

# Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen  
Volume **15**

Número  
Number **5**

Septiembre-Octubre  
January-February **2001**

*Artículo:*

## Protección miocárdica con L-carnitina en la cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

## Protección miocárdica con L-carnitina en la cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar

**Dra. María del Carmen Rentería Arellano,\* Dr. Hugo Jesús Zetina Tun,\*  
Dr. Hugo de Jesús Ballesteros Loyo†**

### RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar los efectos protectores de la L-carnitina en pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto.

**Diseño:** Estudio controlado, doble ciego.

**Lugar:** Unidad de Terapia Intensiva Posquirúrgica (UTIPX) de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

**Pacientes:** Treinta pacientes (grupo I, edad media 56.9 años) y veinte pacientes (grupo II, edad media 56.6 años) sometidos a cirugía cardiaca y derivación cardiopulmonar (DCP).

**Intervenciones:** Doce horas antes de la cirugía el grupo I recibió un placebo y el grupo II 1 g de L-carnitina; se administró una dosis adicional de placebo y L-carnitina al inicio de la DCP.

**Mediciones y resultados principales:** El uso de fármacos, ECG's anormales posoperatorios, niveles séricos de CPK postoperatorios, insuficiencia cardiaca y complicaciones posoperatorias fueron menos importantes en el grupo de la L-carnitina ( $p < 0.05$ ).

**Conclusión:** La L-carnitina reduce las consecuencias deletéreas de la DCP en pacientes sometidos a cirugía cardiaca.

**Palabras clave:** Cirugía cardiaca, derivación cardiopulmonar, isquemia-reperfusión, cardioprotección, L-carnitina.

Con el advenimiento de la intubación endotraqueal y de la ventilación con presión positiva en los 40s, el acceso a las estructuras intratorácicas se hizo posible. Sin embargo, el corazón continúa siendo territorio difícil para el cirujano. La derivación cardiopulmonar (DCP) ayuda a superar esta barrera, con sustitución temporal de la función del corazón y de los pulmones. Pero con la simple evacuación de

### SUMMARY

**Objective:** To study the protective effects of L-carnitine in patients undergoing to open cardiac surgery.

**Design:** Controlled, double-blind study.

**Setting:** Cardiovascular postoperative ICU (UTIPX) of a tertiary care hospital, México City.

**Patients:** Thirty patients (group I, mean age 56.9 yrs) and twenty patients (group II, mean age 56.6 yrs) undergoing to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass (CPB).

**Interventions:** Twelve hours before surgery group I received a placebo and group II 1 g of L-carnitine; an additional dose of placebo and L-carnitine was given at the beginning of CPB.

**Measurements and main results:** The use of drugs, anormal postoperative ECG's, postoperative serum level of CPK, cardiac failure and postoperative complications were less important in the L-carnitine group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** L-carnitine reduces the deleterious consequences of CPB in patients undergoing to heart surgery.

**Key words:** Cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, ischemia-reperfusion, cardioprotection, L-carnitine.

la sangre del perfusato, el latido del corazón no permite condiciones adecuadas para la mayoría de las cirugías cardíacas, por ejemplo, revascularización aortocoronaria, colocación de prótesis valvular o corrección de defectos congénitos.<sup>1,2</sup>

La meta de la protección miocárdica es facilitar la reparación de la patología cardíaca dando condiciones quirúrgicas óptimas para el cirujano sin dañar la función miocárdica. Siempre debe existir un margen de seguridad. En la protección miocárdica, el corazón debe tener un periodo similar de gasto de energía y aporte de energía.

Para la adecuada protección miocárdica, se han realizado diferentes estudios llegando a la conclu-

\* Médico adscrito de la Unidad de Terapia Intensiva Postquirúrgica de Cirugía de Corazón, Hospital "Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

† Médico Cirujano, Hospital Ángeles Interlomas.

sión de diversos conceptos para la mejor evaluación de la protección:<sup>3</sup>

Concepto 1: La protección miocárdica inicia con la preparación del corazón previo al paro.

