UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

Efecto de la Suplementación de L-Carnitina en la Naturaleza y Severidad de la Fatiga, y en las Funciones Cognitivas en una Población de Ancianos

Dª Cristina Aguirre González

2015

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, Ignacio, por su paciencia y cercanía. Por su tiempo y dedicación. Por hacer fácil lo difícil. Por haberme trasmitido la confianza para seguir adelante.

A mi directora de tesis, Encarnita, por ser la semilla de este trabajo. Por su ánimo y estímulo continuo. Por resolver mis dudas. Por haber ayudado a llegar a buen puerto.

A la directora de la Residencia, Alfonsa, por abrirnos las puertas de su centro y mostrar su colaboración y cordialidad en cada una de nuestras visitas.

A los trabajadores de la Residencia, por facilitarnos el trabajo en sus instalaciones y por su amabilidad. A los residentes y familiares por participar en este proyecto.

A Carmen, por su amistad incondicional. Por estar a mi lado en los buenos y en los malos momentos. Por ser un apoyo fundamental. Por estar siempre ahí.

A mi madre, por su corazón y coraje. Por darme una carrera y un futuro. Por sus sabios consejos. Porque a su lado todo es más fácil.

A mis hermanos mayores, que me siguen cuidando.

A mis amigos de siempre, a pesar de la distancia, por todas las experiencias vividas.

A mis amigos más cercanos, por formar parte de mi vida y hacerla más sencilla.

"Envejecer es como escalar una gran montaña: mientras se sube las fuerzas disminuyen, pero la mirada es más libre, la vista es más amplia y serena"

Ingmar Bergman

ÍNDICE

Pág.

ÍNDICE GENERAL *i*

RESUMEN *v*

ABSTRACT *vii*

ÍNDICE DE ABREVIATURAS *viii*

I. INTRODUCCIÓN *1*

1.1. ENVEJECIMIENTO 2

1.1.1. CONSECUENCIAS DEL ENVEJECIMIENTO 3

1.2. FATIGA 6

1.2.1. CLASIFICACIÓN 7

1.2.2. EVALUACIÓN DE LA FATIGA 9

1.2.3. MANEJO DEL PACIENTE CON FATIGA 13

1.2.4. RELACIÓN ENTRE LA FATIGA Y EL ESTADO FUNCIONAL 13

1.3. DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL) 15

1.3.1. TERMINOLOGÍA RELACIONADA CON EL DCL 16

1.3.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DCL 17

1.3.3. SUBTIPOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE 20

1.3.4. VALORACIÓN DEL ESTADO COGNITIVO 21

1.3.5. MANEJO DEL PACIENTE CON DCL 23

1.4. TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO 25

1.4.1. EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN GERIÁTRICA 26

1.5. L-CARNITINA 28

1.5.1. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA L-CARNITINA 31

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS *33*

2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS 34

2.2. OBJETIVOS 34

III. MATERIALES Y MÉTODOS *35*

3.1. POBLACIÓN 36

3.2. MÉTODOS 37
3.3. VARIABLES E INSTRUMENTOS 38
3.3.1. DATOS BIOSOCIALES Y ANTECEDENTES MÉDICOS 38
3.3.2. PARÁMETROS CLÍNICOS 38
3.3.3. PARÁMETROS ANALÍTICOS 39
3.3.4. CUESTIONARIOS DE VALORACIÓN 40
3.3.4.1. Escala de la naturaleza de la fatiga de Wessely y Powell 40
3.3.4.2. Escala de intensidad o severidad de la fatiga de Krupp 40
3.3.4.3. Cuestionario abreviado sobre el estado mental de Pfeiffer 41
3.3.4.4. Escala de depresión geriátrica ultracorta 41
3.3.4.5. Índice de Katz de actividades básicas de la vida diaria 42
3.3.5. EFECTOS SECUNDARIOS Y MEJORÍA SUBJETIVA 43
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 43

IV. RESULTADOS *44*
4.1. DATOS BIOSOCIALES 45
4.2. ANTECEDENTES MÉDICOS 50
4.3. PARÁMETROS CLÍNICOS 54
4.3.1. PESO, TALLA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL 54
4.3.2. REGISTRO DE LA TENSIÓN ARTERIAL 55
4.4. CAMBIOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA L-CARNITINA 57
4.4.1. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS 57
4.4.1.1. L-Carnitina Total 57
4.4.1.2. L-Carnitina Libre 58
4.4.1.3. Relación de la L-Carnitina con los parámetros clínicos 60
4.4.2. CAMBIOS EN LOS CUESTIONARIOS 60
4.4.2.1. Escala de la naturaleza de la fatiga de Wessely y Powell 60
4.4.2.1.1. Escala de la fatiga física (Wessely y Powell) 61
4.4.2.1.2. Escala de la fatiga mental (Wessely y Powell) 63
4.4.2.2. Escala de intensidad de la fatiga de Krupp 64
4.4.2.3. Cuestionario abreviado sobre el estado mental de Pfeiffer 65
4.4.2.4. Escala de depresión geriátrica ultracorta 67
4.4.2.5. Índice de Katz de actividades básicas de la vida diaria 68

4.4.2.6. Otras consideraciones en relación a los cuestionarios 69
4.4.3. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN LOS VALORES DE LA L-CARNITINA Y LOS CAMBIOS EN EL RESULTADO DE LOS CUESTIONARIOS 69
4.4.3.1. Sujetos del grupo de la L-Carnitina que normalizan el déficit de L-Carnitina al finalizar el estudio 70
4.4.3.2. Sujetos del grupo placebo que mantienen el déficit de L-Carnitina al finalizar el estudio 70
4.4.4. PACIENTES DEL GRUPO EXPERIMENTAL RESPONDEDORES O NO RESPONDEDORES A LA L-CARNITINA 70
4.5. EFECTOS SECUNDARIOS 72
4.6. MEJORÍA SUBJETIVA 72

V. DISCUSIÓN *73*
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN 77
5.2. VALORES DE L-CARNITINA PLASMÁTICA 79
5.3. SEVERIDAD Y NATURALEZA DE LA FATIGA 82
5.3.1. CUESTIONARIOS DE VALORACIÓN DE LA FATIGA 82
5.3.2. VALORES INICIALES Y FINALES DE LOS CUESTIONARIOS 83
5.4. FUNCIONES COGNITIVAS 85
5.5. TRASTORNOS DEL ESTADO DE ANIMO 87
5.6. GRADO DE DEPENDENCIA 88
5.7. PACIENTES CON DEFICIENCIA DE L-CARNITINA 89
5.8. PACIENTES DEL GRUPO EXPERIMENTAL RESPONDEDORES O NO RESPONDEDORES A LA L-CARNITINA 91
5.9. EFECTOS SECUNDARIOS Y MEJORÍA SUBJETIVA 92
5.10. OTRAS CONSIDERACIONES 93

VI. CONCLUSIONES *96*

VII. ANEXOS *98*
A. ANEXO 1 99
- THE WESSELY AND POWELL SCORE 99
- ESCALA DE LA NATURALEZA DE LA FATIGA DE WESSELY 99

Y POWELL

B. ANEXO 2 100

- FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS) 100
- ESCALA DE INTENSIDAD DE LA FATIGA DE KRUPP 100

C. ANEXO 3 101

- SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE (SPMSQ) 101
- VERSIÓN ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO ABREVIADO SOBRE EL ESTADO MENTAL (SPSMQ-VE) 101

D. ANEXO 4 102

- GERIATRIC DEPRESSION SCALE OF YESAVAGE (GDS) 102
- VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA ULTRACORTA DE 5 ÍTEMS (GDS-VE-5) 102

E. ANEXO 5 103

- INDEX OF INDEPENDENCE IN ACTIVITIES OF DAILY LIVING 103
- ÍNDICE DE KATZ DE ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA 104

F. ANEXO 6 105

- MODELO DE DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO 105

G. ANEXO 7 107

- COMPOSICIÓN DE LA L-CARNITINA 107

VIII. BIBLIOGRAFÍA 108

RESUMEN

En las sociedades occidentales, el aumento de la esperanza de vida y el fenómeno de inversión demográfica, están generando un incremento en los sectores de mayor edad. Es por tanto prioritaria, la investigación de nuevas fórmulas que atenúen los padecimientos propios del envejecimiento, que pueden limitar la calidad de vida, como son la fatiga y el deterioro cognitivo.

El objetivo de este trabajo es analizar el efecto de la L-Carnitina en la fatiga y en las funciones cognitivas, en un grupo de ancianos institucionalizados. Para ello seleccionamos treinta y tres residentes de una institución geriátrica, que fueron distribuidos en dos grupos homogéneos a recibir placebo o L-Carnitina, a dosis de dos g al día, durante cuatro meses.

Realizamos tres valoraciones, al inicio, al segundo mes y al cuarto mes. Se determinaron los valores plasmáticos de L-Carnitina, Total y Libre, y se aplicaron los siguientes cuestionarios de valoración: el cuestionario de la naturaleza de la fatiga de Wessely-Powell, el cuestionario de severidad de la fatiga de Krupp, así como el cuestionario de Pfeiffer para la situación cognitiva. Además decidimos incluir el índice de Katz para la valoración funcional y un test de cribado ultracorto de depresión geriátrica.

Encontramos que la deficiencia de L-Carnitina estaba presente casi en un tercio de nuestra población. Los valores plasmáticos finales de L-Carnitina Libre solamente se incrementaron en los varones del grupo experimental, de forma significativa con respecto a los varones del grupo placebo. Los valores de L-Carnitina Total, también se encontraban aumentados en los varones del grupo experimental así como en mujeres del grupo placebo.

En relación a la fatiga, las mujeres del grupo de la L-Carnitina fueron las únicas que disminuyeron, de forma no significativa, la naturaleza de la fatiga, y que mantuvieron los valores en la de severidad de la fatiga, a diferencia del resto de grupos que empeoró.

Se evidenció una tendencia a la mejoría en las funciones cognitivas en el grupo de la L-Carnitina, frente a un claro empeoramiento significativo en el caso de las mujeres del grupo placebo. La valoración funcional se mantuvo invariable en todos los grupos a lo largo del estudio y el cribado de depresión ultracorto evidenció un

empeoramiento significativo en el grupo placebo, con una ligera mejora en los varones del grupo experimental.

Concluimos que la deficiencia de L-Carnitina es una situación prevalente en los ancianos, que su administración oral es muy bien tolerada y que ésta podría disminuir, tanto el grado de fatiga, como sucedió con las mujeres, como el deterioro cognitivo.

ABSTRACT

In Western societies, the increase in life expectancy and the phenomenon of demographic investment are generating an increase in older sectors. It is therefore a priority to research new ways of mitigating the suffering of elderly people, which can limit the quality of life through fatigue and cognitive impairment, amongst others.

The aim of this paper is to analyze the effect of L-Carnitine on fatigue and cognitive function in a group of institutionalized elderly. We selected thirty-three elderly in a geriatric institution, which were distributed in two homogeneous groups, to receive placebo or L-Carnitine at a dose of two grams per day for four months.

We performed three evaluations: at the beginning, the second month and the fourth month. Plasma levels of L-Carnitine (total and free) were determined, and the following assessment questionnaires were applied: the Wessely-Powell questionnaire on the nature of fatigue, the Krupp questionnaire on fatigue severity and the Pfeiffer questionnaire on cognitive status. In addition, we decided to include the Katz index for functional assessment and a short test for geriatric depression screening.

We found that L-Carnitine deficiency was present almost a third of our population. The final free L-Carnitine plasma levels only increased significantly in males in the experimental group, with respect to men in the placebo group. The total L-Carnitine values were also increased in the male experimental group as well as female placebo group.

With regard to fatigue, the L-carnitine group women were the only ones that reduced the nature of fatigue, (but not statistically significant), and that maintained values in the severity of fatigue, whilst the other groups worsened. A trend towards improved cognitive functions was observed in in the L-Carnitine group, against a clear significant worsening in the case of the placebo group women. Functional assessment remained unchanged in all groups throughout the study, and depression screening showed a significant worsening in the placebo group, with a slight improvement in the male experimental group.

We conclude that carnitine deficiency is a prevalent situation in the elderly, oral administration is well tolerated and that it could reduce both the degree of fatigue, as happened with women, such as cognitive impairment.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AACD: Age Associated Cognitive Decline

AAMI: Age Associated Memory Impairment

aC: antes de Cristo

AcilCoA: Acil Coenzima A

CAT: Carnitina Acetil Transferasa

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

Cm: Centímetro

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DE: Desviación Estandar

DCAE: Declinar Cognitivo Asociado con la Edad

DMAE: Deterioro de la Memoria Asociada a la Edad

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Texto Revisado

E/LCL: Ésteres de la carnitina/L-Carnitina Libre

et al: y colaboradores

ESC: European Society of Cardiology

ESH: European Society of Hypertension

Excelsa: Cross European Longitudinal Study of Ageing

FDA: Food and Drug Administration

Fe: Hierro

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

FSS: Fatigue Severity Scale

GDS: Geriatric Deppresion Scale

GDS-VE-5: Versión Española de 5 ítems de la "Geriatric Deppresion Scale"

GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone

G: Gramos

HTA: Hipertensión Arterial

HTA-SA: Hipertensión Arterial Sistólica Aislada

IMC: Índice de Masa Corporal

IMSERSO: Instituto de Mayores y Servicios Sociales

INE: Instituto Nacional de Estadística

I Renal: Insuficiencia Renal

Kg: Kilogramos

L: Litro

LCL: L-Carnitina Libre

LCL/LCT: L-Carnitina Libre/L-Carnitina Total

LCT: L-Carnitina Total

m: mes

MCI: Mild Cognitive Impairment

mg: milígramos

m^2: metro cuadrado

MMSE: Mini-Mental State Examination

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Positron Emission Tomography

Respond: Respondedores

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SdMDP: Síndrome Mielodisplásico

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SEN: Sociedad Española de Neurología

SFC: Síndrome de Fatiga Crónica

SPECT: Single Photon Emission Computed

SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire

SPMSQ-VE: Vesión Española del "Short Portable Mental Status Questionnaire"

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TAS: Tensión Arterial Sistólica

UE: Unión Europea

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

W-P F: Escala de Wessely-Powell Física

W-P M: Escala de Wessely-Powell Mental

W-P T: Escala de Wessely-Powell Total

µmol/L: Micromol/Litro

I. INTRODUCCIÓN

1.1. ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un fenómeno muy complejo y variable, parte constituyente y natural de la vida. Común a todos los miembros de cualquier especie, es progresivo e incluye elementos perjudiciales que afectan a nuestra capacidad para llevar a cabo varias funciones. En este proceso, la mayor parte de los órganos presentan un deterioro de su capacidad funcional (Organización Mundial de la Salud, OMS, 1998).

Los grandes clásicos afrontaban el tema de la longevidad como Cicerón en su libro *"Cato maior de senectute liber"* (II aC), donde Catón el viejo, que encarna a un octogenario, da sus razones a dos jóvenes para no renegar de la vejez y aceptarla como una etapa más de la vida. En la época cristiano-medieval el concepto de vejez se desvirtúa, dejando a los ancianos como seres marginados.

Conforme surgen los estados de bienestar y los sistemas de pensiones, se empieza a considerar la vejez como una liberalización y como un periodo en el que desarrollar actividades útiles para la sociedad y para uno mismo (Requena, 2006).

Por tanto, la vejez irá evolucionando, desde una concepción del envejecimiento en términos de declive y deterioro, a la consideración de la senectud como una dinámica entre desarrollo (ganancia), estabilidad y declive (pérdidas) (Baltes, Freund & Li, 2005).

En la actualidad, estamos asistiendo a un envejecimiento de la población en los países industrializados, como consecuencia de la reducción en la tasa de natalidad y del aumento de la esperanza de vida (Havlik, Yancik, Long, Ries, & Edwards, 1994), que ha pasado de ser de 34,8 años, en el 1900, a 81,6 años (Abellán & Esparza, 2011).

La tendencia emergente, tanto en España como en otros países europeos, es el proceso de inversión demográfica, donde los sujetos de más de 65 años superan en número a los niños entre 0 y 14 años (Figura 1). En 2011 había alrededor de ocho millones de mayores de 65 años, lo que correspondía al 17% de la población, y se estima que para el 2050 superarán los quince millones (Instituto de Mayores y Servicios Sociales, IMSERSO, 2011).

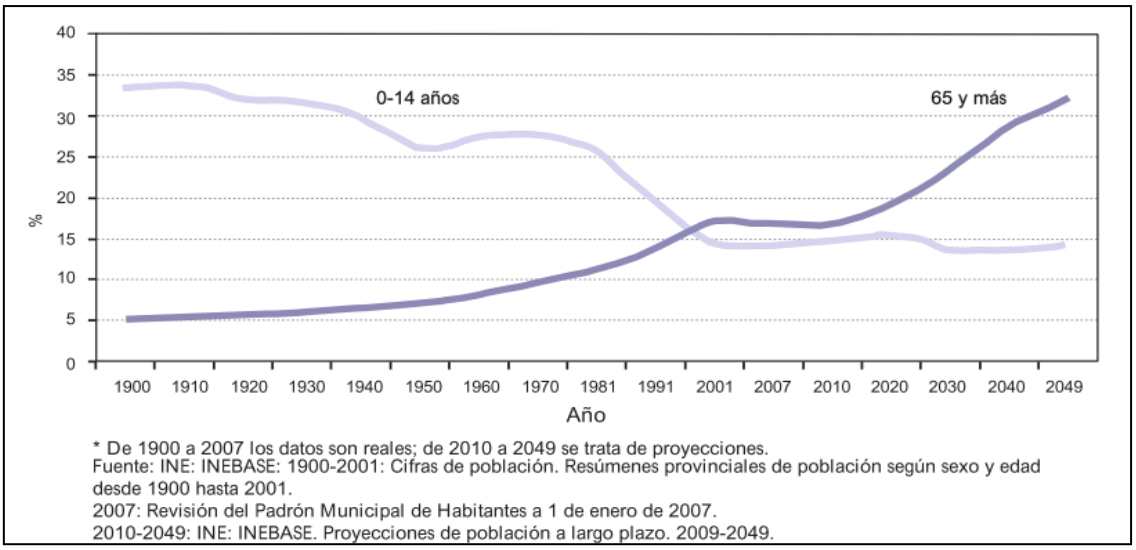

Figura 1: Inversión de la tendencia demográfica. Adaptado de IMSERSO (2011).

Hasta hace unos años, la política sanitaria iba orientada a disminuir la morbimortalidad e incrementar la esperanza de vida. Sin embargo, en los últimos tiempos se ha añadido un interés especial en conocer y mejorar la calidad de vida de los ancianos. La calidad de vida se define, según la OMS, como la "percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses", y está relacionada con la utilización de recursos sanitarios, institucionalización, pérdida de autonomía y muerte (Casado et al, 2001).

El tamaño actual de la población anciana y su crecimiento, constituyen por tanto un gran desafío para los responsables políticos, el sistema sanitario, económico y social, como también para los propios individuos y sus familias (IMSERSO, 2011).

1.1.1. CONSECUENCIAS DEL ENVEJECIMIENTO

A medida que envejecemos, se origina un deterioro en las funciones fisiológicas del ser humano y un aumento en la prevalencia de ciertas patologías, como la demencia, el deterioro cognitivo, la enfermedad de Parkinson, la artrosis, la incontinencia, las úlceras por presión o las cataratas, entre otras.

En los ancianos por tanto, se produce una disminución en la capacidad física y en las funciones cognitivas, siendo ambas situaciones predictores de mortalidad (Dewey & Saz, 2001).

En el estudio transversal Excelsa (*Cross European Longitudinal Study of Ageing*) realizado en siete países europeos, con 672 participantes entre 30 y 85 años, que fueron seleccionados por edad, sexo, educación y contexto rural-urbano, se comparaban las siguientes variables:

- físicas (fuerza, rapidez y capacidad pulmonar),
- cognitivas (memoria de trabajo y coordinación psicomotriz),
- afectivas (bienestar),
- de personalidad (extroversión y coherencia)
- y sociales (relaciones familiares).

Se concluía que, mientras las variables físicas y cognitivas presentaban un patrón de declive relacionado con la edad, las variables afectivas, de personalidad y sociales mostraban un patrón de estabilidad notable (Figura 2) (IMSERSO, 2011).

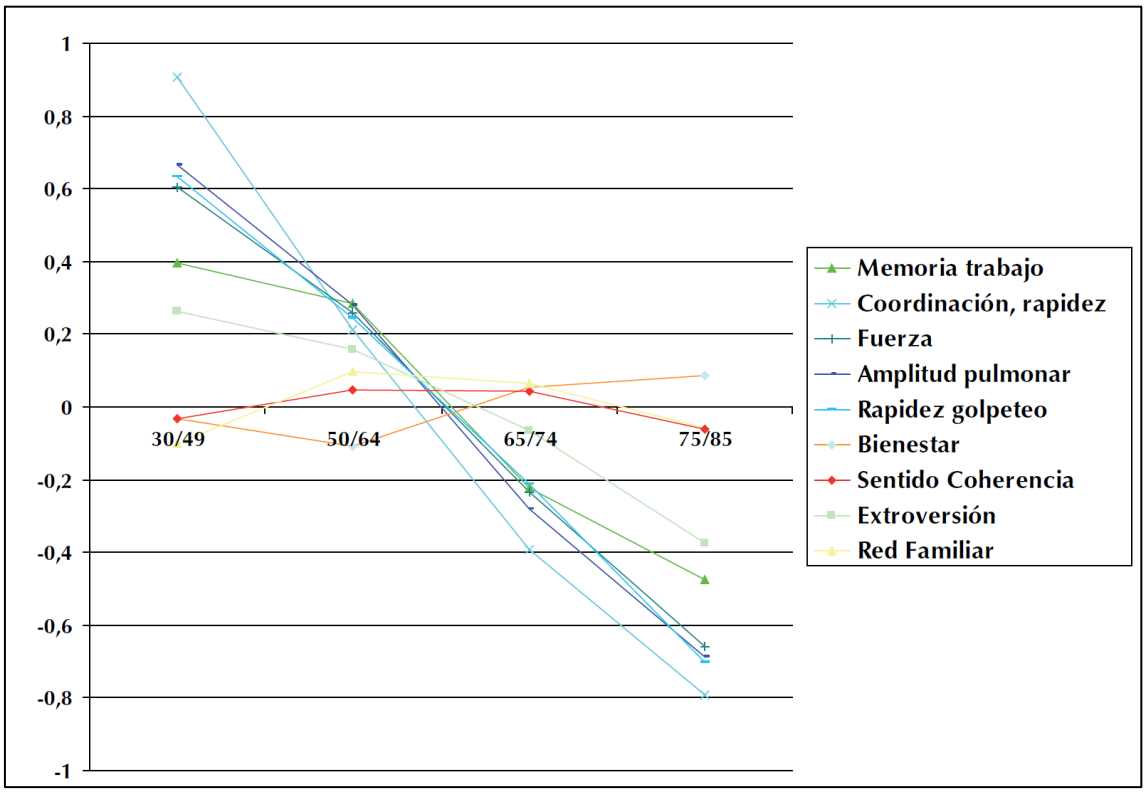

Figura 2: Estabilidad y declive en características físicas, psicológicas y sociales en función de la edad en puntuaciones "z", para poder ser comparados. Adaptado de IMSERSO (2011).

