En otras investigaciones se ha considerado como criterio de inclusión precisamente el tener una enfermedad grave. Así, Bianchetti et al (2003) trabajaron con pacientes con enfermedad de Alzheimer y Malaguarnera et al (2006) con pacientes con caquexia y cáncer gastrointestinal. De todas las enfermedades crónicas avanzadas, la más prevalente en las investigaciones realizadas con LC, es la ERC avanzada en HD, citar a Bartel et al (1981), Wanner et al (1990), Brass et al (2001), Chazot et al, (2003), Pérez-Oliva et al (2006) y Sabry (2010) entre otros. De nuestra población, un 78% tenían ERC en estadio renal 3-4, pero sin estar ninguno incluido en diálisis.

La distribución por edad y sexo fue semejante a la de otros trabajos. Nuestra media de edad fue de 68-94 años, similar a la de Pistone et al (2003) y Malaguarnera et al (2007) que propusieron sus investigaciones en mayores de 65 años, el primero con una edad media de 70-92 años y el segundo en centenarios. También hay estudios recogidos en niños como el de Olson et al (1989) y en mujeres jóvenes con lactancia materna (Mitchell y Snyder, 1991). Por sexo, teníamos 21 varones y 12 mujeres, que se asemeja a la proporción de otros autores como Wanner et al (1990), Pistone et al (2003) y Naini et al (2012). La prevalencia del sexo varón sobre la mujer en los estudios, es probablemente por azar, sin encontrar explicación lógica.

## **5.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Diseñamos un estudio prospectivo, doble ciego, con dos grupos de seguimiento, uno placebo y otro LC, siguiendo un estudio de cohortes. La asignación de cada individuo a un grupo no se hizo de forma aleatoria como lo hicieron otros autores (Malaguarnera et al, 2007 y Pistone et al, 2003), sino, atendiendo a la edad y al sexo, con intención de obtener dos grupos homogéneos con intención de minimizar los posibles sesgos en las variables analizadas.

Otros trabajos de la literatura, como el de Brass et al (2001), Sima et al (2005) y Derosa et al (2010a y 2010b) fueron multicéntricos, rdbdomizados y doble-cego.

La propuesta de división de la población en dos grupos, placebo y LC, la encontramos también en Pistone et al (2003), Pacheco et al (2008) y Molfino et al (2010). En otros estudios, proponen estudiar el efecto LC frente a otros compuestos, como los dos

realizados por Derosa et al (2010a) con sibutramina y LC frente a sibutramina o el de orlistat con LC frente a orlistat (2010b).

En cuanto al tiempo, un total de cuatro meses, cumple la media de otros trabajos. Este periodo lo consideramos suficiente para advertir modificaciones en las variables a estudio y no lo suficientemente prolongado para que interfirieran otras variables ajenas al experimento. Además un periodo más prolongado daba oportunidad a perder individuos en el seguimiento, bien por fallecimiento, enfermedad aguda o ingreso hospitalario al tratarse de una población añosa y frágil con muchas comorbilidades.

Otros estudios publicados oscilaron entre la semana de Cruciani et al (2006), los dos meses de Bellinghieri et al (1983); los tres meses de Bianchetti et al (2003) y Malaguarnera et al (2005 y 2009); los cinco meses de Pistone et al (2003); los seis meses de Malaguarnera et al (2007) y Sabry (2010) y el año de Derosa et al (2010a y 2010b).

Aunque en las publicaciones hay varias formas de administrar la LC, nosotros elegimos la ingesta oral en cápsulas. La dosis empleada fue de 2 g al día dividida en dos tomas y se mantuvo constante en todo el estudio. Así la utilizó Bellinghieri et al (1983), Pistone et al (2003), Malaguarnera et al (2007), Ruggenti et al (2009) y Derosa et al (2010).

En otras publicaciones se hace referencia a dosis mayores de LC, así Bianchetti et al (2003), Malaguarnera et al (2005, 2011 y 2014) y Molfino et al (2010) utilizaron 4 g de LC y otros como Cruciani et al (2006) diseñaron su trabajo con dosis crecientes de LC desde 250 mg hasta 3 g/d dos veces al día.

Consideramos la dosis administrada la más aceptada por su tolerancia, sobre todo digestiva, dado que dosis orales mayores a 2 g en una toma, no aportan beneficio al saturarse su absorción por la mucosa intestinal y provocar mayor toxicidad.

Otra forma de administración empleada en pacientes en HD fue la vía parenteral, así propusieron su uso Bellinghieri et al (1983) y Wanner et al (1990). Otros como Yu-Zeng et al (2007) utilizaron bolos de LC seguidos de perfusión continua en su estudio sobre isquemia miocárdica sometidos a revascularización (bolo intravenoso de 5 g de LC seguido de perfusión continua de 10 g intravenosos diarios durante 3 días). Esta forma de administración fue desechada por nosotros al requerir de cuidados diarios por parte de personal sanitario experimentado al que no teníamos acceso, además de un mayor riesgo de infecciones y de mayor agresión a pacientes ancianos y frágiles.

El seguimiento de los pacientes se hizo en tres ocasiones, al inicio, en el segundo y el cuarto mes. Se realizó entrevista clínica individual, valorando cumplimiento en la

toma de LC y registro de síntomas o signos de mejora o de intolerancia. Se registraron las medidas antropométricas y la PA, y se hizo una extracción analítica. También nos asegurábamos en cada evaluación de la correcta administración de LC (dosis y horario) por parte del personal sanitario responsable de la residencia.

En la mayoría de los estudios, el registro de variables se realiza al inicio y a la conclusión del estudio, como Malaguarnera et al (2005, 2007 y 2009). En nuestro experimento, los resultados obtenidos en la toma intermedia, a los dos meses, fueron desestimados al no apreciar en este tiempo cambios significativos en las variables a estudio.

### **5.3 VARIABLES DEL ESTUDIO**

Las variables que se propusieron estudiar, fueron similares a las propuestas por otros autores como Matsumoto et al (2000) y Malaguarnera et al (2007 y 2009).

#### **5.3.1 Peso e IMC**

En la bibliografía revisada las medidas antropométricas se determinan al inicio del estudio como características descriptivas de la población, pero en pocas ocasiones son utilizadas como variables a analizar (Pistone et al, 2003; Malaguarnera et al, 2006; Pacheco et al, 2008). Por peso e IMC, dos medidas que se correlacionan de forma directa, nuestra población estaba constituida por un colectivo normopeso-sobrepeso.

El efecto de la LC sobre el peso es controvertido. En nuestro estudio las diferencias ponderales observadas no fueron significativas por grupo ni sexo, coincidiendo con los estudios de Malaguarnera et al (2007 y 2009), Chazot et al (2003) y Gimenes et al (2015). Estas diferencias no se documentaron en grupos de población similares al nuestro, ni en pacientes en HD ni con enfermedades ya diagnosticadas (miopatía mitocondrial); tampoco empleando la misma dosis de LC que la utilizada por nosotros o con dosis superiores o utilizando otras vías alternativas de administración como la parenteral.

Lo que sí se observó fue una tendencia hacia el incremento de peso en un 60,60% de nuestra población, con un 64,70% para el grupo LC (recordar que este grupo partía con mayor peso al inicio), frente a un 56,25% del grupo placebo, incremento que osciló en un estrecho margen entre 0,6 a 2,5 kg. Resultado similar pero con diferencias

significativas, documentó Derosa et al (2010a) en las determinaciones antropométricas realizadas en su estudio de un año con suplementos de 2 g de LC diarios.

Lo esperable hubiera sido encontrar una bajada de peso al atribuírsele a la LC poder ‘quemagrasas’, efecto que se describe en los individuos que asocian ejercicio físico regular y toma de carnitina. Sin embargo, la actividad física de nuestra población se reduce en la mayoría de casos, al recinto residencial por enfermedades crónicas que limitan su movilidad. A esto, hay que sumarle que uno de los síntomas que más describen los sujetos en ambos grupos, es el aumento de apetito, efecto contrastado en la literatura, teniendo la LC su indicación en la anorexia nerviosa en población adulta e infantil. Por tanto, podemos relacionar el aumento del apetito y una mayor ingesta, sin cambios en el estilo de vida que condicionen un mayor gasto energético, con el aumento de peso de nuestra población.

En el trabajo de Derosa et al (2010a) se observó pérdida de peso en las determinaciones realizadas en el 9º y 12º mes de suplementación, sin cambios en los registros previos en el 3º y 6º mes, lo que nos induce a pensar que para que la LC sea responsable de cambios ponderales, su administración debe ser más prolongada, de ahí que en la mayoría de estudios publicados no se documenten variaciones al no superar los seis meses de investigación (Chazot et al, 2003; Malaguarnera et al, 2007 y 2009; Gimenes et al, 2015).

### **5.3.2 PAS y PAD**

No observamos diferencias significativas por grupo ni por sexo en las medias de ambas variables registradas en nuestro estudio. El grupo LC tuvo mejores controles de PAS que de PAD, aunque sin diferencias significativas. Este hecho también lo encontramos en el trabajo de Ruggenti et al (2009) que consiguieron un descenso de 8 mmHg en la PAS con respecto a valores basales, con una PAD que aunque también mejoró no lo hizo de forma significativa.

Este mejor control de cifras sistólicas con respecto a las diastólicas, lo podemos explicar sabiendo que un tercio de nuestra población presentaba HSA, caracterizada por sistólicas elevadas frente a diastólicas más bajas. Este tipo de tensión es mucho más prevalente en población anciana, como fue la nuestra, donde el aumento de la presión arterial está motivada por una mayor rigidez arterial.

Además si partimos de sistólicas más altas es esperable que sea en estas donde se pueda observar una mejoría, frente a diastólicas que ya estaban en rango de normalidad.

Está documentado que la HTA provoca cambios en la actividad antioxidante endógena, conduciendo a un daño oxidativo. También sabemos que la suplementación de LC puede incrementar los niveles plasmáticos de LCT y LCL, con capacidad demostrada para aumentar la síntesis de ON a nivel endotelial y reducir el tono arterial al inducir vasodilatación sistémica (Badimón y Martínez-González, 2006).

Este efecto, lejos de ser una teoría fue comprobado por McMackin et al (2007) quienes demostraron como administrando una combinación de LC y  $\alpha$ -lipoico durante dos meses en pacientes con EC, conseguían un aumento significativo del diámetro de la arteria braquial en un 2%, con un descenso significativo de PAS en un subgrupo de sujetos con tensiones previamente elevadas.

En estos trabajos, al igual que en el nuestro, no se realizaron recomendaciones sobre cambio de hábitos de vida ni modificaciones en el tratamiento dietético-farmacológico indicado para el control de la presión arterial.

### 5.3.3 LCT y LCL

En la mayoría de los trabajos publicados, los investigadores administraban LC sin medir su concentración plasmática, limitándose a analizar su efecto sobre variables previamente determinadas (Pistone et al, 2003; Malaguarnera et al, 2005; Molfino et al, 2010; Derosa et al, 2010a). Otros optan por medir bien la LCT (Stephens et al, 2011) o su fracción libre (Hernández et al, 1997); hay autores que se plantean hacer controles séricos de ambas al inicio y al final de la investigación, al incluirlas como variables a estudio (Matsumoto et al, 2000 y Wanic-Kossowska et al, 2007) y en otras ocasiones se mide la LCT y LCL junto con las acilcarnitinas de cadena corta y larga (Constantin-Teodosiu et al, 2002; Malaguarnera et al, 2006 y 2007) añadiendo la excreción urinaria de carnitina (Lombard et al, 1989; Mitchell y Snyder, 1991).