- a) Preparación metabólica
- b) Preparación hemodinámica
- c) Hemodilución
- d) Hipotermia

Concepto 2: Los requerimientos metabólicos deben reducirse durante el intervalo pre-paro:

- a) Hipotermia miocárdica
- b) Cardioplejía

Concepto 3: Una reserva metabólica favorable durante el paro ayuda a proveer un margen de seguridad con metabolismo reducido.

- a) Primero, no lastimar: Solución de cardioplejía
- b) Remoción de ácidos
- c) Cardioplejía sanguínea
- d) Aporte de nutrientes y oxígeno durante el paro

Concepto 4: La modificación de la reperfusión posterior a un insulto isquémico puede minimizar el daño estructural y funcional del miocardio.

De acuerdo a estos conceptos, se han demostrado 4 sistemas diferentes de protección miocárdica: Hipotermia con fibrilación, cardioplejía con cristaloides oxigenados fríos, cardioplejía sanguínea fría y cardioplejía sanguínea caliente continua.

Cada uno de estos sistemas tiene diferentes indicaciones en las diferentes cirugías cardíacas, sin embargo se ha observado que entre más cuidado se tenga en la protección miocárdica, se tiene menor morbilidad y mejor pronóstico en los pacientes.<sup>4</sup>

En la última década, se han estudiado diferentes fármacos y/o métodos para mejorar la protección miocárdica, de acuerdo a la fisiología normal del corazón. En 1905 se identificó a la carnitina (3-hidroxi-4N-trimetil amino butírico) como un constituyente nitrogenado del músculo y en 1950, se estableció la participación de la carnitina en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga.<sup>5</sup> Es sintetizada a partir de la metionina y lisina en hígado, riñón y cerebro. Al no ser sintetizado por el miocito, el miocardio depende de la carnitina plasmática para mantener una concentración adecuada. Es un cofactor

esencial en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga del citoplasma a la matriz mitocondrial. La oxidación de estos ácidos grasos en la mitocondria es el primer curso del ATP del corazón y otros músculos.<sup>6</sup>

Hay varios estudios en donde se muestra que la administración de carnitina mejora la función miocárdica posterior a isquemia y reperfusión en adultos. La recuperación miocárdica después de la isquemia miocárdica y reperfusión es alterada por niveles altos de ácidos grasos circulantes. Más que un simple transportador, se ha propuesto a la carnitina como un regulador crucial de varias enzimas que controla el balance entre el metabolismo de lípidos y carbohidratos en el corazón. La carnitina previene la pérdida de ATP y creatin fosfato durante la isquemia; preserva la mecánica mitocondrial y la función electrocardiográfica; y previene la necrosis tisular.<sup>6,7</sup>

Por lo anteriormente descrito, se realizó un estudio prospectivo, doble ciego para evaluar la protección miocárdica durante la DCP con L-Carnitina en pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto.

**Hipótesis:** La L-Carnitina es un adyuvante en la protección miocárdica durante la DCP.

**Objetivo general:** Demostrar la eficacia de la carnitina como protectora miocárdica de la isquemia-reperfusión durante la DCP.

## PACIENTES

Se estudiaron dos grupos: un grupo control formado por 30 pacientes (G1) al que se le administró placebo y otro grupo de 20 pacientes al que se le administró carnitina (GII); los pacientes fueron escogidos al azar, en condiciones similares previas a la cirugía, ninguno tenía antecedentes importantes o patologías agregadas a su condición prequirúrgica. A todos los pacientes se les solicitó su aprobación para la administración del placebo/carnitina. Las condiciones demográficas y los diagnósticos de ingreso a UTPX se muestran en el cuadro I. Se administró 1 gramo de carnitina 12 horas previas a la cirugía, y un gramo inmediatamente antes de entrar a DCP y placebo en el grupo control. Se tomó electrocardiograma previo a la cirugía. Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente bajo derivación cardiopulmonar, usando bomba arterial centrífuga, con oxigenador de membrana, con flujo no pulsátil y filtro arterial. Se estudió el tiempo de DCP en minutos, así como el tiempo de pinzamiento aórtico, el balance hídrico final, la utilización de medicamentos para la

