

Efectos de L-carnitina sobre la función regional del miocardio aturdido por isquemias de muy breve duración

Amparo Hernández Martínez, Vicente Pallarés Carratalá, Juan Cosín Aguilar, Francisca Andrés Conejos, Carmen Capdevila Carbonell y Manuel Portolés Sanz

Unidad Cardiocirculatoria. Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

carnitina/ estudios experimentales/ isquemia miocárdica/ contracción miocárdica/ función cardíaca

Introducción y objetivos. La mayor parte de la producción de ATP por el miocardio proviene de la oxidación de ácidos grasos, para ello es necesaria la presencia de carnitina, transportador específico de éstos hacia el interior de las mitocondrias. La isquemia miocárdica está asociada a depleción de las concentraciones de carnitina. Nuestro objetivo ha sido estudiar los efectos que la L-carnitina ejerce a nivel funcional, sobre un modelo experimental de miocardio aturdido por isquemias muy breves y repetidas.

Métodos. Se han estudiado 2 series: serie control (7 perros) y serie carnitina (7 perros) a la que se administró L-carnitina en dosis de 250 mg/kg/día por vía oral desde 7 días previos a la realización del protocolo isquémico y durante todo el seguimiento (10 y 15 días). El protocolo isquémico ha consistido en 20 oclusiones completas de la arteria descendente anterior de 2 min de duración y 3 min de reperfusión entre ellas; se ha realizado control diario de parámetros de función cardíaca global y regional.

Resultados. Ni los parámetros de función global (hemodinámicos) ni del ECG presentaron diferencias entre las dos series; sí existieron diferencias en los parámetros de función regional. En la serie control, la fracción de acortamiento segmentario sufrió un descenso hasta valores de discinesia durante las oclusiones que se recuperó en las reperfusiones. Durante el período de aturdimiento se produjo un deterioro progresivo que fue máximo el quinto día tras las isquemias, recuperándose posteriormente hasta alcanzar los valores basales el día 15. La serie carnitina presentó un comportamiento similar durante la aplicación del protocolo isquémico, pero durante el período de aturdimiento se observó una recuperación de la fracción de acorta-

miento segmentario hasta valores similares a los basales que se mantuvo durante todo el seguimiento.

Conclusiones. La L-carnitina induce la recuperación, casi inmediata, de la contractilidad miocárdica afectada por isquemias/reperfusiones breves y repetidas, limitando la aparición del aturdimiento del miocardio.

L-CARNITINE EFFECTS ON THE STUNNED MYOCARDIUM REGIONAL FUNCTION DUE TO VERY BRIEF ISCHEMIAS

Introduction and objectives. Myocardial ATP is produced mainly by fatty acid oxidation, a process in which the fatty acid metabolite carrier carnitine is needed to carry the metabolites into the mitochondria. Cardiac ischemia is associated with carnitine depletion. Our objective was to study the functional effect of L-carnitine on myocardium stunned by very brief, repeated ischemias, and to examine its actions in the recovery period.

Methods. The two series studied were the control series (7 dogs) and the carnitine series (7 dogs). L-carnitine was administered to the carnitine series at doses of 250 mg/kg/day starting 7 days before the ischemic protocol and continuing during the follow-up period (10 and 15 days). The ischemic protocol consisted of 20 anterior descending coronary artery occlusions lasting 2 min and with 3 min of reperfusion between occlusions. Global and regional cardiac function parameters were recorded daily.

Results. No differences in the global functional (haemodynamic) or ECG of the two series were found, but there were differences in regional myocardial function. The control series segment shortening fraction fell to dyskinesia values during the occlusion periods, then recovered during reperfusions. The segment shortening fraction worsened during the stunning period, reaching its maximal impairment on the 5th day, after which it returned

Este trabajo ha sido realizado gracias a la ayuda FISS 93/0407.

Correspondencia: Dra. A. Hernández Martínez.
Unidad Cardiocirculatoria. Centro de Investigación.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido el 12 de agosto de 1996.

Aceptado para su publicación el 28 de mayo de 1997.

to basal values on the 15th day. The carnitine series showed the same performance in the occlusion/reperfusion period. However, during the stunning period the segment shortening fraction recovered and reached values close to the basal ones maintained them during the follow-up period.

Conclusions. L-carnitine induces an almost immediate recovery of myocardial contractility, when it has been affected by very brief, repeated coronary occlusions. It limits the myocardial stunning apparition.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 650- 657)

INTRODUCCIÓN

Se define como miocardio aturdido el que presenta una disfunción contráctil reversible que persiste tras la isquemia miocárdica a pesar del completo restablecimiento del flujo sanguíneo coronario¹. Este fenómeno se ha observado tras episodios únicos de oclusión coronaria superiores a 5 min de duración y tras episodios más cortos pero repetidos que producirían un efecto acumulativo^{2,3}. En estudios previos realizados por nuestro grupo⁴ hemos observado cómo episodios de isquemias muy breves (2 min) seguidas de reperfusiones de muy corta duración (3 min), y que podrían equivaler a episodios de isquemia silente, son capaces de ocasionar aturdimiento miocárdico cuando son repetidos. Entre los mecanismos involucrados se han propuesto múltiples teorías^{5,6}; en definitiva, se produciría una depleción de ciertas sustancias limitándose la liberación de energía. Una de estas sustancias es la carnitina. Es un aminoácido que interviene en el metabolismo de los ácidos grasos, actuando como transportador específico de éstos hacia el interior de las mitocondrias, donde se produce la oxidación de éstos y la consecuente liberación de energía⁷⁻⁹. Sabemos que la isquemia induce una depleción de carnitina miocárdica. La reducción de sus concentraciones llega a tener consecuencias patológicas por la acumulación de ácidos grasos y sus metabolitos, la menor producción de energía y la inhibición de ciertos sistemas enzimáticos¹⁰.