En cambio, en nuestro experimento propusimos medir, cada dos meses, la concentración plasmática de LCT y LCL con intención de observar en qué momento se producían cambios en su concentración. Hay estudios que reportan cambios precoces en la concentración de ambas variables, hecho no confirmado por nosotros, que tuvimos que pasar a contrastar los resultados obtenidos al inicio y al final del estudio, al igual que Wanic-Kossowska et al (2007) que documentaron cambios a los seis meses.

No se incluyó determinación de acilcarnitinas al no disponer de esta posibilidad el laboratorio responsable de analizar las muestras de sangre. En cuanto a medir la excreción urinaria de carnitina en orina de 24 horas, se desestimó su estudio por los problemas técnicos que supone su recogida en pacientes ancianos, muchos con incontinencia y uso de pañales nocturnos. Además para esta determinación necesitábamos involucrar aún más al personal sanitario de la residencia, que colaboraba de forma altruista y que no disponía de tiempo extra para este tipo de exigencias.

Entre lo que observamos destaca, que la concentración sérica de LC en sus dos formas total y libre, tienen una correlación paralela, tanto en el incremento como en el descenso de sus niveles plasmáticos, independientemente de si se suplementaba o no, excepto en las mujeres del grupo placebo donde aumenta la LCT y desciende la LCL, fenómeno al que posteriormente intentaremos buscar una explicación.

Esto parece lógico, ya que como definió Malaguarnera (2012), la carnitina total es la suma de la LCL (80%-83%) y acilcarnitinas de cadena corta y larga (17-20%). Al aumentar la concentración de LCT es esperable que también lo haga la LCL y viceversa. Este efecto ha sido observado no sólo en humanos (Brass et al, 2001; Wanic-Kossowska et al, 2007 con pacientes en HD) sino también en animales (Hernández et al, 1997 con perros).

En la literatura revisada la referencia al sexo como variable influyente en la diferente concentración de LCT y LCL es controvertido. Unos autores proponen que los varones tienen mayores concentraciones de ambas (Bartel et al, 1981; Opalka et al, 2001; Ho et al, 2003), y otros como Alberty y Albertyova (1997) que no hay diferencias significativas. En nuestro estudio, sin haber diferencias significativas por sexo, fueron las mujeres las que partieron y mantienen concentraciones ligeramente más altas de LCT y LCL con respecto a los varones, dato no encontrado en la bibliografía revisada. Para explicar este hecho reevaluamos parámetros como edad, hormonas sexuales, estado nutricional y enfermedades previas entre varones y mujeres de nuestra población, factores que influyen en la concentración plasmática de carnitina.

Ni la edad ni la carga hormonal fueron considerados factores responsables de la diferente concentración de carnitina. La edad de ambos grupos era similar, y en cuanto a la carga hormonal, aunque las mujeres jóvenes tienen una concentración menor de LC con respecto a los varones de la misma edad, esta se iguala en la menopausia con el descenso de estrógenos, fase en la que ya se encontraban todas nuestras mujeres.



En cuanto a la nutrición, sabemos que una dieta equilibrada aporta el 75% de las necesidades de carnitina y que una adecuada situación nutricional proporciona mayor concentración de LCT y LCL (Malaguarnera et al, 2006). Nosotros no propusimos recomendaciones dietéticas y sólo se hizo seguimiento del peso e IMC. Para valorar este apartado hubiera sido interesante haber medido cambios en la masa muscular y en la absorción de LC a nivel intestinal, ya de por sí con un amplio margen de variabilidad.

En cuanto a enfermedades previas, la más prevalente en ambos sexos fue la ERC con un 80,95% en los varones y un 75% para las mujeres. El riñón no sólo participa en la síntesis de LC en un pequeño porcentaje, sino que es en el túbulo renal donde se reabsorbe el 95% de la carnitina eliminada. Si nuestros pacientes parten con un FG disminuido, menor va a ser la reabsorción de LC. Fueron las mujeres las que mantuvieron un mejor estadio renal con respecto a los varones y por tanto, era esperable una mayor reabsorción y mejores concentraciones plasmáticas, ya desde el inicio.

Para poder establecer una causalidad entre dieta, absorción intestinal y reabsorción renal como responsables de una mayor concentración de LC en las mujeres, se debería haber propuesto un seguimiento del estado nutricional de los pacientes, haber realizado mediciones postprandiales de LC y haber contabilizado la excreción de carnitina en orina de 24 horas, para valorar el rango de reabsorción.

Aunque las mujeres del grupo LC partían y mantuvieron niveles de LCT y LCL más altos que los varones, su respuesta a la administración de suplementos de LC al 4º mes, fue distinta a la esperada, disminuyendo su concentración final aunque manteniéndola en rango de normalidad, mientras que sí aumentó en los varones, incluso de forma significativa en relación a la LCL comparada con los varones del placebo a la conclusión del estudio. Este hecho se puede explicar sabiendo que 11,76% varones partían con un déficit inicial de LCT frente a un 0% de las mujeres, consiguiendo normalizarlas al final, y que un 17,76% de las mujeres partían con aumento de LCT inicial frente a un 5,88% de los varones, normalizándose las cifras a la conclusión del estudio en un 11,94% de las mujeres y en todos los varones.

Con respecto a la LCL, 3 varones presentaba déficit frente a 2 mujeres, en contra 2 varones presentaban cifras fuera de rango frente a 3 mujeres. Al final todos, varones y mujeres, corrigieron el déficit de LCL y 2 varones mantuvieron niveles altos frente a una mujer.

Con estos resultados, podemos extraer la conclusión de que es más eficaz administrar suplementos de LC a aquellos sujetos que parten con un déficit plasmático de

LCT o LCL que en aquellos con concentraciones normales o fuera de rango de normalidad, probablemente porque al tener concentraciones en rango fisiológico no van a hacer uso de suplementos extra que serán excretados vía urinaria. No podemos comparar nuestros resultados con otros estudios al no precisar en ellos si los individuos tenían déficit o no de LC, tampoco es habitual que hagan referencia al sexo como variable de estudio.

Las mujeres del grupo placebo aumentaron su LCT con un descenso de LCL, este resultado también fue inesperado, no sólo por el aumento de LCT en sujetos no suplementados, sino, también por no asociar de forma paralela un aumento de LCL. Con respecto a los niveles de LCT todas las mujeres partían con niveles plasmáticos normales, en cuanto a la LCL una tenía déficit y otra niveles fuera de rango, el resto cifras normales.

Estamos hablando de un reducido número de sujetos, en total seis, con oscilaciones de parámetros séricos muy estrechos y no significativos, por lo que no podemos extraer ninguna conclusión de este resultado. Además, como aportaron Hudson et al (2008) hay variaciones plasmáticas en ancianos de causa desconocida. Para llegar a justificar este resultado, nos preguntamos si la inclusión de un mayor número de individuos o el haber propuesto estudios farmacocinéticas complejos hubiera sido rentable.

Recordar que la proporción entre varones y mujeres de nuestra población no fue similar, con 21 varones frente a 12 mujeres, quizás con una distribución numérica más proporcional se hubieran obtenido resultados también más similares.

En nuestro trabajo sólo un 47,05% de los sujetos que recibieron LC aumentaron la concentración plasmática de LCT y LCL, frente a porcentajes mayores publicados en la literatura como el de Cruciani et al (2006) con un 85%. Hay que saber que los suplementos orales de LC tienen baja biodisponibilidad en plasma (< 20%), y que para pasar del torrente sanguíneo al músculo para almacenarse tienen que vencer una elevado gradiente en contra y que además a dosis altas es rápidamente excretada vía renal.

Futuros estudios podrían orientarse a mejorar la biodisponibilidad de los suplementos para conseguir una mayor concentración en sangre con dosis menores. En el grupo placebo se produjo el mismo efecto en un 37,5% de sujetos, como única explicación a este aumento tenemos la movilización de LC desde sus depósitos de reserva a la circulación para ejercer su actividad fisiológica.

Tiene lógica la administración de LC oral o parenteral y comprobar un aumento de las concentraciones plasmáticas de LCT y LCL, como observamos nosotros al 4º mes

en el grupo LC con respecto al grupo placebo, resultado también expuesto por Bellinghieri et al (1983) y Brass et al (2001) ambos en pacientes en HD; Cruciani et al (2006) con pacientes con cáncer y Malaguarnera et al (2007) en centenarios. Los grupos de Brass y Cruciani, comprobaron además como ese aumento era dosis dependiente, efecto que nosotros no pudimos valorar al utilizar la misma dosis durante todo el estudio.

#### **5.3.4 Perfil glucémico y HbA1c**

Los resultados de ambas variables sufrieron un ascenso a lo largo del estudio. Así la glucosa aumentó de forma significativa en las mujeres del grupo LC al 4º mes y también entre mujeres del grupo LC y placebo a la finalización del estudio y la HbA1c lo hizo tanto por grupo como por sexo, de forma significativa entre el inicio y el fin del estudio, y entre mujeres del grupo LC y placebo al 4º mes. Valorar este ascenso numérico como un empeoramiento y la causa que lo motivó, es lo que queda por discutir.

En cuanto al empeoramiento de la glucosa y la HbA1c, los valores obtenidos oscilaron en unos rangos muy estrechos, sin llegar a sobrepasar el nivel de normalidad establecido para ninguna de las dos variables en la mayoría de nuestros sujetos.

La HbA1c es un valor más fiable para el seguimiento de la glucemia al determinar su nivel medio durante el trimestre anterior a la prueba. La glicada máxima alcanzada fue de 7,25% con un incremento máximo de 1,75%, cuando el objetivo terapéutico recomendado en mayores frágiles con comorbilidades médicas y funcionales asociadas con expectativa de vida menor de 10 años (como nuestra población) es del 8% (Huang et al, 2008). Por tanto todavía nos queda margen para considerar el ascenso de la HbA1c como patológico, de hecho, podemos considerarlo hasta beneficioso ya que son las glicadas bajas las que se relacionan con hipoglucemias, eventos a evitar en los ancianos por su alta mortalidad.

La causa de este ascenso se pudo deber al aumento del apetito descrito por casi un tercio de los sujetos. A mayor apetito, mayor ingesta y más posibilidad de que los controles de glucemia y HbA1c se eleven. En todo caso, los resultados obtenidos, no se deben atribuir a la administración de la LC, ya que es precisamente en las mujeres del grupo LC donde la suplementación tuvo menor efecto, determinándose un descenso de la concentración de LC en sus dos formas total y libre. Además hay que recordar que el aumento en la glicada también se produjo en el grupo placebo. No hay que olvidar que para extraer

conclusiones tenemos que recordar el tamaño de la población y las variabilidades individuales.

Nuestros resultados no coincidieron con los trabajos de Pistone et al (2003) realizados en ancianos con 4 g de LC al día, Malaguarnera et al (2007) con centenarios y Malaguarnera et al (2009) con diabéticos tipo 2 utilizando la misma dosis de LC que nosotros, donde no encontraron diferencias significativas en ambos parámetros.

Tampoco con los de Bíoio et al (2008) que determinaron mejoría en el metabolismo de la glucosa en los tratados con LC que partían con resistencia a la insulina; Molino et al (2010) utilizando sólo 16 pacientes también observaron una mejora de la glucemia con dosis de 4 g de LC al día y Derosa et al (2010), en sus dos trabajos comparando sibutramina frente a sibutramina+LC y orlistat frente a orlistat+LC, encontraron mejoría de la HbA1c y de las glucemias basales tras un año de tratamiento con 2 g de LC, al mejorar la resistencia a la insulina.

Probablemente hubiéramos encontrado mayores cambios si hubiéramos aumentado el número de diabéticos de nuestra población y si estos hubieran partido con una diabetes peor controlada, dando mayor margen a la LC para provocar su efecto.