En el anciano se produce un declive cognitivo leve fisiológico, que no es clínico y solamente es detectable mediante test psicométricos, afectando a la memoria de fijación, a la rapidez perceptivo-motora, a las habilidades constructivas y visuoespaciales complejas (inteligencia fluida) (Bermejo, Sáiz & Floriach, 2003). En ocasiones resulta muy difícil diferenciarlo del deterioro cognitivo leve, que no es característico ni de la edad, ni del nivel cultural del anciano que lo padece (Iñiguez, 2004).

Por otro lado, la fatiga se considera un síndrome geriátrico, que está presente hasta en un 50% de los ancianos (Soyuer & Şenol, 2011). Puede generar una importante limitación funcional con reducción de la actividad física (Gill, Desai, Gahbauer, Holford & Williams, 2001), dando lugar a un deterioro en la calidad de vida, favoreciendo una gran ansiedad en el anciano (Cimprich, 1995).

1.2. FATIGA

La fatiga es un fenómeno complejo, multicausal, multidimensional, no específico y subjetivo para el que no existe una definición universal (Tiesinga, Dassen & Halfens, 1996). Es una sensación subjetiva de disminución de la energía, de la concentración y de la motivación (Servaes, Verhagen, & Bleijenberg, 2002). Es un estado persistente y extremo, de cansancio, debilidad o agotamientos mentales, físicos o ambos. Se ha intentado definir, de tal manera, que se separe de las experiencias normales como son el cansancio y la somnolencia (Dittner, Wessely, & Brown, 2004).

La fatiga es descrita por la persona que la padece como una disminución de su capacidad física y mental, como una sensación permanente y abrumadora de estar agotado y que no mejora con el descanso; también se ha definido como agotamiento, letargo, languidez, desfallecimiento, cansancio, desgana, angustia, disminución del rendimiento, falta de aliento durante el ejercicio, falta de energía, somnolencia y rechazo al trabajo (Karagozoglu, Arikan & Eraydin, 2012).

Existe una diferencia clara a la hora de definir la fatiga según el sexo: los hombres refieren sentirse cansados, mientras que las mujeres se sienten ansiosas o deprimidas (Rosenthal, Majeroni, Pretorius & Malik, 2008). Aunque con frecuencia la fatiga se identifica como un signo o un síntoma de una enfermedad o un efecto secundario de una medicación, es fundamentalmente una experiencia subjetiva (Dittner et al, 2004).

La fatiga es un síntoma frecuente en la población general y en un gran número de enfermedades, lo que motiva el 20% de las consultas en Atención Primaria (Sánchez Rodríguez, González Maroño & Sánchez Ledesma, 2005). Es el séptimo síntoma más común por el que las personas consultan a su médico (Kroenke, Wood, Mangelsdorff, Meier, & Powell, 1988).

Pawlikowska et al (1994) realizaron una encuesta comunitaria a 15.283 personas de entre 18 y 45 años en el sur de Inglaterra; según los encuestados, las causas más frecuentes de la fatiga fueron las psicosociales (el trabajo, la familia y el estilo de vida) y las psicológicas (ansiedad y depresión) (40,1% y 16,7%, respectivamente).

1.2.1. CLASIFICACIÓN

La fatiga puede ser clasificada por su duración, en reciente (menor de 1 mes), prolongada (de 1 a 6 meses) y crónica (más de 6 meses) (Wessely, Chalder, Hirsch, Wallace & Wright, 1997). Rosenthal et al (2008) clasifican la fatiga según su origen, en fisiológica, secundaria o crónica, como se describe a continuación.

La fatiga fisiológica es la originada por un desequilibrio en las rutinas del ejercicio, el sueño, la dieta y otras actividades, que no está causada por ninguna condición médica subyacente y que mejora con el descanso. Es más común en ancianos y adolescentes.

Dentro de ésta se encuentra la fatiga relacionada con el deporte, como mecanismo de protección, que va a evitar el desarrollo de lesiones irreversibles. En el deporte de competición se han descrito diferentes grados de fatiga fisiológica como son la sobrecarga del entrenamiento, que se relaciona con el aumento progresivo de las cargas; la fatiga del entrenamiento, que sigue después del mismo y que habitualmente se recupera antes de las 72 horas; y la sobre-fatiga que corresponde a un estado de fatiga superior a la del entrenamiento, con una recuperación que puede tardar hasta tres semanas (Pancorbo Sandoval, 2003).

La fatiga secundaria puede durar más de un mes, pero generalmente menos de seis meses; puede estar relacionada con el empleo de diversos fármacos (hipnótico-sedantes, antidepresivos, relajantes musculares, opiáceos, antihistamínicos, etc.) así como problemas médicos (anemia en la insuficiencia renal; ferropenia en la menstruación).

La fatiga crónica es aquella que se prolonga más allá de los 6 meses y se divide en 3 categorías: la fatiga relacionada con enfermedades médicas crónicas, el síndrome de fatiga crónica (SFC) y la fatiga idiopática.

Existen varias condiciones médicas que pueden ser la causa o estar contribuyendo en el desarrollo de una fatiga crónica, como se muestran en la Tabla 1 (Wick & LaFleur, 2007; Rosenthal et al, 2008).

Tabla 1: Enfermedades relacionadas con la fatiga crónica.

ENDOCRINO-METABÓLICO	**INFECCIONES**
- Enfermedad de Addison	- Tuberculosis
- Diabetes Mellitus	- Endocarditis
- Hipotiroidismo	- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Insuficiencia hipofisaria	
- Insuficiencia renal crónica	- Hepatitis víricas
- Insuficiencia hepática	- Mononucleosis infecciosa
	- Citomegalovirus
	- Enfermedades parasitarias
CARDIORRESPIRATORIAS	**NEOPLÁSICA- HEMATOLÓGICA**
- Insuficiencia cardíaca	- Neoplasia oculta
- Enfermedad pulmonar crónica	- Anemia severa
FARMACOLÓGICA	**PSICOLÓGICAS**
- Hipnóticos	- Depresión
- Antihipertensivos	- Ansiedad
- Antidepresivos	- Trastornos por somatización
- Abuso de drogas y deshabituación	- Adicción a drogas
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS	
- Artritis reumatoide	
- Lupus eritematoso sistémico	

El síndrome de fatiga crónica, según la definición del centro para el control y prevención de enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) (Fukuda et al, 1994), requiere que exista:

- Fatiga en los últimos 6 meses.
- Que la fatiga no esté relacionada con otros procesos médicos, con sustancias de abuso en los últimos 2 años, con la obesidad (índice de masa corporal superior a 45) o con enfermedades psiquiátricas mayores (depresión psicótica, melancólica o bipolar, psicosis, demencia y anorexia o bulimia nerviosa).

Además de los dos requisitos anteriores, debe presentar cuatro o más de los siguientes:

- Deterioro de la memoria o concentración a corto plazo
- Faringitis o amigdalitis
- Ganglios linfáticos sensibles
- Mialgias
- Artralgias sin edema ni eritema
- Cefalea de nuevas características, patrón o severidad
- Sueño no reparador y/o interrumpido
- Malestar o fatiga general post-esfuerzo más allá de las 24 horas.

El origen de la fatiga crónica sigue sin ser identificada en un subgrupo importante de pacientes como observaron en el estudio realizado en Gran Bretaña (Derbyshire, Ridsdale & Seed, 2003), donde más de la mitad de los pacientes, atribuían su fatiga crónica a causas psicológicas. En otro estudio realizado en sujetos que consultaban a su médico de familia, hasta en un 37,5% no se logró identificar la causa de la misma (Okkes, Oskam & Lambert, 2002).

La fatiga crónica idiopática incluiría a aquellos pacientes con síntomas que se prolongan más allá de los seis meses y que no cumplen los criterios para el diagnóstico de SFC (Fukuda el al., 1994).

1.2.2. EVALUACIÓN DE LA FATIGA

La historia clínica es la parte más importante a la hora de valorar a un paciente con fatiga. La evaluación se centrará en las características temporales, el impacto en la vida del paciente, en la existencia de una enfermedad subyacente, así como en el empleo de medicamentos o drogas de abuso. Deberán limitarse los estudios de laboratorio, en ausencia de datos clínicos o hallazgos físicos que sugieran una enfermedad subyacente (Darbishire et al, 2003).

La fatiga es invisible y carece de una unidad objetiva de medida (Cimprich, 1995). En 1921 una comisión de investigación concluía que elaborar un cuestionario objetivo que englobara todas las formas de fatiga sería imposible (Wessely & Powell, 1989).

Desde entonces, son diversos los cuestionarios que han sido validados para cuantificar la fatiga, sin que exista un patrón oro (National Institute of Aging, 2007).

En la Tabla 2 mostramos la gran diversidad de escalas existentes que encontramos a la hora de valorar la fatiga, en este caso, en sujetos con fatiga relacionada con el cáncer.

Tabla 2: Características principales de los instrumentos de medida de la fatiga relacionada con el cáncer.

Instruments	Dimensions of measure	No. of items	Reference period	Response scale	Available languages
Single-item measures of fatigue—free-standing and incorporated in other instruments					
Rhoten Fatigue Scale (RFS)[30]	Fatigue severity	One item	Present	0–10 graphic rating scale with 0, "not tired, feelings of energy, and peppy," to 10, "total exhaustion"	English
Visual-Analog Fatigue Scale (VAFS)[31]	Fatigue severity	One item	Present	10-cm line with 2 end points "I do not feel tired at all" and "I feel totally exhausted"	English
M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)[40]	Fatigue severity	Total of 19 items (13-item Part I and 6-item Part II); single fatigue item (Part I Item 2)	"In the last 24 hours"	0–10 numeric rating scale with 0, "not present," to 10, "as bad as you can imagine"	English
Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS)[41]	Fatigue frequency	Total of 20 items; single item: Item 10 "I get tired for no reason"	During the preceding week	1–4 four-point Likert scale with 1, "none or little of the time," to 4, "most or all of the time"	English
Multi-item measures of fatigue incorporated in other instruments, typically measuring functional ability or quality of life					
Profile of Mood States (POMS)[39]	Intensity/presence of trait	Vigor–Activity (POMS-V) and Fatigue-Inertia (POMS-F) subscales: 8 and 7 items	"During the past week including today;" "right now"	0–4 five-point rating scales with 0, "not at all," to 4, "extremely"	English, Chinese, and Japanese
EORTC Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)[42]	Fatigue intensity	Fatigue scale (Items 10, 12, 18): 3 items	"During the past week"	4 response levels from 1, "not at all," to 4, "very much"	English, Iranian, Thai, and Italian
The MOS 36-Item Short-Form Survey (SF-36)[44]	Fatigue frequency	Vitality Scale (Items 9a, 9e, 9g, 9i): 4 items	"During the past 4 weeks"	6 response categories: from "all the time" to "none of the time"	English, French, Portuguese, German, and Dutch
Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F)[27]	Fatigue subscale: fatigue presence/ intensity, affective aspects, interference with functioning	Fatigue subscale: 13 items	"During the past 7 days"	0–4 five-point rating scale with 0, "not at all," to 4, "very much so"	English
Freestanding unidimensional fatigue measures					
Brief Fatigue Inventory (BFI)[33]	Severity and impact of fatigue	9 items	"Now" (1 item) and "during the past 24 hours" (8 items)	0–10 numeric rating scale	English, German, and Japanese
Cancer-Related Fatigue Distress Scale (CRFDS)[25]	CRF distress with 5 categories: physical, social, psychological, cognitive, and spiritual distress	20 distress items; with additional 3 items asking fatigue level now and usual and worst fatigue level since having cancer	"During the past 7 days"	0–10 numeric rating scale	English
Freestanding multidimensional fatigue measures					
Multi-dimensional Fatigue Inventory (MFI)[69]	5 dimensions: general fatigue, physical and mental fatigue, reduced motivation, and reduced activity	20 items	"During the previous days"	7-point scale	English, French, Dutch, and Danish
Fatigue Symptom Inventory (FSI)[43]	Intensity and duration of fatigue and interference with daily life	13 items	"In the past week"	0–10 numeric rating scale	English
Original Piper Fatigue Scale (PFS) includes Piper Fatigue Self-Report Scale-Baseline (PFS-B) and Piper Fatigue Self-Report Scale-Current (PFS-C)[70]	7 dimensions: temporal, intensity/ severity, affective, sensory, evaluative, associated symptom, and relief	PFS-B: 42-item and PFS-C: 40 items	"Usually"	100-mm horizontal visual analog scale (VAS)	English
Revised Piper Fatigue Scale (Revised PFS)[34]	4 dimensions: behavioral/severity, affective meaning, sensory, and cognitive/mood	22 items and 5 open-ended questions	"Now"	0–10 numerical scale	English
Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI) and the short form (MFSI-SF)[29]	5 dimensions: general, emotional, physical, mental fatigue, and vigor	Rationally derived scales: 83 items; empirically derived scales (MFSI-SF): 30 items	"In the past 7 days"	0–4 five-point scale with 0, "not at all," to 5, "extremely"	English
Schwartz Cancer Fatigue Scale (SCFS)[23]	4 dimensions: physical, emotional, cognitive, and temporal	28 items	"In the prior 2 to 3 days"	1–5 rating scale with 1, "not at all," to 5, "extremely"	English
Revised Schwartz Cancer Fatigue Scale (SCFS-6)[32]	2 dimensions: physical and perceptual	6 items	"In the past 2 to 3 days"	1–5 rating scale with 1, "not at all," to 5, "extremely"	English
Cancer Fatigue Scale (CFS)[26]	3 dimensions: physical, affective, and cognitive	15 items	"Right now"	1–5 numeric rating scale with 1, "no," to 5, "very much"	English and Japanese
Fatigue Management Barriers Questionnaire (FMBQ)[28]	10 concerns of patients thought to be barriers to fatigue management	28 items	Not specified	1–5 Likert scale with 1, "strongly disagree," to 5, "strongly agree"	English

Adaptado de Wu & McSweeney (2004).

Dittner et al (2004) afirman que no existen dos escalas que midan exactamente lo mismo; algunas miden la fenomenología y otras miden la severidad o el impacto de la fatiga, mientras que el resto evalúa una mezcla de ambas. Años después, Hardy & Studenski (2010), analizan las escalas de fatiga existentes, identificando 5 tipos de

cualidades de la fatiga: 2 mentales, que incluyen las cualidades cognitiva y emocional; y 3 físicas, que abarcan la somnolencia, la falta de energía y la debilidad.

A partir de esto, elaboran un modelo de cualidades de la fatiga, como se muestra en la Figura 3, para ser aplicado en una población de 455 ancianos mayores de 65 años en Atención Primaria, con o sin deterioro cognitivo leve.

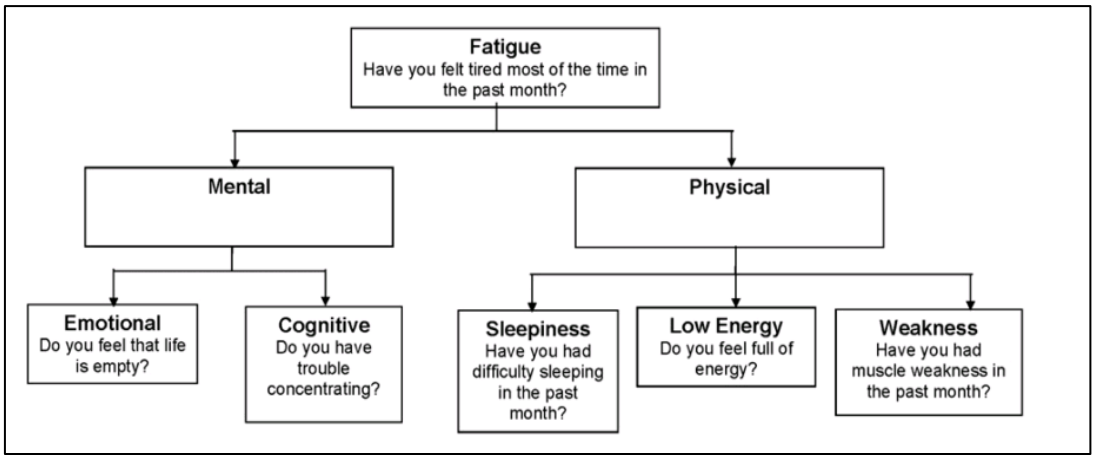

Figura 3: Modelo de cualidades de la fatiga. Adaptada de Hardy et al (2010).

En el trabajo de Hardy et al (2010) el 70% de los ancianos refería una o más cualidades de la fatiga, siendo las más frecuentes, las cualidades de la fatiga física. Las mujeres referían una mayor somnolencia y cansancio que los varones. La mayoría de las cualidades de la fatiga, se asociaban con una mala autopercepción de la salud, con la existencia de enfermedades crónicas, con síntomas depresivos y con un peor estado funcional. Los autores concluyeron que las diferentes cualidades de la fatiga representan las distintas manifestaciones de una fisiopatología común, en lugar de múltiples fisiopatologías subyacentes.

La evaluación de la fatiga en las personas mayores representa un desafío especial, ya que requiere el desarrollo de instrumentos simples y fáciles de usar, que examinen todos los ámbitos de la fatiga (Tralonga, Respini & Ferraù, 2003). En nuestro trabajo, hemos seleccionado la escala de la naturaleza de la fatiga de Wessely-Powell y la escala de gravedad de la fatiga o *FSS (Fatigue Severity Scale*), al haber sido empleadas previamente en la valoración de la fatiga en ancianos (Pistone et al, 2003; Malaguarnera et al, 2006; Malaguarnera et al, 2007).

La escala de la naturaleza de la fatiga (Wessely et al, 1989), consta de dos escalas, la de la fatiga física, compuesta por 8 ítems y la de fatiga mental, formada por 5 ítems; cada uno de los ítems puntúa de cero (ninguna fatiga) a dos (máxima fatiga). La

escala de severidad o gravedad de la fatiga (Krupp, LaRocca, Muir-Nash & Steinberg, 1989), está constituida por 9 ítems que puntúan de uno (totalmente en desacuerdo) a siete (totalmente de acuerdo con la afirmación del ítem).

1.2.3. MANEJO DEL PACIENTE CON FATIGA

En la fatiga fisiológica se recomienda una adecuada higiene del sueño y la realización de ejercicio físico regular. En la fatiga secundaria a una enfermedad o medicación se tratará la causa de la misma. Además se corregirán ciertas alteraciones analíticas, como la anemia secundaria a la enfermedad renal, al cáncer o a enfermedades crónicas, que se tratará con eritropoyetina, para conseguir una hemoglobina de 10. Los antidepresivos quedarían reservados para los síntomas depresivos y los psicoestimulantes pueden ser usados, a corto plazo, en la fatiga asociada al VIH, al cáncer o a la esclerosis múltiple (Rosenthal et al, 2008).

En el caso del síndrome de fatiga crónica, la adecuada relación médico-paciente, la terapia cognitivo-conductual y la terapia de ejercicio gradual, parecen obtener un beneficio significativo. Se han probado dietas especiales y diversos medicamentos, como las inmunoglobulinas, la galantamina, el magnesio, la vitamina B12, la doxiciclina, el aciclovir o la ranitidina, entre otros, sin obtener un beneficio demostrado (Fosnocht & Ende, 2014).

La L-Carnitina ha sido empleada, con resultados favorables, en la fatiga secundaria asociada a diversas enfermedades, como en el cáncer (Graziano et al, 2002), en la esclerosis múltiple (Tomassini et al, 2004), en la encefalopatía hepática (Malaguarnera et al, 2011b), en la fibromialgia o en el síndrome de fatiga crónica (Malaguarnera et al, 2006), entre otros, así como en la fatiga asociada al envejecimiento (Pistone et al, 2003; Malaguarnera et al, 2007).

1.2.4. RELACIÓN ENTRE LA FATIGA Y EL ESTADO FUNCIONAL

El estado funcional es el producto de la interacción entre los factores biológicos, psicológicos y sociales; constituye el reflejo más fiel de la integridad del sujeto en el proceso del envejecimiento (Soberanes, González & Del Carmen, 2009).

Por función se entiende la capacidad de realizar las acciones más o menos complejas, que componen nuestro quehacer cotidiano de forma autónoma, es decir, de la manera deseada a nivel individual y social (Trigás-Ferrín, Ferreira-González, & Meijide-Míguez, 2011). Esta función se puede desglosar en varios componentes, que son el

físico, el cognitivo, el emocional, el entorno y los recursos sociales; cuando falla alguno de éstos componentes, la tarea a realizar se convierte en algo difícil o imposible y por tanto se habrá alterado la capacidad funcional (Larrión, 1999).

Las actividades de la vida diaria pueden dividirse en básicas, instrumentales y avanzadas; las básicas están formadas por los niveles funcionales más elementales, esenciales para el autocuidado, como son comer, usar el WC, asearse, vestirse, andar y deambular; las instrumentales son aquellas que permiten que una persona pueda ser independiente dentro de una comunidad (hacer la compra, la comida, manejo de finanzas, entre otras); y las avanzadas, que son actividades más complejas como el ocio, la religión, los deportes o el trabajo (Trigás-Ferrín et al, 2011).

Para determinar dichas capacidades han surgido diferentes escalas de valoración funcional, entre las que destacamos el índice de Katz, para la valoración de las actividades básicas de la vida diaria (Katz, Ford, Moskowitz, Jackson & Jaffe, 1963), que hemos seleccionado para este estudio. Valora de manera dicotómica, en términos de dependencia o independencia, la capacidad del sujeto al realizar las siguientes actividades: movilidad, aseo, vestido, uso del WC, continencia de esfínteres y alimentación (Bayó et al, 1996).

En los ancianos, es de especial interés la relación entre el estado funcional y la fatiga, ya que ésta podría originar cierto grado de dependencia (Tralonga et al, 2003), llegando a ser considerada uno de los indicadores más evidentes de declive funcional (OMS, 1998). Además, el deterioro funcional es predictor de mala evolución clínica y de mortalidad en los mayores, independientemente de su diagnóstico (Trigás-Ferrín et al, 2011).

El estado funcional, además de estar relacionado con la fatiga, va a depender de la situación cognitiva. Existe una clara asociación entre el grado de deterioro cognitivo y el declive funcional, como se demuestra en un estudio realizado en ancianos institucionalizados (Escalona, Roca & Blanco, 2012).

1.3. DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL)

Las funciones cognitivas hacen referencia a las actividades mentales propias de la especie humana, que permiten interaccionar con el medio, recibiendo y procesando información. Están formadas por la memoria, el cálculo, el lenguaje, el razonamiento, el juicio, la percepción, la atención, la concentración y la orientación.

A finales de los años ochenta y los noventa, los investigadores de la demencia informaron que existían personas de edad avanzada que ni eran dementes ni eran cognitivamente normales. Los expertos acuñaron varios términos, que después serán descritos, para describir la zona gris entre el envejecimiento normal y la demencia (Geda & Nedelska, 2012).

El término deterioro cognitivo ligero o leve (DCL) o *Mild Cognitive Impairment* (MCI) fue introducido en 1991 por Flicker, Ferris & Reisberg, para definir la situación clínica de declinar cognitivo sin relación explícita con la edad, que no cumplía criterios de demencia. Hace referencia a un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia, e implica un deterioro en una o varias áreas concretas, sin cumplir los criterios de demencia (Petersen et al, 1999). Se caracteriza por una pérdida reciente y ligera de memoria, más allá de la pérdida que cabría esperar, considerando la edad y el nivel educativo del paciente (Petersen et al, 2001).