**Cuadro I. Datos demográficos grupo I y II.**

	Grupo I	Grupo II
Edad	promedio 56.9 (19-78)	promedio 56.6 (25-77)
Sexo	Masc. 63.3% (19) Fem. 36.6% (11)	Masc. 55% (11) Fem. 45% (9)
Diagnóstico	Revascularización (56.7%) Valvular (40%) Otros (3.3%)	Revascularización (45%) Valvular (45%) Otros (10%)

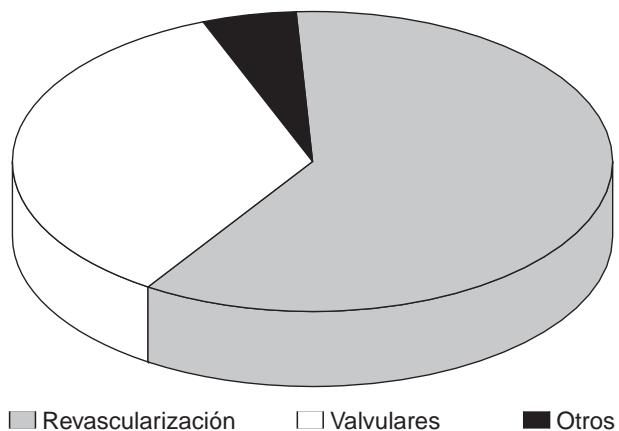
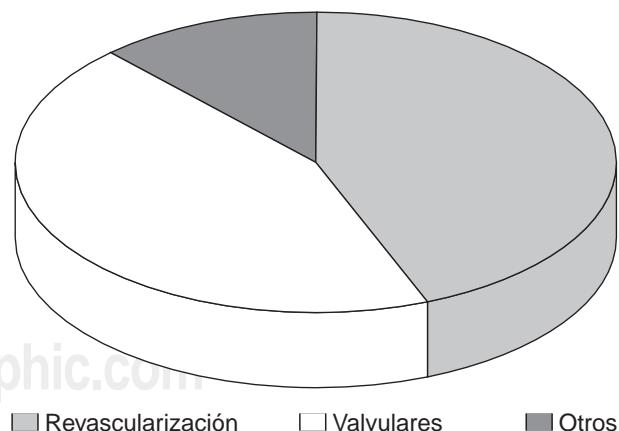
salida de DCP, intento en que se produce la salida de DCP y alteraciones electrocardiográficas a la salida de DCP. En la UTPX se valoraron los medicamentos a su llegada, se tomó electrocardiograma, y para CPK, DHL, TGO así como gasometría arterial, hematocrito y electrolitos séricos. Se valoró también la administración de medicamentos posteriores a su ingreso y de nuevo toma de laboratorio similar a su ingreso 6 horas después. Por último, se revisaron las complicaciones que se llegaron a presentar en los diferentes grupos.