### **5.3.5 Perfil lipídico**

El tratamiento con LC muestra efectos variables en el metabolismo sérico de los lípidos. La mayoría de trabajos publicados se han realizado con pacientes en HD, que suelen partir de una baja concentración de carnitina por dos mecanismos, el primero por limitar la ingesta de proteínas para no aumentar la uremia, lo que disminuye la toma de lisina y metionina precursores de carnitina y el segundo por eliminación de LC a través de la técnica de la hemofiltración.

Estos y otros mecanismos hacen que los sujetos con ERC acaben teniendo un perfil lipídico patológico con incremento del RCV atribuible entre otras condiciones a una baja concentración plasmática de carnitina, concentración que puede mejorar con suplementación en este caso parenteral.

En nuestro experimento, se trabajó con pacientes con ERC, la mayoría en estadio 3 y 4, pero sin llegar a precisar ninguno de ellos diálisis durante el estudio. Coincidiendo con otros autores, obtuvimos una evolución variable en nuestro perfil lipídico, con aumento de unas fracciones y descenso en otras, pero todo dentro de unos márgenes muy estrechos de variabilidad, lo que no hizo posible obtener resultados significativos salvo

excepciones, ni extraer conclusiones clínicas. Estos resultados coinciden con los reportados por Suchitra et al (2011) quienes tampoco encontraron diferencias significativas en los parámetros lipídicos en el grupo LC con respecto al grupo control.

Lo que sí advertimos es que en el grupo LC hubo un ligero empeoramiento en las cifras de CT (76,47% frente a 37,5% del placebo), con una mejora en los TG frente a placebo (29,41% frente a 37,5%) pero sin llegar a tener significado estadístico.

Este resultado contrasta con el obtenido por Bertoli et al (1981) y Maebashi et al (1983) ambos en HD, el primero observó mejoría, pero no significativa en los niveles de CT y sí significativa en la concentración de TG y el segundo determinó que con suplementos parenterales de LC los pacientes en HD conseguían no sólo elevar la concentración de LC, sino, que esto se traducía en un mejor balance en los TG. Por otra parte, Mitwalli et al (2005) comunicaron mejoría significativa en los niveles de CT y TG con suplementos de 15 mg/kg de LC tras cada sesión de diálisis.

Con respecto a la fracción HDL, se obtuvo una mejoría por grupo y sexo, siendo esta mejora estadísticamente significativa en el grupo LC tanto para varones como mujeres al 4º mes. En la concentración de LDL hubo tendencia hacia peores resultados en el grupo LC (47,05%) frente a placebo (37,5%), pero sin diferencias significativas.

Vacha et al (1983) en su trabajo de 120 días con 29 pacientes en HD, analizando concentraciones de CT, HDL y TG observaron mejoría significativa en el resultado final de los tres parámetros al mes de tratamiento y Pistone et al (2003) dos décadas más tarde, advirtieron mejoría significativas en los mismos parámetros incluida la LDL.

Otros investigadores, como Derosa et al (2010b) no documentaron mejoría en la HDL de pacientes diabéticos, pero sí mejores concentraciones de CT y LDL en los dos grupos estudiados (L-carnitina+orlistat frente a orlistat). Resultado similar volvieron a obtener estos mismos investigadores, donde observaron descenso de CT, LDL y TG, en ambos grupos, pero sin diferencias significativas y sin cambios en la HDL entre grupos (Derosa et al, 2010a). Naini et al (2012) corroboraron los resultados de Derosa et al (2010a), con una población en número y distribución por sexo similar a la nuestra (30 sujetos, con 19 varones y 11 mujeres) y con administración de 750 mg de LC al día, durante ocho semanas.

El mecanismo por el cual, la LC tiene capacidad para mejorar la DLP, tiene que ver con su capacidad de transportar e incorporar los ácidos grasos de cadena larga al proceso oxidativo para producir energía a nivel celular. Se le confiere capacidad para disminuir los depósitos de grasa y aumentar la masa muscular, lo que favorece la actividad

física con capacidad para disminuir la obesidad y mejorar tanto la concentración de lípidos en plasma como la resistencia a la insulina.

Ni en nuestro estudio ni en los trabajos publicados, se establece una relación entre sexo y mejoría o empeoramiento de las diferentes fracciones lipídicas.

Además tenemos que advertir que las variaciones observadas de las distintas fracciones lipídicas, lo hacen en un estrecho margen.

### **5.3.6 Hemograma, ferrocínética y función renal**

La mayoría de los trabajos revisados que estudian el efecto de la LC sobre la anemia y la ferrocínética están realizados en pacientes dializados, donde anemia, ferropenia y déficit de LC son una constante y donde parece que el beneficio que aporta la carnitina es disminuir la fragilidad osmótica del eritrocito que estaría aumentada en este tipo de pacientes, dificultando así su rotura prematura.

Un alto porcentaje de nuestra población partía con un deficiente FG y un tercio tenía anemia, con indicación de toma de suplementos vitamínicos y eritropoyetina subcutánea, por lo que opinamos que se puede establecer una relación entre nuestros resultados y los revisados en la bibliografía.

En nuestra población, las cifras de Hb no sufrieron cambios significativos salvo en las mujeres del grupo LC donde hubo un empeoramiento significativo y en los varones de ambos grupos al 4º mes, aunque ambos grupos mantuvieron resultados similares desde el inicio a la conclusión. Este resultado fue similar el obtenido por Sabry (2010) y Naini et al (2012) con sus trabajos en HD, cuya toma de LC fue de 1,5 g al día, durante seis meses el primero y de 1 g al día durante 16 semanas el segundo.

En el grupo LC, la anemia mejoró en un 52,94% frente a sólo un 18,75% del placebo. Esta mejora, también fue documentada por Mitwalli et al (2005) y Wanic-Kossowska et al (2007) observando mejora de la Hb, el Htc y en el número de eritrocitos en el grupo que recibe carnitina. No se modificó el tratamiento de base con Fe, fólico o eritropoyetina si lo tenían indicado.

En cuanto a la ferrocínética, hubo tendencia hacia una mejora no significativa del Fe por grupo y sexo, con una ferritina que empeora de forma generalizada pero también sin diferencia estadística. Esto se puede explicar por el hecho de que el grupo hemo de los eritrocitos necesita Fe para su síntesis, lo que favorece su aumento sérico con descenso en los depósitos de ferritina.

El resto de series que componen el hemograma, leucocitos y plaquetas, oscilaban en rangos tan amplios que no se vieron modificados por el uso o no de LC, tampoco se recogen en la literatura trabajos que comenten su influencia sobre dichos parámetros.

Con respecto a la creatinina, en el grupo LC se observó un resultado inesperado y positivo en un principio, determinando un descenso significativo en sus cifras tanto en los varones como en las mujeres de este grupo, con un empeoramiento entre mujeres del grupo placebo y LC al 4º mes, también estadísticamente significativo. Decir que las oscilaciones numéricas se dieron de nuevo en un estrecho margen, con un ascenso máximo de 0,7 mg/dL y un descenso de 0,9 mg/dL. Esta mejora en la función renal no fue suficiente para modificar el estadio renal en que se habían clasificado previamente los sujetos, dado el amplio margen de clasificación del FG.

Nos queda la duda de si al prolongar el tiempo de suplementación de LC hubiera seguido mejorando las cifras de creatinina. No hemos encontrado estudios en la bibliografía que documenten este hecho.

### **5.3.7 Proteínas totales y albúmina**

Proteínas y albúmina nos orientan hacia el estado nutricional del paciente. En nuestra población, la determinación basal de ambas variables fue normal, lo que indica que los sujetos elegidos para el estudio, partían de una situación nutricional aceptable. Ninguno era vegetariano, ya que este tipo de dietas son deficitarias en carnitina.

La evolución de las dos variables está relacionada entre sí, así que un incremento o descenso en una de ellas repercute en la otra. Ambas se mantuvieron en rango de normalidad en los sucesivos controles analíticos, sin cambios significativos por grupo ni sexo, salvo para la albúmina en las mujeres del grupo LC al final del estudio, cuya mejora sí fue significativa.

No se propone que sea la LC la responsable del aumento de las concentraciones de proteínas y albúmina, sino, que los sujetos con mayores concentraciones de ambas, presentan un mejor estado nutricional y por tanto, el aporte de carnitina exógena a través de alimentos ricos en ella (carne, huevos y lácteos) es mayor, lo que repercute en un aumento de sus niveles plasmáticos.

Esta hipótesis la corroboran estudios previos como el de Lombard et al (1989) en su trabajo con lactoovovegetarianos y vegetarianos estrictos realizado en niños y adultos, y Rabito et al (2013) realizado con pacientes con cáncer. En ambos se concluye que dietas

con escaso aporte de carnitina o bien enfermedades graves que condicionen malnutrición, llevan asociado una disminución en la concentración sérica de LCT y LCL. Por tanto podemos valorar que pacientes que partan con hipoproteinemia e hipoalbuminemia pueden beneficiarse de un aporte exógeno de carnitina.

### **5.3.8 PCR**

La PCR es considerada junto con interleukinas (IL) y citoquinas un marcador inflamatorio implicado en la enfermedad vascular. En nuestro trabajo se pudo hacer seguimiento de la PCR, no así de los otros factores. De forma general, su determinación inicial fue superior por grupo y sexo, que los resultados obtenidos a la conclusión, no siendo los cambios significativos por grupo ni por sexo.

Llama la atención que en el grupo LC, la PCR disminuye en un 70,58% frente a un 50% del grupo placebo. Hay estudios que apoyan la teoría de que la LC tiene capacidad para disminuir los niveles de PCR, al tener poder antiinflamatorio. Así lo propone Lee et al (2015), con 47 pacientes con EC sin otros FRCV añadidos, a los que administrando 1 g de LC al día durante 3 meses, consiguieron un descenso significativo en los niveles de PCR, motivado por el efecto antiinflamatorio y capacidad antioxidante de la LC.

La explicación que se propone es que la base de la enfermedad vascular es la arterioesclerosis, que se considera una enfermedad inflamatoria crónica con un alto estrés oxidativo, estrés que la LC es capaz de disminuir. A conclusiones similares llegaron Savica et al (2005) con pacientes en HD.

Sin embargo, atribuir los cambios de la PCR a la administración o no de LC, no está del todo claro, ya que es un reactante de fase aguda muy sensible y está sometida a grandes fluctuaciones provocadas por procesos inflamatorios-infecciosos, incluso banales, que son muy prevalentes en la población anciana objeto de nuestro estudio.

## **5.4 MEJORÍA SUBJETIVA Y REGISTRO DE EFECTOS ADVERSOS**

Dentro de los síntomas o signos positivos descritos por nuestros sujetos, destacó por orden de frecuencia, aumento en el apetito, mejoría física y de memoria, disminución en la caída del cabello (sujeto del grupo LC) y menos mareo (sujeto del grupo placebo).

La mejoría en el apetito está documentada por autores como Marín y Castillo, (2000). La mejoría física y de memoria se recoge por Brass et al (2001) y Malaguarnera



et al (2007), no así la caída de cabello que no se comenta en ninguna publicación y probablemente se pueda atribuir a otras causas independientes a la administración de carnitina y fuera más subjetiva que objetiva. La mejora en el mareo tampoco está documentada en la literatura, pero si consideramos que la LC tiene un poder antioxidante y vasodilatador y pudiera ser responsable de esta mejoría, sólo que este síntoma fue descrito por un individuo del grupo placebo.