Considerando el aturdimiento miocárdico como una consecuencia de la isquemia y de la consiguiente depleción de carnitina, la administración exógena de ésta podría corregir las consecuencias mecánicas de la baja liberación de energía. El propósito de este trabajo ha sido estudiar los efectos de la L-carnitina sobre la función de un miocardio aturdido por isquemias muy breves y repetidas en un modelo experimental. Todo ello nos informará sobre la posibilidad de utilizar este fármaco en la recuperación del aturdimiento miocárdico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Series experimentales

Se han incluido 14 perros mestizos válidos, de ambos sexos, con pesos comprendidos entre 16 y 36 kg, procedentes de granjas y criados para tal finalidad. En todos los casos se cumple la normativa sobre protección de animales utilizados para experimentación establecida por la administración (Real Decreto 223/1988). Los animales habían sido debidamente vacunados y desparasitados y se mantuvieron estabulados durante los 10 días previos a la realización del experimento y durante los días posteriores en los que se llevaron a cabo los controles pertinentes, siendo revisados a lo largo de este tiempo por un veterinario especialista.

Se han constituido dos series de estudio (control y tratada con carnitina) asignando de modo alternativo los perros a cada una de estas dos series. La asignación fue realizada por el personal de estabularios, no utilizándose ningún método específico de ocultación de la distribución (estudio abierto). La serie I o serie control (7 perros) con pesos medios de $20,7 \pm 3,3$ kg (4 machos) y la serie II o serie carnitina (7 perros) con peso medio de $22,7 \pm 6,4$ kg (5 machos). En esta serie se administró L-carnitina en dosis de 250 mg/kg de peso por vía oral en dos dosis diarias, desde 7 días previos a la realización del protocolo isquémico y hasta el día en el que el animal era sacrificado.

Preparación experimental

Se indujo la anestesia con pentobarbital sódico (30 mg/kg), succinilcolina (0,5 mg/kg) y cloruro mórfico (0,01 g/5 kg), manteniendo perfusión continua intravenosa de succinilcolina (0,4 mg/h) y cloruro mórfico (2,4 mg/h). Tras la intubación se mantuvo la ventilación con un respirador volumétrico Temel con una mezcla de oxígeno (60%) y protóxido de nitrógeno (40%).

Se realizó toracotomía lateral izquierda en el quinto espacio intercostal y tras pericardiectomía se procedió a la disección de la arteria coronaria descendente anterior (DA) en su tercio proximal pasando un lazo para posibilitar la realización de oclusiones con *clamp* vascular; se situó, así mismo, un medidor ultrasónico de flujo Transonic Systems. Para el control de contractilidad miocárdica segmentaria se implantaron un par de cristales ultrasónicos (2 mm de diámetro y 5 MHz) en el subendocardio de la pared anterior del ventrículo izquierdo, en la zona irrigada por la arteria a ocluir (DA), siguiendo el eje longitudinal del corazón. Para el control de la presión ventricular izquierda se implantó un catéter a través de pared libre del ventrículo izquierdo. Se realizó monitorización del ECG continua mediante electrodos subcutáneos en extremidades y de la contracción segmentaria.

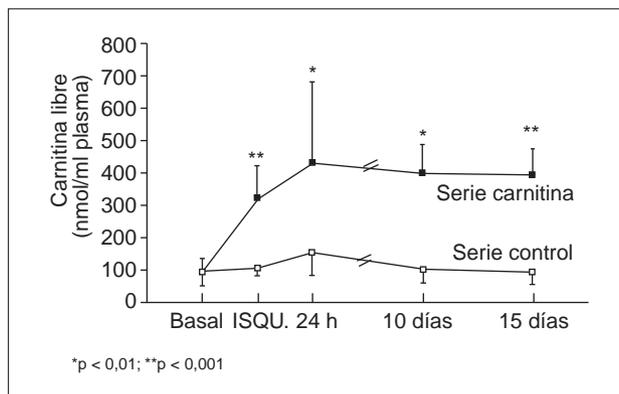


Fig. 1. Se exponen las concentraciones plasmáticas de carnitina libre en ambas series: serie control y serie carnitina. Las dos parten de valores basales similares. Tras 7 días de administración de L-carnitina se observa un incremento de sus concentraciones en la serie carnitina, manteniéndose por encima de los valores de la serie control durante todo el estudio. Se realizan controles en situación basal, a los 7 días de comenzada su administración, cuando se realizaba el protocolo isquémico, a las 24 h de éste y a los 10 días; ISQU.: día de realización del protocolo isquémico.