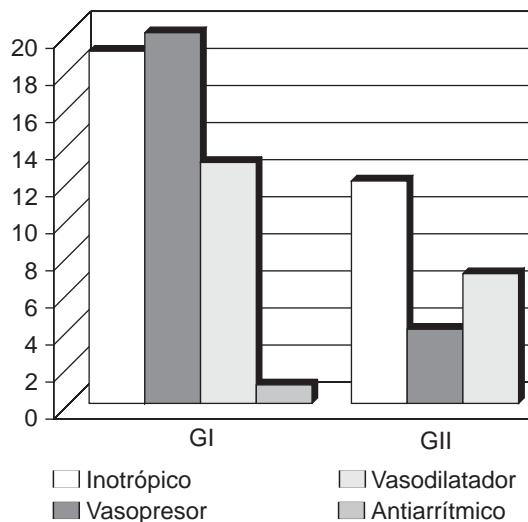
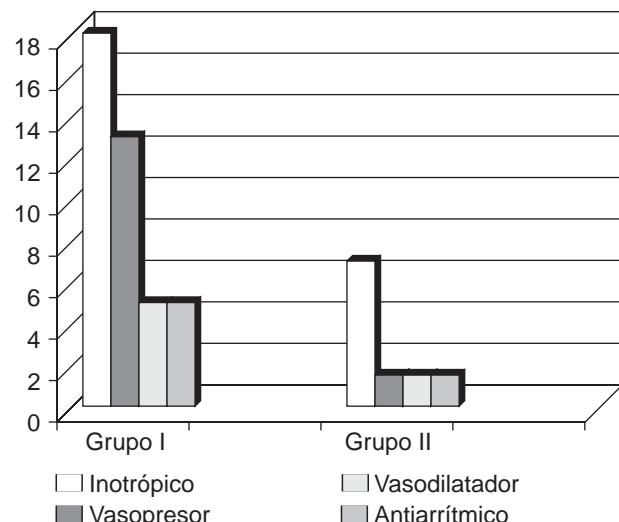
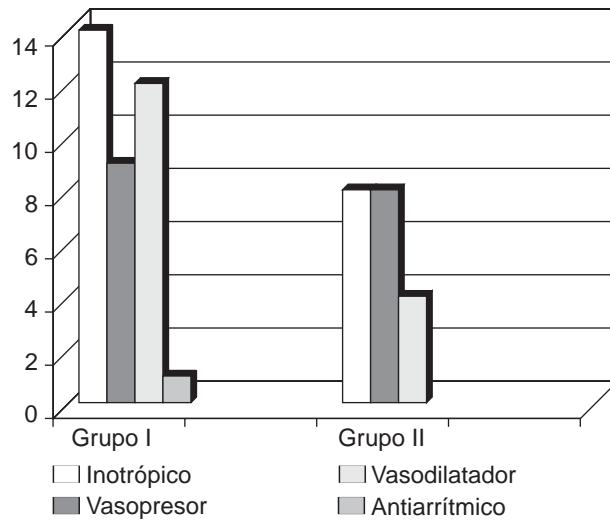
## RESULTADOS

Se realizó un estudio doble ciego, prospectivo, placebo-controlado, en donde no se observaron diferencias en los grupos de acuerdo a sus condiciones demográficas. Durante la cirugía sucedieron 10 accidentes/complicaciones de técnica quirúrgica en pacientes del grupo II: pacientes con desgarro de septum dos; perforación de ventrículo, tres; desgarro de la aorta, tres; y sangrado por coagulopatía de consumo, tres. Los diagnósticos de ingreso a la UTPQx se describen en los cuadros, sin tener significancia ni diferencia significativa entre los mismos.