En nuestro trabajo la LC se toleró muy bien, sin apenas efectos secundarios. Solo dos sujetos del grupo LC y uno del placebo, notificaron síntomas de mala tolerancia digestiva que no obligó a su suspensión. Esta baja incidencia de toxicidad con dosis de 2 g al día, se asemeja a la de la literatura, así en Malaguarnera et al (2007) sólo recogen un paciente con diarrea en su estudio con 70 centenarios, Ruggenti et al (2009) no notificaron ningún efecto adverso. En otro estudio de Malaguarnera et al (2009) con 81 sujetos, sólo dos manifestaron dolor abdominal y otros dos cefalea y náuseas respectivamente, así mismo, en otro estudio del mismo equipo (Malaguarnera et al, 2011) con 121 pacientes incluidos en el estudio, sólo tres refirieron dolor abdominal. Por tanto, podemos asegurar que la administración de LC es segura.

Tampoco, se observaron efectos adversos de importancia, en otros experimentos donde la dosis de LC empleada fue mayor. Así lo corroboran Pistone et al (2003) que no informaron de ninguna incidencia clínica ni analítica en los 84 individuos que recibieron 4 g de LC durante 5 meses y en la investigación de Cruciani et al (2006) que sólo describe náuseas en dos pacientes con dosis de 3 g de LC.

## **5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PROPUESTAS**

Aunque la bibliografía encontrada en relación a la LC ha sido muy amplia, nos hemos centrado en las publicaciones que han tenido a los FRCV como centro de su estudio y en aquellos trabajos realizados en población geriátrica.

A pesar de que nuestro trabajo, en número de participantes y tiempo, ha sido similar al de otros investigadores, nuestros resultados no han permitido encontrar diferencias significativas en la mayoría de los parámetros analizados, lo que nos impide extraer conclusiones extrapolables, por lo que consideramos que un aumento en el tamaño de la población, haciendo extensible el experimento a otros geriátricos, hubiera sido interesante a la hora de obtener cambios significativos.

Además, dado que la suplementación de LC es muy bien tolerada, sería conveniente prolongar el periodo de administración para valorar el tiempo como otra variable a tener en cuenta.

No se hicieron estudios farmacocinéticos por su gran complejidad, pero dado que la absorción de la LC está sometida a una gran labilidad, sugerimos mediciones plasmáticas a las 3,5 horas de haberla administrado, para certificar pico plasmático y confirmar así el porcentaje de absorción real sobre lo suplementado y medir su excreción urinaria. Más complejo sería medir su concentración a nivel muscular (97% del *pool* total de LC se reserva en el músculo esquelético y cardiaco), ya que esto supondría realizar biopsias musculares, procedimiento invasivo no exento de complicaciones, realizado en una población anciana y frágil.

En algunas de las variables estudiadas es precipitado extraer conclusiones clínicas con sólo 3 determinaciones, sobre todo, cuando el rango de normalidad es amplio, ya que aunque se modifiquen numéricamente esto no implica una repercusión clínica.

Recomendamos aumentar el número de registros en variables como peso, PA y glucemia, que por otra parte no supone aumentar la complejidad del seguimiento.

Hay pocos estudios, que sigan la evolución de las variables una vez que se deja de consumir LC, por ello se sugiere valorar si tras su suspensión hay empeoramiento en los parámetros donde se observó mejoría.

Dado que la suplementación de LC corrige los déficits plasmáticos, sería interesante estudiar el comportamiento de las variables a estudio entre grupo de sujetos que partan con déficit de LC frente a otros con concentraciones de inicio normales.

En las publicaciones revisadas, los estudios presentan una gran diversidad, lo que dificulta la comparación de resultados. La mayoría de ellos han incluido poblaciones más jóvenes que la nuestra y destaca el gran número de ellas realizadas con sujetos en HD, donde la prevalencia de FRCV y ECV es mucho mayor que la población general. Sería interesante continuar con estudios en población anciana dado el progresivo envejecimiento poblacional.

Destacar una línea de investigación dirigida por el grupo de Malaguarnera de la Universidad de Catania (Italia) que tienen como exponente principal publicaciones sobre diferentes aplicaciones de la LC (perfil lipídico y diabetes, encefalopatía hepática, hepatitis C, fatiga física y mental, funciones cognitivos en ancianos, caquexia en cáncer), que hemos tenido como referencia para nuestro trabajo y que sugerimos sean utilizadas en futuros proyectos de investigación.



## **VI. CONCLUSIONES**



Las conclusiones obtenidas en esta investigación sobre la suplementación oral de 2 g diarios de LC durante 4 meses consecutivos, sobre los FRCV y parámetros antropométricos y bioquímicos en una población geriátrica son:

**1.-** La administración de LC consigue aumentar sus niveles plasmáticos en sus dos formas, total y libre, en los varones del grupo LC pero no en las mujeres y corrige el déficit de ambas en los sujetos que parten con concentraciones inferiores al rango medio establecido ( $< 36 \mu\text{mol/L}$  y  $5,3 \text{ mg/L}$ , respectivamente).

**2.-** Las mujeres parten inicialmente de mayores concentraciones de LCT y LCL que los varones, lo que confirma variaciones plasmáticas por sexo. Por edad, un tercio de sujetos presentaba déficit inicial de LCL, lo que nos lleva a considerar que la deficiencia de carnitina puede ser más prevalente en población geriátrica.

**3.-** Con respecto a los FRCV analizados, el resultado más positivo de la implementación con LC lo observamos en la fracción HDL, en la que se consiguió aumentar significativamente sus valores tanto en varones como en mujeres. No se determinaron cambios significativos en el resto de fracciones del perfil lipídico ni en los controles de PA.

**4.-** No hubo cambios significativos en el peso, IMC, ferrocínica, proteínas ni en la evolución de la PCR. En cambio, sí mejoró de forma significativa la creatinina en el grupo LC, así como, la albúmina en las mujeres de este grupo.

**5.-** No se detectaron efectos adversos que motivaran la suspensión de la administración de LC, lo que conlleva a considerar que su suplementación es segura y bien tolerada por esta población.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**





- Águila Márquez R y Marquina Ramírez M. Estado actual de la enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO). *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2007; 5(4): 187-196.
- Aguirre González, C. Efecto de la suplementación de la L-carnitina en la naturaleza y severidad de la fatiga y en las funciones cognitivas en una población de ancianos. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia. 2015; 1-123.
- Ahmad S, Robertson HT, Golper TA, Wolfson M, Kurtin P, Katz LA, Hirschberg R, Nicora R, Ashbrook DW, Kppl JD. Multicenter trial of L-carnitine in maintenance of hemodialysis patients. Clinical and biochemical effects. *Kidney Int*. 1990; 38: 912-918.
- Alberty R y Albertyova D. Biological variation of free and total carnitine. *Clin Chem*. 1997; 43(12): 2441-2443.
- Allegra C, Antignani PL, Schachter I, Koverech A, Messano M, Virmani A. Propionil-L-carnitina en la arteriopatía obstructiva periférica en estadio II de la clasificación de Leriche-Fontaine. *Ann Vasc Surg*. 2008; 22(4): 602-608.
- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. European cardiovascular disease statistics. 2008; 7.
- Alternative Medicine review. 2005; 10(1):42-50.
- Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. 2012; 5-6.
- Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin*. 2005; 124(11): 406-410.
- Amat di San Filippo C, Pasquali M, Longo N. Pharmacological rescue of carnitine transport in primary carnitine deficiency. *Hum Mutat*. 2006; 27(6): 513-523.
- American Diabetes Association. Standard of Medical Care. *Diabetes Care*. 2013; 36(1): 1-56.
- Ampudia-Blasco FJ, Navarro J. Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus. *Med Clin*. 2002; 118(8): 306-311.
- Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(3): 631-638.
- Angelini C. Lipid storage myopathies. A review of metabolic defect and of treatment. *J Neurol*. 1976; 214(1): 1-11.

- Antignani PL. Treatment of chronic peripheral arterial disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003; 1(2): 205-216.
- Arenas J, Martín MA. Metabolic intolerance to exercise. *Neurología*. 2003; 18(6): 291-302.
- Bach AC, Schirardin H, Sihr MO, Storck D. Free and total carnitine in human serum after oral ingestion of L-carnitine. *Diabetes Metab*. 1983; 9(2): 121-124.
- Badimon L. Estatinas y función endotelial. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 3: 25-40.
- Badimón L y Martínez-González J. Actualización y futuro del óxido nítrico en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6: 21-30.
- Badimón JJ e Ibáñez B. Incremento de las HDL como arma terapéutica en la aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(3): 323-333.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby a, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-1278.
- Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñoz J. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub*. 1993; 67: 419-452.
- Barnea N, Drory Y, Iaina A, lapidet c, Reisin E, Eliahou H, Kellermann JJ. Exercise tolerance in patients on chronic hemodialysis. *Isr J Med Sci*. 1980; 16(1): 17-21.
- Bartel LL, Hussey JL, Shrago E. Perturbation of serum carnitine levels in human adults by chronic renal disease and dialysis therapy. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34(7): 1314-1320.
- Beato P, Cabanillas M. Epidemiología, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Manual de endocrinología y nutrición*. 2007; 13-19.
- Bellinghieri G, Savica V, Mallamace A, Di Stefano C, Cosnolo F, Spagnoli LG, Villaschi S, Palmieri G, Corsi M, Maccari F. Correlation between increased serum and tissue L-carnitine levels and improved muscle symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Clin Nutr*. 1983; 38(4): 523-531.
- Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF Jr, Lehman BT, Fan S, Osypiuk E, Vita JA. Clinical correlates and heritability of flow-mediated

- dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 109: 613-619.
- Benavenga S, Ruggeri RM, Russo A, Lapa D, Campenni A, Trimarchi F. Usefulness of L-carnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(8): 3579-3594.
- Bertoli M, Battistella PA, Vergani L, Naso A, Gasparotto ML, Romagnoli GF, Angelini C. Carnitine deficiency induced during hemodialysis and hiperlipidemia: effect of replacement therapy. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34(8): 1496-1500.
- Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease patients unresponsive to acetylcholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(4): 350-353.
- Binienda Z, Virmani A. The mitochondriotropic effects of L-carnitine and its esters in the central nervous system. *Curr Med Chem*. 2003; 3(4): 275-282.
- Biolo G, Stulle M, Bianco F, Mengozzi G, Barazzoni R, Vasile A, Panzetta G, Guarneri G. Insulin action on glucose and protein metabolism during L-carnitina supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(3): 991-997.
- Bohmer T, Bergrem H, Eiklid K. Carnitine deficiency induced during intermittent haemodialysis for renal failure. *Lancet*. 1978; 311(8056): 126-127.
- Bohmer T, Molatad P. Carnitine transport across the plasma membrane. Carnitine Biosynthesis, Metabolism and Functions. New York. Academic Press. 1980; 73-89.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006; 368 (9529): 29-36.
- Borum PR. Carnitine. *Annu Rev Nutr*. 1983; 3: 233-259.
- Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(5): 525-527.
- Brass E, Adler S, Sietsema K, Hiatt W, Orlando A, Amato A. Intravenous L-Carnitine Increases Plasma Carnitine, Reduces Fatigue, and May Preserve Exercise Capacity in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37(5): 1018-1028.