Tras la preparación del animal se procedió a la realización del protocolo isquémico, consistente en 20 oclusiones completas de DA de 2 min de duración seguida cada una de ellas por 3 min de reperusión, protocolo que provoca aturdimiento miocárdico¹¹; una vez finalizado éste, se procedió al cierre del tórax exteriorizando a través de pared torácica los cables de los cristales ultrasónicos para hacer posible la monitorización diaria de la contractilidad miocárdica segmentaria durante los 10 y 15 días siguientes al protocolo isquémico. Una vez despiertos, los animales se mantuvieron en estabulario bajo control y cuidados veterinarios. Se realizaron controles diarios de los parámetros monitorizados. El último día del estudio, tras la anestesia, intubación y apertura del tórax, se implantaba un medidor de flujo coronario en la DA y un catéter intraventricular izquierdo por vía intramural. Tras registro del flujo coronario y la curva de presión intraventricular izquierda, el animal era sacrificado por inducción eléctrica de fibrilación ventricular.

Parámetros analizados

Se controlaron diariamente los parámetros electrocardiográficos (cambios ECG, frecuencia cardíaca y presencia de arritmias) y los parámetros de contractilidad miocárdica segmentaria: longitud telediastólica (LTD), longitud telesistólica (LTS) y fracción de acortamiento (FA). La presión sistólica del ventrículo izquierdo (PVI), dP/dt y flujo coronario en DA se monitorizaron el día en que se realizaba el protocolo isquémico y el día en que finalizaba el estudio. Con objeto de tener datos de flujo y de presión durante el seguimiento en cuatro casos de cada serie, éste se fi-

nalizó el décimo día. El resto de los casos (n = 6) fueron seguidos durante 15 días después de aplicar el protocolo isquémico.

Los trazados se registraron en un polígrafo de 8 canales (Hewlett-Packard 7588B) con los preamplificadores adecuados; para la estandarización y control visual de las curvas de contractilidad segmentaria se utilizó un sonomicrómetro (Schuessler and Associates Cardif by the Sea C.A.) y un osciloscopio Tektronix 2236 con una banda de frecuencia entre 0 y 100 MHz.

En todos los casos se obtuvieron muestras de sangre venosa para la determinación de las concentraciones de carnitina libre. Las extracciones se realizaron antes de comenzar la administración de L-carnitina (serie II), el día de realización del protocolo isquémico (antes del mismo), a las 24 h de la realización del protocolo isquémico y a los 10 y 15 días de éste. Una vez obtenida la muestra de sangre venosa, se procedía a centrifugar a 3.000 rpm durante 10 min, se separaba el plasma y se congelaba a -40 °C, hasta el momento de ser procesado para la determinación de las concentraciones¹².

Los resultados se presentan como medias de los valores ± sus desviaciones estándar para cada parámetro y serie. La comparación de las medias se realizó mediante el análisis estadístico de la t de Student y el análisis de la variancia (ANOVA); se aplicó el test de Newman-Keuls para comparaciones múltiples justificado por el análisis de la variancia; así mismo, con la fracción de acortamiento se compararon entre las dos series las medias de las diferencias de cada punto estudiado respecto a su valor basal. Se tomó como límite de confianza el 95%, considerando las diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Concentraciones de carnitina

La medición en sangre venosa periférica de las concentraciones de carnitina libre demostró que los animales tratados con L-carnitina oral presentan un incremento significativo de las concentraciones de carnitina desde el comienzo de su administración y que se mantienen elevadas durante todo el seguimiento (fig. 1).

Parámetros de función global

En la tabla 1 se exponen los valores para ambas series de los distintos parámetros estudiados de función general (flujo de la arteria coronaria descendente anterior, frecuencia cardíaca [FC], presión sistólica del ventrículo izquierdo y dP/dt de PVI) en situación basal, tras la aplicación del protocolo isquémico y a los 10 y 15 días de la realización de éste.

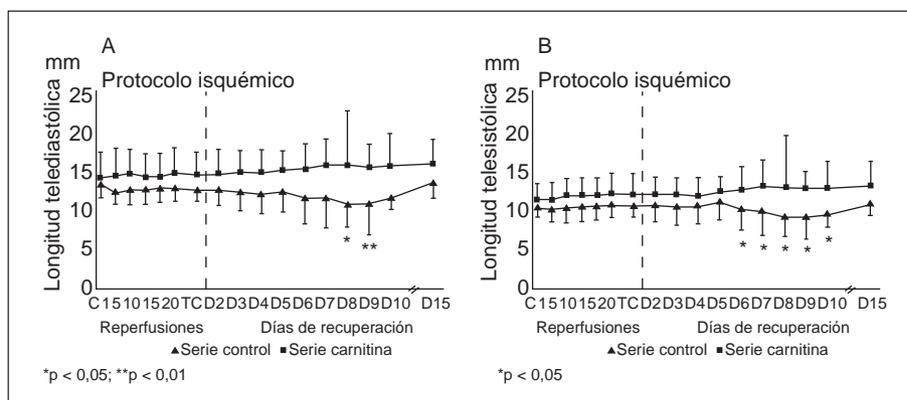
El flujo de DA promedio tanto en situación basal como durante la aplicación del protocolo isquémico no evidenció diferencias entre ambas series. Tras cada