Entre ambos polos (normalidad y demencia), Petersen (2004) describe un *"continuum"* cognitivo, en el que existe un solapamiento entre el límite del envejecimiento normal y el DCL, y entre el DCL y la demencia (Figura 4). En estas situaciones, se deberá aplicar el juicio clínico para poder distinguir ambos escenarios (Albert et al, 2011). La principal diferencia entre DCL y demencia, según Albert et al (2011), citado por Mora-Simón (2012, p.304), se basa en la presencia de una interferencia significativa de los déficits cognitivos, sobre el funcionamiento en el trabajo o en las actividades diarias.

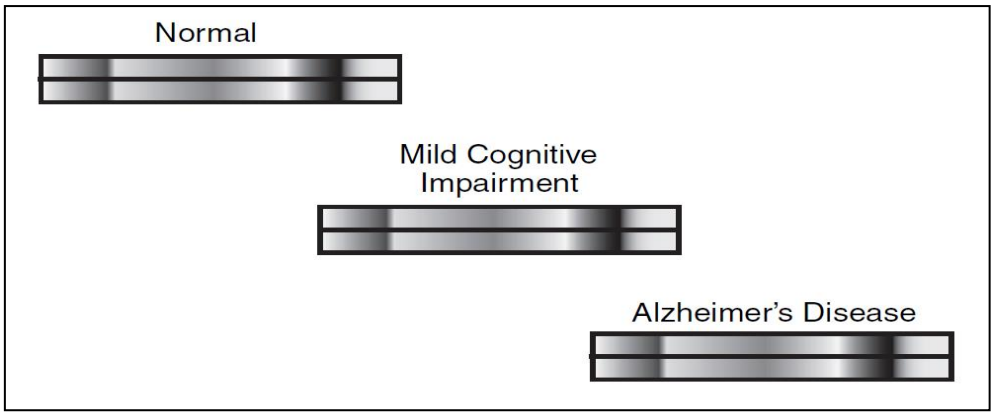

Figura 4: *"Continuum"* cognitivo. Adaptada de Petersen (2004).

La prevalencia estimada del DCL, en los mayores de 65 años, oscila entre un 10-20% (Petersen, 2011). En España se estima que un 10% de la población mayor de 65 años lo presenta (IMSERSO, 2011).

Esta prevalencia varía según el sexo, el estado civil y el nivel educacional. El DCL es mayor en varones que en mujeres (14,4% frente a 9%), en solteros que en casados (19,6% frente a 15,5%) y en personas con menor nivel educacional, con una notable disminución de la prevalencia, conforme se incrementan el número de años de educación, del 30,2% de DCL en los sujetos con menos de 9 años de educación, a un 11% de DCL en sujetos con más de 16 años de educación (Petersen et al, 2010).

1.3.1. TERMINOLOGÍA RELACIONADA CON EL DCL

Kral, en 1962, definió el "olvido senescente benigno" *(Benign Senescent Forgetfulness)* como la pérdida normal de memoria, no progresiva y contraria a la pérdida de memoria progresiva que evoluciona a demencia ("olvido maligno").

Posteriormente, irían surgiendo otras entidades para intentar definir las alteraciones cognitivas en el envejecimiento, como el "deterioro de la memoria asociada a la edad" o DMAE *(Age-Associated Memory Impairment, AAMI),* que se define como la alteración en la memoria en los mayores de 50 años, con integridad en el resto de funciones cognitivas; los resultados de los test de memoria estarán por debajo de 1 desviación estándar (respecto al grupo control de adultos jóvenes (Crook et al., 1986**)**.

En 1989, Blackford y La Rue proponen una revisión del DMAE bajo el término de "pérdida de memoria consistente con la edad" (*Age Consistent Memory Impairment*), que cumple los mismos criterios que el DMAE y difiere en que el grupo control está constituido por personas sanas de la misma edad.

En 1994 la Asociación Internacional de Psicogeriatría, en colaboración con la OMS, proponen unos criterios para definir el "declinar cognitivo asociado con la edad" o DCAE *(Age Associated Cognitive Decline, AACD)* (Levy, 1994), diferenciándose del DMAE en que se incluyen otras alteraciones cognitivas y que la referencia, es con el grupo control de edad similar; la puntuación en los test que evalúan las funciones cognitivas es inferior a 1 desviación estándar en relación al grupo control de contemporáneos.

A pesar de que existe un gran solapamiento entre DMAE y DCAE, son entidades clínicas distintas, siendo este último un estado más severo de deterioro. Esto puede ser en gran parte porque el DMAE se define como el deterioro con referencia a los jóvenes, mientras que el DCAE se refiere a deterioro con respecto a los contemporáneos sanos (Richards, Touchon, Ledesert, & Richie, 1999).

1.3.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DCL

Desde que se creara el concepto, han sido varios los intentos de homogeneizar su definición, para así poder facilitar el diagnóstico clínico y su empleo en la investigación (Mora-Simón et al, 2012), pero existe una gran controversia debido a los diferentes criterios diagnósticos que han ido surgiendo para esta entidad. Petersen et al (1999) definieron el DCL amnésico según los criterios diagnósticos de la Tabla 3, aún vigentes:

Tabla 3: Criterios diagnósticos del DCL amnésico.

1) Queja de pérdida de memoria corroborada por otra persona
2) Alteración en la memoria comparado con sujetos de la misma edad y nivel educativo*
3) Función cognitiva global conservada
4) Normalidad en actividades de la vida diaria
5) No cumpla criterios para el diagnóstico de demencia

*rendimiento de los test inferior a -1'5 desviación estándar de la media del grupo control, de edad y nivel cultural similar. Adaptada de Petersen et al (1999).

Según el grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (SEN), el DCL es un síndrome incluido en los criterios de clasificación de enfermedades del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales *(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)* y de la

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), como *"mild neurocognitive disorder"* y *"mild cognitive impairment"* respectivamente (Robles et al, 2002).

Se caracteriza por una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas, que no corresponde a un síndrome focal y no cumple criterios suficientes de gravedad para ser calificada de demencia; dispone además, de recursos compensadores suficientes para realizar sus actividades instrumentales diarias, sin dificultades notables o con mínimas limitaciones, a diferencia del demente. Este grupo propone los siguientes criterios para el diagnóstico del DCL (Tabla 4).

Tabla 4: Diagnóstico del DCL: criterios de la SEN.

- **Alteración de una o más de las siguientes áreas cognitivas:**

a. Atención/concentración

e. Praxias

b. Lenguaje

f. Funciones visuospaciales

c. Gnosias

g. Funciones ejecutivas

d. Memoria

- **Esta alteración debe ser:**

a. Adquirida, señalando un deterioro respecto a las capacidades previas del individuo

b. Referida por el paciente o un informador fiable

c. Objetivada en la exploración neuropsicológica

d. De meses de duración y constatada en el paciente con un nivel de conciencia normal

- **La alteración cognitiva sólo interfiere mínimamente en las actividades instrumentales o avanzadas de la vida diaria**
- **La alteración cognitiva no se asocia a trastornos del nivel de conciencia**

Adaptada de Robles et al (2002).

Con respecto a la descripción inicial de Petersen, se han ido ampliando los criterios para el diagnóstico de DCL, incluyéndose todas las manifestaciones cognitivas posibles de este síndrome (Tabla 5) (López, McDale, Riverol & Becker, 2011).

Tabla 5: Evolución de la construcción de los criterios de DCL.

	Petersen et al (1999)	**Petersen (2004)**	**Winblad et al (2004)**	**Albert et al (2011)**
Quejas cognitivas	Por paciente o informante	Por paciente o informante	Por paciente o informante	Por paciente o informante
Déficit de memoria (test)	Anormal para la edad	Anormal para la edad	Anormal para la edad	Anormal para la edad. Test de memoria inferior a 1-1,5 desviación estándar por debajo de las normas
Otros dominios cognitivos afectados	Normal	4 Subtipos: *-Amnésico -Amnésico+otro dominio -Dominio único no amnésico -Dominio múltiple no amnésico*	3 Subtipos: *-Amnésico -Mutidominio -Dominio único no amnésico*	Pueden existir deficiencias en otros dominios
Actividades de la vida diaria	Normal	Normal o mínimamente afectado	Normal o mínimamente afectado	Normal; las tareas complejas pueden estar mínimamente afectadas
Impresión clínica	No demente	No demente	No demente	No demente

Adaptada de López et al (2011).

1.3.3. SUBTIPOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE

Aunque el punto clave del diagnóstico de DCL se centraba inicialmente en la pérdida de memoria, orientado a la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer, posteriormente se han observado otros patrones clínicos, con afectación de otras áreas cognitivas.

Winblad et al (2004), describen tres subtipos de DCL: el primer subtipo, que correspondería al DCL clásico con alteraciones objetivas únicamente de la memoria (el más frecuente). El segundo subtipo, que excluye alteraciones en la memoria, en el que se afecta algún otro dominio cognitivo, dentro de los cuales se incluye la atención, el lenguaje, las funciones ejecutivas o las funciones visuoespaciales. El tercero implicaría trastornos de, al menos, dos dominios cognitivos.

Los amnésicos puros rara vez evolucionan a demencia mientras que aquellos con deterioro en la memoria y en otras áreas presentan un riesgo incrementado de demencia (Roselli & Ardilla, 2012).

Petersen (2004) divide el DCL en dos subtipos, según si existe afectación o no de la memoria, en amnésico y no amnésico (Figura 5). En el DCL amnésico existe una alteración en la memoria, pero el resto de funciones cognitivas están relativamente preservadas. En los ensayos clínicos realizados en pacientes con DCL amnésico, más del 90% de los que progresaban a demencia tenían datos clínicos de enfermedad de Alzheimer (Petersen et al, 2005). En el estudio de la Clínica Mayo sobre el Envejecimiento (Petersen et al, 2010) el subtipo amnésico era el más común (11,1% frente al 4,9% del subtipo no amnésico).

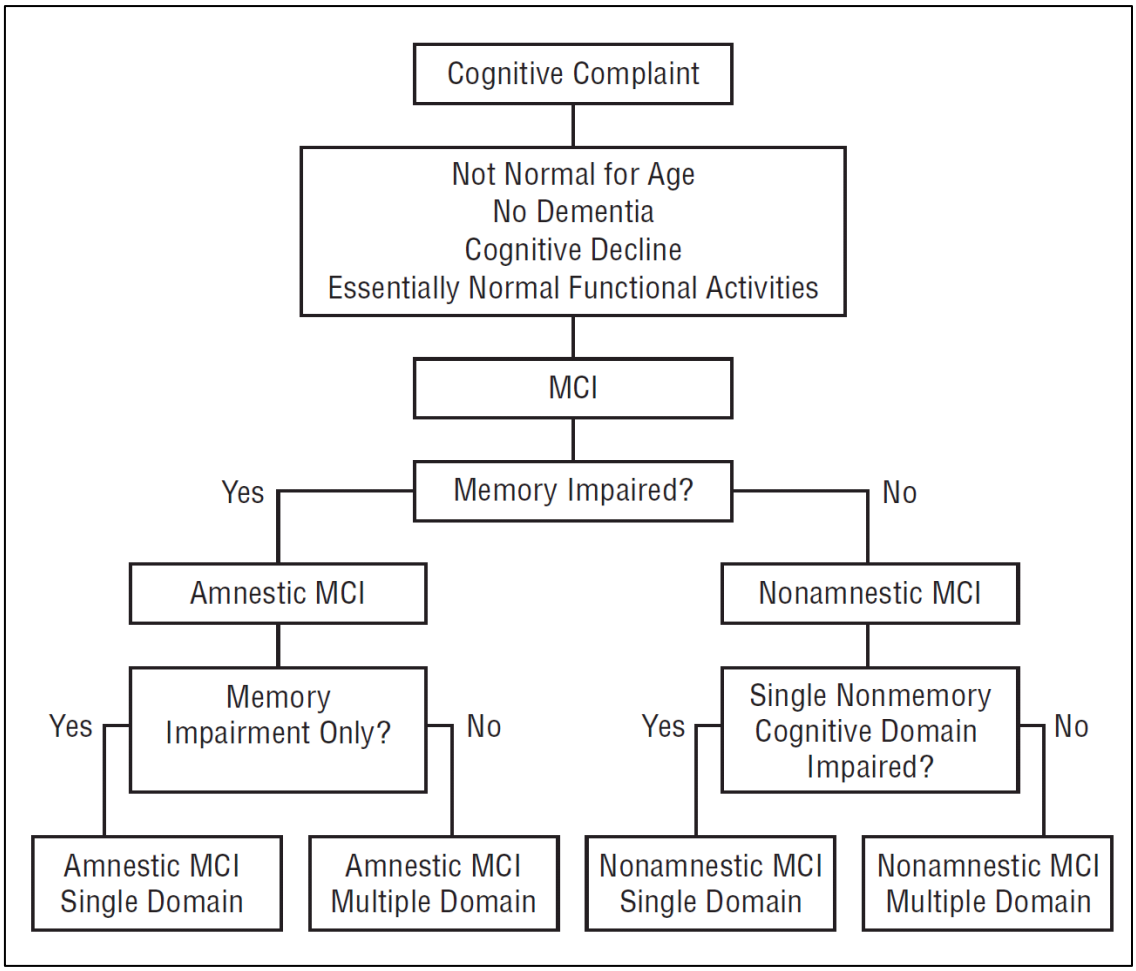

Figura 5: Algoritmo diagnóstico del DCL amnésico y no amnésico. MCI: Mild Cognitive Impairment. Adaptado de Petersen et al (2005).

En el subtipo no amnésico están afectadas otras áreas cognitivas (atención, lenguaje, habilidades visuoespaciales, función ejecutiva). Este subgrupo es menos común y puede ser el precursor de las demencias que no están relacionados con la enfermedad de Alzheimer, como la degeneración lobar frontotemporal o la demencia con cuerpos de Lewy (Molano, 2010, citado por Petersen, 2011, p. 2227).

1.3.4. VALORACIÓN DEL ESTADO COGNITIVO

El diagnóstico del DCL se basa en la objetivación del deterioro cognitivo, en el paciente con nivel de conciencia normal, a través de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con puntos de corte apropiados para la edad y el nivel académico del sujeto. Es necesario constatar que las alteraciones son adquiridas, mediante la declaración de un informador fiable o bien por su objetivación en exploraciones diferentes (Robles et al, 2002).

Para la valoración del estado cognitivo se recomienda una combinación de la entrevista clínica y los resultados de pruebas neuropsicológicas, para proveer al clínico la mejor situación para establecer el diagnóstico del DCL y otras condiciones transicionales (Petersen, 2000). Dado que no existe un marcador biológico claramente establecido para el diagnóstico del DCL, la historia clínica y el examen neuropsicológico son los instrumentos más importantes para establecer el diagnóstico, en ausencia de otras patologías.

El procedimiento diagnóstico se basa en tres estrategias fundamentales (Íñiguez, 2004). Primero en la historia clínica, que permite descartar síntomas relacionados con otras patologías intercurrentes, efectos secundarios de fármacos, entre otros, así como realizar una exploración detallada del paciente. En segundo lugar, en la entrevista con los familiares, para obtener información fiable de la conducta y funciones cognitivas del paciente; existen escalas de apreciación diseñadas para tal fin, entre la que se encuentra la *Cognitive Behavior Rating Scale* (Williams, Klein, Little & Haban, 1986). Finalmente se aplicará algún cuestionario para la valoración del estado mental, con el objetivo de cuantificar la severidad de las alteraciones en las diferentes áreas cognitivas.

Entre los cuestionarios de valoración cognitiva, el *Mini-Mental State Examination (MMSE)* (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) es uno de los test más utilizados internacionalmente. Está compuesto por 30 ítems y cada acierto puntúa con un punto; se establece como punto de corte clásico para sospecha de deterioro cognitivo el valor de 24 (Vinyoles et al, 2002). Evalúa la orientación, la fijación, la concentración, el cálculo, la memoria, el lenguaje y la praxis constructiva. Presenta dos importantes inconvenientes, que no es aplicable a analfabetos y que está influenciado por la escolarización, siendo necesaria la realización de correcciones (Villarejo & Puertas-Martín, 2011).

El Mini Examen Cognoscitivo (Lobo, Ezquerra, Gómez, Sala & Seva, 1979) es la adaptación al castellano del *MMSE*. Aunque existen diferentes versiones del test, en los últimos años se tiende a usar la de 30 ítems, con el objetivo de poder ser comparados con estudios internacionales donde emplean el *MMSE* (Vinyoles et al, 2002).

El cuestionario de Pfeiffer (1975) o *Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ),* es un test sencillo, que consta de diez ítems, y es aplicable a personas con bajo nivel de escolarización. Evalúa la memoria a corto y largo plazo, la orientación, da información sobre hechos cotidianos y analiza la capacidad de realizar un trabajo matemático seriado (Bayó et al, 1996). Existe una versión validada al castellano,

realizada por Martínez de la Iglesia et al, en 2001, que será la que aplicaremos en este estudio.

En relación a las técnicas de neuroimagen para la evaluación del DCL, a pesar de tener un papel incierto, la mayoría de los autores defiende la realización de al menos una Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral sin contraste, para valorar la presencia de enfermedad vascular cerebral, hematoma subdural, hidrocefalia de presión normal o lesiones ocupantes de espacio. Aunque la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es más sensible que la TAC, las lesiones que causan déficits cognitivos clínicamente significativos deben ser visibles en la TAC. Además se debe investigar la deficiencia de vitamina B12 y del hipotiroidismo (McDade & Petersen, 2014a).

Se están desarrollando nuevas técnicas para conseguir hacer un diagnóstico precoz en las primeras fases de la demencia, como son los biomarcadores, la tomografía por emisión de positrones *(PET)*, la resonancia magnética funcional y la tomografía computarizada por emisión de fotón único *(SPECT)* (Wicklund & Petersen, 2013).

1.3.5. MANEJO DEL PACIENTE CON DCL

Entre las medidas no farmacológicas, tanto el ejercicio físico como las terapias de rehabilitación cognitiva no han demostrado mejora (McDade & Petersen, 2014b).
No existe ningún fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration, FDA)*, para el tratamiento del DCL.

Se recomienda el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular, cuando exista evidencia clínica o radiológica de patología cerebrovascular (Chertkow et al, 2008). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que constituyen un pilar fundamental en la demencia, no están indicados en el DCL (Russ & Morling, 2012). Se han investigado otras sustancias, como son los antiinflamatorios no esteroideos (rofecoxib), el ginkgo biloba, la nicotina transdérmica y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (*Growth Hormone Releasing Hormone*, *GHRH*), entre otros, que no han demostrado su eficacia en el DCL (McDade & Petersen, 2014b).

Existen varios trabajos en los que se emplea la L-Carnitina en las funciones cognitivas en ancianos (Malaguarnera et al, 2007; 2008a) o en la encefalopatía hepática (Malaguarnera et al, 2008b; 2011c), entre otros, con resultados prometedores.

Es importante evaluar las posibles formas reversibles, y potencialmente tratables, de DCL que puedan ser debidas a otras entidades, como es el caso de los efectos adversos de determinados fármacos o la depresión (Petersen, 2011). La

pseudodemencia depresiva se ha definido como un cuadro depresivo con síntomas cognitivos importantes, que ceden tras la resolución del episodio depresivo (Gil Gregorio & Martín Carrasco, 2004).

1.4. TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

En el proceso del envejecimiento, la depresión constituye uno de los principales problemas que afecta con mayor frecuencia a los ancianos. La prevalencia global de la depresión, ansiedad y otros trastornos mentales en las personas mayores de 65 años es del 20,9%, con diferencia entre sexos, afectando al 10,9% de los hombres frente al 28,3% de las mujeres (IMSERSO, 2011). En ancianos institucionalizados, la depresión está presente entre un 15-35% de los residentes (Martínez de la Iglesia et al, 2005).

Estos trastornos depresivos en el anciano pueden originar una disminución de la funcionalidad y empeorar su patología de base, además de generar conflictos familiares (Alexopoulos, Kiosses, Klimstra, Kalayam & Bruce, 2002; Blazer, 2003). La mayoría de autores coinciden en que los trastornos afectivos en los ancianos están infradiagnosticados e infratratados, siendo necesaria la valoración del estado emocional en este grupo poblacional (Martínez de la Iglesia et al, 2005).

Para sospechar el diagnóstico de depresión mayor o distimia, es importante conocer los factores de riesgo y las formas de presentación frecuentes, incluso si los pacientes no refieren quejas de un estado anímico deprimido. Dentro de los factores de riesgo para padecer una depresión tardía se incluyen: el sexo femenino, el aislamiento social, el estado civil (viudo, divorciado, separado), el bajo nivel socioeconómico, las afecciones médicas comórbidas, el dolor incontrolado, el insomnio, el deterioro funcional y el deterioro cognitivo (Cole & Dendukuri, 2003).

Las formas de presentación de la depresión que son frecuentes y se deben tener en cuenta, según Mitchell et al (2013) son:

- Más de cinco visitas médicas al año.
- Múltiples síntomas inexplicados.
- Problemas de trabajo o de pareja.
- Desánimo.
- Cambios en las relaciones interpersonales.
- Incumplimiento en las actividades o tratamientos previos recomendados.
- Pérdida o ganancia de peso.
- Trastornos del sueño.
- Fatiga.
- Alteraciones de la memoria u otras quejas cognitivas como la dificultad para la concentración o para la toma de decisiones.

- Síndrome del intestino irritable.
- Quejas de estrés o trastornos del humor.

1.4.1. EVALUACIÓN DE LA DEPRESIÓN GERIÁTRICA

La valoración del estado emocional en los ancianos, es recomendable tanto a la hora de valorar la situación cognitiva, puesto que el deterioro cognitivo podría ser consecuencia de un cuadro depresivo (Mora-Simón et al, 2012), como en la evaluación de los sujetos con fatiga crónica, ya que los trastornos del estado de ánimo están presentes en más de un tercio de estos pacientes (Manu, Matthews & Lane, 1988).

Existen varios cuestionarios para el cribado de depresión en el anciano, entre los que se encuentra el cuestionario de depresión geriátrica de Yesavage et al (1983), compuesto por treinta ítems. Posteriormente surgieron versiones abreviadas, de 15 ítems, con el objeto de minimizar los problemas derivados del cansancio y de la pérdida de atención, sobre todo en los ancianos con alteraciones cognitivas (Sheikh & Yesavage, 1986).

En 2002, Martínez de la Iglesia et al, publican la versión validada al castellano, del cuestionario de 15 preguntas. A partir de ésta, se han ido desarrollando versiones más cortas, con la finalidad de ahorrar tiempo. Para este trabajo hemos seleccionado la versión ultracorta, propuesta por los autores mencionados anteriormente, compuesta por cinco preguntas, puntuando uno cada respuesta errónea.

Como herramientas de detección, nunca deben ser la única base para el diagnóstico de depresión. Así, si el cuestionario de cribado seleccionado es positivo, será necesaria la realización de una entrevista clínica para determinar si se cumplen los criterios de depresión mayor (Tabla 6) y si está indicado el tratamiento (Espinoza, & Unützer, 2014). Los criterios para el diagnóstico de episodio depresivo mayor según el DSM IV, Texto Revisado (DSM IV-TR) (Mitchell et al, 2013) se muestran a continuación:

Tabla 6: Episodio depresivo mayor: criterios diagnósticos.