- Brass EP, Hiatt WR. The role of carnitine and carnitine supplementation during exercise in man and in individuals with special needs. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17(3): 207-215.
- Brea A. Tratamiento de la dislipemia en grupos especiales: ancianos y embarazadas. *Clin Invest Arterioscl.* 2011; 23(1): 31-39.
- Brevetti G, Chiariello M, Ferulano G, Policicchio A, Nevola E, Rossini A, Atiisano T, Ambrosio G, Siliprandi N, Angelini C. Increases in walking distance in patients with peripheral vascular disease treated with L-carnitine: a double-blind, cross-over study. *Circulation.* 1988; 77(4): 767-773.
- Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide, cytochrome c and mitochondria. *Biochem Soc Symp.* 1999; 66: 17-25.
- Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA. California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(5): 265-280.
- Cacciatore L, Cerio R, Ciarimboli M, Coccozza M, Coto V, D'Alessandro A, D'Alessandro L, Grattarola G, Imperato L, Lingetti M. The therapeutic effect of L-carnitine in patients with exercise-induced stable angina: a controlled study. *Drugs Exp Clin Res.* 1991; 17(4): 225-235.
- Capaldo B, Napoli R, Di BP, Albano G, Sacca. L-Carnitine improves peripheral glucose disposal in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991; 14(3): 191-195.
- Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. *JAMA.* 2003; 290(7): 947-949.
- Casado I y Ramírez JM. Hipertensión arterial y función cognitiva. *Med Clin.* 2008; 130(14): 542-545.
- Casciani CU, Caruso U, Cravotto E, Corsi M, Maccari F. Beneficial effects of L-carnitine in post-dialysis syndrome. *Curr Ther Res.* 1982; 32(1): 116-127.
- Casciani CU, Caruso U, Cravotto E, Corsi M, Pola P, Savi L, Grilli M. Effect of L-carnitine on lipid pattern in haemodialysis. *Lancet.* 1980; 316(8207): 1309-1310.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially

- reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993; 88(5): 2149-2155.
- Chazot C, Blanc C, Hurot JM, Charras B, Jean G and Laurent G. Nutritional effects of carnitine supplementation in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2003; 59: 24-30.
- Cipolla MJ, Nicoloff A, Rebello T, Amato A, Porter JM. Propionyl-L-carnitine dilates human subcutaneous arteries through an endothelium-dependent mechanism. *J Vasc Surg*. 1999; 29(6): 1097-1103.
- Chalmers RA, Roe CR, Stacey TE, Hoppel CL. Urinary excretion of L-carnitine and acylcarnitine by patients with disorders of organic acid metabolism: evidence for secondary insufficiency of L-carnitine. *Pediatr Res*. 1984; 18(12): 1325-1328.
- Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus. The European Diabetes Working Party. 2001-2004.
- Coca Payeras, A. Control de la presión arterial: un objetivo para los clínicos de cualquier nivel asistencial. *Rev Clin Esp*. 2001; 201(6): 299-301.
- Coca A, Dalfó A, Esmatjes E, Llisterri JL, Ordóñez J, Gomis R, Martín-Zurro A. Tratamiento y control del riesgo cardiovascular en atención primaria en España. Estudio PREVENCAT. *Med Clin*. 2006; 126(6): 201-205.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9435): 685-696.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2005-2016.
- Colonna P, Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. *Carnitine Ecocardiografía Digitalizzata Infarto Miocardio*. *Am Heart J*. 2000; 139(2): 124-130.
- Comisión Europea. Reglamento (UE) n° 1130/2011 de la comisión de 11 de Noviembre de 2011 por el que se modifica el Reglamento (CE) n° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre aditivos alimentarios, para establecer una lista de aditivos alimentarios de la Unión autorizados para ser empleados en aditivos alimentarios, enzimas alimentarias, aromas alimentarios y nutrientes. *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2011; 295: 178-204.

- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AE, Sans S, Menotti A, De Backer G, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11): 987-1003.
- Constantin-Teodosiu D, Young S, Wellock F, Short AH, Burden RP, Morgan AG, Greenhaff PL. Gender and age differences in plasma carnitine, muscle strength, and exercise tolerance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(10): 1808-1813.
- Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis.* 2009; 206(2): 611-616.
- Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyka SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ.* 2007; 334(7599): 885-888.
- Cordero A, Moreno-Arribas J, Bertomeu-González V, Agudo P, Miralles B, Masiá MD, Bertomeu-Martínez V. Las concentraciones bajas de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad se asocian de manera independiente a enfermedad coronaria aguda en pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(4): 319-325. Ver el pie de la figura.
- Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlino L, Mancina G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J. Hypertens.* 2010; 28(7): 1584-1590.
- Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Culliney B, Malamud S, Shaiova L, Esteban-Cruciani N. L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033(1): 168-176.
- Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P, Malamud S, Culliney B, Lapin J, Portenoy RK, Esteban-Cruciani N. Safety, Tolerability and Symptom Outcomes Associated with L-Carnitine Supplementation in Patients with Cancer, Fatigue, and Carnitine deficiency: A phase I/II Study. *J. Pain Symptom Manag.* 2006; 32(6): 551-559.
- Cuerda C, Luengo LM, Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo FL, Martínez C. Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. *Nutr Hosp.* 2011; 26(1): 68-78.

- Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follman D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Wallsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicetta JV, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM Jr., Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Inter Med.* 1998; 158(11): 1197-1207.
- Cwik VA. Disorders of lipid metabolism in skeletal muscle. *Neurol Clin.* 2000; 18(1): 167-184.
- Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1951; 41(3): 279-286.
- De Mingo Domínguez ML, Otero Perpiña B. Diabetes mellitus. Manejo a largo plazo. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica.* 2012; 67: 1007-1025.
- De la Peña A, Fernández CS, Melero IC, Rodríguez MM, Cánovas JG, Babkowski MC. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin.* 2005; 124(2): 44-49.
- De los Reyes B, Navarro JA, Pérez-García R, Liras A, Campos Y, Bornstein B, Arenas J. Effects of L-carnitine on erythrocyte acylCoA, free CoA, and glycerophospholipid acyltransferase in uremia. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67(3): 386-390.
- Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. The effect of L-carnitine on plasma lipoprotein (a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2003; 25(5): 1429-1439.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo S, Ferrari I, Gravina A, Mereu R, D'Angelo A, Palumbo I, Randazzo S, Cicero A. Sibutramine and L-Carnitine Compared to Sibutramine Alone on Insulin Resistance in Diabetic Patients. *Inter Med.* 2010a; 49(16): 1717-1725.
- Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, D'Angelo A, Fogari E, Palumbo I, Randazzo S y Cicero AF. Orlistat and L-Carnitine compared to orlistat alone on insulin resistance in obese diabetic patients. *Endocrine J.* 2010b; 57(9): 777-786.
- Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 977-986.



- DiMauro S, Musumeci O. Metabolic myopathies. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. 2002; 1128-1150.
- Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications: an epidemiological perspective. *Diabetes Care*. 1992; 158(9): 1141-1155.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking. 40 years' observations on male British doctors. *BJM*. 1994; 309(6959): 901-911.
- Doyle JT, Helsin SA, Hilleboe HE, Formel PF, Kornis RF. A prospective study of cardiovascular disease in Albany: report of three years' experience: ischemic heart disease. *Am J Public Health*. 1957; 47(4): 25-32.
- Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res*. 1999; 43(39): 572-579.
- Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J. Practice recommendations for the use of l-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41(4): 868-876.
- Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(8): 1983-1992.
- Evangelidou A, Vlassopoulos D. Carnitine metabolism and déficit-When supplementation is necessary? *Curr Pharm Biotechnol*. 2003; 4(39): 211-219.
- Evans AM, Faull RJ, Nation RL, Prasad S, Elias T, Reuter SE, Fornasini G. Impact of hemodialysis on endogenous plasma and muscle carnitine levels in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2004; 66(4): 1527-1534.
- Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42(11): 941-967.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486-2497.
- Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011; 53(6): 404-411.
- Félix C, Gillis M, Driedzic WR, Paulson DJ, Broderick TL. Effects of propionyl-L-carnitine on isolated mitochondrial function in the reperfused diabetic rat heart. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001; 53(1): 17-24.

- Fernández C, Proto C. L-carnitine in the treatment of chronic myocardial ischemia. An analysis of 3 multicenter studies and a bibliographic review. *Clin Ter.* 1992; 140(4): 353-377.
- Ferrer A, Formiga F, Henríquez E, Bonfill IL, Olmedo C, Farriols RP. Evaluación funcional y cognitiva en una población urbana de mayores de 89 años. Estudio Nona Sant Feliu. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2006; 41(1):21-26.
- Formiga F. Diabetes mellitus tipo 2 en el anciano, una gran oportunidad y muchos retos. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010; 45(4): 179-180.
- Formiga F y Rodríguez-Mañas L. Diabetes mellitus tipo 2 en el anciano, nueva evidencia para aplicar el conocimiento a la práctica clínica diaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013; 48(2): 53-54.
- Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA.* 2004; 292(20): 2495-2499.
- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. Analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension.* 2001; 37(3): 869-874.
- Fritz IB, Arrigoni-Martelli E. Sites of action of carnitine and its derivatives on the cardiovascular system: Interactions with membranes. *Trends Pharmacol Sci.* 1993; 14(10): 355-360.
- Fukusako T, Negoro K, Tsuda N, Kato M, Morimatsu M. A case of secondary carnitine deficiency due to anorexia and severe liver damage. *Clin Neurol.* 1995; 35(1): 34-37.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992; 326(4): 242-250.
- Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, Rigo F. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(10): 1030-1040.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(6): 580-591.
- Galán Ortega A, Padrós Fluviá AM, Hernández Pérez JM. Deficiencia de carnitina: significación clínica. *Med Clin.* 1998; 110(11): 426-430.

- Galán I, Rodríguez-Artalejo F, Tobías A, Díez-Gañán L, Gandarillas A, Zorrilla B. Agregación de factores de riesgo ligados al comportamiento y su relación con la salud subjetiva. *Gac Sanit.* 2005; 19(5): 370-378.
- García Calzado, MC. Criterios de sospecha de enfermedades metabólicas primarias. *Medicine.* 2008; 10(19): 1292-1298.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987; 316(22): 1371-1375.
- Gimenes AC, Bravo DM, Nápolis LM, Mello MT, Oliveira ASB, Neder JA, Nery LE. Effect of L-carnitine on exercise performance in patients with mitochondrial myopathy. *Braz J Med Biol Res.* 2015; 48(4): 354-362.
- Giordano C, Perrotti G. Clinical studies of the effects of treatment with a combination of carnitine and cobamamide in infantile anorexia. *Clin Ter.* 1979; 88(1): 51-60.
- Godárová A, Litzlbauer E, Brunner S, Agu AC, Lohninger A, Hofbauer R. L-carnitine regulates mRNA expression levels of the carnitine acyltransferase: CPT-1A, CPT-2, and CRAT. *Chem Monthly.* 2005; 136(8): 1349-1363.
- Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55(6): 657-670.
- Gómez-Amores L, Mate Barrero E, Revilla Torres C, Santa-María Pérez y Vázquez Cueto C.M. El tratamiento con propionil-L-carnitina mejora el estrés oxidativo asociado a la hipertensión arterial. *Hipertensión.* 2005; 22(3): 109-116.
- Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, Anderson JW. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19(9): 2226-2233.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Hemingway H. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007; 28(19): 2375-2414.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW. Major risk factors as antecedents of fatal and non-fatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003; 290(7): 891-897.
- Grundey SM, Benjamin MD, Burke G, Chait A, Eckel R, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999; 100(10): 1134-1146.