TABLA 1
Parámetros de función global

	FC (lat/min)		PVI (mmHg)		dP/dt (mmHg/s)		FL. COR (ml/min)	
	SC	SLC	SC	SLC	SC	SLC	SC	SLC
Basal	129,4 ± 18,1	128,3 ± 21,2	149,5 ± 16,8	149,6 ± 24,6	3.430,4 ± 636,1	3.345,4 ± 565,2	27,7 ± 3,2	29,2 ± 2,5
Tras PI	134,1 ± 20,1	125,3 ± 24,9	148,4 ± 14,6	127,7 ± 12,1	3.199,1 ± 568,3	3.095,1 ± 678,3	37,4 ± 5,4**	36,4 ± 4,5
Día 10	142,3 ± 8,7	143,2 ± 15,5	154,5 ± 8,6*	148,1 ± 19,4	3.633,1 ± 450,2	3.465,1 ± 425,1	25,1 ± 3,6	30,0 ± 3,2
Día 15	130 ± 7,5	155 ± 10,3	146,1 ± 21,4	131,3 ± 8,8	3.637,3 ± 517,5	2.955,2 ± 325,6	28,1 ± 3,2	31,2 ± 3,4

FC: frecuencia cardíaca; PVI: presión sistólica del ventrículo izquierdo; dP/dt: derivada de la presión del ventrículo izquierdo respecto al tiempo; FL.COR.: flujo arteria coronaria descendente anterior; Tras PI: tras protocolo isquémico; SC: serie control; SLC: serie carnitina; significación estadística respecto a situación basal = *p < 0,05; **p < 0,001.

Fig. 2. Se exponen las gráficas correspondientes a la evolución de los valores promedio de las longitudes telediastólica (A) y telesistólica (B) en las series control y carnitina, antes del comienzo del protocolo isquémico (C), durante los períodos de reperfusión tras las oclusiones 1, 5, 10, 15 y 20, tras cerrar el tórax (TC) y diariamente durante el seguimiento (D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10 y D15). Las significaciones estadísticas corresponden a la comparación de los distintos momentos observados respecto a su valor basal.



oclusión coronaria se producía el consiguiente hiperflujo. Al finalizar el período de oclusiones se produjo una recuperación total del flujo manteniendo valores superiores a los basales. Tras la última reperfusión (donde aún puede existir hiperflujo) los valores persisten altos con respecto a control. Posteriormente se normalizaron y no presentaron variaciones significativas a lo largo del estudio en ninguna de las series (tabla 1).

Ambas series presentaron unos valores promedio de FC similares, tanto en situación basal (serie control 129,4 ± 18,1 lat/min y serie carnitina 128,3 ± 21,2 lat/min), como durante el protocolo isquémico y también durante el seguimiento. No se presentaron cambios en ninguna de las series. La presión sistólica del ventrículo izquierdo de la serie control en situación basal fue de 149,5 ± 16,8 mmHg y en la serie de carnitina de 149,6 ± 24,6 mmHg. Tras la realización del protocolo isquémico y durante el seguimiento los valores correspondientes a la serie de carnitina fueron inferiores, aunque las diferencias entre ambas series no fueron estadísticamente significativas. De modo aislado, el día 10 del seguimiento la PVI promedio de la serie control presentó una elevación significativa (154,5 ± 8,6 mmHg; p < 0,05). La dP/dt presentó valores y variaciones similares en ambas series, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas durante el estudio ni en cada una de ellas ni entre ellas (tabla 1).

Parámetros de función regional

Durante la aplicación del protocolo isquémico la longitud telediastólica segmentaria de la serie control no presentó variaciones significativas respecto a la situación basal (13,26 ± 1,63 mm). Durante el período de aturdimiento, los días 8 y 9 sufre un descenso en sus valores, alcanzando significación estadística (10,68 ± 3,65 mm; p < 0,05 y 10,73 ± 1,20 mm; p < 0,01, respectivamente). En la serie de carnitina los valores de la LTD fueron durante todo el seguimiento superiores a los de la serie control. No se observaron variaciones estadísticamente significativas, respecto a la situación basal, ni durante la aplicación del protocolo isquémico ni en el período de aturdimiento (fig. 2). La longitud telesistólica en la serie control sufre incrementos significativos durante la aplicación de las oclusiones de hasta un 22,8% (p < 0,001). Durante el período de aturdimiento desde el día 6 al 10 sufre un descenso estadísticamente significativo respecto al valor basal (11,14 ± 1,69 mm) (fig. 2). El día 15 sus valores fueron similares a los basales (11,2 ± 1,53 mm). En la serie de carnitina los valores de LTS fueron siempre superiores a los de la serie control, no produciéndose variaciones significativas a lo largo del seguimiento (fig. 2).