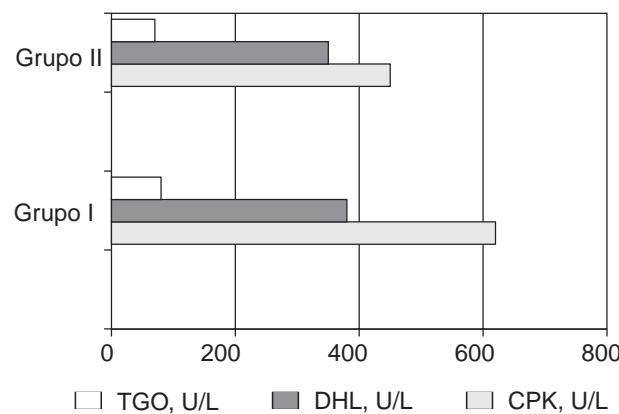
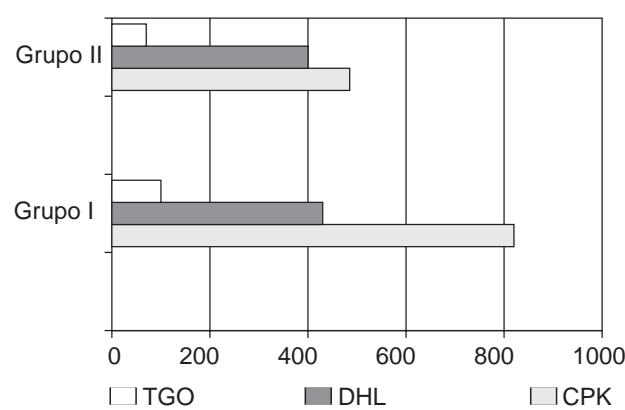
El tiempo de pinzamiento aórtico en el grupo II fue de  $58 \pm 28.8$  min, mientras que en el GI fue de  $63.7 \pm 34.8$ . El tiempo de DCP fue de  $95.4 \pm 35$  min y en el GI de  $121.7 \pm 54.4$  min (sin diferencia significativa). El sangrado en el GI fue de  $776.5 \pm 542$  mL y en el grupo control de  $947 \pm 690$  mL. El balance hídrico en el GII fue de  $-533 \pm 856$  mL, y en el GI de  $-378.5 \pm 180$  mL (NS). Sin embargo, en los intentos realizados para salir de DCP, hubo gran diferencia, ya que el grupo 2 tuvo 100% de éxito al primer intento, mientras que en el GI se necesitaron hasta 3 intentos para la salida de DCP ( $p < 0.05$ ).

Para la salida de DCP, fue necesaria la administración de fármacos: inotrópicos, vasoactivos, vasodilatadores y antiarrítmicos, observándose diferencia significativa, ya que el grupo II utilizó menor cantidad de drogas que el GI, ( $p < 0.01$ ) (*figura 3*). El uso de BCPIA o (balón de contrapulsación intraaórtico) fue igual en ambos grupos. Al ingresar a la UTPQx se tomó ECG registrando anormalidad en los pacientes del GI hasta en un 60%, mientras en el GII sólo el 30% lo tuvo ( $p < 0.05$ ). Dieciocho pacientes del GII y todos los pacientes del grupo I traían diferentes drogas del quirófano (*figura 4*), sin tener diferencia significativa. Sin embargo, los pacientes del grupo II necesitaron más fármacos que los del grupo I en la UTPQx ( $p < 0.01$ ); (*figura 5*). Se tomaron gasometrías a su ingreso, así como CK, DHL, TGO, Hto, Na y K, teniendo como principal indicador de mionecrosis la CK, la cual en el GI fue de  $620 \pm 328$  UI

**Figura 1. Diagnósticos grupo I.****Figura 2. Diagnósticos grupo II.**

**Figura 3.** Fármacos al salir de DCP.**Figura 5.** Fármacos en UTI.**Figura 4.** Fármacos al ingreso a UTI.

y en el grupo II  $467 \pm 162$  UI ( $p < 0.05$ ) (figura 6) así como el pHa siendo mayor en el GII (7.50 en promedio) que el GI grupo I (7.40 promedio) con  $p < 0.05$ . El Hto reflejó que los pacientes del GII ingresaron más hemodiluidos con (Ht de 29.5  $\pm$  5%) que los del grupo II (ht 33.7  $\pm$  5.9%);  $p = 0.05$ . Se tomaron mismas determinaciones a las 6 horas de su ingreso, encontrando de nuevo diferencia en los niveles de CK ( $p < 0.01$ ), así como en los de la TGO ( $p < 0.05$ ) (figura 7). El pH prácticamente no tuvo cambios pero el déficit de base fue mayor en el GII (-4.3  $\pm$  3.3) vs -1.8  $\pm$  3.3 del grupo I ( $p < 0.05$ ). Hubo en el GII sólo dos pacientes complicados (10%), mien-

**Figura 6.** Enzimas cardíacas al ingreso a UTI.**Figura 7.** Enzimas cardíacas a las 6 horas.

tras en el GI fueron 26 ( $p < 0.01$ ). La complicación más importante fue la insuficiencia cardiaca congestiva ( $p < 0.01$ ) (figura 8).