- Guarnieri GF, Ranieri F, Toigo G, Vasile A, Ciman M, Rizzoli V, Moracchiello M, Campanacci L. Lipid-lowering effect of carnitine in chronically uremic patients treated with maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33(7): 1489-1492.
- Guerrero Sola, A. Miopatías inflamatorias. Miopatías metabólicas y tóxicas. *Medicine.* 2011; 10(78): 5272-5282.
- Guillén F. Avances en el manejo de la hipertensión arterial en el anciano. *Monografías en Geriatría. Envejecimiento Poblacional e Hipertensión Arterial.* 2005; 9-29.
- Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA.* 2003; 290(7): 932-40. .
- Hamilton JW, Li BU, Shug AL, Olsen WA. Carnitine transport in human intestinal biopsy specimens. *Gastroenterology.* 1986; 91(1): 10-16.
- Harper P, Elwin CE, Cederblad G. Pharmacokinetics of intravenous and oral bolus doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; 35(5): 555-562.
- Hegarty J, Foley R. Anaemia, renal insufficiency and cardiovascular outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(1): 102-104.
- Hernández MA, Pallarés CV, Cosín AJ, Andrés CF, Capdevila CC, Portolés SM. Efectos de L-carnitina sobre función regional del miocardio aturdido por isquemias de muy breve duración. *Rev Esp de Cardiología.* 1997; 50(9): 650-657.
- Herrera J, González-Miranda M, Robles NR, Álvarez-Gregori J, Musso C, Macías-Núñez JF. La hipertensión arterial en los pacientes octogenarios. Reflexiones sobre los objetivos, el tratamiento y sus consecuencias. *NefroPlus.* 2011; 4(3): 18-28.
- Hiatt WR. Carnitine and peripheral arterial disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004a; 1033(1): 92-98.
- Hiatt WR. Treatment of disability in peripheral arterial disease: new drugs. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004b; 4(3): 227-231.
- Ho CS, Cheng BS, Lam CW. Rapid liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry method for serum free and total carnitine. *Clin Chem.* 2003; 49(7): 1189-1191.
- Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H, Smith D. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7(7):CD002137.
- Huang ES, Liu Jy, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic Control, Complications, and Death in Older Diabetic Patients. *Ann Intern Med.* 2008; 149:11-19.

- Hudson S, Tabet N. Acetil-L-Carnitina para la demencia [Revisión Cochrane traducida]. En: La Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software Ltd; 2008. Obtenido el 03 de Junio de 2014 desde: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintance hemodilysis patients: A systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(3): 708-714.
- Ido Y, McHowat J, Chang KC, Arrigoni-Martelli E, Orfalian Z, Kilo C, Corr PB, Williamson JR. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes*. 1994; 43(12): 1469-1477.
- Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, D'Ambrossio G, Boni L, Di Biase M, Rizzon P. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26(2): 380-387.
- Isaacs H, Heffron JJA, Badenhorst M, Pickering A. Weakness associated with the pathological presence of lipid in skeletal muscle: a detailed study of a patient with carnitine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39(11): 1114-1123.
- Ito T, Sugiyama N, Kobayashi M, Kidouchi K, Itoh T, Uemura O, Togari H. Alteration of ammonia and carnitine levels in short-term treatment with pivalic acid-containing produg. *Tohoku J Exp Med*. 1995; 175(1): 43-53.
- Iyer RN, Khan A.A, Gupta A, Vajifdar BU, Lokhandwala YY. L-carnitine moderately improves the exercise tolerance in chronic stable angina. *J Assoc Physicians India*. 2000; 48(11): 1050-1052.
- Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(1): 234-241.
- Kamikawa T, Suzuki Y, Kobayashi A, Hayashi H, Masumura Y, Nishihara Y, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Jpn Heart J*. 1984; 25(4): 587-597.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. *JAMA*. 1996a; 275(20): 1571-1576.
- Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. *Vascular Med*. 1996b; 1(1): 60-64.

- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1971; 74(4): 1-12.
- Karpati G, Carpenter S, Engel AG, Watters G, Allen J, Rothman S, Mamer OA. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic, biochemical and pathophysiologic features. *Neurology.* 1975; 25(1): 16-24.
- Kelly GS. L-Carnitine: therapeutic applications of a conditionally-essential aminoacid. *Alternative Medicine Review.* 1998; 3(5): 345-360.
- Keys A. Atherosclerosis: A problem in newer Public Health. *Atherosclerosis.* 1953; 1: 19.
- Kremser K, Stangl H, Pahan K, Singh I. Nitric oxide regulates peroxisomal enzyme activities. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1995; 33(11): 763-774.
- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 294-315.
- Labonia W. L-Carnitine effects on anemia in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26(5): 757-764.
- Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J.* 2009; 30(7): 834-839.
- Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Antiinflammatory effects of L-carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients. *Nutrition.* 2015; 31(3): 475-479.
- Lewin L, Beer R, Lunenfeld B. Epididymis and seminal vesicle as sources of carnitine in human seminal fluid: the clinical significance of the carnitine concentration in human seminal fluid. *Fertil Steril.* 1976; 27(1): 9-13.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370(9602): 1829-1839.
- Linder A, Charra E, Sherrard DJ, Scribner H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *New Engl J Med.* 1974; 290(13): 697-701.
- Li B, Lloyd ML, Gudjonsson H, Shung AL, Olsen WA. The effect of enteral carnitine administration in humans. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55(4): 838-845.
- Li CL, Chang HY, Wang HH, Bai YB. Diabetes, functional ability, and self-rated health independently predict hospital admission within one year among older adults: a population based cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011; 52(2): 147-152.

- Li P, Park Ch, Micheletti R, Li B, Cheng W, Sonnenblick EH, Bianchi G. Myocyte performance during evolution of myocardial infarction in rats: effects of propionyl-L-carnitine. *Am J physiol.* 1995; 268(4): 1702-1713.
- Liepinsha E, Skaparea E, Vaversa E, Konradea I, Streleb I, Grinberga S, Pugovicsa O, Dambrova M. High L-carnitine concentrations do not prevent late diabetic complications in type 1 and 2 diabetic patients. *Nutrition Research.* 2012; 32(5): 320-327.
- Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50(2): 301-306.
- Löster H, Mieke K, Punzel M, Stiller O, Pankau H, Schauer J. Prolonged oral L-carnitine substitution increases bicycle ergometer performance in patients with severe, ischemically induced cardiac insufficiency. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999; 13(6): 537-546.
- Lowitt S, Malone JL, Salem AF, Korthals J, Benford S. Acetyl-L-carnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes. *Metabolism.* 1995; 44(5): 677-680.
- Maebashia M, Imamura A, Yoshinaga K, Sato T, Funyu T, Ishidoya Y, Hirayama N. Carnitine Depletion as a Probable Cause of Hyperlipidemia in Uremic Patients on Maintenance Hemodialysis. *Tohoku J Exp Med.* 1983; 139(1): 32-42.
- Magnus PMB, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: Time to end the “only-50%” myth. *Arch Intern Med.* 2001; 161(22): 2657-2660.
- Maiques-Galán A, Brotons-Cuixart C, Villar-Álvarez F, Navarro Pérez F, Lobos-Bejarano JM, Ortega Sánchez-Pinilla R, Martín Rioboó E, Banegas Banegas JR, Orozco-Beltrán D, Gil Guillén V. Recomendaciones preventivas cardiovasculares; Grupos de Expertos del PAPPS. *Aten Primaria.* 2012; 44(1): 3-15.
- Malaguarnera, M. Carnitine derivates: clinical usefulness. *Curr Opin Gastroen.* 2012; 28(2): 166-176.
- Malaguarnera M, Cammalleri L, Gargante MP, Vacante M, Colonna V and Motta M. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(6): 1738-1744.

- Malaguarnera M, Corrado R, Gargante MP, Oreste G, Barone G, Tomasello AV, Costanzo M, Cannizzaro MA. Decrease of serum carnitine levels in patients with or without gastrointestinal cancer cachexia. *World Gastroenterol.* 2006; 12(28): 4541-4545.
- Malaguarnera G, Pennisi M, Gagliano C, Vacante M, Malaguarnera M, Salomone S, Drago F, Bertino G, Caraci F, Nunnari G, Malaguarnera M. Acetyl-L-Carnitine Supplementation During HCV Therapy With Pegylated Interferon- $\alpha$  2b Plus Ribavirin: Effect on Work Performance; A Randomized Clinical Trial. *Hepat Mon.* 2014; 14(5): e11608.
- Malaguarnera M, Pistone G, Elvira R, Leotta C, Scarpello L, Liborio R. Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(45): 7197-7202.
- Malaguarnera M, Pistone G, Recepto G, Rapisarda R, Tomasello FB, Motta M, Maugeri D. Serum carnitine levels in centenarians. *Clin Drug Invest.* 1999; 17(4): 321-327.
- Malaguarnera M, Vacante M, Avitabile T, Malaguarnera M, Cammalleri L, Motta M. L-carnitine supplementation reduces oxidated LDL-Cholesterol in patients with diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(1): 71-76.
- Malaguarnera M, Vacante M, Giordano M, Pennisi G, Bella R, Rampello L, Malaguarnera M, Livolti G, Galvano F. Oral acetyl-L-carnitine therapy reduces fatigue in overt hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(4): 799-808.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee D, Jaarsma T, Kirchhof P, Sverre E, Kjeldsen S, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Roland E, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(11): 880.e1-880.e64.
- Manco M, Calvani M, Mingrone G. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab.* 2004; 6(6): 402-413.
- Marín V, Castillo C. El niño que no quiere comer. *Rev chil pediatr.* 2000; 71(2):139-141.
- Marzo A, Cardace G, Corbellella C, Pace S, D'Iddio S, Verrotti C, Cavatorta E, Grignaffini A. Plasma concentration, urinary excretion and renal clearance of L-carnitine during pregnancy: a reversible secondary L-carnitine deficiency. *Gynecol Endocrinol.* 1994; 8(2): 115-120.



- Masana L. Actualización en Lípidos y Arteriosclerosis. 2011. [www.searteriosclerosis.org/](http://www.searteriosclerosis.org/).
- Massy ZA, Ma JZ, Luis TA, Kasiske BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int.* 1995; 48: 188-198.
- Mata López P, Alonso Karlezi R y Mata Pariente N. Arteriosclerosis. Factores de riesgo e implicaciones en la calidad de vida. *Medicine.* 2001; 8(42): 2217-2222.
- Matsumoto Y, Sato M, Ohashi H. Effects of L-Carnitina supplementation on cardiac morbidity in hemodialyzed patients. *Am J Nephrol.* 2000; 20(3): 201-207.
- McMackin CJ, Wilansky ME, Hamburg NM, Huang AL, Weller S, Holbrook M, Gokce N, Hagen TM, Keaney JF, Vita JA. Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens.* 2007; 9(4): 249-255.
- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin.* 2005; 124(16): 606-612.
- Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, Marín A. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(12): 1250-1256.
- Millán J. Grupo Multidisciplinario para el estudio de riesgo cardiovascular. Tratamiento de la dislipemia con síndrome metabólico o con diabetes mellitus. *Med Clin.* 2007; 128(20): 786-794.
- Millán Núñez-Cortés J, Alegría E, Alvarez-Sala Walther L, Ascaso Gimilio J, Lahoz Rallo, Mantilla Morató T, Mostaza Prieto JM, Botet Montoya JP y Pintó Sala X. Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte II). *Clin Invest Arterioscl.* 2012; 24(1): 40-52.
- Mingrone G. Carnitine in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1033: 99-107.
- Mitchell ME, Snyder EA. Dietary carnitine effects on carnitine concentrations in urine and milk in lactating women. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: 814-820.
- Mitwalli AH, Al-Wakeel JS, Alam A, Tarif N, Abu-Aisha H, Rashed M, Al Nahed N. L-Carnitine Supplementation in Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2005; 16(1): 17-22.
- Molfino A, Cascin A, Conte C, Ramaccini C, Rossi F, Laviano A. Caloric Restriction and L-Carnitine Administration Improves Insulin Sensitivity in Patients With Impaired Glucose Metabolism. *JPEN.* 2010; 34(3): 295-299.