La fracción de acortamiento segmentario en la serie control sufre un descenso durante las oclusiones hasta

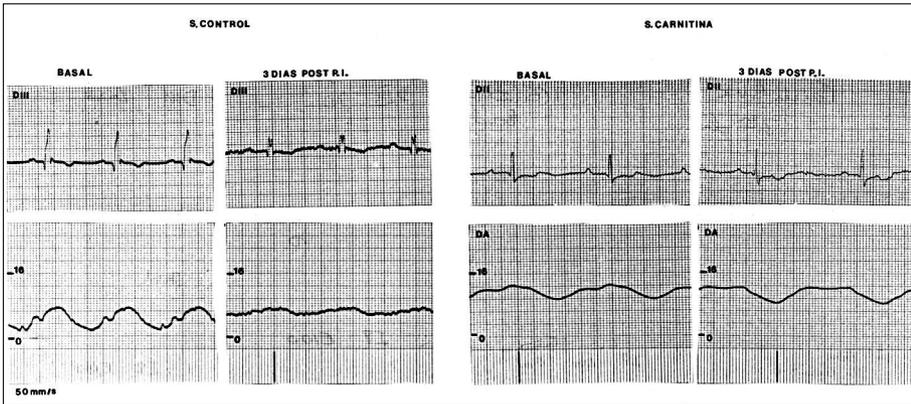


Fig. 3. Registro electrocardiográfico y de contractilidad regional de un perro de la serie control y otro de la serie carnitina en situación basal y a los tres días de la realización del protocolo isquémico. Tras éste se observa la mayor afectación de la contractilidad en el registro de la serie control. Escala en mm.

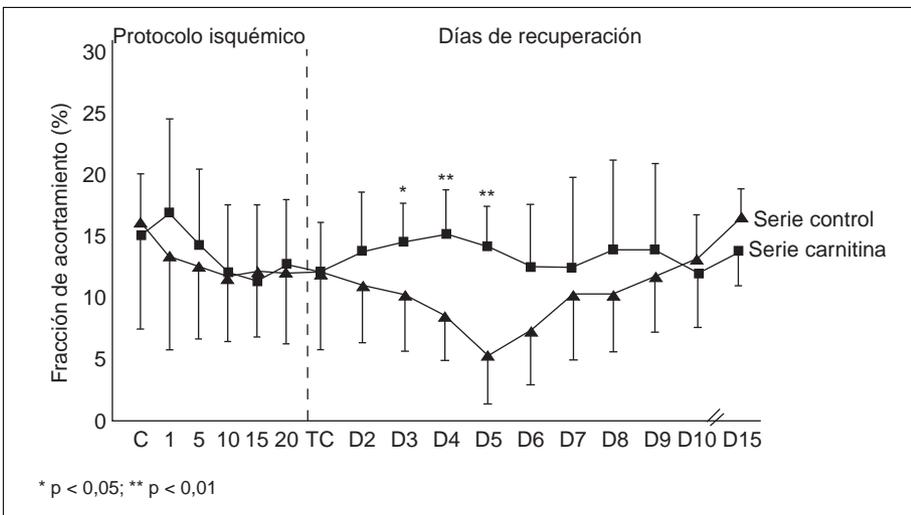


Fig. 4. Evolución de la fracción de acortamiento segmentario miocárdico en las series control y carnitina. Se exponen los puntos correspondientes a las reperfusiones durante el protocolo isquémico. Ambas series presentan un comportamiento similar en esos puntos. Tras el cierre del tórax se observan diferencias entre ambas series que son significativas los días 3, 4 y 5 del seguimiento; abreviaturas como en la fig. 2.

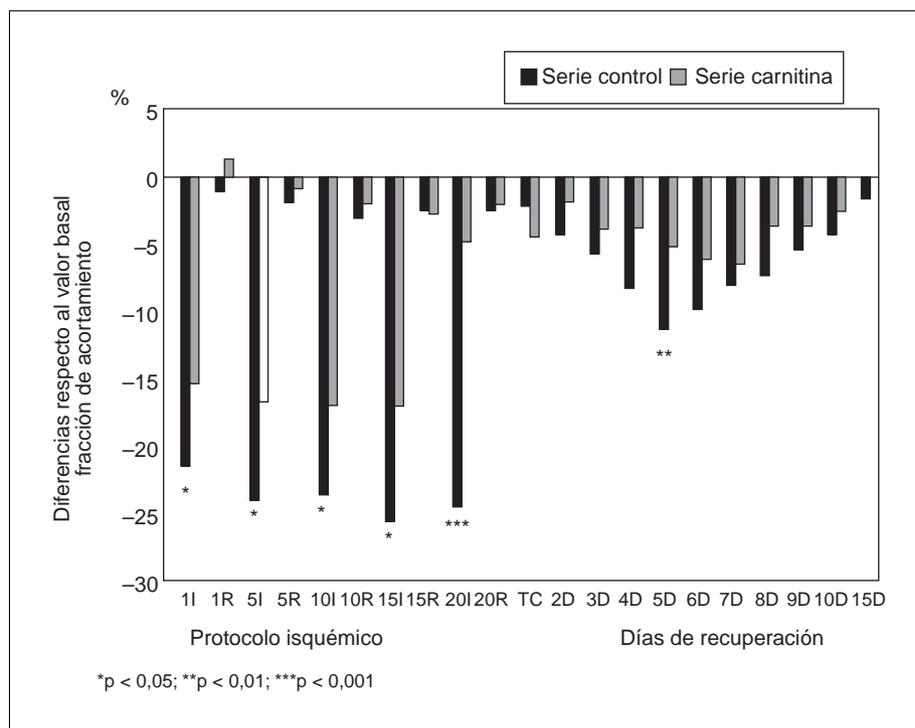
valores de discinesia, normalizándose durante las reperfusiones. A medida que va aumentando el número de oclusioniones, los valores de la fracción de acortamiento descienden. Tras el cierre del tórax, la FA presenta una afectación de un 25,48% con respecto a la basal ($11,88 \pm 5,42$ frente a $15,94 \pm 4,04$; NS). En el período de aturdimiento miocárdico se produce un deterioro progresivo que alcanza su máximo el quinto día tras el protocolo isquémico ($5,12 \pm 1,99$; $p < 0,001$); a partir de este día comienza a recuperarse, alcanzando valores similares a los basales el día 15 ($16,13 \pm 1,52$). En la serie de carnitina se parte de un valor basal de la FA similar al de la serie control ($15 \pm 4,59$). Su comportamiento durante el período de isquemias/reperfusiones es similar al descrito para la serie control. Tras el cierre de tórax, la serie de carnitina presenta valores cercanos a los basales durante todo el seguimiento y no sufre el deterioro que presentaba la serie control (fig. 3). La comparación de ambas series evidencia diferencias estadísticamente significativas los días 3, 4 y 5 (fig. 4). Los descensos en los valores de la fracción de acortamiento segmentario siempre fueron superiores en la serie control, existiendo dife-