- **A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes, 2 o más semanas, siendo uno de los síntomas el 1) o el 2):**
    1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el relato subjetivo o por observación de otros.
    2) Marcada disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días.
    3) Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
    4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
    5) Agitación o retraso psicomotores casi todos los días.
    6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
    7) Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no simplemente autorreproches o culpa por estar enfermo).
    8) Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión casi todos los días (indicada por el relato subjetivo o por observación de otros).
    9) Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor de morir), ideación suicida recurrente sin plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico
- **B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.**
- **C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes.**
- **D. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica.**
- **E. Los síntomas no se explican mejor por la pérdida (por ejemplo, tras la pérdida de un ser querido), y los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por un visible deterioro funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor.**

Adaptada de Mitchell et al (2013).

1.5. L-CARNITINA

La carnitina es un aminoácido trimetilado con estructura similar a la colina, que participa en la transformación de los ácidos grasos de cadena larga en acilcarnitinas, y su consiguiente transporte a través de la matriz mitocondrial, donde se realiza la betaoxidación, para la obtención de energía por parte de la célula. La oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es la principal fuente de energía para el músculo cardíaco y esquelético (Kelly, 1998).

Fue descubierta por Gulewitsch & Krimberg en 1905, como componente cuantitativo importante en el tejido muscular, de ahí su nombre que deriva del latín "*carnis*", que significa carne o pulpa. Sin embargo, su papel fundamental en el metabolismo de los ácidos grasos no sería reconocido hasta los años cincuenta, a partir de los experimentos de Friedman & Fraenkel (1955) y Fritz (1955) (Reuter & Evans, 2012). Está presente en dos formas, siendo la L-Carnitina la forma biológicamente activa.

En humanos se obtiene principalmente de la dieta (75%) (De Vivo & Tein, 1990) encontrándose en mayor cantidad en carnes rojas y en lácteos. Se absorbe en el intestino mediante transporte activo y difusión pasiva (Li, Lloyd, Gudjonsson, Shug, & Olsen, 1992). Pueden sintetizarla, el cerebro, el riñón y el hígado, a partir de dos aminoácidos esenciales, la lisina y la metionina (Cave et al, 2008; citado por Flanagan, Simmons, Vehige, Willcox & Garrett, 2010, p.1) siendo cofactores necesarios para su síntesis el ácido ascórbico, el hierro, la piridoxina y la niacina (Kendler, 1986; citado por Flanagan et al, 2010, p.1).

Su distribución en el organismo, es diferente según el tejido, siendo el músculo esquelético donde existe una mayor concentración (Figura 6). Aunque su principal vía de eliminación es renal, existe un proceso de reabsorción tubular, para mantener las concentraciones plasmáticas en valores adecuados (Reuter et al, 2012).

Tissue compartment	Compartment size	Carnitine concentration	Carnitine content (mmol)	Total body carnitine (%)
Plasma	3 L/70 kg	50 μmol/L	0.2	0.1
Extracellular fluid (including plasma)	13 L/70 kg	50 μmol/L	0.7	0.5
Skeletal muscle	30 kg/70 kg	4200 μmol/kg ww	126	97
Heart	350 g/70 kg	1300 μmol/kg ww	0.5	0.4
Kidney	350 g/70 kg	600 μmol/kg ww	0.2	0.2
Liver	1.5 kg/70 kg	1000 μmol/kg ww	1.5	1

Figura 6: Distribución de la carnitina en los tejidos, en un adulto de 70 kg. Adaptada de Reuter et al (2012).

La carnitina se puede encontrar en dos formas: la carnitina libre y sus derivados esterificados o acilcarnitinas, que son producto de la transferencia del grupo acilo, desde el acilCoA, a la carnitina, mediante la familia de enzimas denominadas carnitina acetiltransferasas (CAT). En humanos sanos, aproximadamente el 80-83% de la carnitina se encuentra en la forma libre y el resto en forma de acilcarnitinas (Malaguarnera, 2012; Reuter et al, 2012). Las acilcarnitinas se dividen en las de cadena larga, las de cadena media y las de cadena corta, dentro de las cuales se encuentra la acetil-L-carnitina, que es el éster natural más abundante, conformando el 75% (Reuter et al, 2012).

Los derivados exógenos de la L-Carnitina tienen un papel importante en el metabolismo de carbohidratos y de lípidos, que conducen a un aumento de energía por parte de la célula; además son potentes agentes antirradicales, protegiendo a los tejidos del daño oxidativo. Los derivados más importantes son la acetil-L-Carnitina, que tiene un efecto preferente sobre el tejido cerebral y en el dolor neuropático; la propionil-L-Carnitina, con un efecto beneficioso en la enfermedad arterial periférica, en la enfermedad coronaria y en el ictus; y la isovaleril-L-Carnitina, con su acción favorecedora en la mineralización ósea (Malaguarnera, 2012). En la Figura 7 se muestra la diferente estructura química de la L-Carnitina y su éster más abundante, la acetil-L-Carnitina.

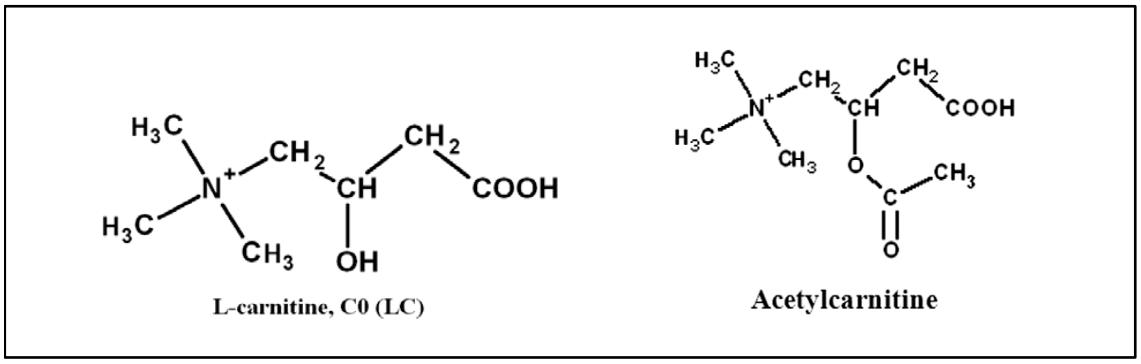

Figura 7: Estructura química de la L-Carnitina y de la Acetil-L-Carnitina. Adaptada de Jones, McDonald, & Borum (2010).

La deficiencia de carnitina puede ser primaria o secundaria. La forma primaria es un raro trastorno autosómico recesivo, que cursa con encefalopatía hipoglucémica hipocetónica, miocardiopatía y miopatía. La deficiencia de carnitina secundaria es menos severa y se asocia con enfermedades renales y hepáticas, con defectos genéticos del metabolismo, así como con la administración de ciertos fármacos, como la pivampicilina o el ácido valproico (Flanagan et al 2010).

La deficiencia secundaria de carnitina se ha descrito en diversas condiciones médicas relacionadas con la disminución de la biosíntesis (insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática crónica), con un aporte insuficiente (malnutrición, mal absorción como en la enfermedad celíaca, la fibrosis quística, el síndrome de intestino corto), con el descenso de las reservas corporales o el aumento de los requerimientos (VIH, embarazo) o con unas pérdidas aumentadas (síndrome de Fanconi) (Reuter et al, 2012).

Las alteraciones en la homeostasis de la carnitina se han relacionado con otras situaciones, como el síndrome coronario, la enfermedad vascular periférica, ciertas miopatías, la infertilidad masculina, el autismo, el síndrome de fatiga crónica o la demencia, entre otros (Reuter et al, 2012).

Los niveles plasmáticos de carnitina aumentan progresivamente desde el nacimiento hasta los setenta años, para posteriormente disminuir de forma paralela al descenso del índice de masa corporal y al descenso de los niveles de estrógenos en mujeres. Los ancianos además presentan variaciones plasmáticas de carnitina cuya causa se desconoce (Malaguarnera et al, 1999).

1.5.1. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA L-CARNITINA

La dosis terapéutica es de 1-2 g, 2 o 3 veces al día, con una dosis total diaria entre 2-6 g. No se han encontrado ventajas con dosis superiores a 2 g por dosis, pues estudios de absorción indican una saturación con cantidades superiores (Harper, Elwin, & Cederblad, 1988).

Como efectos secundarios se han descrito fundamentalmente síntomas gastrointestinales, que incluyen, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Algunos individuos también han observado un cambio en el olor corporal. Al reducir la dosis, estos efectos desaparecen. No se han notificado casos de toxicidad por sobredosificación de L-Carnitina (Kelly, 1998).

Según la Guía de Terapia Farmacológica, las indicaciones clínicas para el tratamiento con L-Carnitina incluyen la deficiencia de carnitina, primaria o secundaria (pérdidas de carnitina en la hemodiálisis, miopatías y miocardiopatías por carencia de L-Carnitina, miocardiopatía por fármacos, como la adriamicina y los antidepresivos tricíclicos, y en la isquemia miocárdica aguda y crónica) (Villa, 2012).

La L-Carnitina además, ha sido empleada en numerosos ensayos clínicos, con resultados satisfactorios, como se menciona a continuación:

- En la **depresión**, varios estudios describen una mejoría de los síntomas, en los pacientes que recibieron L-Carnitina (Tempesta et al, 1986; Garzya et al, 1990).
- En la **distimia**, un estudio demostró que la administración de L-Carnitina (500 mg al día) durante 12 semanas, frente a sulpirida, obtenía los mismos resultados en la mejora de los síntomas, pero con mayor perfil de seguridad (Zanardi, & Smeraldi, 2006).
- En la **fibromialgia**, se describió una disminución del dolor músculo-esquelético y de los síntomas depresivos, tras administrar 1,5 g diarios de L-Carnitina, durante 10 semanas (Rossini et al, 2007)
- En **la fatiga en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia**, se administró 4 gramos al día de L-Carnitina, a un grupo de 50 pacientes; a los siete días, 45 individuos habían presentado una reducción significativa de la fatiga (Graziano et al, 2002).
- En **pacientes cirróticos**, la administración de 4 g al día de L-Carnitina durante 3 meses, aumentaron los niveles de energía, el bienestar, el

funcionamiento y disminuyeron los síntomas de ansiedad y de depresión (Malaguarnera et al, 2011a).

- En **la fatiga asociada al tratamiento con interferón** para la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C, la L-Carnitina redujo la fatiga en el grupo tratado (Neri et al, 2003).
- En la **fatiga asociada al síndrome de fatiga crónica**, Malaguarnera et al (2008a) obtuvieron una mejora en los ancianos que habían recibido L-Carnitina (2 g, dos veces al día) durante 6 meses.
- En **la fatiga asociada a la encefalopatía hepática**, Malaguarnera et al, (2011b) demostraron un descenso significativo de la fatiga física y mental así como un incremento de la actividad física, en el grupo que recibió 2 gramos diarios de L-Carnitina durante 1 mes.
- En las **alteraciones cognitivas en el alcoholismo crónico**, la administración de 2 g al día de L-Carnitina durante 90 días, a 55 sujetos, demostró una incremento en el rendimiento cognitivo (Tempesta et al, 1990).
- En las **funciones cognitivas en la encefalopatía hepática severa**, los pacientes que recibieron 4 g al día de L-Carnitina durante 90 días, mejoraron los déficits cognitivos, la hiperamoniemia y las alteraciones electroencefalográficas (Malaguarnera et al, 2011c).
- En el **deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer,** un metaanálisis que comparaba diferentes estudios, sugería que los suplementos de L-Carnitina podían mejorar la función mental y el declive intelectual; los sujetos recibían entre 1,5-3 g al día de acetil-L-Carnitina, durante un plazo variable entre 3 y 12 meses (Montgomery, Thal & Amrein, 2003). Sin embargo, un segundo metaanálisis, en relación al uso de la acetil-L-Carnitina en la demencia, concluía un beneficio demostrado de la molécula en la impresión clínica global, pero no en el resto de evaluaciones objetivas (Hudson & Tabet, 2008).

Finalmente queremos destacar el estudio realizado por Malaguarnera et al (2007) a 66 centenarios. El grupo que recibió dos gramos de L-Carnitina diarios durante 6 meses, presentó una mejora significativa, en las funciones cognitivas y en la fatiga.

II JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El mundo desarrollado se enfrenta a un nuevo escenario demográfico: el envejecimiento progresivo de la población. Pero este aumento en la esperanza de vida, está vinculado a un aumento de la prevalencia en diversas patologías que pueden asociar cierto grado de discapacidad, como ocurre en el deterioro cognitivo y en la fatiga.

En los últimos años ha surgido un especial interés en conocer y mejorar la calidad de vida de los ancianos, con el objetivo de aumentar la esperanza de vida, libre de discapacidades. Esto implicaría, no sólo un mayor bienestar en los longevos, sino también una reducción en los costes socio-sanitarios. Por todo ello, se hace necesaria la búsqueda de terapias alternativas que favorezcan estos objetivos.

La L-Carnitina es un suplemento nutricional seguro, con nula toxicidad y escasos efectos secundarios. Su empleo en determinadas condiciones patológicas, que ya fueron expuestas en el apartado de la introducción, ha demostrado una mejora en los parámetros estudiados, entre los que se incluirían la fatiga y las funciones cognitivas.

Por todo ello, partimos de la hipótesis de que la administración de la L-Carnitina en un grupo de ancianos institucionalizados puede mejorar la severidad y la naturaleza de la fatiga así como las funciones cognitivas.

2.2. OBJETIVOS

1.- Establecer las diferencias en los valores plasmáticos de L-Carnitina, entre ambos grupos y determinar la prevalencia del déficit de L-Carnitina.

2.- Evaluar el efecto de la L-Carnitina en la severidad y naturaleza de la fatiga.

3.- Establecer la asociación entre la administración de L-Carnitina y las funciones cognitivas.

4.- Determinar la relación entre los sujetos con deficiencia plasmática corregida de L-Carnitina y su respuesta en los cuestionarios de fatiga y situación cognitiva.

5.- Analizar y describir la seguridad de la L-Carnitina como suplemento nutricional.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN

Nuestra población está formada por personas de edad superior a 65 años que viven en la Residencia Comarcal de Personas Mayores, en Vélez Rubio, provincia de Almería. Para la selección de la muestra se establecieron como criterios de inclusión:

- la edad mayor de 65 años,
- residir en el centro,
- haber otorgado el consentimiento informado, que irá debidamente firmado por el paciente y por un familiar
- y la ausencia de anomalías clínicamente significativas en la exploración física, historia clínica o resultados de laboratorio durante la selección.

Como criterios de exclusión, para este estudio, se establecieron los siguientes:

- presentar deterioro cognitivo severo o diagnóstico de previo de demencia,
- haber tenido un ingreso hospitalario en los últimos tres meses,
-la insuficiencia cardíaca con grado funcional III-IV de la *New York Heart Association*,
- la insuficiencia respiratoria crónica grave,
- la insuficiencia renal crónica en diálisis,
- la anemia severa,
- el tratamiento con corticoesteroides,
- el tratamiento con ácido valproico,
- la presencia de hipoacusia grave o ceguera
- y la existencia de cualquier circunstancia que, según el investigador principal, pueda hacerlo inadecuado para el estudio.

Según los criterios expuestos, de los 80 residentes, obtuvimos una población final de 35 sujetos. De éstos, dos participantes no completaron el experimento, por fallecimiento durante el seguimiento, por motivos ajenos al estudio.

3.2. MÉTODOS

Una vez revisada la literatura científica, se elaboró un protocolo de estudio y se propuso a la Dirección de la Residencia. Después se solicitó la autorización del Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

Tras la aprobación del mismo, se realizó un primer examen de las historias clínicas, seleccionándose los posibles candidatos para el estudio. A continuación se efectuó una entrevista con cada uno de los ancianos y un familiar, para informar del objetivo del estudio y cuál sería su contribución en el mismo. La participación siempre fue voluntaria, no remunerada, requiriéndose la aceptación y firma del consentimiento informado (Anexo 6), tanto por el anciano como por un familiar.

Se examinaron de forma detallada sus historias clínicas, para la recogida de datos epidemiológicos y médicos. Se distribuyeron en dos grupos, homogéneos en cuanto a edad y sexo, que recibirían placebo o L-Carnitina (Anexo 7) a la dosis de 2 g al día, respectivamente, sin que el participante ni el investigador principal conocieran el grupo al que pertenecían. Las presentaciones de la L-Carnitina y el placebo eran idénticas en apariencia.

Se efectuaron tres evaluaciones: al inicio del estudio, en el 2º mes y en el 4º mes. En cada de una de éstas, se realizó una entrevista con cada participante, para la cumplimentación de los cuestionarios. Además, se realizó una extracción sanguínea basal para determinar los valores plasmáticos de L-Carnitina Total y la L-Carnitina Libre. Solamente en la primera visita determinamos una medida de la tensión arterial, así como el peso, la talla y el índice de masa corporal.

Se rellenó una hoja de recogida de datos elaborada para tal fin, en cada una de las valoraciones, que posteriormente serían incluidas en una base de datos para su análisis estadístico.

Como placebo se utilizó la celulosa microcristalina, empleada en la industria alimenticia como aditivo, con alto contenido fibroso (99,5%); destacar que tiene sabor y olor neutro, no existiendo límites máximos fijados para el aporte diario. Está aceptado su empleo, por la Unión Europea, según el Reglamento (UE) nº 1130/2011 (Comisión Europea), como aditivo alimentario, E 460.

3.3. VARIABLES E INSTRUMENTOS

A través de la historia clínica y de la entrevista personal, se recogieron las siguientes variables:

3.3.1. DATOS BIOSOCIALES Y ANTECEDENTES MÉDICOS

Dentro de los datos biosociales se recogieron: la edad, el sexo, el lugar de nacimiento, el estado civil, el número de hijos, el nivel de estudios, la profesión, el tiempo que llevaban en la residencia y si recibían visitas.

Entre los antecedentes médicos se reflejaba si realizaban algún tipo de dieta, si consumían alcohol o tabaco. Si padecían alguna de las siguientes enfermedades: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias, enfermedades cardiológicas, patología respiratoria, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedades psiquiátricas, neurológicas o neoplasias.

3.3.2. PARÁMETROS CLÍNICOS

En los parámetros clínicos, al inicio del estudio, se registraron el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC) y la medida de la tensión arterial.

Se realizó una estratificación de la obesidad en nuestra población, siguiendo la clasificación propuesta por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), que se detalla a continuación (Tabla 7) (Rubio et al, 2007).

Tabla 7: Criterios SEEDO para definir la obesidad según el grado de IMC en adultos.

Categoría	**Valores límite del IMC (kg/m^2)**
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥50

Tomada de Rubio et al (2007).

Además se dividieron los ancianos según el grado de HTA siguiendo la clasificación del Grupo de Trabajo para el manejo de la HTA de la *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (*ESH/ESC)* del 2013, que a continuación se muestra (Tabla 8):

Tabla 8: Clasificación de los niveles de tensión arterial.

Categoría	**Sistólica (mmHg)**		**Diastólica (mmHg)**
Óptima	<120	y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal elevada	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
HTA sistólica aislada	≥140	y	<90

Tomada del Grupo de Trabajo para el manejo de la HTA de la *ESH/ESC* (2013).

3.3.3. PARÁMETROS ANALÍTICOS

En los parámetros analíticos, se determinaron los valores de L-Carnitina Total y L-Carnitina Libre, al inicio del estudio, al 2º mes y al finalizar el mismo. Para ello, se realizó una extracción sanguínea tras un periodo de ayuno de al menos ocho horas. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio del Centro Médico Virgen de la Caridad de Cartagena. Los rangos de normalidad, establecidos por el laboratorio, se presentan en la siguiente Tabla:

Tabla 9: Rangos de normalidad de la L-Carnitina Total y L-Carnitina Libre

	L- Carnitina Total	**L-Carnitina Libre**
Rango normal	36-75 µmol/L ó 5,8-12,09 mg/L	32-55,78 µmol/L ó 5,3-8,99 mg/L

3.3.4. CUESTIONARIOS DE VALORACIÓN

Se cumplimentaron cuestionarios para la valoración de la naturaleza y severidad de la fatiga, de la situación funcional, así como de la esfera cognitiva y afectiva.

3.3.4.1. Escala de la naturaleza de la fatiga de Wessely y Powell

Descrita por ambos autores en 1989, se desarrolló inicialmente para diferenciar la naturaleza de la fatiga en pacientes con fatiga "postviral". Ha sido utilizada para determinar el tipo de fatiga en los ancianos (Pistone et al, 2003; Malaguarnera et al, 2007; Malaguarnera et al, 2008a), o en la fatiga asociada a la hepatitis crónica (Neri et al, 2003), entre otros. Está formada por dos escalas: la escala de fatiga física con 8 cuestiones que se puntúan entre 0 (ninguna fatiga) y 2 (máxima fatiga); y la escala de fatiga mental que está compuesta por 5 preguntas con el mismo rango de puntuación (0-2) (Anexo 1).

3.3.4.2. Escala de intensidad o severidad de la fatiga de Krupp

La escala de severidad de la fatiga o *Fatigue Severity Scale* (FSS) fue propuesta por Krupp et al, en 1989, para cuantificar la fatiga en dos entidades clínica: el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple.

Algunos autores la han incluido dentro del grupo de escalas unidimensionales (Comi, Leocani, Rossi & Colombo, 2001), pero otros defienden su carácter multidimensional al analizar tanto aspectos físicos, como psicosociales y genéricos (Bergamaschi, Romani, Versino, Poli & Cosi, 1997). Ha sido utilizada en otras entidades clínicas como en la Enfermedad de Parkinson (Ríos, López del Val, Errea & Beltrán, 2008), en la hepatitis C (Neri et al, 2003), en la fatiga en pacientes con cáncer avanzado (Stone et al, 1999), en la espondilitis anquilosante (Schneeberger, Marengo, Dal Pra, Maldonado, & Citera, 2015) o en el accidente cerebrovascular (Lerdal, & Gay, 2013), entre otros. También ha sido empleada en diferentes estudios para cuantificar la fatiga en el anciano (Malaguarnera et al, 2007; Malaguarnera et al, 2008a). Se aplicará la escala original, traducida al castellano, al no existir versiones validadas de la misma. Consta de nueve ítems, puntuados en una escala del uno al siete, siendo "uno" completamente en desacuerdo y "siete" completamente de acuerdo con la afirmación del ítem. Se calcula la puntuación total mediante la suma de los nueve ítems (Anexo 2).

Otros autores sin embargo establecen el valor medio y según éste indican unos puntos de corte para diferenciar entre presencia/ausencia de fatiga, como Tomassini et al (2004) que lo establece en cuatro o Schneeberger et al (2015) que lo reduce a tres.

3.3.4.3. Cuestionario abreviado sobre el estado mental de Pfeiffer

En este estudio se empleará la versión adaptada y validada a la población española (SPMSQ-VE) (Martínez de la Iglesia et al, 2001) del cuestionario original de Pfeiffer (75) o *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ).