- Moretti S, Alesse E, Di Marzio L, Zazzeroni F, Ruggeri B, Marcellini S, Famularo G, Steinberg SM, Boschini A, Cifone MG, De Simone C. Effect of L-carnitine on human immunodeficiency virus-1 infection-associated apoptosis: a pilot study. *Blood*. 1998; 91(10): 3817-3824.
- Munger MA. Polypharmacy and combination therapy in the management of hypertension in elderly patients with comorbid diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2010; 27(11): 871-883.
- Nadal JF y Conthe Gutiérrez P. ¿Es necesario el tratamiento integral de la diabetes mellitus tipo 2 y los factores de riesgo cardiovascular? *Med Clin*. 2013; 141(2): 7-13.
- Nakamura T, Sugihara H, Kinoshita N, Yoneyama S, Azuma A, Nakagawa M. Can Serum Carnitine Levels Distinguish Hypertrophic Cardiomyopathy From Hypertensive Hearts?. *Hypertension*. 2000; 36: 215-219.
- Naini AE, Sadeghi M, Mortazavi M, Moghadasi M, Amini Harandi A. Oral Carnitine Supplementation for Dyslipemia in Chronic Hemodialysis Patients. *Saudij Kidney Dis Transpl*. 2012; 23(3): 484-498.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*. 1992; 152(7): 1490-1500.
- Nelson DL, Cox MM, Cuchillo CM. *Lehninger Principios de bioquímica*, 4.a ed. Barcelona: Ediciones Omega. 2006.
- Nemoto S, Yasuhara K, Nakamura K, Miyoshi Y, Sakai A. Plasma Carnitine Concentrations in Patients Undergoing Open Heart Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 10(1): 19-22.
- Ness J, Aronow WS, Newkirk E, McDanel D. Prevalence of symptomatic peripheral arterial disease, modifiable risk factors, and appropriate use of drugs in the treatment of peripheral arterial disease in older persons seen in a university general medicine clinic. *J Gerontol Med Sci*. 2005; 60: 255-257.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Gelejinse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42(5): 878-884.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K,

- Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295(13): 1556-1565.
- O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*. 2001; 322(7285): 531-536.
- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(3): 299-310.
- Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hiperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr*. 1982; 101(5): 782-785.
- Okuda Y, Kawai K, Murayama Y, Yamashita K. Postprandial changes in plasma ketone body and carnitine levels in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Endocrinol Jpn*. 1987; 34(3): 415-422.
- Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ. Low carnitine intake and altered lipid metabolism in infants. *Am J Clin Nutr*. 1989; 49(4): 624-628.
- Opalka JR, Gellerich FN, Zierz S. Age and sex dependency of carnitine concentration in human serum and skeletal muscle. *Clin Chem*. 2001; 47(12): 2150-2153.
- Ordoñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic síndrome. *Kidney Int*. 1993; 44(3): 638-642.
- Orzali A, Donzelli F, Enzi G, Rubaltelli FF. Effect of carnitine on lipid metabolism in the newborn. I. Carnitine supplementation during total parenteral nutrition in the first 48 hours of life. *Biol Neonate*. 1983; 43(3-4): 186-190.
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares. Nota informativa. Ginebra. 2009. [www.who.int/en/](http://www.who.int/en/).
- Organización Mundial de la Salud. 2012. [www.who.int/en/](http://www.who.int/en/).
- Organización Mundial de la Salud. 2013. [www.who.int/en/](http://www.who.int/en/).
- Orozco Beltrán D, De la Sen Fernández C, Gil Guillén V, Carratalá Munuera C, Navarro Pérez J. La diabetes mellitus y el riesgo cardiovascular. ¿Es necesario el tratamiento integral de la diabetes mellitus tipo 2 y los factores de riesgo cardiovascular? *Aten Primaria*. 2010; 42(1): 16-23.
- Pacheco A, Torres R, Sanhueza ME, Elgueta L, Segovia E y Cano M. Estudio exploratorio de la capacidad aerobia en pacientes en hemodiálisis: efecto de la suplementación con L-carnitina. *Med Clin*. 2008; 130(12): 441-445.

- Palma Gámiz JL. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007; 7: 12-19.
- Palmieri L, Ronca F, Malengo S, Bertelli A. Protection of beta-thalassaemic erythrocytes from oxidative stress by propionyl carnitine. *Int J Tissue React.* 1994; 16(3): 121-129.
- Panceta G, Bonadonna G, Giovene P, De Grandis D. Carnitine kinetic during dialysis. Evidence of unilateral transport from tissues to plasma. *Nephron.* 1985; 41(3): 230-234.
- Pande SV, Parvin R. Carnitine-acylcarnitine translocase catalyzes an equilibrating unidirectional transport as well. *J Biol Chem.* 1980; 255(7): 2994-3001.
- Penn D, Schmidt-Sommerfeld E. Carnitine and carnitine esters in plasma and adipose tissue of chronic uremic patients undergoing hemodialysis. *Metabolism.* 1983; 32(8): 806-809.
- Penn D, Schmidt-Sommerfeld E, Wolf H. Carnitine deficiency in premature infants receiving total parenteral nutrition. *Early Hum Dev.* 1980; 4(1): 23-34.
- Pérez-Oliva JF, Guillén Y, Gutiérrez F, Parodis Y. Disminución de hospitalización por L-Carnitina en pacientes hemodializados. *Nefrología.* 2006; 26(4): 499-500.
- Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science.* 2003; 300(5622): 1140-1142.
- Pistone G, Marino AD, Leotta C, Dell'Arte S, Finocchiaro G y Malaguarnera M. Levocarnitine Administration in Elderly Subjects with Rapid Muscle Fatigue Effect on Body Composition, Lipid Profile and Fatigue. *Drugs and Aging.* 2003; 20(10): 761-776.
- Poorabbas A, Fallah F, Bagdadchi J, Mahdavi R, Aliasgarzadeh A, Asadi Y, Koushavar H, Vahed M. Determination of free L-carnitine levels in type II diabetic women with and without complications. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61(7): 892-895.
- Power RA, Hulver MW, Zhang JY, Dubois J, Marchand RM; Ilkayeva O, Muoio DM, Mynatt RL. Carnitine revisited: potential Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes. *Diabetologia.* 2007; 50(4): 824-832.
- Pregant P, Kaiser E, Schernthaner G. No effect of insulin treatment or glycemic improvement on plasma carnitine levels in type 2 diabetic patients. *Clin Investig.* 1993; 71(8): 610-612.

- Raab W. Alimentäre faktoren in der entstehung von arteriosklerose und hypertonie. *Med Klin.* 1932; 28: 487-521.
- Rabito EI, Leme IA, Demenice R, Portari GV, Jordão AA, Dos Santos JS, Marchini JS. Lower Carnitine Plasma Values from Malnutrition Cancer Patients. *J Gastrointest Canc.* 2013; 44(3):362-365.
- Rahbar AR, Shakerhosseini R, Saadat N, Taleban F, Pordal A, Gollestan B. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59(4): 592-596.
- Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. *J Nutr.* 1991; 121(4): 539-546.
- Rebouche CJ, Engel AG. Tissue distribution of carnitine biosynthetic enzymes in man. *Biochem Biophys Acta.* 1980; 630(1): 22-29.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-1818.
- Reuter SE, Evans AM. Carnitine and acylcarnitines. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51(9): 553-572.
- Rodriguez-Segade S, Alonso de la Peña C, Paz JM, Novoa D, Arcocha V, Romero R, Del Rio R. Carnitine deficiency in haemodialysed patients. *Clin Chim Acta.* 1986; 159(3): 249-256.
- Romagnoli GF, Nasco A, Carraro G, Lidestri V. Beneficial effects of L-carnitine in dialysis patients with impaired left ventricular function: an observational study. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18(3): 172-175.
- Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2): 115-126.
- Royo MA, Lobos JM, Millán J, Villar F, Brotons C, Camafort M, Guijarro C, De Pablo C, Botet JP, De Santiago A. Dislipidemias: un reto pendiente en prevención cardiovascular. Documento de consenso CEIPC/SEA A. *Med Clin.* 2011; 137(1): 30.e1-30.e13.
- Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carraro R, Formiguera X, Foz M, de Pablos PL, García-Luna PP, Griera JL, López de la Torre M, Martínez JA, Remesar X, Tebar J, Vidal J. Consenso SEEDO 2007

- para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obesidad*. 2007; 5(3): 135-175.
- Rudman D, Swelle W, Ansley JD. Deficiency of carnitine in cachectic cirrhotic patients. *J Clin Invest*. 1977; 60: 716-723.
- Ruggenenti P, Cattaneo D, Loriga G, Ledda F, Motterlini N, Gherardi G, Orisio S, Remuzzi G. Ameliorating Hypertension and Insulin Resistance in Subjects at Increased Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2009; 54: 567-574.
- Ruiz Cantero A. Control del riesgo cardiovascular en el anciano. *Rev Clin Esp*. 2011; 211(1): 2-7.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Östergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Guía de la SEC: diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(5): 525.e1-525.e64.
- Sabater-Hernández D, Fikri-Benbrahimb O y Faus MJ. Utilidad de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la toma de decisiones clínicas. *Med Clin*. 2010; 135(1): 23-29.
- Sabry AA. The role of Oral L-carnitine Therapy in Chronic Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010; 21(3): 454-459.
- Sáez T, Suárez C, Blanco F, Gabriel R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51(11): 864-873.
- Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED, Hopplel CL, Cabana BE. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of L-carnitine 330-mg tablet versus 1-g chewable tablet versus enteral solution in healthy adult male volunteers. *J Pharm Sci*. 1995; 84(5): 627-633.
- Sans S, Fitzgerald A, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(5): 476-485.
- Savica V, Santoro D, Mazzaglia G, Ciolino F, Monardo P, Calvani M, Bellinghieri G, Kopple JD. L-carnitine infusions may suppress serum C-reactive protein and improve nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2005; 15(2): 225-230.
- Scarpini E, Doneda P, Pizzul S, Chiodi P, Ramacci MT, Baron P, Conti G, Sacilotto G, Arduini A, Scarlato G. L-carnitine and acetyl-L-carnitine in human nerves from normal and diabetic subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 1996; 1(2): 157-163.

- Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: a review. *Nutr. Clin. Pract.* 2005; 20(2): 218-243.
- Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. *Diabetes Care.* 2006; 29(11): 2415-2419.
- Sima AAF, Calvani M, Mehra M, Amato A. Acetyl-L-carnitine Improves pain, Nerve regeneration, and Vibratory Perception in Patients with Chronic Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care.* 2005; 28(1): 89-94.
- Sima AAF, Ristic H, Merry A, Kamijo M, Lattimer SA, Stevens MJ, Greene DA. The primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. *J Clin Invest.* 1996; 97(8): 1900-1907.
- Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, pazzucconi F, Bondiolo A, Baldassarre D, Birreci A, Koverech A. L-Carnitine reduces plasma lipoprotein (a) levels in patients with hyper Lp (a). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000; 10(5): 247-251.
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(5): 1189-1196.
- Solfrizzi V, Capurso C, Colacicco AM, D'Introno A, Fontana C, Capurso SA, Torres F, Gadaleta AM, Koverech A, Capurso A, Panza F. Efficacy and tolerability of combined treatment with L-carnitine and simvastatine in lowering lipoprotein(a) serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2006; 188(2): 455-461.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Gutiérrez G, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Rojo-Martínez G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es study. *Diabetología.* 2012; 55(1): 88-93.
- Sotirakopoulos N, Athanasiou G, Tsitsios T, Stambolidou M, Missirlis Y, Mavromatidis K. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2000; 22(1): 73-80.