rencias significativas durante las fases de isquemia (al aplicar el protocolo isquémico) y el quinto día del seguimiento (fig. 5).

DISCUSIÓN

El aturdimiento miocárdico viene determinado por la duración de la isquemia y su severidad. Cuando las isquemias son cortas pero repetidas se produce un efecto acumulativo que deprime la contractilidad miocárdica progresivamente. Si los intervalos de reperfusión entre los períodos isquémicos son lo suficientemente prolongados no se produce este efecto acumulativo sobre la función sistólica. En el modelo utilizado en este trabajo se ha demostrado que la repetición de períodos de isquemia de breve duración y separados por también breves períodos de reperfusión produce un aturdimiento miocárdico que persiste hasta diez días¹¹. En estudios previos hemos observado que hasta 24 h tras la isquemia las alteraciones funcionales se correlacionan con alteraciones de la ultraestructura miocárdica y específicamente a nivel mitocondrial⁴. Basándonos en estos hechos, hemos utilizado

Fig. 5. Se representan las diferencias entre el valor de la fracción de acortamiento correspondiente y el valor basal. En los perros que habían tomado carnitina la fracción de acortamiento descendió siempre menos, salvo en la medida correspondiente a TC. Resultan significativas las diferencias en el descenso de la fracción de acortamiento durante las isquemias y en el quinto día del seguimiento; I: isquemia; R: reperusión; TC: tórax cerrado; D: días posteriores al protocolo isquémico.



este modelo experimental de aturdimiento miocárdico en el que podemos controlar tanto las variaciones del flujo coronario con medición directa del mismo como la contractilidad miocárdica regional mediante sonomicrometría con cristales ultrasónicos, técnica bien aceptada a nivel experimental.

El objeto de la utilización de L-carnitina en este trabajo ha sido estudiar los efectos que un fármaco como éste, sin efecto sobre los parámetros hemodinámicos y con una acción casi exclusiva a nivel mitocondrial, puede ejercer en un modelo experimental de aturdimiento miocárdico por isquemias muy breves y repetidas.

Hallazgos del presente estudio

Hemos observado en la serie sin fármaco que se produce una disfunción contráctil directamente relacionada con el número de procesos isquémicos y que, tras finalizar éstos, sigue afectándose, alcanzando el máximo deterioro el quinto día, a partir del cual pasa a recuperarse progresivamente. En la serie control se produce una afectación tanto de la longitud telediastólica como telesistólica en los días posteriores a la realización del protocolo isquémico, lo que podría deberse a la alteración global de la función mecánica del miocardio tanto en la fase sistólica como diastólica con alteración en la contractilidad y en la relajación (descenso de la compliancia)². En cambio, la serie tratada con L-carnitina presenta afectación, aunque en menor grado, de los parámetros de contractilidad re-

gional durante la aplicación del protocolo isquémico. La fracción de acortamiento en la serie de carnitina tiene un menor deterioro durante las isquemias de forma estadísticamente significativa respecto a la serie control; tras el protocolo isquémico la función contráctil se mantiene en valores similares a los basales durante todos los días de seguimiento, y no se produce el deterioro que se observa en la serie sin fármaco. La carnitina ejerce un efecto que minimiza el aturdimiento miocárdico, así como una menor afectación durante la isquemia.