Consta de 10 ítems que evalúan la orientación, la memoria de evocación, la concentración y el cálculo (Anexo 3). Se da 1 punto a cada ítem incorrecto, de forma que:

- de 0 a 2 errores: estado cognitivo normal,
- entre 3 y 4 errores: deterioro cognitivo leve,
- de 5 a 7 errores: deterioro cognitivo moderado
- y más de 8 errores: deterioro cognitivo severo.

Presenta una corrección según el nivel de estudios de forma que, se restará un error cuando la persona tiene estudios primarios o ninguna escolarización y se sumará un error si cursó estudios medios o superiores.

3.3.4.4. Escala de depresión geriátrica ultracorta

Emplearemos la versión española ultracorta, de cinco preguntas, propuesta por Martínez de la Iglesia et al, en el año 2005 (GDS-VE-5), desarrollada a partir del cuestionario validado al castellano (Martínez de la Iglesia et al, 2002) de la versión abreviada original de 15 preguntas de la GSD (Sheikh et al, 1986), que fue definida a partir de la escala de depresión geriátrica ó *Geriatric Deppresion Scale (GDS)* de 30 preguntas (Yesavage et al, 1983).

Consta de 5 preguntas en las que el sentido está invertido aleatoriamente con el fin de anular la tendencia a responder en una sola dirección. Los ítems incluidos en esta versión son el 3, 4, 5, 8 y 13 de la versión reducida de 15 ítems, siendo las respuestas correctas afirmativas en los ítems 3, 4 y 8, y la negativa en los ítems 5 y 13; cada respuesta errónea puntúa 1 (Anexo 4).

Se establece para el cribado de depresión, un punto de corte de dos o más respuestas erróneas, con una sensibilidad y especificidad de 81,1% y 73,2% respectivamente (Martínez de la Iglesia et al, 2005).

3.3.4.5. Índice de Katz de actividades básicas de la vida diaria

Creado inicialmente para delimitar y definir el concepto de dependencia en sujetos con fractura de cadera, en el Hospital Geriátrico y de Enfermos Crónicos de Cleveland ("*The Benjamin Rose Hospital")*, por un equipo multidisciplinar dirigido por el investigador Katz en 1959, sería cuatro años después cuando adoptaría su nombre el Índice (Katz et al 1963).

En la actualidad es una de las escalas más utilizadas en Geriatría y en Cuidados Paliativos, aplicándose tanto a personas institucionalizadas como a sujetos ambulatorios (Trigás-Ferrín et al, 2011).

Es un cuestionario heteroadministrado, que evalúa la dependencia o independencia en cada una de las actividades implicadas en el cuidado personal: aseo, vestido, uso del retrete, movilización, continencia y alimentación.

En la escala original cada actividad se categorizaba a tres niveles (independencia, dependencia parcial y dependencia total) pero actualmente ha quedado reducida a dos (dependencia o independencia). Actualmente se clasifican en 8 niveles de dependencia que varían desde el A (independiente para todas las funciones) hasta el G (dependencia para todas las funciones), existiendo un nivel 0 ó H (dependiente en al menos dos funciones pero no clasificable como C, D, E o F) (Applegate, Blass & Williams, 1990).

Existe una segunda forma de puntuar, considerando los ítems de forma individual, de manera que se den 0 puntos cuando la actividad se realiza de forma independiente y 1 punto cuando se realiza con ayuda o no se realiza, que es la que empleamos en este estudio.

Atendiendo al orden jerárquico del Índice de Katz, al comparar ambas puntuaciones, se observa que 0 puntos equivale al grado A, 1 punto al grado B, 2 puntos al grado C, 3 puntos al grado D y así sucesivamente (Anexo 5). De una manera convencional se puede asumir la siguiente clasificación (Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales, 2012):

- Grados A-B o 0 - 1 puntos = ausencia de incapacidad o incapacidad leve.
- Grados C-D o 2 - 3 puntos = incapacidad moderada.
- Grados E-G o 4 - 6 puntos = incapacidad severa.

Como inconveniente destacar que posee una baja sensibilidad a la hora de detectar pequeños cambios en las actividades cotidianas (Valderrama & Pérez del Molino, 1997).

3.3.5. EFECTOS SECUNDARIOS Y MEJORÍA SUBJETIVA

Se recogieron los posibles efectos secundarios, preguntando de forma dirigida sobre síntomas digestivos (dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos…), que son los que más frecuentemente se describen en la literatura. Además se interrogaría por otros posibles efectos que el sujeto pudiese haber relacionado con la toma de la medicación.

En cuanto a la mejoría subjetiva, cada participante respondía de forma libre, a la cuestión: "¿ha notado algún tipo de mejoría en estos meses de tratamiento?".

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los resultados obtenidos, a partir de los datos introducidos mediante una hoja de cálculo EXCEL, se utilizó el paquete SPSS 19.0 para Windows. Las variables cualitativas se han descrito mediante la frecuencia absoluta y el porcentaje y las cualitativas con los 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.

En la comparación, intergrupo, de las medias de cada variable se ha empleado la Prueba T de Student para muestras independientes, usando la prueba de Levene para asumir la igualdad de varianzas. En todos los casos se ha establecido como nivel de significación $p \leq 0,05$.

IV. RESULTADOS

Este estudio se realizó sobre una población de 33 ancianos. Los resultados se presentan en los siguientes apartados:

- Los datos biosociales,
- Los antecedentes médicos,
- Los parámetros clínicos,
- Cambios tras la administración de la L-Carnitina,
- Efectos secundarios y
- Mejoría subjetiva.

4.1. DATOS BIOSOCIALES

Se dispusieron en dos grupos: 17 ancianos que recibirían L-Carnitina y 16 sujetos, a los que se le administraría placebo. En la siguiente Tabla se muestra la distribución de los sujetos, según el sexo y el grupo.

Tabla 10: Sujetos distribuidos por grupo y el sexo (nº individuos y %).

Tratamiento	Varones	Mujeres	Total
L-Carnitina	11 (33,30%)	6 (18,20%)	17 (51,50%)
Placebo	10 (30,30%)	6 (18,20%)	16 (48,50%)
Total	**21 (63,60%)**	**12 (36,40%)**	**33 (100%)**

La edad estaba comprendida entre 68 y 94 años, con una edad media de 82 ± 8,2 años. Los rangos de edad y la edad media, separados según el sexo y el grupo, se exponen en la Tabla 11, sin diferencias significativas entre los grupos (p = 0,405).

Tabla 11: Edad media y rango, según el grupo y sexo (en años).

	Varones	Mujeres	Placebo	L-Carnitina
Edad M ± DE	80,8 ± 8,84	84 ± 6,8	80,7 ± 8,05	83,1 ± 8,42
Rango	68-94	72-94	68-92	68-94

M: Edad Media. DE: Desviación estándar.

La nacionalidad era española en 31 ancianos (93,9%) y 2 (6,1%) eran británicos. En relación al estado civil, eran viudos 22 (66,7%) sujetos; casados estaban 5 (15,2%); solteros 4 (12,1%); y separados 2 (6,1%). No tenían descendencia 11 (33,3%) ancianos y tenían más de dos hijos 14 (42,4%) sujetos. Recibían visitas de algún familiar, 23 de

los ancianos (69,7%). Las Tablas 12 y 13 representan estos valores, separados por grupo y por sexo respectivamente.

Tabla 12: Datos biosociales: distribución por sexo (nº de individuos y %).

	Varones	**Mujeres**
Estado Civil		
Solteros	4(19,04%)	0(0%)
Casados	3(14,28%)	2(16,66%)
Viudos	12(57,14%)	10(83,33%)
Separados	2(9,52%)	0(0%)
Total	21(100%)	12(100%)
Número de hijos		
Ninguno	7(33,33%)	4(33,33%)
Uno	5(23,80%)	3(25,00%)
2 o más	9(42,85%)	5(41,66%)
Total	21(100%)	12(100%)
Reciben Visitas		
No	7(33,3%)	3(25,00%)
Si	14(66,66%)	9(75,00%)
Total	21(100%)	12(100%)

Tabla 13: Datos biosociales: distribución por grupos (nº de individuos y %).

	Placebo	**L-Carnitina**
Estado Civil		
Solteros	2(12,50%)	2(11,76%)
Casados	3(18,75%)	2(11,76%)
Viudos	9(56,25%)	13(76,47%)
Separados	2(12,50%)	0(0%)
Total	16(100%)	17(100%)
Número de Hijos		
Ninguno	6(37,50%)	5(29,41%)
Uno	6(37,50%)	2(11,76%)
2 o más	4(25,00%)	10(58,82%)
Total	16(100%)	17(100%)
Reciben Visitas		
No	6(37,50%)	4(23,53%)
Si	10(62,50%)	13(76,47%)
Total	16(100%)	17(100%)

En cuanto al nivel educativo, 16 (48,5%) ancianos habían cursado estudios básicos, 14 (42,4%) eran analfabetos, 2 sujetos (6,1%) habían realizado el bachiller y 1 (3%) tenía estudios superiores. La mayoría de las mujeres era analfabeta, 7 (58,33%), frente a 7 varones (33,33%). Ninguna mujer tenía bachiller ni estudios superiores. La división según el sexo y el grupo se representa en la Figura 8 y en la Tabla 14.

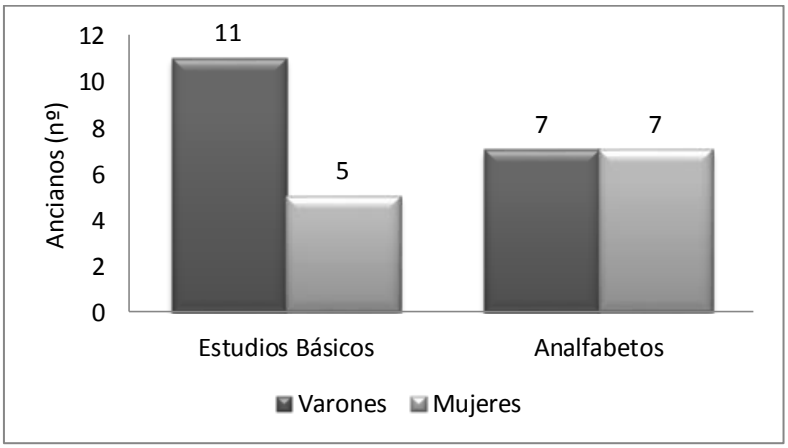

Figura 8: Nivel educativo: distribución por sexos (nº de individuos).

Tabla 14: Nivel educativo: distribución por grupos (nº de individuos y %).

	Placebo	**L-Carnitina**
Analfabetos	8(50,00%)	6(35,29%)
Estudios Básicos	5(31,25%)	11(64,70%)
Bachiller	2(12,50%)	0(0%)
Estudios superiores	1(6,25%)	0(0%)
Total	**16(100%)**	**17(100%)**

En el ámbito laboral, 15 (45,45%) ancianos habían trabajado en el Sector Primario, 4 (12,12%) trabajaron en el Sector Secundario, en el Sector Terciario o Sector Servicios, trabajaron 7 (21,21%) y los 7 (21,21%) restantes, todos mujeres, se dedicaron a las labores domésticas, que se podrían incluir en el sector quinario. En las siguientes Figuras (Figura 9 y Figura 10) se presentan los resultados según el sexo y el grupo:

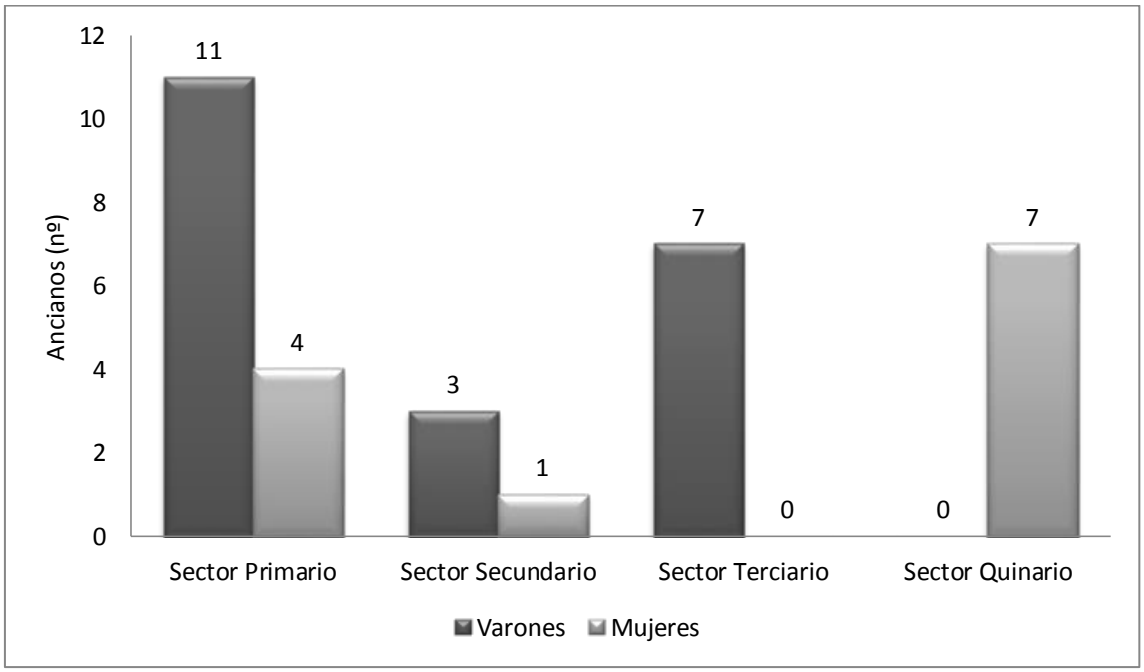

Figura 9: Actividad laboral según sector económico: distribución por sexo.

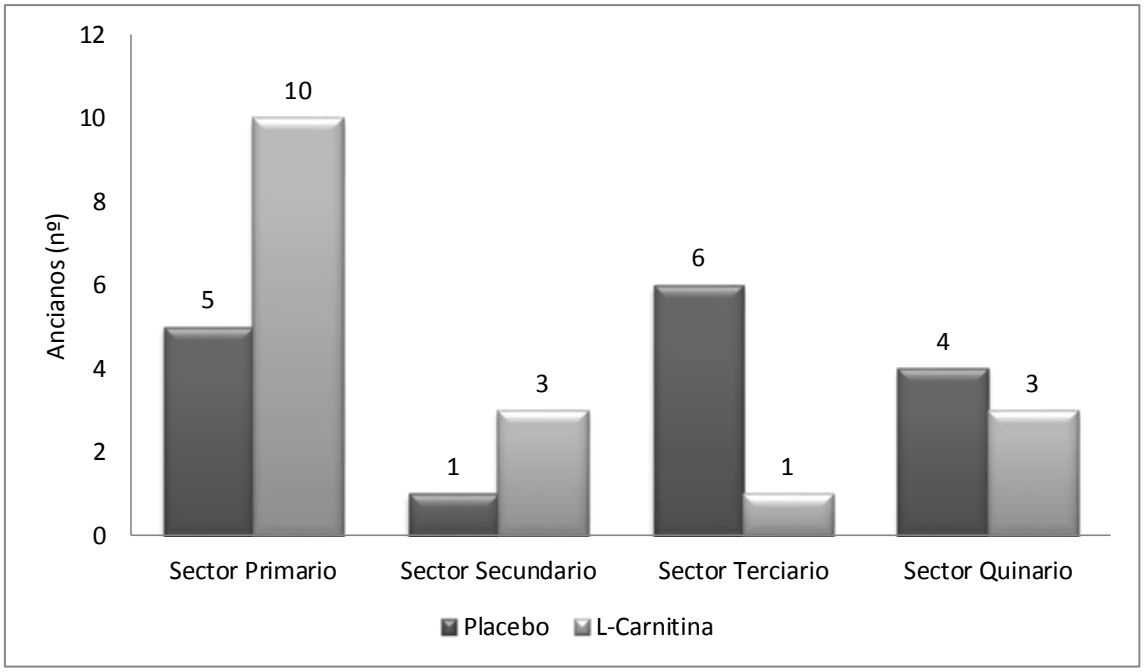

Figura 10: Actividad laboral según sector económico: distribución según el grupo.

Con respecto al tiempo en la residencia, 22 (66,7%) ancianos vivían en ella desde hacía más de un año, 6 (18,2%) sujetos residían en ella entre 6-12 meses y 5 (15,1%) llevaban menos de seis meses. A continuación (Tabla 15) se exponen los datos distribuidos por sexo y grupo.

Tabla 15: Tiempo en la residencia: distribución por sexo y grupo (nº de individuos y %).

	Varón	**Mujer**	**Placebo**	**L-Carnitina**
<6meses	3(14,28%)	2(16,66%)	3(18,75%)	2(11,76%)
6-12meses	2(9,52%)	4(33,33%)	2(12,50%)	4(23,52%)
>12 meses	16(76,19%)	6(50,00%)	11(68,75%)	11(64,70%)
Total	**21(100%)**	**12(100%)**	**16(100%)**	**17(100%)**

No se han observado diferencias significativas, en ninguna de las variables biosociales, por lo que podemos considerar que ambos grupos son iguales en cuanto a su composición.

4.2. ANTECEDENTES MÉDICOS

En relación a los hábitos tóxicos, eran fumadores 7 (21,2%) ancianos, varones, 5 pertenecientes al grupo placebo; eran exfumadores 11 (33,3%) sujetos, varones, siendo 4 del grupo placebo. Consumían alcohol 2 (6,1%) residentes, uno era mujer y uno pertenecía al grupo placebo; habían abandonado la ingesta 9 (27,3%) ancianos, varones, 5 del grupo placebo.

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), 28 (84,8%) ancianos eran hipertensos; diagnosticados de diabetes había 9 (27,3%) sujetos y tenían algún tipo de dislipemia 11 (33,3%) residentes. Solamente 1 (3%) padecía hiperuricemia. La Tabla 16 muestra la distribución por grupo y sexo.

Tabla 16: FRCV: división por sexo y grupo (nº de individuos y %).

	Varón	**Mujer**	**Placebo**	**L-Carnitina**
HTA	18(85,7%)	10(83,3%)	14(87,5%)	14(82,4%)
Diabetes	6(28,6%)	3(25%)	4(25%)	5(29,4%)
Dislipemias	7(33,4%)	4(33,3%)	7(43,8%)	4(23,5%)
Tabaquismo	7(33,4%)	0(0%)	5(31,3%)	2(11,8%)

Los porcentajes hacen referencia al número de personas que lo padecen frente al número que no lo padecen.

Dentro de las enfermedades cardiológicas, la cardiopatía isquémica estaba diagnosticada en 3 (9,1%) ancianos del grupo placebo, siendo 2 varones. La arritmia la padecían 3 (9,3%) ancianos, varones, 1 de ellos asociada a cardiopatía isquémica y perteneciente al grupo placebo, 1 con cardiopatía hipertensiva y 1 anciano con cardiopatía isquémica y valvular, estos dos últimos del grupo de la L-Carnitina. La arteriopatía periférica estaba presente en 2 (6%) varones, uno del grupo placebo. El antecedente de enfermedad tromboembólica venosa se registró en 2 (6%) ancianos, ambos varones y pertenecientes al grupo de la L-Carnitina.

Todos los ancianos tenían cierto grado de deterioro de la función renal: en estadio 1 se encontraban 2 (6,1%) ancianos, varones. En estadio 2 había 5 (15,2%) sujetos, dos varones. El estadio 3 era el grupo predominante, con 24 (72,7%) ancianos, 16 varones. En el estadio 4 solamente había 2 (6,1%) sujetos, uno varón. La distribución por grupos se refleja en la Figura 11.

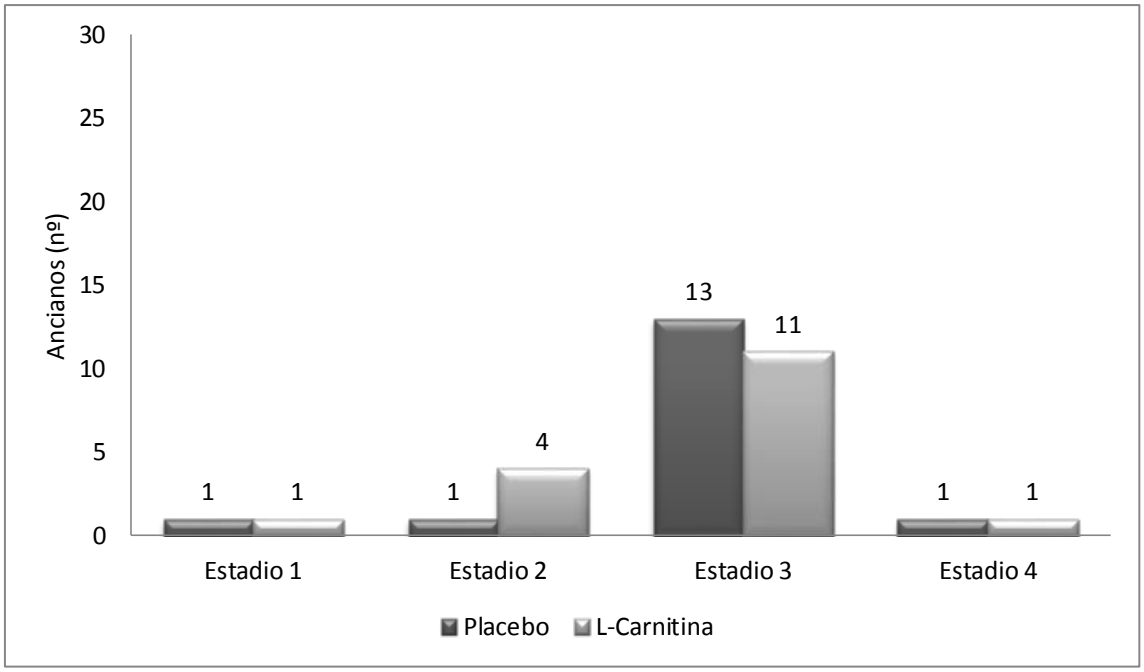

Figura 11: Estadios de la insuficiencia renal: distribución por grupos.

La hepatopatía etanólica estaba presente en 3 (9,1%) residentes, una mujer perteneciente al grupo de la L-carnitina y 2 varones, cada uno perteneciente a un grupo. La anemia estaba diagnosticada en 12 (36,36%) ancianos, siendo la causa más frecuente la anemia ferropénica (Figura 12). Los datos separados por sexo y grupo se presentan en la Tabla 17.