## DISCUSIÓN

Se ha demostrado que las condiciones preexistentes así como la protección miocárdica previa a la cirugía de corazón, disminuyen la morbilidad postcirugía, y previenen el mayor daño de la lesión isquémia-reperfusión, por esto, se administró carnitina un día previo.<sup>8,9</sup> En otros estudios, se ha descrito que la administración de carnitina en la solución de perfusión previa a la DCP o en el periodo preisquémico, mejoran los resultados postisquémicos porque reducen el daño miocárdico.<sup>9</sup> La producción miocárdica de ATP depende de la descarboxilación oxidativa de la glucosa y ácido graso. La carnitina tiene importancia para la oxidación de los ácidos grasos; también facilita el metabolismo aerobio de carbohidratos, aumenta la velocidad de fosforilación oxidativa y favorece la excreción de algunos ácidos orgánicos.<sup>5</sup> Durante la reperfusión aeróbica del miocardio isquémico, es necesaria una recuperación rápida de la producción de energía para la recuperación completa de la función contráctil. Por incremento de la proporción relativa de la glucosa que oxida a los ácidos grasos, la función mecánica del corazón reperfundido se mejora,<sup>10</sup> por lo que, al administrar carnitina y oxidar ácidos grasos, secundariamente mejora la reperfusión miocárdica. Otros

estudios han demostrado que la administración de L-carnitina mejora la recuperación del daño isquémico, especialmente cuando hay bajas concentraciones de ácidos grasos. La administración de L-carnitina en concentraciones altas de ácidos grasos, pero sin glucosa, mejora importantemente la reperfusión.<sup>11</sup>

Se tiene sólo información de un estudio de pacientes operados de corazón bajo DCP y con la administración de carnitina, sin embargo, en ese estudio se utilizó dosis grandes de carnitina (35 gramos en total) y se estudiaron parámetros estructurales y bioquímicos, mas no clínicos. Se observó incremento del adenosa trifosfato en el miocardio isquémico pretratado con carnitina que se recuperó más rápido que aquél en que no se utilizó carnitina.<sup>12</sup> En este estudio, utilizamos sólo 2 g de carnitina y teóricamente disminuyó la extensión de la necrosis miocárdica (a juzgar por la disminución de los niveles séricos de CK); así como la menor incidencia de cambios electrocardiográficos y la necesidad de emplear menor cantidad de drogas y la salida de manera temprana de DCP. A su ingreso a la UTPQx, se observó que se utilizaron menos fármacos y hubo menos alteraciones electrocardiográficas y complicaciones postquirúrgicas. El uso de la carnitina durante la isquemia miocárdica preserva la función mitocondrial, mecánica y electrocardiográfica y reduce la necrosis tisular. Este beneficio se logra por la modificación del metabolismo de los carbohidratos, ya que la oxidación de la glucosa se incrementa significativamente en los corazones pretratados con carnitina, y sorpresivamente la oxidación de palmitato disminuye. Aunque esto parece una paradoja, si el metabolismo del palmitato no disminuyera al mismo tiempo que el incremento del metabolismo de la glucosa, el corazón podría producir un exceso de ATP, con un ineficiente consumo de oxígeno. Así, remueve el exceso de grupos acetil de la mitocondria y los regresa al citoplasma, afectando los dos metabolismos por la modificación de acetil CoA a CoA libre de la mitocondria y retornando al citoplasma.<sup>6,13,14</sup> Así mismo, se puede usar en cirugías cardíacas tanto con normotermia como en hipotermia, ya que los estudios encontrados, mencionan similitud en disminución y protección contra la lesión isquemia-reperfusión, siempre y cuando se administre prequirúrgicamente.<sup>9,12,15</sup>

Este estudio, refuerza la hipótesis planteada al inicio del trabajo, en donde se observa que la carnitina es un adyuvante en la protección miocárdica, aunque la población estudiada fue muy pequeña.