- Spagnoli LG, Palmieri G, Mauriello A, Vacha GM, D'Addio S, Giorelli G, Corsi M. Morphometric evidence of the trophic effect of L-carnitine on human skeletal muscle. *Nephron*. 1990; 55(1): 16-23.
- Spence JD. Cerebral consequences of hypertension: where do they lead? *J Hypertens*. 1996; 14(5): 139-145.
- Stefanutti C, Vivencio A, Lucani G, Di Giacomo S, Lucani E. Effect of L-carnitine on plasma lipoprotein fatty acids pattern in patients with primary hyperlipoproteinemia. *Clin Ter*. 1998; 149: 115-119.
- Stephens FB, Kanagaraj M, Cheng Y, Patel N, Constantin D, Simpson EJ, Greenhaff PL. Vegetarians have a reduced skeletal muscle carnitine transport capacity. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94: 938-944.
- Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AAF. Diabetic neuropathy: a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000; 16(6): 408-433.
- Suchitra MM, Ashalatha VL, Sailaja E, Madhusudhana Rao A, Sheshadri Reddy V, Aparna R, Bitla Sivakumar V, Srinivasa Rao. The Effect of L-Carnitine Supplementation on Lipid Parameters, Inflammatory and Nutritional Markers in Maintenance Hemodialysis Patients *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22(6): 1155-1159.
- Tamamogullari N, Silig Y, Icagasioglu S, Atalay A. Carnitine deficiency in diabetes mellitus complications. *J Diabetes Complications*. 1999; 13(5): 251-253.
- Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology*. 2006; 106(4): 215-223.
- Tassani V, Cattapan F, Magnanini L, Pescechera A. Anaplerotic effect of propionyl carnitine in rat heart mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 199(2): 949-953.
- Tein I. Carnitine transport pathophysiology and metabolism of known molecular defects. *J. Inherit. Metab Dis*. 2003; 26(2): 147-169.
- Tomás Abadal L, Puig T, Balaguer Vintó I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53(1): 15-20.
- Tranche S, López I, Mostaza JM, Soler B, Mantilla MT, Taboada M, Lahoz C, Martín-Jadraque L, Monteiro B. Control de factores de riesgo coronario en prevención secundaria: estudio PRESENA. *Med Clin*. 2006; 127(20): 765-769.



- Trovato GM. Long-term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure. *Curr Ther Res.* 1982a; 31: 1042-1049.
- Trovato GM, Ginardi V, Di Marco V, Dell' Aira A, Corsi M. Long term L-carnitine treatment of chronic anemia of patients with end-stage renal failure. *Curr Ther Res.* 1982b; 31: 1042-1049.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352(9131): 837-853.
- Vacha GM, Giorcelli G, Siliprandi N, 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.* 1983; 38(4): 532-540.
- Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo FL, Martínez C, Luengo LM, Cuerda C. Metaanalysis on the role of lycopene in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Hosp.* 2011; 26(6): 1236-1241.
- Vanella A, Russo A, Acquaviva R, Campisi A, Di Giacomo C, Sorrenti V, Barcellona ML. L-propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biology Toxicol.* 2000; 16: 99-104.
- Van Es A, Henny FC, Kooistra MP, Lobatto S, Scholte HR. Amelioration of cardiac function by L-carnitine administration in patients on haemodialysis. *Contrib Nephrol.* 1992; 98: 28-35.
- Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio HISPALIPID. *Med Clin.* 2006; 127: 33-4.
- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002; 105: 2332-2336.
- Vicari E, Calogero AF. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatic-vesiculo-epididymitis. *Human reproduction.* 2001; 16(11): 2338-2342.
- Vidal-Casariiego A, Burgos-Peláez R, Martínez-Faedo C, Calvo-Gracia F, Valero-Zanuy MÁ, Luengo-Pérez LM, Cuerda-Compés C. Metabolic Effects of L-carnitine on Type 2 Diabetes Systematic Review and Meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013; 121(4): 234-238.
- Villa LF. *Medimecum. Guía de terapia farmacológica.* 17a ed. Madrid: Adis International. 2012.

- Villar F, Banegas JR, Donado J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA. Sociedad Española de Arteriosclerosis. 2007;1-169.
- Wanic-Kossowska M, Kaźmierski M, Pawliczak E, Kobelski M. Combined therapy with L-carnitine and erythropoietin of anemia in chronic kidney failure patients undergoing hemodialysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2007; 117(1-2): 14-19.
- Wang Y, Kelly MA, Cowan TM, Longo N. A missense mutation in the OCTN2 gene associated with residual carnitine transport activity. *Hum Mutat*. 2000; 15(3): 238-245.
- Wanner C, Wäckerle B, Boeckle H, Schollmeyer P, Hörl WH. Plasma and red blood cell carnitine and carnitine esters during L-carnitine therapy in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 1990; 51(3): 407-410.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the united States. *JAMA*. 2003; 289(18): 2363-2369.
- Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam C, Metreweli C, David Celermajer DS. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004; 109: 1981-1986.
- Wu R, Millette E, Wu L, Champlain J. Enhanced superoxide anion formation in vascular tissues from spontaneously hypertensive and desoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *J Hypertens*. 2001; 19(4): 741-748.
- Yu-Zeng Xue, Le -Xin Wang, Hua-Zhin Liu, Xue-Wen Qi, Xiao-Hua Wang, Hai-Zhou Ren. L-Carnitine as an Adjunct Therapy to percutaneous Coronary Intervention for Non-ST Elevation Myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21(6): 445-448.
- Zalba G, San José G, Moreno MU, Fortuño MA, Fortuño A, Beaumont FJ, Díez J. Oxidative stress in arterial hipertensión. Role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension*. 2001; 38: 1395-1399.
- Zhao X, Yuan C, Hatsukami T, Frechette EH, Kang KJ, Maravilla KR, Brown BG. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of

carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(10): 1623-1629.

## **VIII. ANEXOS**



**ANEXO 1****DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

La L- carnitina es un aminoácido no esencial que participa en la obtención de energía por parte de la célula. Se ha empleado de forma satisfactoria en diversas patologías y ha demostrado que mejora FRCV como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia.

Su administración oral, en dosis de 2 g al día, tiene efectos secundarios poco frecuentes, fundamentalmente gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), que se minimizan con la toma de alimentos.

La duración del estudio será de 4 meses, con control clínico y analítico al inicio, al 2º y al 4º mes. Se precisará de tres extracciones de sangre para determinar diversos parámetros bioquímicos.

D./Dña ....., de ..... años de edad y con DNI nº ....., o su representante legal D./Dña....., de ..... años de edad con DNI nº ....., manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la administración de L-carnitina durante un periodo de 4 meses y la extracción de sangre para cubrir los objetivos del estudio titulado: Influencia de la administración de L-carnitina sobre factores de riesgo cardiovascular en una población geriátrica.

He sido informado/a de los posibles perjuicios de la administración de L-carnitina y de la extracción de tres muestras de sangre.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que este estudio sea realizado con la intención de cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Veléz Rubio, a ..... de ..... 20.....

Fdo. D/Dña

**SÓLO EN CASO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

D. /Dña ....., de ..... años de edad y con DNI nº ....., paciente o su representante legal, revoco el consentimiento previo, si lo hubiera otorgado.

Veléz Rubio, a.....de.....de 20.....



## ANEXO 2

## Composición de la L-carnitina

## SUZHOU VITAJOY BIO-TECH CO.,LTD.

Add: 19A, NO.1298, SANXIANG ROAD, SUZHOU, CHINA, 215004

T: +86-512-68278318 / F: +86-512-68278328

E-mail: Vitajoy@vitajoy-biotech.com

Web: www.vitajoy-biotech.com

## Certificate of Analysis

55611

Product Name:	L-Carnitine Tartrate	Manu Date :	11.24.2010
Batch Number:	LT101115	Test Date;	11.26.2010
Quantity:	1000KG	Exp Date:	11.23.2013

ITEM	SPECIFICATION	RESULTS
Assay	L-Carnitine 67.2%-69.2% Tartaric acid 30.8%-32.8%	67.55% 31.71%
Appearance	White crystalline powder	White crystalline powder
Specific rotation	-9.5° ~ -11.0°	-10.12°
pH	3.0-4.5	3.72
Loss on drying	NMT0.5%	0.25%
Residue on ignition	NMT0.5%	0.10%
As	NMT1ppm	NMT1ppm
Water	NMT1.0%	0.21%
Heavy metals	NMT10ppm	NMT10ppm
Conclusion:	Conform with specification.	
Packing & Storage:	Packed in paper-drums and two plastic-bags inside.N.W.:25kgs .I.D.35cm×H53cm Store in a well-closed container Away from moisture.	
Shelf life:	Three years if sealed and store away from direct sun light.	





**CERTIFICATE OF CONFORMANCE**

Page: 1 of 1

The capsules are produced under very carefully controlled conditions. Controls are performed continuously throughout the process and guarantee that capsules conform to the highest quality standards. The capsules are conform to the specifications as defined below.

PRODUCT DESCRIPTION		Empty Veaps® Capsules	
Customer:	MARTINEZ NIETO, S.A.	Order Number:	5140577-1-1
Product Name:	VCAPS T0 BLANCO	Lot Number:	53174821
Product Code:	410-074	Customer Reference:	110000627
Manufacturing Date:	02-Jul-2011	Product Size:	0
Expiration Date:	Jul 2016	Type:	CONI-SNAP
<b>BODY</b>		<b>CAP</b>	
Code:	V44 700	Code:	V44 700
Name:	WHITE OP V700	Name:	WHITE OP V700
<b>Body Composition</b>		<b>Cap Composition</b>	
Titanium dioxide	1.9184 %	Titanium dioxide	1.9184 %
Hypromellose	0.59100 %	Hypromellose	0.59100 %

Due to the nature of raw materials, their sourcing, and technology improvements, the color composition data indicated are target values and actual values may vary to insure the consistency of lot color. Capsugel supports the expiry date if recommendations for warehousing and transportation are observed (recommended: 15°C - 25°C and 55% - 65% relative humidity)

Ingredient / Reference	E.Nr	C.I. Nr	Function	Regulatory References
Titanium dioxide	E171	77891	Opacifier	2008/128/EC, 21 CFR, EP, JP, USP NF
Hypromellose	E464		Structure	2008/84/EC, EP, JP, USP NF

**ANALYTICAL DATA**

Characteristics	Specifications	Units
Hypromellose identification	Positive	
Identification of titanium dioxide	Conforms to composition	
Disintegration time	Less than 30.00	min:sec
Average weight	89 to 101	mg
Loss on drying	Less than 9.0	%
Sulphated ash	Less than 6	%
Arsenic	Less than 1.5	ppm
Cadmium	Less than 0.5	ppm
Lead	Less than 1	ppm
Mercury	Less than 0.1	ppm
Lubricant content	Less than 0.5	%
Total Aerobic Microbial Count	Less than 1,000	cfu/g
Escherichia coli	Absence in 1 gram	
Salmonella	Absence in 10 gram	
Staphylococcus aureus	Absence in 1 gram	
Total Yeasts/Moulds Count	Less than 1,000	cfu/g
Pseudomonas aeruginosa	Absence in 1 gram	

Manufacturing Processes:  
 No Addition of Preservatives  
 No Ethylene Oxide Treatment  
 No Irradiation Treatment

CAPSUGEL - COLMAR  
 Emmanuelle Stentz - Quality Assurance  
 10 rue Timken - F68027 Colmar - France  
 Tel: + 33 (0)3 89 20 49 88

Digitally approved by Ball, Christine (Aug 11 2011, 14:45:04)