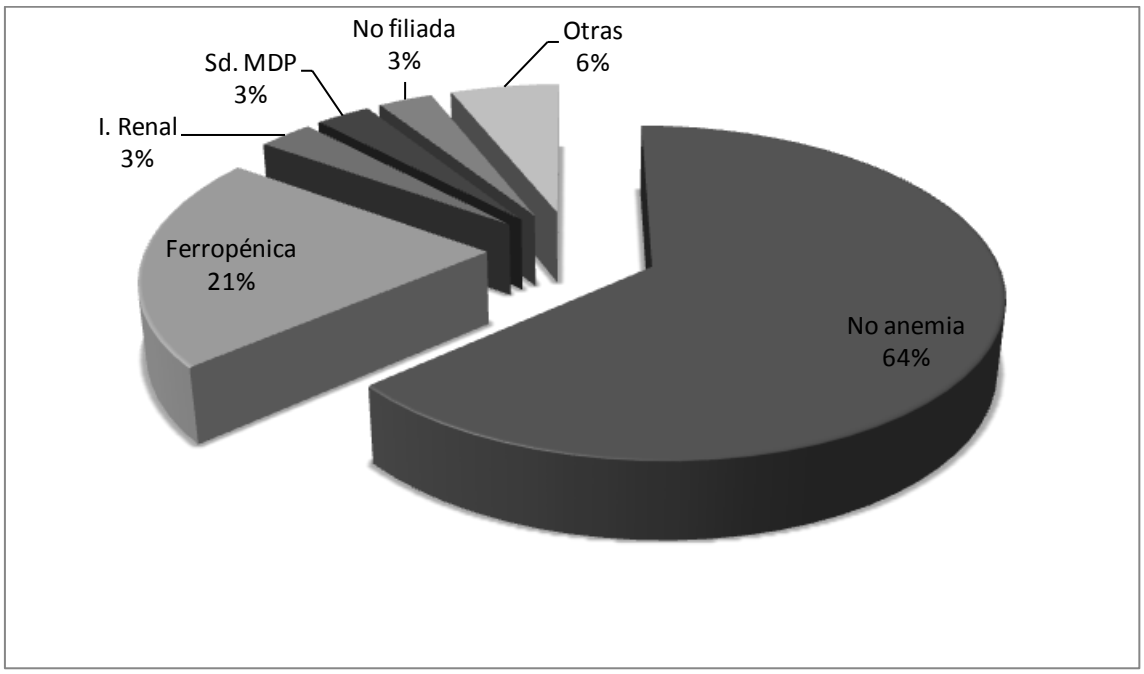

Figura 12: Causas de anemia (% ancianos).

Tabla 17: Causas de anemia: división según el sexo y el grupo (nº de individuos y %).

	Varón	**Mujer**	**Placebo**	**L-Carnitina**
Ferropénica	4(19,04%)	3(25%)	5(31,25%)	2(11,76%)
I. Renal	1(4,76%)	0(0%)	1(6,25%)	0(0%)
Sd. MDP	1(4,76%)	0(0%)	1(6,25%)	0(0%)
Fe+I.Renal	0(0%)	1(8,33%)	0(0%)	1(5,88%)
Fe+Folato	1(4,76%)	0(0%)	0(0%)	1(5,88%)
No filiada	1(4,76%)	0(0%)	1(6,25%)	0(0%)

Los porcentajes hacen referencia al número de personas que lo padecen frente al número que no lo padecen. I.Renal: Insuficiencia renal. Sd.MDP: Síndrome mielodisplásico. Fe: Ferropénica.

En relación a las alteraciones tiroideas, tenía bocio una mujer del grupo placebo. Dentro de las enfermedades psiquiátricas, 1 (3,03%) mujer del grupo placebo estaba diagnosticado de depresión; 3 (9,09%) ancianos del grupo placebo estaban catalogados de un trastorno de la personalidad, un varón y dos mujeres.

El antecedente de neoplasia se registró en 5 (15,15%) ancianos, 3 (18,75%) pertenecían al grupo placebo. El origen fue: un carcinoma de mama en una mujer del grupo de la L-Carnitina; una neoplasia de origen digestivo en un varón del grupo placebo; una cutánea en un varón del grupo de la L-Carnitina; y dos de estirpe hematológica, en un hombre y una mujer del grupo placebo.

A continuación, se resumen los principales antecedentes médicos, descritos previamente, divididos por sexo (Figura 13) y por grupo (Figura 14).

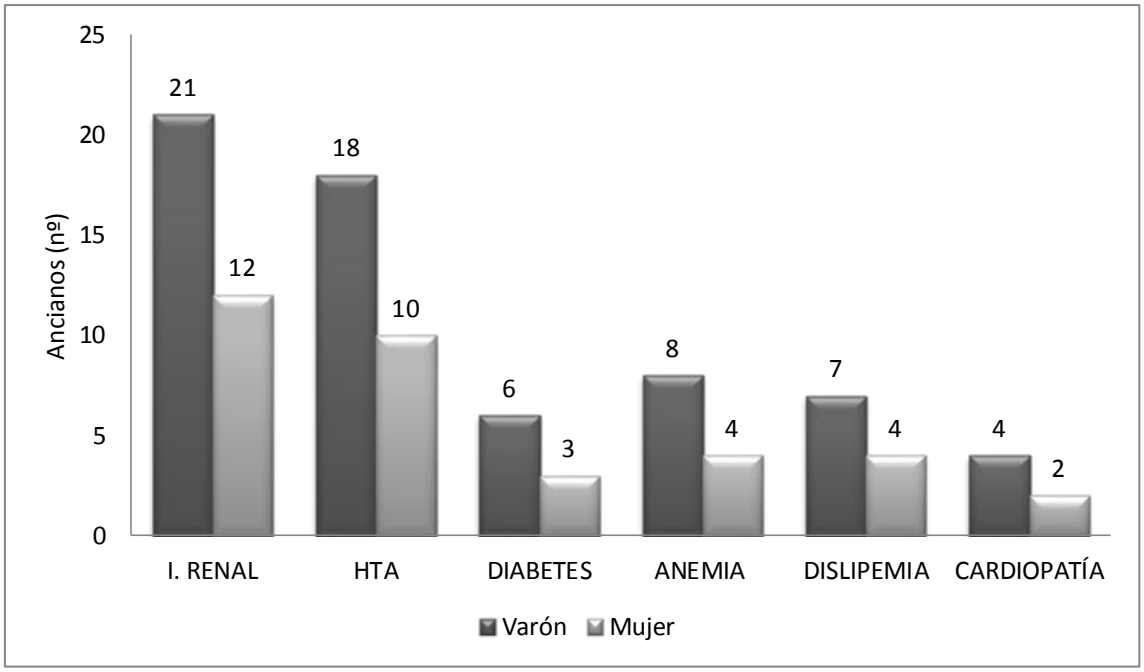

Figura 13: Antecedentes médicos: distribución por sexo.

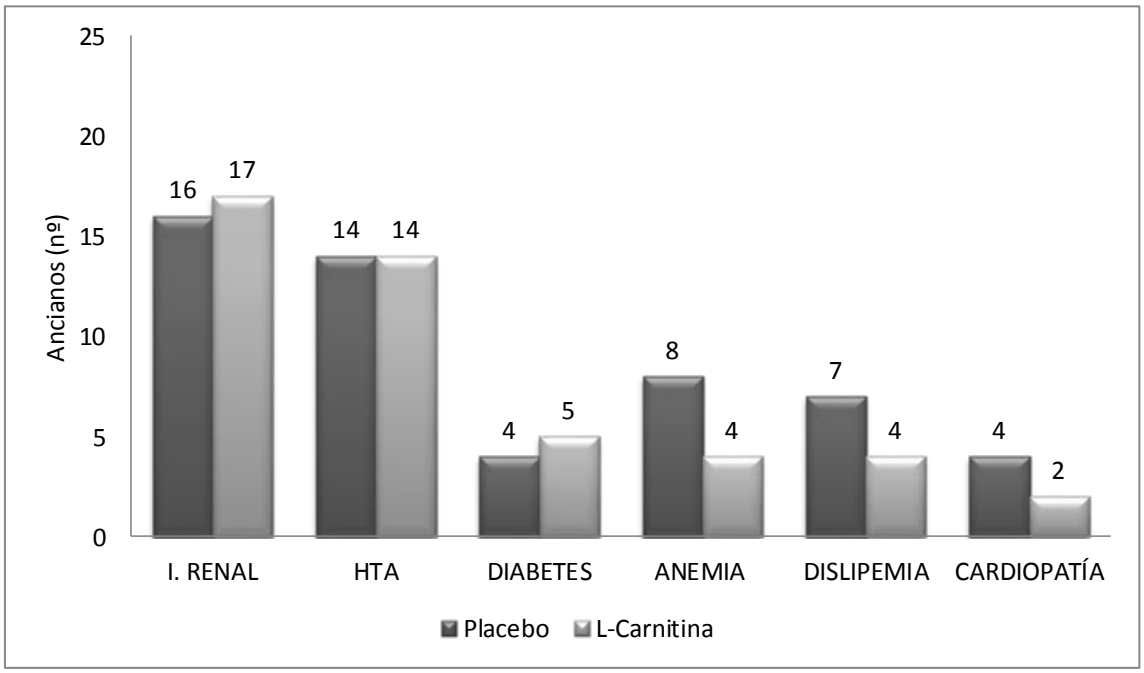

Figura 14: Antecedentes médicos: distribución por grupo.

En relación a los antecedentes médicos recogidos, las diferencias observadas no fueron significativas, considerándose ambos grupos similares.

4.3. PARÁMETROS CLÍNICOS

Dentro de los parámetros clínicos se incluyen el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC) y el registro de la tensión arterial.

4.3.1. PESO, TALLA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El peso de los ancianos estaba comprendido entre 43 y 100 kg, con un valor medio de 66,11 ± 14,78 kg. La altura se situaba entre 144 y 175 cm, con una altura media de 161,24 ± 7,11 cm. El Índice de Masa Corporal (IMC) estaba comprendido entre 16,94 y 37,05 kg/m^2, con un valor medio de 25,4 ± 5,26 kg/m^2. La Tabla 18 recoge estas variables separadas por grupos, entre los que no se observan diferencias significativas (peso p = 0,39; talla p = 0,844; IMC p = 0,56).

Tabla 18: Peso, talla e IMC: media ± DE y rango distribuido por grupos.

	Placebo	**L- Carnitina**
Peso (kg)		
Media ± DE	65,06 ± 13,29	67,10 ± 16,4
Rango	43-87	45-100
Talla (cm)		
Media ± DE	161,5 ± 8,70	161 ± 5,47
Rango	144-175	147-170
IMC (kg/m^2)		
Media ± DE	24,84 ± 3,94	25,93 ±6,33
Rango	18,37- 30,46	16,94-37,05

Según la clasificación de la obesidad de la SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad), 13 (39,39%) de los ancianos tenían sobrepeso y 6 (18,18%) eran obesos. En la Tabla 19, exponemos los valores divididos por grupo y por sexo, apreciándose un predominio del sobrepeso en el grupo placebo, y de la obesidad en el grupo de la L-Carnitina, sin que fueran significativas estas diferencias.

Tabla 19: IMC: clasificación según la SEEDO: distribución por sexo y grupo.

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

En sobrepeso se incluye el sobrepeso grado I y el grado II. Se han excluido la Obesidad III y IV, por no estar representado ningún sujeto.

4.3.2. REGISTRO DE LA TENSIÓN ARTERIAL

El rango de tensión arterial sistólica (TAS) estaba comprendido entre 100 y 170 mm Hg, con un valor medio de 133,81 ± 21,17 mm Hg. La tensión arterial diastólica (TAD) estaba comprendida entre 50 y 100 mm Hg, con un valor medio de 72,12 ± 11,68 mm Hg. La disposición por grupos se representa en la Tabla 20, no apreciándose diferencias significativas, ni en la sistólica (p = 0,651) ni en la diastólica (p = 0,706).

Tabla 20: TAS y TAD: media ± DE y rango (en mm Hg), dividido por grupos.

	Placebo	**L-Carnitina**
TAS		
Media ± DE	132,06 ± 20,86	135,47± 21,97
Rango	100-170	100-170
TAD		
Media ± DE	71,31 ± 9,8	72,88 ± 13,46
Rango	50-90	50-100

Según la clasificación de la hipertensión arterial (HTA) de la *ESH/ESC 2013 (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*), 11 (33,33%) sujetos tenían una HTA sistólica aislada y 4 (12,12%) eran hipertensos. La Tabla 21 refleja estos resultados, por grupo y sexo, donde se aprecia un ligero predominio de la hipertensión sistólica aislada en los varones del grupo placebo, sin significación estadística.

Tabla 21: Grados de HTA: distribución por grupo y sexo.

	Placebo			**L-Carnitina**		
	Varones	**Mujeres**	**Total**	**Varones**	**Mujeres**	**Total**
Normotenso	5(31,25%)	4(25%)	9(56,25%)	6(35,29%)	3(17,64%)	9(52,94%)
HTA grado 1	1(6,25%)	0(0%)	1(6,25%)	1(5,88%)	1(5,88%)	2(11,76%)
HTA grado 2	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5,88%)	0(0%)	1(5,88%)
HTA-SA	4(25%)	2(12,5%)	6(37,5%)	3(17,64%)	2(11,76%)	5(29,41%)
Total	**10(62,5%)**	**6(37,5%)**	**16(100%)**	**11(64,70%)**	**6(35,30%)**	**17(100%)**

En normotensos se incluyen la TA óptima, normal y normal elevada. HTA-SA: Hipertensión arterial sistólica aislada.

4.4. CAMBIOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LA L-CARNITINA

4.4.1. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

4.4.1.1. L-Carnitina Total

El valor de la L-Carnitina Total inicial, se situaba entre 33,57 y 83,1 µmol/L, con un valor medio de 54,62 ± 14,17 µmol/L. En la segunda evaluación, se encontraba entre 31,62 y 86,4 µmol/L, con un valor medio de 52,95 ± 12,70 µmol/L. En la última revisión, los valores estaban entre 29,3 y 88,5 µmol/L, con una media de 53 ± 13,72.

Se analizan los valores medios, separado por grupo y sexo (Tabla 22), al empezar y concluir el experimento. Destacamos unos valores basales más elevados, en las mujeres del grupo de la L-Carnitina. Tras finalizar el estudio, el grupo de varones de la L-Carnitina experimentó un incremento medio (+0,92 µmol/L), al igual que las mujeres del grupo placebo (+2,23µmol/L), pero sin ser significativas, como se muestra a continuación.

Tabla 22: L-Carnitina Total: comparación de medias ± DE (µmol/L), al inicio y al final del estudio: distribución según el grupo y el sexo.

	Placebo		**L-Carnitina**	
LCT	**Varones**	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
Al inicio	50,82 ± 11,79	53,22 ± 10,78	53,91 ± 14,97	63,65 ± 18,45
Al final	46,25± 14,82	55,45 ± 11,53	54,83 ± 12,33	58,45 ± 15,19
Diferencias Inicio y 4ºm	p = 0,481	p = 0,805	p = 0,876	p = 0,511

LCT: L-Carnitina Total.

Se observa que, al comparar los valores de los dos grupos de varones entre sí no hay diferencias significativas ni al inicio ni al final (p = 0,608 y p = 0,164); entre las mujeres tampoco se observa diferencias entre el grupo placebo y el de L-Carnitina en ambas situaciones (p = 0,260 y p = 0,708 respectivamente).

El déficit de L-Carnitina Total se detectó en 3 (9,09%) ancianos varones. Al final del estudio 2 (6,06%) mantenían la carencia, ambos del grupo placebo. La división por grupos se representa en la Tabla 23.

Tabla 23: Déficit de L-Carnitina Total al inicio y al final: distribución según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo		L-Carnitina	
LCT	**Inicio**	**4º mes**	**Inicio**	**4º mes**
Normal	15 (93,75%)	14 (87,5%)	15 (88,23%)	17 (100%)
Déficit	1 (6,25%)	2 (12,5%)	2 (11,76%)	0 (0%)
Total	**16 (100%)**	**16(100%)**	**17(100%)**	**17(100%)**

LCT: L-Carnitina Total.

Se determinó la evolución de los valores de la L-Carnitina Total, al 2º mes y al 4º mes de tratamiento (Tabla 24), observándose, al completar el estudio, un incremento de los valores en 2 (11,76%) de los ancianos del grupo de la L-Carnitina, y una disminución en 2 (12,5%) de los sujetos del grupo placebo, no significativo.

Tabla 24: Evolución de la L-Carnitina Total, al 2º y 4º mes, distribuidas según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo		L-Carnitina	
LCT	**2º mes**	**4º mes**	**2º mes**	**4º mes**
Aumento	8 (50%)	6 (37,5%)	6 (35,29%)	8 (47,05%)
Disminución	8 (50%)	10 (62,5%)	11 (64,7%)	9 (52,94%)
Total	**16 (100%)**	**16 (100%)**	**17 (100%)**	**17 (100%)**

LCT: L-Carnitina Total.

4.4.1.2. L-Carnitina Libre

En la primera visita, el valor de la L-Carnitina Libre se situaba entre 4,41 y 11,65 mg/L, con un valor medio de 7,28 ± 2,19 mg/L. En la segunda valoración, se encontraba entre 4,01 y 10,83 mg/L, con un valor medio de 6,67 ± 1,79 mg/L. En la última evaluación, los valores estaban comprendidos entre 3,85 y 9,88 mg/L, con un valor medio de 6,85 ± 1,45 mg/L.

Los valores medios, en la primera y en la última visita, divididos según el grupo y el sexo se representan en la Tabla 25, con unos valores basales, más elevados, en las mujeres del grupo de la L-Carnitina seguido de los varones del mismo grupo, sin que se evidencien diferencias significativas en hombres al inicio ($p = 0,467$), pero si existen al comparar los valores de la última determinación ($p = 0,003$). Al concluir el estudio,

solamente el grupo de varones del grupo experimental muestra un aumento de L-Carnitina Libre (+0,17 mg/L), no significativo. Las mujeres no presentan diferencias ni al comparar los valores iniciales (p = 0,310) ni tras el tratamiento (p = 0,135).

Tabla 25: L-Carnitina Libre: comparación de medias ± DE (mg/L), al inicio y al final del estudio: distribución según el grupo y el sexo.

	Placebo		**L-carnitina**	
LCL	**Varones**	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
Al inicio	6,66 ± 1,70	6,99 ± 1,79	7,32 ± 2,26	8,54 ± 3,06
Al final	5,78± 0,96*	6,48 ± 1,57	7,49 ± 1,28*	7,81 ± 1,25
Diferencias Inicio y 4ºmes	p = 0,110	p = 0,661	p = 0,811	p = 0,578

LCL: L-Carnitina Libre; * = p<0,01.

El déficit de L-Carnitina Libre estaba presente en 10 (30,30%) ancianos; al final del estudio, 4 (12,12%) residentes mantenían la deficiencia, todos pertenecientes al grupo placebo, sin que existiera una diferencia significativa. Presentamos en la Tabla 26, la distribución según el grupo.

Tabla 26: Déficit de L-Carnitina Libre al inicio y al final del estudio según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo		**L-Carnitina**	
LCL	**Inicio**	**4ºmes**	**Inicio**	**4º mes**
Normal	11 (68,75%%)	12 (75,00%)	12 (70,58%)	17 (100%)
Déficit	5 (31,25%)	4 (25,00%)	5 (29,41%)	0 (0%)
Total	**16 (100%)**	**16(100%)**	**17(100%)**	**17(100%)**

LCL: L-Carnitina Libre.

La evolución de los valores de la L-Carnitina Libre al 2º mes y al 4º mes (Tabla 27), reflejaba un aumento en 3 (17,64%) ancianos que recibieron L-Carnitina y una disminución en 2 (12,5%) de los residentes que recibieron placebo, sin significación estadística.

Tabla 27: Evolución de los valores de L-Carnitina Libre, al 2º y 4º mes, según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo		**L-Carnitina**	
LCL	**2º mes**	**4º mes**	**2º mes**	**4º mes**
Aumento	7 (43,75%)	5 (31,25%)	5 (29,41%)	8 (47,05%)
Disminución	9 (56,25%)	11 (68,75%)	12 (70,58%)	9 (52,94%)
Total	**16 (100%)**	**16 (100%)**	**17 (100%)**	**17 (100%)**

LCL: L-Carnitina Libre.

4.4.1.3. Relación de la L-Carnitina con los parámetros clínicos

Al correlacionar los valores iniciales de L-Carnitina, Total y Libre, con los valores de IMC, TAS y TAD, no se observa ninguna relación significativa, ni en la población global ni separados por sexos ni por grupo. El peso corporal sí que presenta una relación negativa con los valores de L-Carnitina, de forma que, a mayor peso, niveles menores de L-Carnitina Total ($p = 0,034$) y Libre ($p = 0,043$); al separar por sexos, la relación sólo se mantiene en los varones (L-Carnitina Total $r = -0,539$; $p = 0,012$. L-Carnitina Libre $r = -0,505$; $p = 0,019$).

4.4.2. CAMBIOS EN LOS CUESTIONARIOS

4.4.2.1 Escala de la naturaleza de la fatiga de Wessely y Powell

En la primera visita, los valores estaban comprendidos entre 4 y 23, con un valor medio de 11,96 ± 4,16. En la segunda evaluación, los valores se situaban entre 4 y 24, con un valor medio de 13,66 ± 4,54. Concluido el estudio, el rango estaba entre 5 y 24, con un promedio de 15,15 ± 4,28.

Los valores, según el grupo y el sexo, se detallan en la Tabla 28, con una tendencia a la mejoría, en las mujeres que recibieron L-Carnitina (-1,17 puntos), siendo el grupo de varones que recibió placebo el que refleja un empeoramiento más acusado en el cuestionario (+4,20 puntos), apreciándose las diferencias significativas que se muestran en la siguiente Tabla.

Tabla 28: Escala de naturaleza de la fatiga de Wessely-Powell Total: comparación de las medias ± DE, distribuidos por grupo y sexo, en las tres visitas.

	Placebo		**L-Carnitina**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
W-P T inicio	12,70 ± 4,47	11,50 ± 6,59	11,09 ± 2,84	12,83 ± 3,37
W-P T 2ºm	15,00 ± 3,62	13,33 ± 6,80	13,36 ± 4,71	12,33 ± 3,44
W-P T 4ºm	16,90 ± 2,76	15,50± 6,22	15,27 ± 3,69	11,66 ± 4,08
Diferencias Inicio y 4ºm	p = 0,002*	p = 0,008*	p < 0,000**	p = 0,158

W-P T: Escala de Wessely y Powell Total. * p < 0,01; ** p < 0,001**.

Las evoluciones del cuestionario, al 2º y al 4º mes, se presentan en la Tabla 29 y muestran que 7 (41,17%) residentes del grupo de la L-Carnitina, presentaron una tendencia a la mejoría al 2º mes y 5 (29,41%) al final del estudio, siendo 4 mujeres. En el grupo placebo un (6,25%) anciano varón mejoró tanto al 2º como al 4º mes.

Tabla 29: Evolución de los valores del cuestionario de W-P Total, al 2º y 4º mes, según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo		**L-Carnitina**	
W-P Total	**2º mes**	**4º mes**	**2º mes**	**4º mes**
Empeora	13 (81,25%)	15 (93,75%)	10 (58,82%)	12 (70,58%)
Mejora	1 (6,25%)	1 (6,25%)	7(41,17%)	5 (29,41%)
Igual	2 (12,50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	**16 (100%)**	**16 (100%)**	**17 (100%)**	**17 (100%)**

W-P Total: Escala de Wessely y Powell Total.

En los dos siguientes apartados, se analizan los resultados del cuestionario, diferenciando la naturaleza de la fatiga en física y en mental.

4.4.2.1.1 Escala de la fatiga física (Wessely y Powell)

Los valores basales estaban entre 2 y 15, con un valor medio de 7,42 ± 2,78. En la segunda visita, los valores estaban comprendidos entre 2 y 16, con un valor medio de 8,21 ± 3,12. En la valoración final, era entre 4 y 15, con una media de 9,21 ± 2,84.