Nuestros resultados no muestran que se produzcan variaciones significativas de los parámetros hemodinámicos ni electrofisiológicos, tan sólo los comentados anteriormente en la contractilidad regional; otros autores sí han observado efectos vasodilatadores^{12,13}. En estos casos la carnitina se administró de forma aguda y por vía intravenosa, a diferencia de lo realizado en este estudio, en el que la administración de la carnitina fue de forma crónica en dos dosis diarias y por vía oral, por lo que los efectos hemodinámicos observados han sido mínimos y no significativos. La acción que en otros estudios denominan inotrópica nosotros no la definiríamos de este modo, ya que lo que hemos observado es un menor deterioro de la función regional, un efecto que limita o impide este deterioro, diferente a un efecto inotrópico claro con aumento de la contractilidad y, consecuentemente, aumento en el consumo de oxígeno.

La administración exógena de L-carnitina eleva las concentraciones de carnitina libre en la sangre venosa

periférica como hemos observado en la serie tratada. Al aplicar el protocolo isquémico no observamos en ninguna de las dos series descenso significativo de estas concentraciones; en estudios en los que se han medido las concentraciones de carnitina tanto en sangre venosa periférica como en tejido miocárdico, tampoco se observan variaciones a nivel sanguíneo cuando se produce isquemia miocárdica pero sí en el tejido miocárdico isquémico¹⁴.

Estudios experimentales previos

En estudios experimentales se ha observado una depleción de la carnitina en distintas situaciones patológicas entre las que cabe destacar la isquemia miocárdica¹⁵⁻¹⁸ y que su administración exógena limita la disfunción ventricular izquierda debida a la isquemia cardíaca. Así mismo, se ha observado limitación en el tamaño del infarto en animales tratados con carnitina^{14,19}, preservando la función contráctil regional¹⁹⁻²¹, menor frecuencia en la aparición de arritmias de reperfusión^{22,23}, así como efectos vasodilatadores e inotrópicos positivos^{24,25}.

Estudios clínicos

Basándose en los resultados de estudios experimentales, se han desarrollado ensayos clínicos en pacientes afectados de cardiopatía isquémica. En ellos se ha observado un incremento de la tolerancia al ejercicio en pacientes con angina de esfuerzo²⁶, mejoría en la sintomatología²⁷ en pacientes con infarto de miocardio reciente, mejoría de parámetros hemodinámicos y otros (patrón lipídico), atenuación de la dilatación del ventrículo izquierdo en el postinfarto²⁸ e incluso disminución de la mortalidad²⁹. En pacientes con disfunción ventricular izquierda se ha observado que el tratamiento con carnitina daba lugar a un aumento de la tolerancia al ejercicio, así como a un incremento gradual de la fracción de eyección³⁰.

Mecanismos de acción de la carnitina

Estos resultados se han explicado a través de diversas acciones de la carnitina sobre el miocardio en modelos de isquemia-reperfusión. Podrían deberse a una intervención directa en el metabolismo a nivel mitocondrial con mejoría en la utilización de los ácidos grasos y sus metabolitos y el consiguiente incremento en la producción de energía, lo que influiría directamente en la restauración de la contractilidad miocárdica^{31,32}, otra posible explicación sería evitando la sobrecarga de calcio a nivel mitocondrial, por un efecto farmacológico directo sobre el inotropismo o más difícil sería un efecto hemodinámico con disminución de la poscarga^{21,33}.

Implicaciones clínicas

En el presente trabajo se observa que en los animales tratados con L-carnitina se produce una mejoría funcional de un miocardio aturrido por isquemias breves y repetidas. Este hecho, unido a los resultados de otros estudios³⁴, apoya el efecto protector que la carnitina puede ejercer frente a los procesos isquémicos, en concreto, limitando el aturdimiento miocárdico y sus consecuencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1.146-1.149.
- Heyndrichx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56: 978-985.
- Geft IL, Fishbein MC, Ninomiya K, Hashida J, Chaux E, Yano L et al. Intermittent brief periods of ischemia have accumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation* 1982; 66: 1.150-1.153.
- Pomar F, Cosín J, Portolés M, Faura M, Renau J, Hernández A et al. Functional and ultrastructural alterations of canine myocardium subjected to very brief coronary occlusions. *Eur Heart J* 1995; 16: 1.482-1.490.
- Bolli R. Mechanisms of myocardial «stunning». *Circulation* 1990; 82: 723-738.
- Bolli R. Myocardial «stunning» 20 years later: a summary of current concepts regarding its pathophysiology, pathogenesis, and clinical significance. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 1996; 1: 5-26.
- Bremer J. Carnitine. Metabolism and function. *Physiol Rev* 1983; 63: 1.420-1.480.
- Harper P, Wadström C, Cederblad G. Carnitine measurements in liver, muscle tissue, and blood in normal subjects. *Clin Chem* 1993; 39: 592-599.
- Fritz IB, Kaplan E, Yue KTN. Specificity of carnitine action on fatty acid oxidation by heart muscle. *Am J Physiol* 1962; 202: 117-121.
- Yamada KA, Mchowat J, Yan GX, Donahue K, Peirick J, Kléber AG et al. Cellular uncoupling induced by accumulation of long-chain acylcarnitine during ischemia. *Circ Res* 1994; 74: 83-95.
- Pallarés V, Hernández A, Cosín J, Portolés M, Capdevila C, Pomar F. Evolución a lo largo de 10 días de un modelo de miocardio aturrido mediante isquemias muy breves y repetidas. *Rev Esp Cardiol* 1996; 50: 254-259.
- Cevese G, Schena F, Cerutti G. Short-term hemodynamic effects of intravenous propionyl-L-Carnitine in anesthetized dogs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991; 5: 45-56.
- Ferrari R, DiLisa F, Willem de Jong J, Ceroni CL, Pasini E, Barbato R et al. Prolonged propionyl-L-Carnitine pre-treatment of rabbit: biochemical, hemodynamic and electrophysiological effects on myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 219-232.
- Mouhieddine S, De Leiris J. Cardioprotective effect of L-Carnitine in rats submitted to permanent left coronary artery ligation. *Arch Intern Physiol Biochim Biophys* 1993; 101: 411-416.
- Heathers GP, Su ChM, Adames VR, Higgins AJ. Reperfusion-induced accumulation of long-chain acylcarnitines in previously ischemic myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 857-862.
- Van Bilsen M, Van der Vusse GJ, Willemsen PHM, Coumans

