

Editorial

Acilcarnitina plasmática, riesgo de insuficiencia cardiaca o fibrilación auricular y efectos de la dieta mediterránea o la obesidad



Plasma acylcarnitine, risk for heart failure or atrial fibrillation, and effects of the Mediterranean diet or obesity

Annamaria Del Franco^a, Paolo Morfino^a y Alberto Aimo^{a,b,*}^aInstitute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italia^bCardiology Division, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Italia

La insuficiencia cardiaca (IC) y la fibrilación auricular (FA) son enfermedades cardiovasculares (ECV) crónicas y comunes, a menudo relacionadas, que comparten varias situaciones predisponentes. Los pacientes con IC y FA muestran trastornos estructurales, funcionales, inflamatorios y metabólicos que contribuyen a la evolución de la enfermedad¹. Uno de los fenómenos mejor conocidos es la remodelación del metabolismo energético cardiaco, en particular de los ácidos grasos (AG), que causa una inversión en la utilización del sustrato energético y una disminución en la producción de energía^{1,2}. Una causa posible del trastorno metabólico es la resistencia insulínica que aparece en las primeras etapas de la IC, limita el consumo de glucosa y favorece el de AG libres para la cetogénesis. Los cuerpos cetónicos circulantes aumentan en los pacientes con IC, con una relación entre su concentración plasmática y la gravedad de la disfunción cardiaca o activación neurohormonal. La reducción en la producción cardiaca de fosfatos de alta energía lleva a un deterioro progresivo de la función diastólica y sistólica y al progreso del remodelado del ventrículo izquierdo en un círculo vicioso². En algunas situaciones, como la diabetes, el trastorno metabólico con producción deficiente de energía es el factor principal de la disfunción cardiaca, que contribuye a la alteración de la función diastólica observada en pacientes con IC y fracción de eyección conservada. Los procesos como el remodelado estructural y el estrés oxidativo se activan como consecuencia de las alteraciones metabólicas². Las anomalías en el metabolismo cardiaco en el contexto de la FA se han tipificado menos, pero recientemente se ha propuesto un déficit de energía debido a la disfunción mitocondrial en el miocardio auricular como posible mecanismo de la frecuente asociación entre la IC y la FA³.

Una característica predominante de la desregulación metabólica en el corazón enfermo es el aumento de la concentración de sustratos de oxidación de AG^{1,4}. Las acilcarnitinas (AC) se producen a partir de las conjugaciones de acilcoenzima A con carnitina para el transporte de los AG de cadena larga, destinados a la betaoxidación, a través de la membrana mitocondrial interna (es decir, se emplean los AG para la producción de energía). Se han identificado varias isoformas de AC (de cadena corta, media y

larga)⁵. La cantidad de AC en plasma es comparable al contenido tisular cardiaco de AC de cadena media y larga⁶ y puede verse fácilmente afectada por la inversión metabólica de los AG a la oxidación de glucosa en el corazón enfermo. En consecuencia, podría considerarse que las AC de cadena media y larga son marcadores de la gravedad de la desregulación metabólica en los pacientes con enfermedades cardiacas como la IC y posiblemente la FA. Además, la concentración en la circulación de las mismas moléculas podría identificar el daño cardiaco asintomático antes de la evolución a una IC clínicamente evidente o a arritmias como la FA.