En la Tabla 30 presentamos los resultados, por grupo y sexo, destacando una ligera mejora en las mujeres que recibieron L-Carnitina (-0,5 puntos), con un empeoramiento en el resto, más marcado en las mujeres del grupo placebo (+2,83 puntos) y en los varones del grupo placebo (+2,5 puntos), con las diferencias significativas mostradas en la Tabla.

Tabla 30: Escala de naturaleza física de la fatiga de Wessely-Powell: comparación de las medias ± DE, distribuidos por grupo y sexo, en las tres visitas.

	Placebo		**L-Carnitina**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
W-P F inicio	7,80 ± 2,61	7,00 ± 4,56	7,00 ± 1,94	8,00 ± 2,75
W-P F 2ºm	9,20 ± 2,20	8,33 ± 4,58	7,81 ± 3,15	7,16 ± 2,99
W-P F 4ºm	10,30 ± 2,21	9,83 ± 4,02	8,81 ± 2,27	7,50 ± 3,14
Diferencias Inicio y 4ºm	p = 0,021*	p = 0,047*	p = 0,008**	p = 0,203

W-P F: Escala de Wessely y Powell física. * = p<0,05; ** = p<0,01.

Se analizaron las evoluciones del cuestionario, al 2º y 4º mes (Tabla 31), donde destacamos que, 9 (52,95%) ancianos que recibieron L-Carnitina, al final del estudio, mostraron una tendencia a la mejoría o se mantuvieron igual, frente a 5 (31,25%) del grupo placebo, sin que existan diferencias significativas.

Tabla 31: Evolución de los valores del cuestionario de W-P Físico, al 2º y 4º mes, según el grupo (nº individuos y %)

	Placebo		**L-Carnitina**	
W-P Físico	**2º mes**	**4º mes**	**2º mes**	**4º mes**
Empeora	7 (43,75%)	11 (68,75%)	8 (47,05%)	8 (47,05%)
Mejora	6 (37,50%)	4 (25%%)	4 (23,52%)	4 (23,52%)
Igual	3 (18,75%)	1 (6,25%)	5 (29,41%)	5 (29,41%)
Total	**16 (100%)**	**16 (100%)**	**17 (100%)**	**17 (100%)**

W-P Físico: Escala de Wessely y Powell físico.

El ítem 5, "siempre me falta energía", fue el que presentó mayor mejoría concluido el ensayo. El ítem 6, "tengo poca fuerza en mis músculos", es el que más empeoró en la valoración final.

4.4.2.1.2. Escala de la fatiga mental (Wessely y Powell)

En la evaluación inicial, los valores se encontraban entre 2 y 9, con un valor medio de 4,54 ± 2,18. En la segunda visita, los valores estaban comprendidos entre 1 y 8, con un valor medio de 5,45 ± 2,15. Al final del estudio, el rango estaba entre 1 y 9, con una media de 5,93 ± 2,04. Los valores medios del cuestionario, por grupo y por sexo, se reflejan en la Tabla 32, donde observamos una tendencia a la mejoría, en las mujeres del grupo de la L-Carnitina (-0,67 puntos), con empeoramiento en el resto, más evidente en los varones del grupo de la L-Carnitina (+2,36 puntos), con las diferencias significativas mostradas en la Tabla 32.

Tabla 32: Escala de naturaleza mental de la fatiga de Wessely-Powell: comparación de las medias ± DE, distribuidos por grupo y sexo, en las tres visitas.

	Placebo		**L-Carnitina**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
W-P M inicio	4,90 ± 2,64	4,50 ± 2,50	4,09 ± 1,92	4,83 ± 1,83
W-P M 2ºm	5,80 ± 1,75	5,00± 2,68	5,54 ± 2,42	5,16 ± 2,13
W-P M 4ºm	6,60 ± 1,57	5,66 ± 2,42	6,45 ± 2,01	4,16 ± 1,72
Diferencias Inicio y 4ºm	p = 0,045*	p = 0,013*	p = 0,001**	p = 0,175

W-P M.: Escala de Wessely y Powell mental. * = p<0,05; ** = p<0,01.

En las evoluciones del cuestionario, al 2º y al 4º mes, (Tabla 33), destacamos que, al finalizar el estudio, 7 ancianos (41,47%) del grupo de la L-Carnitina presentaron una tendencia a la mejoría o se mantuvieron igual, frente a 5 (31,25%) sujetos del grupo placebo, sin significación estadística.

Tabla 33: Evolución de los valores del cuestionario de W-P Mental, al 2º y 4º mes, según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo		**L-Carnitina**	
W-P Mental	**2º mes**	**4º mes**	**2º mes**	**4º mes**
Empeora	8 (50,00%)	11(68,75%)	10 (58,82%)	10 (58,82%)
Mejora	3 (18,75%)	1 (6,25%)	3 (17,64%)	4 (23,52%)
Igual	5 (31,25%)	4 (25%)	4 (23,52%)	3 (17,64%)
Total	**16 (100%)**	**16 (100%)**	**17 (100%)**	**17 (100%)**

W-P Mental: Escala de Wessely y Powell mental.

Analizamos los ítems al acabar el trabajo; el ítem 3, "se me traba la lengua o no encuentro la palabra correcta", era el que más mejoró, en contra del ítem 1, "tengo problemas de concentración", que presentaba el mayor empeoramiento.

4.4.2.2. Escala de intensidad de la Fatiga de Krupp

En la primera visita, los valores de la escala de intensidad de la fatiga de Krupp oscilaron entre 18 y 50, con una media de 32,63 ± 7,12. En la segunda valoración, el rango se situaba entre 20 y 55, con un valor medio de 35,39 ± 7,72. Acabado el estudio, los valores estaban comprendidos entre 26 y 52, con un valor medio de 36,39± 7,36.

La Tabla 34 representa los valores medios, según el grupo y el sexo, destacando, en las mujeres de la L-Carnitina, un empeoramiento inicial al 2º mes, con una mejora al concluir el ensayo (0 puntos); el resto experimentó un empeoramiento progresivo al 2º y al 4º mes, siendo más marcado en las mujeres del grupo placebo (+6,33 puntos), siendo significativo este empeoramiento tanto en éstas como en los varones del grupo experimental, como se muestra a continuación.

Tabla 34: Escala de intensidad de la fatiga de Krupp: comparación de las medias ± DE, en las 3 evaluaciones y su distribución por grupo y sexo.

	Placebo		**L-Carnitina**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
Krupp inicio	33,50 ± 6,15	30,00 ± 9,27	31,54 ± 6,89	35,83 ± 7,16
Krupp 2ºm	36,60 ± 7,05	32,50 ± 10,23	35,45 ± 8,01	36,16 ± 6,73
Krupp 4ºm	37,40 ± 5,77	36,33 ± 9,09	35,81 ± 8,43	35,83 ± 7,65
Diferencias Inicio y 4ºm	p = 0,115	p = 0,018*	p = 0,043*	p = 1

* = p<0,05.

En la Tabla 35 presentamos las evoluciones del cuestionario, al 2º y al 4º mes de tratamiento, donde se observa que, al final, en el grupo de la L-Carnitina, 8 (47,05%) de los ancianos mejoraron o se mantuvieron igual, frente a 5 (31,25%) sujetos del grupo placebo, sin significación estadística.

Tabla 35: Evolución de los valores del cuestionario de Krupp, al 2º y 4º mes, según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo		**L-Carnitina**	
Krupp	**2º mes**	**4º mes**	**2º mes**	**4º mes**
Empeora	11 (68,75%)	11 (68,75%)	9 (52,94%)	9 (52,94%)
Mejora	4 (25,00%)	3 (18,75%)	6 (35,29%)	7 (41,17%)
Igual	1 (6,25%)	2 (12,5%)	2 (11,76%)	1 (5,88%)
Total	**16 (100%)**	**16 (100%)**	**17 (100%)**	**17 (100%)**

De los 9 ítems del cuestionario, concluido el experimento, el número 2, "el ejercicio me produce fatiga", es el que más mejoró; el 1, "mi motivación se reduce cuando estoy fatigado", es el que presentaba un mayor empeoramiento.

4.4.2.3. Cuestionario abreviado sobre el estado mental de Pfeiffer

En la evaluación inicial, los resultados oscilaron entre 0 y 5, con un valor medio de 2,54 ± 1,66; en la segunda visita el rango se situaba entre 0 y 6, con una media de 2,60 ± 1,99. En la valoración final estaban comprendidos entre 0 y 7, con un valor medio de 2,57 ± 2,09.

La situación cognitiva basal, en 19 (57,57%) de los pacientes era normal, 10 (30,30%) ancianos tenían un deterioro cognitivo leve y 4 (12,12%) un deterioro cognitivo moderado; los pacientes con deterioro cognitivo severo fueron excluidos del estudio. La Tabla 36 recoge la distribución por grupos, sin encontrarse diferencias significativas.

Tabla 36: Situación cognitiva basal, distribuida según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo	**L-Carnitina**
Cognitivo normal	9 (56,25%)	10 (58,82%)
Deterioro cognitivo leve	4 (25,00%)	6 (35,29%)
Deterioro cognitivo moderado	3 (18,75%)	1 (5,88%)
Total	**16 (100%)**	**17 (100%)**

Los valores medios del cuestionario, divididos por grupo y sexo, se presentan en la Tabla 37, donde destacamos una mejoría no significativa en el grupo de la L-Carnitina, más llamativo en las mujeres (-0,5 puntos), seguido de los varones (-0,27 puntos). Existe un empeoramiento en el grupo placebo, siendo significativo en las mujeres ($p < 0,05$), como se muestra en la siguiente Tabla.

Tabla 37: Cuestionario de Pfeiffer: Comparación de las medias ± DE y su distribución por grupo y sexo, en las 3 evaluaciones.

	Placebo		**L-Carnitina**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
Pfeiffer inicio	2,40 ± 1,89	3,16 ± 0,98	2,45 ± 1,96	2,33 ± 1,36
Pfeiffer 2ºm	2,40 ± 2,31	4,16 ± 0,98	2,18 ± 2,22	2,16 ± 1,16
Pfeiffer 4ºm	2,40 ± 1,89	4,16 ± 1,47	2,27 ± 2,57	1,83 ± 1,47
Diferencias Inicio y 4ºm	p = 1	p = 0,045*	p = 0,64	p = 0,203

* = p <0,05.

Se analizaron las evoluciones de los cuestionarios, al 2º y 4º mes (Tabla 38), observando que 14 (82,35%) de los ancianos, que recibieron L-Carnitina, mejoraron o se mantuvieron igual, frente a 9 (56,25%) del grupo placebo.

Tabla 38: Evolución de los valores del cuestionario de Pfeiffer, al 2º y 4º mes, según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo		**L-Carnitina**	
Pfeiffer	**2º mes**	**4º mes**	**2º mes**	**4º mes**
Empeora	9 (56,25%)	7 (43,75%)	4 (23,52%)	3 (17,64%)
Mejora	4 (25,00%)	2 (12,50%)	6 (35,29%)	6 (35,29%)
Igual	3 (18,75%)	7 (43,75%)	7 (41,17%)	8 (47,05%)
Total	**16 (100%)**	**16 (100%)**	**17 (100%)**	**17 (100%)**

De los 10 ítems del cuestionario, al concluir el experimento, presentaron más mejoría, el ítem 10 ("reste de 3 en 3 al número 20 hasta que llegue a 0") y el ítem 4 ("¿cuál es su número de teléfono o dirección?"). Por el contrario, el ítem 9 fue el que más empeoró ("¿cuáles son los dos apellidos de su madre?"). Se mantuvieron constantes, sin variaciones en cada una de las determinaciones, el ítem 3 ("¿dónde estamos ahora?"), el ítem 7 ("¿cuál es el presidente del gobierno actual?") y el ítem 8 ("¿cuál es el presidente del gobierno anterior?").

4.4.2.4. Escala de depresión geriátrica ultracorta

Los valores basales oscilaron entre 0 y 4, con un valor medio de 1,72 ± 1,30; en la segunda evaluación el rango se situaba entre 0 y 5, con un valor medio de 1,75 ± 1,54. En la valoración final los valores se encontraban entre 0 y 5 con un valor medio de 2,12 ± 1,47.

Los valores medios, distribuidos por grupo y sexo, en el comienzo y tras completar el experimento, se muestran en la Tabla 39, donde destaca una tendencia a la mejoría, en el grupo de los varones que recibieron L-Carnitina (-0,18 puntos), sin diferencias significativas. El resto de grupos presenta un empeoramiento, menos marcado en las mujeres del grupo experimental (+0,16 puntos); este empeoramiento es significativo en el caso de los varones del grupo placebo, a pesar de ser el grupo que partía de la mejor situación afectiva, como se muestra a continuación.

Tabla 39: Escala de depresión geriátrica: comparación de las medias ± DE, distribuidos según el grupo y el sexo, al inicio y al final del estudio.

	Placebo		**L-Carnitina**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
EDG al inicio	1,20 ± 1,54	2,50 ± 1,22	1,63 ± 1,28	2,00 ± 0,63
EDG al final	2,30± 1,63	3,00 ± 1,26	1,45 ± 1,43	2,16 ± 1,16
Diferencias Inicio y 4ºm	p = 0,017*	p = 0,076	p = 0,553	p = 0,771

EDG: Escala de depresión geriátrica. * = p<0,05.

En la primera visita, presentaban un cribado de depresión positivo, 17 (51,51%) ancianos, incrementándose a 21 (63,63%) al acabar el ensayo. Estos resultados, distribuidos por grupo y sexo, se presentan en la Tabla 40, destacando que 2 (11,76%) ancianos, del grupo de la L-Carnitina, normalizaron el test, frente a 6 (37,5%) sujetos, del grupo placebo, que presentaron un resultado positivo al cuestionario, no apreciándose diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 40: Cribado de depresión positivo (≥2), según el grupo, al inicio y al final del estudio (nº individuos y %).

EDG ≥2	**Placebo**	**L-Carnitina**
Inicio	6 (37,50%)	11 (64,70%)
Final	12 (75%)	9 (52,94%)

EDG: escala de depresión geriátrica.

4.4.2.5. Índice de Katz de actividades básicas de la vida diaria

Los valores se mantuvieron constantes a lo largo de las tres visitas, con una media de 2,36 ± 1,86 y un rango entre 1 y 5. En la Tabla 41, se describen los datos divididos, por grupo y sexo, destacando unos valores más favorables en el grupo de la L-Carnitina. Los valores permanecieron invariables durante el experimento.

Tabla 41: Índice de Katz: comparación de las medias ± DE, separado por grupo y sexo, en las tres valoraciones.

	Placebo		**L-Carnitina**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
Katz inicio	2,6 ± 1,77	3,5 ± 1,87	1,72 ± 1,95	2,16 ± 1,72
Katz 2ºm	2,6 ± 1,77	3,5 ± 1,87	1,72 ± 1,95	2,16 ± 1,72
Katz 4ºm	2,6 ± 1,77	3,5 ± 1,87	1,72 ± 1,95	2,16 ± 1,72

En la valoración basal, eran autosuficientes 9 (27,27%) ancianos; 4 (12,12%) sujetos tenían un grado leve de dependencia; 9 (27,27%) ancianos tenían un grado moderado de dependencia y 11 (33,33%) un grado severo de dependencia. Por grupos, se presentan estos datos en la Tabla 42, con un mayor número de ancianos sin incapacidad, en el grupo de la L-Carnitina.

Tabla 42: Clasificación de la discapacidad según el índice de Katz, distribuido según el grupo (nº individuos y %).

	Placebo	**L-Carnitina**
No incapacidad	2 (12,5%)	7 (41,17%)
Incapacidad Leve	3 (18,75%)	1 (5,88%)
Incapacidad Moderada	4 (25%)	5 (29,41%)
Incapacidad Severa	7 (43,75%)	4 (23,52%)
Total	**16 (100%)**	**17 (100%)**

4.4.2.6. Otras consideraciones en relación a los cuestionarios

Se realizaron comparaciones entre los grupos, tanto al inicio como al cuarto mes, en cada uno de los cuestionarios aplicados, no encontrando diferencias significativas en ninguno de los test.

4.4.3. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS EN LOS VALORES DE LA L-CARNITINA Y LOS CAMBIOS EN EL RESULTADO DE LOS CUESTIONARIOS

En la determinación basal, 10 sujetos (30,30%) presentaban déficit de L-Carnitina Libre, la mitad perteneciente a cada grupo. Una vez concluido el experimento, ningún anciano del grupo de la L-Carnitina tenía déficit y 4 (25%) de los sujetos que recibió placebo seguían teniendo el déficit.

4.4.3.1. Sujetos del grupo de la L-Carnitina que normalizan el déficit de L-Carnitina al finalizar el estudio

En el grupo de la L-Carnitina, de los 5 ancianos (29,41%) que presentaban déficit de L-C Libre, 2 (11,76%), también mostraban carencia de L-Carnitina total, corregidos al 4º mes. De estos 5 sujetos, 4 han mantenido los valores en el cuestionario de Pfeiffer y mejoraron en el cuestionario de Krupp, 2 mejoraron la escala de física y mental de Wessely-Powell. Solamente 1 anciano empeoró en todos los cuestionarios.

Normalizaron el test de cribado de depresión 2 ancianos; ambos mantuvieron los valores en el cuestionario de deterioro cognitivo, 1 presentó mejoría en todos los cuestionarios de fatiga y el otro, en el cuestionario de severidad de la fatiga.

En relación a los datos biosociales (estado civil, hijos, visitas y tiempo de estancia en la Residencia), destacar que, de los 4 ancianos que más mejoraron los cuestionarios, 3 de ellos tenían hijos.

4.4.3.2. Sujetos del grupo placebo que mantienen el déficit de L-Carnitina al finalizar el estudio

En el grupo placebo, de los 5 que presentaban déficit de L-Carnitina Libre, 1 también tenía insuficiencia de L-Carnitina Total; al concluir el experimento, 4 continuaban con el déficit de L-Carnitina Libre, de los cuales, 2 tenían carencia de L-Carnitina Total.

Los 4 sujetos habían empeorado en el cuestionario total de naturaleza de la fatiga; 3 de ellos empeoraron en el cuestionario de fatiga física y tenían un test positivo para cribado de depresión; 2 sujetos empeoraron el cuestionario de fatiga mental y el de intensidad de la fatiga de Krupp y solamente 1 anciano había empeorado el cuestionario de Pfeiffer.

En relación a los datos biosociales (estado civil, hijos, visitas y tiempo de estancia en la Residencia), destacar que los dos ancianos que más empeoraron los cuestionarios, eran viudos, uno con un hijo y la otra sin hijos.

4.4.4. PACIENTES DEL GRUPO EXPERIMENTAL RESPONDEDORES O NO RESPONDEDORES A LA L-CARNITINA

Centrándonos solamente en el grupo que recibió la L-Carnitina, constituido por 17 ancianos, hemos analizado las diferentes evoluciones de los cuestionarios. Definimos sujetos “respondedores”, a aquellos que aumentan los valores finales plasmáticos de L-

Carnitina Total y Libre. Formamos tres grupos diferentes: un primer grupo, de cinco ancianos, que presentan deficiencia de L-Carnitina y que son "respondedores"; un segundo grupo, de cuatro individuos, sin deficiencia de L-Carnitina y que son "respondedores"; y un tercer grupo, de ocho ancianos, sin deficiencia de L-Carnitina y que son "no respondedores".

En la Tabla 43 recogemos la evolución de los cuestionarios, reflejando el número de individuos que mejora o no empeora, al finalizar el estudio, en cada uno de los tres grupos, destacando que en el grupo con deficiencia es el que más mejoría presenta en los test. Estos resultados fueron analizados por sexo (Tabla 44).

Tabla 43: Ancianos del grupo de la L-Carnitina, que mejoran o mantienen los resultados de los cuestionarios al finalizar el estudio (nº individuos y porcentaje).

	Respond. con déficit (n=5)	**Respond. sin déficit (n=4)**	**No respond. sin déficit (n=8)**
Wessely-Powell	2 (40%)	1 (25%)	2 (25%)
Krupp	4 (80%)	1 (25%)	2 (25%)
Pfeiffer	4 (80%)	3 (75%)	6 (75%)
EDG	4 (80%)	3 (75%)	6 (75%)

EDG: Escala de depresión geriátrica. Respond.: Respondedores.

Tabla 44: Número de sujetos del grupo de la L-Carnitina, que mejoran o mantienen los resultados de los test al finalizar el estudio, separado por sexo.

	Respond. con déficit (n=5; ♀=2)		**Respond. sin déficit (n=4; ♀=1)**		**No respond. sin déficit (n=8; ♀=3)**	
	Varón	**Mujer**	**Varón**	**Mujer**	**Varón**	**Mujer**
Wessely-Powell	-	2	-	1	-	2
Krupp	2	2	-	1	-	2
Pfeiffer	2	2	2	1	3	3
EDG	3	1	2	1	3	3

EDG: Escala de depresión geriátrica. Respond.: Respondedores.

4.5. EFECTOS SECUNDARIOS

En la segunda visita, 3 (9,09%) ancianos refirieron síntomas digestivos leves de corta duración, que relacionaron con la medicación, y que no precisaron asistencia médica.

De los que recibieron L-Carnitina, 2 (11,76%) refirieron síntomas: un varón presentó un episodio de diarrea y una mujer relató náuseas ocasionales. Un sujeto (6,25%), al que se le administró placebo, contaba dolor abdominal. Una vez acabado el experimento, ninguno de los sujetos contó efectos secundarios.

4.6. MEJORÍA SUBJETIVA

En la segunda evaluación, 14 (42,4%) participantes, relataron algún tipo de mejoría subjetiva: 7 (21,2%) ancianos aumentaron su apetito, 4 (12,1%) contaban una mejora física, 1 (3%) sujeto refería una disminución en la caída del cabello, 1 (3%) anciano relataba una mejora en el mareo y 1 (3%) había aumentado el apetito y la memoria. Al concluir, 15 (45,45%) individuos describían mejorías subjetivas: 7 (21,21%) ancianos aumentaron el apetito, 5 (15,15%) sujetos notaron una mejoría en el estado físico, 1 (3,03%) residente refería una disminución en la caída del cabello, 1 (3,03%) sujeto contaba un aumento en la memoria y 1 (3,03%) relataba un incremento en el apetito y en la memoria.

La Tabla 45 exhibe los resultados separados por grupo, con 9 (52,94%) sujetos del grupo de la L-Carnitina que refirieron algún tipo de mejoría, frente a 6 (37,5%) de los ancianos del grupo placebo, sin significado estadístico.

Tabla 45: Mejoría subjetiva: distribución por grupo (nº de individuos y %).

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

V. DISCUSIÓN

En las sociedades occidentales, el aumento de la esperanza de vida y el fenómeno de inversión demográfica, están generando un incremento en los sectores de mayor edad. Es por tanto prioritaria, la investigación de nuevas fórmulas que atenúen los padecimientos, propios del envejecimiento, que pueden limitar gravemente la calidad de vida, con los costes familiares y sociales que esto implica. La fatiga y el deterioro cognitivo son dos situaciones clínicas, muy prevalentes en los ancianos, como hemos observado en nuestro estudio, que pueden originar un importante declive funcional.