- WA, Reneman RS. Fatty acid accumulation during ischemia and reperfusion: effects of pyruvate and POCA, a carnitine palmitoyl transferase I inhibitor. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23: 1.437-1.447.
17. Vogel MW, Bush LR, Cavallo GC, Heathers GP, Hirkaler GM, Korak MZ et al. Inhibition of long-chain acylcarnitine accumulation during coronary artery occlusion does not alter infarct size in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 826-832.
 18. Opie LH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979; 97: 373-388.
 19. Li P, Park Ch, Micheletti R, Li B, Cheng W, Sonnenblick EH et al. Myocyte performance during evolution of myocardial infarction in rats: effects of propionyl-L-carnitine. *Am J Physiol* 1995; 268: H1.702-H1.713.
 20. Paulson DJ, Schmidt MJ, Traxler JS, Ramacci MT, Shug AL. Improvement of myocardial function in diabetic rats after treatment with L-Carnitine. *Metabolism* 1984; 33: 358-363.
 21. Liedtke AJ, DeMaison L, Nellis SH. Effects of L-propionylcarnitine on mechanical recovery during reflow in intact hearts. *Am J Physiol* 1988; 255: H169-H176.
 22. Kobayashi A, Suzuki Y, Kamikawa T, Hayashi H, Musumura Y, Nishiara K et al. Effects of L-Carnitine on ventricular arrhythmias after coronary reperfusion. *Jpn Circ J* 1983; 47: 536-542.
 23. Palazzuoli V, Mondillo S, Faglia S, D'Aprile N, Camporeale A, Genuari C. Valutazione dell'attività antiaritmica della L-Carnitina e del propafenone nella cardiopatia ischemica. *Clin Ter* 1993; 142: 155-159.
 24. Suzuki Y, Kamikawa T, Yamakazi N. Carnitine distribution in subepicardial and subendocardial regions in normal and ischemic dogs hearts. *Jpn Heart J* 1981; 22: 377-385.
 25. Hess OM, Osakada G, Lavelle JF, Gallagher KP, Kemper WS, Ross J Jr. Diastolic myocardial wall stiffness and ventricular relaxation during partial and complete coronary occlusion in the conscious dog. *Circ Res* 1983; 52: 387-400.
 26. Cherchi A, Lai C, Angelino F, Trucco G, Caponnetto S, Meretp PE et al. Effects of L-Carnitine on exercise tolerance in chronic stable angina: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23: 569-572.
 27. Orlando G, Busconi C. Oral L-Carnitine in the treatment of chronic cardiac ischemia in elderly patients. *Clin Trial J* 1986; 23: 338-344.
 28. Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, D'Ambrosio G, Boni L, Di Biase M et al, on behalf of the CEDIM Investigators. 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: 380-387.
 29. Davini P, Bigalli A, Lamanna F, Boem A. Controlled study on L-Carnitina therapeutic efficacy in post-infarction. *Drugs Exp Clin Res* 1992; 28: 355-365.
 30. Caponnetto S, Canale C, Masperone A, Terracchini V, Valentini G, Brunelli C. Efficacy of L-propionyl-carnitine treatment in patients with left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 1994; 15: 1.267-1.273.
 31. Kobayashi A, Fujisawa S. Effects of L-Carnitine on mitochondrial acyl CoA esters in the ischemic dog heart. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 499-508.
 32. Di Lisa F, Menabo R, Siliprandi N. L-propionyl-carnitine protection of mitochondria in ischemic rat hearts. *Mol Cell Biochem* 1989; 88: 169-173.
 33. Duncker DJ, Sassen LMA, Bartels GL, VanMeegen JR, McFalls EO, Krams R et al. L-Propionylcarnitine does not affect myocardial metabolic or functional response to chronotropic and inotropic stimulation after repetitive ischemia in anesthetized pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 488-498.
 34. Bartels GL, Remme WJ, Scholte HR. Acute myocardial ischemia induces cardiac carnitine release in man. *Eur Heart J* 1997; 18: 84-90.