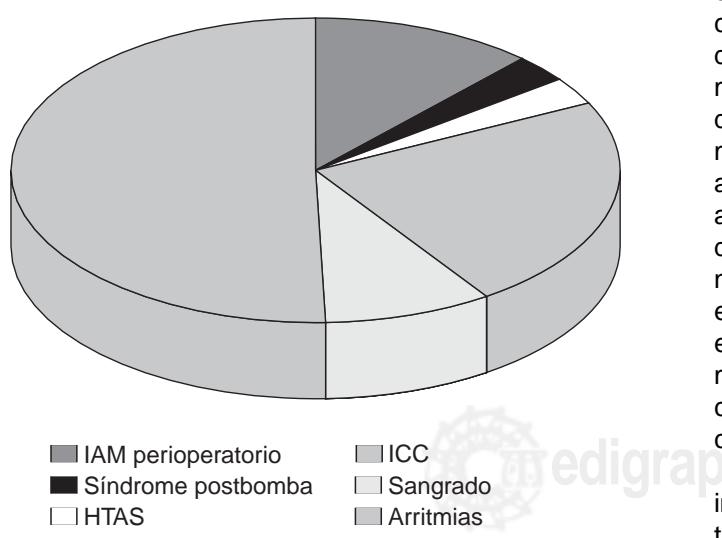


Figura 8. Complicaciones posquirúrgicas.

## CONCLUSIONES

El uso pre y transquirúrgico de la carnitina en el paciente bajo cirugía de corazón con DCP, es de gran utilidad para disminuir la lesión isquemia-reperfusión que se presenta posterior a la derivación cardiopulmonar, disminuyendo de esta manera la morbilidad, mejorando la salida de DCP, con menor uso de drogas (vasoactivos-inotrópicos) y con menor presencia de alteraciones electrocardiográficas. Así mismo, se disminuyen las complicaciones, principalmente la falla cardiaca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Williams JP. *Postoperative management of the cardiac surgical patient*. Ed Churchill Livingstone, 1996.
2. Udaya BS. *Mayo Internal Medicine Board Review*, Lippincott Williams & Wilkins. 2000-1
3. Perales y Rodríguez. *Control postoperatorio de la cirugía cardiaca*. Edika Med 1999: 25-41.
4. Jonea EL, Weintraub WS. Coronary bypass surgery: Is the operation different today? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 108-115.
5. Goodman & Gilman, *Bases farmacológicas de la terapéutica*. 9<sup>a</sup> Ed, 1996: 1668-70.
6. Lopaschuk G. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 2000; 139: S115-S119.
7. Arsenian MA. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 265-86.
8. Pastoris O. Effect of L-carnitine on myocardial metabolism: results of a balanced, placebo-controlled, double-blind study in patients undergoing open heart surgery. *Pharmacol Res* 1998; 37(2): 115-22.
9. Tatican O. The dose-dependent effects of L-carnitine in myocardial protection in normothermic ischemia. *Cardiovasc Surg* 1998; 6(2): 145-8.
10. Kantor PF. Fatty acid oxidation in the reperfused ischemic heart. *Am J Med Sci* 1999; 318(1): 3-14.
11. Loster H. *Effects of L-carnitine on mechanical recovery of isolated rat hearts in relation to the perfusion with glucose and palmitate*.
12. Lu EX. Preconditioning improves myocardial preservation in patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(5): 1320-4.
13. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974; 36: 413-59.
14. Lopaschuk GD. Carnitine and myocardial glucose metabolism. *Carnitine Today*, Austin Texas, Landes 1997; 71-93.
15. Hernández MA. Efectos de la L-carnitina sobre la función regional del miocardio aturdiado por isquemias de muy breve duración. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50(9): 650-7.

### Correspondencia:

Dra. María del Carmen Rentería Arellano  
Unidad de Terapia Intensiva Postquirúrgica  
del Hospital "Gaudencio González Garza",  
del Centro Médico Nacional "La Raza",  
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS),  
México, D.F. Jacarandas y Vallejo s/n,  
Col. La Raza. C.P. 02990.  
Tel. 57-82-10-88, Ext. 2308.