La dieta mediterránea es una forma de comer tradicional de muchas poblaciones que viven en los países mediterráneos⁶. Sus características principales son el escaso consumo de productos cárnicos, con un consumo de carne roja muy reducido y un consumo muy escaso o nulo de carnes procesadas, mantequilla, helados u otros productos lácteos enteros. Se caracteriza por ser relativamente rica en grasas debido al consumo abundante de aceite de oliva, junto con un gran consumo de verduras, frutas, frutos secos, legumbres y cereales (principalmente no refinados) de cultivo local y mínimamente procesados⁶. Una fuente importante de proteína es el consumo moderado de pescado y marisco, que varía en función de la proximidad al mar. Las fuentes principales de grasa y alcohol son básicamente el aceite de oliva virgen extra (AOVE) y el vino tinto. El AOVE y el vino tinto contienen varios polifenoles bioactivos con posibles propiedades antiinflamatorias. Las propiedades antiaterogénicas del AOVE se atribuyen a su alto contenido en grasas monoinsaturadas y posiblemente también a los antioxidantes bioactivos (polifenoles, tocoferoles y fitosteroles)⁶. Hay pruebas de una asociación de protección entre el consumo de la dieta mediterránea y el riesgo de ECV, principalmente relacionado con múltiples procesos bioquímicos como la escasa disfunción endotelial y la carga aterosclerótica, la elevada capacidad antioxidante, la poca resistencia insulínica y las propiedades antiinflamatorias y anticoagulantes selectivas⁶.

En el estudio español de referencia Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED), en el que participaron 7.447 personas con alto riesgo basal sin ECV, una intervención de 5 años de duración con una dieta mediterránea redujo considerablemente la incidencia de un objetivo compuesto mayor que incluía ictus no mortal, enfermedad coronaria no mortal y eventos de ECV mortales. La dieta mediterránea también se relacionó con menor concentración de la fracción aminoterminal del péptido

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.005>

* Autor para correspondencia: Institute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'Anna, and Cardiology Division, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Piazza Martiri della Libertà 33, 56124 Pisa, Italia.

Correo electrónico: aimoalb@ftgm.it (A. Aimo).

On-line el 4 de mayo de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.01.020>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

natriurético cerebral⁷, menor riesgo de la IC de nueva aparición⁸ y menor riesgo de FA⁹.

En un nuevo análisis de la cohorte del estudio PREDIMED, Ruiz-Canela et al.¹⁰ centraron la atención en la relación entre la concentración de AC circulantes y el riesgo de IC o FA de nueva aparición en pacientes con alto riesgo cardiovascular, y el efecto de la dieta mediterránea más AOVE en personas con elevadas concentraciones basales de AC¹⁰. Se siguió a los pacientes de 2003 a 2017, y se registraron 326 casos nuevos de IC, 509 casos nuevos de FA y 108 casos combinados. Las AC de cadena media y larga se relacionaron con un mayor riesgo de IC (respectivamente, *odds ratio* [OR] = 1,27; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,08–1,49; *p* = 0,003, y OR = 1,22; IC95%, 1,09–1,38; *p* = 0,001), mientras que solo las AC de cadena larga se relacionaron de manera significativa con la aparición de FA (OR = 1,20; IC95%, 1,06–1,36; *p* = 0,005). Tras ajustar por la concentración total de AC, las AC de cadena media se relacionaron claramente con la IC de nueva aparición, mientras que las AC de cadena larga solo se relacionaron con la FA de nueva aparición. En especial, el riesgo de IC de nueva aparición fue un 27% mayor por cada desviación estándar de la concentración de AC de cadena media. En personas con altas concentraciones de AC de cadena larga, el riesgo de FA se redujo por la dieta mediterránea más AOVE y aumentó por la obesidad. No se observaron otras interacciones significativas¹⁰.

El pronóstico exacto de ECV entre los participantes de la población general sigue siendo una necesidad no satisfecha, a pesar de que hay muchas herramientas para predecir el riesgo, como las escalas revisadas que propone la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología¹¹. Otra cuestión importante es el tratamiento de personas con pronóstico de alto riesgo cardiovascular, tras los resultados neutros o negativos de los ensayos que evalúan el tratamiento con ácido acetilsalicílico en prevención primaria, como en los pacientes con diabetes o los ancianos¹². Las AC son el primer medio considerado para detectar errores congénitos del metabolismo con biosíntesis defectuosa de carnitina¹³. Dada la relación entre las concentraciones plasmática y tisular de AC y la interacción propuesta entre las AC circulantes, la gravedad del trastorno metabólico y los resultados finales, las AC son interesantes biomarcadores para el diagnóstico y el tratamiento de la IC. Otro paso es evaluar si las AC plasmáticas pueden identificar la disfunción cardíaca asintomática (IC en estadio B) en personas con factores de riesgo de IC (IC en estadio A), tales como aquellos con alto riesgo cardiovascular incluidos en la cohorte del PREDIMED. Los resultados de Ruiz-Canela et al. sostienen la idea de que las AC pronostican el riesgo de IC y apuntan al valor diagnóstico de la FA de nueva aparición. Sin embargo, la traducción clínica de estos resultados no parece muy probable. La primera limitación es que su aplicación clínica sería complicada, dada la ausencia de cuantificación absoluta de las AC y los límites de referencia. En particular, la medición exacta de las AC está muy por encima de las posibilidades de la mayoría de los laboratorios, al contrario que biomarcadores cardíacos como las troponinas de alta sensibilidad o los péptidos natriuréticos. Estos últimos se han estudiado extensamente en la población general y en individuos con mayor riesgo cardiovascular, y se ha demostrado un buen valor diagnóstico en la IC clínica¹⁴. Por otro lado, las estrategias preventivas (las medidas que hay que tomar según la estratificación del riesgo) no están claras, como tampoco la rentabilidad de cualquier estratificación del riesgo cardiovascular basada en los biomarcadores, como una estrategia basada en la medición de las AC.

Debería considerarse otra limitación significativa del estudio. Se registró la prevalencia de factores de riesgo tradicional, como

hipertensión y dislipemia (con valores de al menos el 80 y el 60% respectivamente), pero los autores no mostraron si estos factores estaban bien controlados ni especificaron valores basales de presión arterial o concentración de lipoproteínas de baja densidad. Partiendo de una situación de control intensivo de estos factores de riesgo tradicionales, sería aconsejable estudiar el valor añadido de intervenciones dietéticas adicionales.

Por último, parece que los efectos de la obesidad y la dieta mediterránea en la relación entre la concentración de AC y el riesgo de IC o FA fueron pequeños o nulos. Aunque estos resultados distan de ser concluyentes, dado el número relativamente bajo de participantes y eventos, indican que es poco probable que las intervenciones dietéticas por sí solas modifiquen la evolución natural de las personas con alto riesgo cardiovascular. Por tanto, según la guía vigente¹¹, el tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular sigue siendo fundamental en la prevención primaria.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356:1140–1151.
2. Rosano GM, Vitale C. Metabolic Modulation of Cardiac Metabolism in Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2018;4:99–103.
3. Ozcan C, Li Z, Kim G, Jeevanandam V, Uriel N. Molecular Mechanism of the Association Between Atrial Fibrillation and Heart Failure Includes Energy Metabolic Dysregulation Due to Mitochondrial Dysfunction. *J Card Fail*. 2019;25:911–920.
4. Ruiz M, Labarthe F, Fortier A, et al. Circulating acylcarnitine profile in human heart failure: a surrogate of fatty acid metabolic dysregulation in mitochondria and beyond. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313:H768–H781.
5. Miller MJ, Cusmano-Ozog K, Oglesbee D, Young S. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Laboratory analysis of acylcarnitines, 2020 update: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021;23:249–258.
6. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124:779–798.
7. Fitó M, Estruch R, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: a randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:543–550.
8. Papadaki A, Martínez-González M, Alonso-Gómez A, et al. Mediterranean diet and risk of heart failure: results from the PREDIMED randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1179–1185.
9. Martínez-González M, Toledo E, Arós F, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation*. 2014;130:18–26.
10. Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Razquin C, et al. Plasma acylcarnitines and risk of incident heart failure and atrial fibrillation: the Prevención con dieta mediterránea study. *Rev Esp Cardiol*. 2021. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2021.10.005>.
11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2021. <http://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>.
12. Patrono C, Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:675–686.
13. Almannaï M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules*. 2019;24:3251.
14. Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, et al. Integration of imaging and circulating biomarkers in heart failure: a consensus document by the Biomarkers and Imaging Study Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1577–1596.