La carnitina es un aminoácido trimetilado que participa en la obtención de energía por parte de la célula. Su suplementación ha demostrado efectos beneficiosos en numerosas patologías, entre las que se encuentran el deterioro cognitivo, la depresión, la fibromialgia, la fatiga o la encefalopatía hepática, entre otras (Malaguarnera, 2012). Por tanto, y como ya afirmaba Rebouche (1992), la L-Carnitina y sus ésteres, pueden ser beneficiosos en ciertas enfermedades crónicas asociadas con el envejecimiento.

Decidimos así estudiar el efecto de la L-Carnitina, en las funciones cognitivas y en la fatiga, en un grupo de ancianos institucionalizados, para lo cual se constituyeron dos grupos que recibirían placebo o L-Carnitina a dosis de dos gramos al día.

Medimos los valores plasmáticos de L-Carnitina Total y Libre al inicio del estudio encontrando que, solamente tres (9,09%) ancianos presentaban déficit de L-Carnitina Total, siendo dos del grupo experimental, y diez (30,30%) tenían déficit L-Carnitina Libre, la mitad perteneciente a cada grupo. Al finalizar el estudio todos los sujetos del grupo experimental corrigieron ambos déficits. Aunque son pocas las publicaciones que hacen referencia al número de individuos con deficiencia inicial, coincidimos con Takeda et al (2015), al observar como todos los sujetos suplementados con la L-Carnitina normalizaron sus valores plasmáticos.

Para evaluar el efecto de la L-Carnitina en la fatiga, y ante la diversidad de herramientas de valoración existentes, decidimos aplicar el cuestionario severidad de la fatiga (Krupp et al, 1989) y el de la naturaleza de la fatiga de Wessely y Powell (1989). Solamente las mujeres que recibieron la L-Carnitina, mostraron una tendencia a la mejoría en cuanto a la naturaleza de la fatiga, además de ser las únicas que, en la severidad de la fatiga, mantuvieron los valores medios similares al inicio, a diferencia del resto de grupos que empeoraron, lo que contrasta con el trabajo de Malaguarnera et al (2007) que, si bien no distingue por sexos, encuentra diferencias significativas en ambos cuestionarios a favor de la L-Carnitina.

Para analizar la situación cognitiva empleamos el cuestionario de Pfeiffer (1975), en su versión validada al castellano propuesta por Martínez de la Iglesia et al (2001). Observamos una discreta mejoría de las funciones cognitivas en el grupo de la L-Carnitina, que coincide con otras publicaciones previas que, sin embargo, sí alcanzan una significación estadística (Malaguarnera et al, 2008a; 2008b).

Dada la relación que existe entre la situación cognitiva y la fatiga, con el estado de ánimo, decidimos incluir un breve cribado de depresión, propuesto por Martínez de la Iglesia et al (2005), desarrollado a partir de la escala de depresión geriátrica (Yesavage et al, 1983). Encontramos una leve mejoría, en los varones del grupo experimental, posiblemente debido al potencial efecto antidepresivo de la L-Carnitina en ancianos, como indican otros trabajos (Tempesta et al, 1986; Garzya et al, 1990).

Finalmente elegimos el índice de Katz como escala de valoración funcional. Sus valores medios permanecieron invariables a lo largo del estudio, a diferencia de lo que comunica Malaguarnera et al (2006; 2007), que encuentran una mejoría en el grupo de la L-Carnitina.

En ninguna de las variables descritas hallamos diferencias significativas, debido, en parte, al reducido tamaño de la población y quizá también al tratarse de sujetos institucionalizados, lo que podría estar condicionando un mayor grado de deterioro clínico y de discapacidad.

Sin embargo, al analizar la evolución individual de cada sujeto, en cada uno de los cuestionarios, el porcentaje de ancianos que mejora o no empeora al concluir el trabajo, fue superior en el grupo experimental, como se muestra en la Tabla 46. Este hecho lo atribuimos al efecto beneficioso que la L-Carnitina ha presentado tanto en las funciones cognitivas como en la fatiga. La mejoría observada en el grupo placebo, aunque en menor porcentaje, puede justificarse por el efecto psicológico de estar recibiendo un tratamiento.

Tabla 46: Sujetos que se benefician del tratamiento al finalizar el estudio (mejoran o no empeoran): nº de individuos y %.

	W-P T	W-P F	W-P M	Krupp	Pfeiffer	EDG
Placebo	1(6,25%)	5(31,25%)	5(31,25%)	5(31,25%)	9(56,25%)	0(0%)
L-C	5(29,41%)	9 (52,95%)	7 (41,18%)	8 (47,06%)	14(82,35%)	2(11,76%)

W-P T: Escala de Wessely-Powell Total; W-P F: Escala de Weselly-Powell Física; W-P M: Escala de Wessely-Powell Mental; EDG: Escala de depresión geriátrica.

Para concluir nuestro trabajo, registramos los efectos adversos derivados de la medicación y las posibles mejorías subjetivas advertidas por los ancianos, confirmando así que la L-Carnitina es muy bien tolerada, como también demuestran otros autores (Cavallini, Caracciolo, Vitali, Modenini & Biagiotti, 2004; Gramignano et al, 2006).

Malaguarnera et al (2007) publicaron un estudio, en el cual está inspirado nuestro trabajo. Seleccionaron 66 centenarios, población más longeva que la nuestra y los distribuyeron en dos grupos a recibir L-Carnitina (2 g al día) o placebo, durante 6 meses.

Observaron que el grupo al que administran la L-Carnitina, comparado con el placebo, experimentó una mejora, estadísticamente significativa, en la naturaleza y severidad de la fatiga, en las funciones cognitivas, en la disminución de la masa grasa total, en el aumento de la masa muscular total, en la distancia recorrida en el test de los 6 minutos marcha y en las actividades básicas de la vida diaria. Esto contrasta con nuestros resultados, donde observamos una tendencia a la mejoría en el grupo experimental, en las funciones cognitivas como en la naturaleza de la fatiga, ésta última solamente en las mujeres.

Los autores también realizaron determinaciones analíticas encontrando, un incremento significativo de la L-Carnitina Total, de la L-Carnitina Libre, además de las acilcarnitinas de cadena corta y de cadena larga. Los valores urinarios de L-Carnitina Libre y acilcarnitinas de cadena corta también se incrementaron en el grupo experimental, pero de forma no significativa. Nosotros solamente determinamos valores plasmáticos de L-Carnitina Total y de L-Carnitina Libre, aumentando ambas fracciones solamente en los varones del grupo experimental, como después comentaremos.

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.

Los ancianos fueron seleccionados de una institución geriátrica, lo que aseguraba una adecuada cumplimentación terapéutica, además de favorecer una similitud en cuanto a hábitos de vida y de alimentación, lo que parece influir en los valores de la L-Carnitina plasmática (Malaguarnera et al, 1999).

Nuestra población final estaba constituida por 35 ancianos, una vez aplicados los criterios de exclusión. En los cuatro meses del estudio, como era de esperar, la población se redujo a 33, debido a la avanzada edad y al grado de fragilidad. Los participantes pertenecían a una misma institución geriátrica, a diferencia de Pistone et al (2003) o Malaguarnera et al (2007, 2008a), que incluyeron ancianos institucionalizados y residentes en la comunidad, lo que les permitió aumentar el número de sujetos.

Los criterios de exclusión aplicados, fueron similares a los descritos por Malaguarnera et al (2007, 2008a), en trabajos relacionados con L-Carnitina en ancianos, como es nuestro caso. A diferencia de ellos, sí admitimos sujetos diabéticos y en tratamiento con diuréticos y, sin embargo, descartamos residentes en tratamiento con ácido valproico, por las interacciones descritas con la L-Carnitina (Flanagan et al, 2010) o sujetos que presentaran alteraciones sensoriales importantes, como la hipoacusia grave o la ceguera, que podrían influir de forma negativa a la hora de cumplimentar los cuestionarios.

En contraste a lo que hicieron otros investigadores (Pistone et al, 2003; Malaguarnera et al, 2007; Sugino, Aoyagui, Shirai, Kajimoto & Kajimoto, 2007), la distribución en los dos grupos no se hizo de forma aleatoria, dada la necesidad de conformar grupos homogéneos, al menos, en cuanto a edad y sexo. De esta forma pretendíamos minimizar los posibles sesgos en las variables analizadas. Como se sabe, el deterioro cognitivo leve es más prevalente en varones (Petersen et al, 2010) mientras que la sintomatología depresiva es más frecuente en mujeres (IMSERSO, 2011).

En cuanto al sexo, la población era predominantemente masculina (63%), como en gran parte de los estudios consultados. Esto contrasta con trabajos, donde el número de mujeres era superior, entre otros motivos, porque estudiaban patologías más prevalentes en el sexo femenino, como es el caso del síndrome de fatiga crónica (Plioplys & Plioplys, 1997; Malaguarnera et al, 2008a; Vermeulen & Scholte, 2004) o de la esclerosis múltiple (Tomassini et al 2004) , o bien porque se trataban de poblaciones muy ancianas, como los trabajos realizados en centenarios (Malaguarnera

et al., 1999; 2007), donde las mujeres gozan de una mayor esperanza de vida (IMSERSO, 2011) .

A pesar de encontrarnos en un ambiente rural, la tasa de analfabetismo era del 43,4%, inferior a otros estudios donde se alcanzan valores superiores al 60% (Bayó et al, 1996; Martínez de la Iglesia et al., 2001). Coincidimos con los datos del IMSERSO (2011) en el desnivel educativo en cuanto a sexos, con predominio del analfabetismo en mujeres, aunque con una menor diferencia, de casi dos a uno (58,3% mujeres analfabetas y 33,3% varones analfabetos) que la descrita por el autor, de tres a uno, en favor de las mujeres.

Administramos dos gramos al día de L-Carnitina, como hicieron Malaguarnera et al (2007) y Cao et al (2009). Otros autores eligen dosis superiores, de 4 g al día (Pistone et al, 2003; Malaguarnera 2008a; 2008b; 2011a; 2011b; 2011c) e incluso de 6 g al día (Gramignano et al, 2006), siendo igualmente bien toleradas. En estos casos, se dividieron las dosis de la L-Carnitina, en varias tomas, para así evitar la saturación de la absorción intestinal, que se produce con dosis superiores a dos g (Reuter et al, 2012).

La vía de administración elegida fue la oral, al igual que en la mayoría de publicaciones consultadas (Malaguarnera et al, 2007; 2008a; 2008b), a diferencia de otros trabajos donde la vía de administración es la parenteral, como es el caso de pacientes en programa de hemodiálisis (Pacheco et al, 2008).

La cantidad de L-Carnitina administrada se mantuvo constante durante todo el ensayo, a diferencia de Cruciani et al (2009), que empleaban dosis crecientes de L-Carnitina, en pacientes con cáncer avanzado durante dos semanas.

En contraste con otros ensayos realizados en ancianos, donde la duración del mismo fue de seis meses (Malaguarnera et al, 2007; 2008a), nosotros la fijamos en cuatro meses, para así poder observar los efectos beneficiosos de la L-Carnitina, con el menor número de pérdidas en el seguimiento, bien por fallecimiento, enfermedad aguda o ingreso hospitalario, al tratarse de una población añosa con comorbilidades.

5.2. VALORES DE L-CARNITINA PLASMÁTICA

Dado que los artículos consultados mostraban los resultados plasmáticos de L-Carnitina Total y Libre en µmol/L, para poder comparar nuestros valores de L-Carnitina Libre, que estaban expresados en mg/L, realizamos una conversión a µmol/L según la equivalencia que nos proporcionaba el laboratorio, donde el rango de 5,8-12,09 mg/L equivalía a 36-75 µmol/L.

En la valoración inicial, solamente tres (9,09%) ancianos presentaban déficit de L-Carnitina Total y diez (30,30%) sujetos de L-Carnitina Libre, destacando que todos los que tenían deficiencia de L-Carnitina Total también presentaban carencia en la L-Carnitina Libre. Remarcamos que este aspecto queda poco aclarado en otros trabajos, donde solamente se muestran los valores medios y no se refleja el número de sujetos con deficiencia inicial (Cavallini et al, 2004; Malaguarnera et al, 2007). Esto contrasta con autores como Cruciani et al (2009), que conforma su población con sujetos con cáncer y deficiencia de carnitina o Takeda et al (2014), que una parte de su población está formada por sujetos con deficiencia de carnitina.

Los valores medios iniciales del grupo experimental, tanto de L-Carnitina Total como de L-Carnitina Libre, eran superiores a los del grupo placebo. Sin embargo, al finalizar el estudio, solamente los varones del grupo de la L-Carnitina, incrementaron ambos. Además observamos como las mujeres del grupo placebo aumentaban la L-Carnitina Total y sin embargo, disminuían la L-Carnitina Libre, fenómeno que posteriormente intentaremos esclarecer.

Comparamos los valores medios finales, entre grupos, para ambas determinaciones, encontrando que, la L-Carnitina Libre estaba elevada en el grupo experimental, tanto en varones como mujeres, siendo significativo en el caso de los varones. Sin embargo, la L-Carnitina Total era superior en las mujeres de ambos grupos.

Encontramos dos hechos discordantes en las mujeres de ambos grupos; las del grupo placebo presentaban incrementos de L-Carnitina Total con descenso de la L-Carnitina Libre, mientras que las del grupo experimental mostraban descensos de la L-Carnitina Total y Libre.

Esto contrasta con otros autores que, si bien no distinguen por sexos, encuentran aumentos de ambas determinaciones en el grupo experimental (Malaguarnera et al, 2007; 2011a; 2011b; 2011c). Vermeulen et al (2004), que separa por sexos, no encuentra diferencias entre éstos en los grupos suplementados con acilcarnitinas.

Para intentar justificar el primer hecho, donde las mujeres del grupo placebo aumentaron la L-Carnitina Total, debemos recordar que, en humanos sanos, la L-Carnitina se encuentra en forma de L-Carnitina Libre (aproximadamente un 80%-83%) y el resto (17%-20%), como acilcarnitinas (Malaguarnera et al, 2012; Reuter et al, 2012). Por tanto, si calculamos la proporción L-Carnitina Libre/L-Carnitina Total, ésta se encontrará alrededor de 0,8, como observaron en el estudio de Chiu et al (1999) o en el de Takeda et al (2014), que se mantiene constante, entre 0,78-0,81, a pesar de ser suplementado uno de los grupos. Esto contrasta con lo hallado en nuestro estudio, donde el grupo placebo no mantiene constante la ratio, sobre todo las mujeres del grupo placebo (Tabla 47), lo que indicaría un incremento de las acilcarnitinas.

Tabla 47: Ratio L-Carnitina Total/L-Carnitina Libre, al inicio y al final del estudio.

Ratio	**Placebo**		**L-Carnitina**	
LCL/LCT	**Varones**	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
Al inicio	0,81	0,81	0,84	0,83
Al final	0,77	0,72	0,84	0,82

LCL: L-Carnitina Libre; LCT: L-Carnitina Total.

Además existe otra proporción, que se obtiene de dividir las acilcarnitinas o ésteres entre la L-Carnitina Libre (E/LCL) y que, en sujetos sanos, se encuentra alrededor de 0,20-0,25. Las acilcarnitinas o ésteres de la carnitina se obtienen de la diferencia entre la L-Carnitina Total y la L-Carnitina Libre (Reuter et al, 2012).

Cuando calculamos la ratio E/LCL en nuestra población (Tabla 48), observamos unos valores constantes en el grupo experimental y sin embargo, en el grupo placebo, sobre todo en las mujeres, aumenta la ratio, con un valor próximo a 0,4, lo que indica una elevación de las acilcarnitinas.

Tabla 48: Ratio ésteres de la carnitina/L-Carnitina Libre, al inicio y al final del estudio.

Ratio E/ LCL	**Placebo**		**L-Carnitina**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
Al inicio	0,23	0,22	0,18	0,20
Al final	0,28	0,37	0,18	0,20

E: Ésteres de la carnitina; LCL: L-Carnitina Libre.

Los valores E/LCL iguales o superiores a 0,4 se consideran anormales e indicarían una alteración en el metabolismo mitocondrial, con elevación de las acilcarnitinas, como sucede en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2 (Reuter et al 2012), así como en la disfunción renal de los ancianos (Chiu et al, 1999), debido a una menor excreción renal de acilcarnitinas, entre otros. Analizando estos factores en el grupo placebo, solamente encontramos una mayor incidencia de enfermedad renal avanzada, en estadio tres (81% frente a 64%), siendo más frecuentes, la obesidad y la diabetes, en el grupo experimental.

Para intentar dar una justificación al descenso de los valores finales, de L-Carnitina Total y Libre en las mujeres del grupo experimental, pensamos que habría sido necesario disponer de variables farmacocinéticas, que se caracterizan por ser complejas, destacando una escasa absorción intestinal y biodisponibilidad (Rebouche, 2004). Además, se han descrito variaciones plasmáticas de L-Carnitina en ancianos, por razones desconocidas (Malaguarnera et al, 1999; Hudson et al, 2008). Nos planteamos si, de haber determinado los valores urinarios de L-Carnitina Libre y de acilcarnitinas, podríamos haber orientado el problema, hacia una mayor eliminación renal o una menor absorción.

Además, como afirmaba Malaguarnera et al (1999), los valores de carnitina plasmática en ancianos, disminuyen de forma paralela al descenso de la masa muscular, que no registramos en nuestro estudio, y al del índice de masa corporal, que solamente lo determinamos al inicio, presentando unos valores similares en ambos grupos.

Un número importante de publicaciones, no hacen mediciones plasmáticas de L-Carnitina (Malaguarnera et al, 2006; Malaguarnera et al, 2008a; Pistone et al, 2003). Nosotros sí consideramos necesario determinar estos valores para comparar los sujetos que partían de un déficit inicial de L-Carnitina.

Está descrita la posible relación entre los valores plasmáticos de L-Carnitina, Total y Libre, con el género y la edad, encontrando valores más elevados en varones respecto a mujeres y con el paso de los años (Malaguarnera et al, 1999; Chiu et al, 1999; Gellerich & Zierz, 2001), en contra de lo que hallamos en nuestro estudio, donde la mujeres presentaban los valores más elevados, quizá influido por la mayor edad de éstas.

5.3. SEVERIDAD Y NATURALEZA DE LA FATIGA

5.3.1. CUESTIONARIOS DE VALORACIÓN DE LA FATIGA

Existen diferentes herramientas de valoración de la fatiga, por lo que nos decantamos por la escala de naturaleza de la fatiga de Wessely-Powell (1989) y por el cuestionario de severidad de la fatiga (FSS) o de Krupp (1989).

El cuestionario de Wessely-Powell permite cuantificar y diferenciar entre la fatiga física y mental. Descrito inicialmente para pacientes con síndrome de fatiga crónica, posteriormente se ha generalizado su uso. Se trata de un test idóneo para ser aplicado en ancianos, fácil de cumplimentar, con unos ítems que reflejan las actividades realizadas en la vida cotidiana, como indica Pistone et al (2003).

Con la escala de intensidad de la fatiga de Krupp, podemos medir el grado de severidad de la misma. Inicialmente fue concebida para pacientes con esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, posteriormente se extendió su uso, con diferentes traducciones a otros idiomas. Calculamos inicialmente los valores medios absolutos, que oscilan entre 9 y 63. Pero al observar, que otros autores empleaban el valor medio de los nueve ítems, como Tomassini et al (2004), realizamos una conversión, como se representa en la siguiente Tabla:

Tabla 49: Valor medio de la media de los nueve ítems del cuestionario de Krupp.

	Placebo		**L-Carnitina**	
	Varones	**Mujeres**	**Varones**	**Mujeres**
Krupp inicio	3,72 ± 0,68	3,33 ± 1,03	3,50 ± 0,76	3,98 ± 1,19
Krupp 4ºm	4,15 ± 0,64	4,03 ± 1,01	3,97 ± 0,93	3,98 ± 1,19

Al revisar la literatura, encontramos que los autores establecen diferentes puntos de corte para indicar la presencia/ausencia de fatiga, como Tomassini et al (2004) que lo sitúa en cuatro o Schneeberger et al (2015) que lo reduce a tres. Esto contrasta con Téllez et al (2005) que lo fija en cinco, dejando los valores comprendidos entre 4,1 y 4,9 como fatiga dudosa. Por tanto y según el punto de corte que eligiésemos, nos encontraríamos que nuestra población tiene fatiga, en el caso de Tomassini et al (2004) o que carece de ella, en el caso de Téllez et al (2005).

5.3.2. VALORES INICIALES Y FINALES DE LOS CUESTIONARIOS.

En ambos test, los valores medios iniciales eran ligeramente inferiores, y por tanto más favorables, en los varones del grupo experimental y en las mujeres del grupo placebo, a pesar de ser las más longevas del estudio, a diferencia de otras publicaciones que, aunque no distinguían por sexo, presentaban valores similares entre grupos (Malaguarnera et al, 2006; 2007; 2008a).

Tras la suplementación, solamente las mujeres del grupo experimental mostraron una mejoría, no significativa, en la escala de naturaleza total, así como en sus dos subescalas, además de mostrar los valores medios finales más bajos, comparado con el resto de grupos, que presentaron un empeoramiento significativo. Este grupo es el que presenta los valores medios de L-Carnitina Total y Libre más elevados, lo que iría a favor de su efecto beneficioso en la fatiga. Estos resultados contrastan con la mejoría significativa obtenida por otros autores en el grupo suplementado, que no distinguen por sexo (Pistone et al, 2003; Malaguarnera et al, 2006; Malaguarnera et al, 2007; Malaguarnera et al, 2008).

Sugino et al (2007) sin embargo no encuentran mejoría en la fatiga física, medida mediante una escala visual analógica, al administrar L-Carnitina a dieciocho voluntarios sanos durante ocho días, quizá por la corta duración y el pequeño tamaño de la población, a diferencia de nuestro estudio, en el que sí que encontramos una mejoría en la fatiga física, no significativa, solamente en las mujeres del grupo experimental.

Cuando medimos la severidad de la fatiga, todos los grupos presentaron un empeoramiento, salvo en las mujeres que recibieron la L-Carnitina y que, a pesar de ser el grupo con mayor fatiga inicial y de presentar un leve empeoramiento al segundo mes, finalmente mejoran hasta sus valores basales. Estos resultados contrastan con otros trabajos que, aunque no diferencian por sexos, sí que presentan una reducción significativa en la severidad de la fatiga, en los sujetos que reciben la L-Carnitina (Malaguarnera et al, 2006, 2007, 2008a).

Destacar que los varones del grupo experimental empeoraron de su fatiga, de forma significativa, tanto en la severidad como en la naturaleza, a pesar de ser el grupo con menor discapacidad y mejor situación anímica. Sin embargo, sí que tenían los valores medios finales inferiores a los del grupo placebo, tanto en la escala FSS, como en la de Weselly-Powell Total y Física, quizá influenciado por ser el grupo que elevó los valores de L-Carnitina Total y Libre, lo que justificaría, en parte, este hecho.

Las mujeres del grupo placebo, en este caso, son las presentan los valores finales inferiores, después de las mujeres del grupo experimental, en la escala de fatiga mental, sin que encontremos justificación, salvo que son las que elevaron los valores de la L-Carnitina Total.

Por tanto creemos que, el menor grado de fatiga del grupo experimental no significativo, al final del experimento, tanto en el cuestionario de Weselly-Powell Total como en el de Krupp, al compararlos con el grupo placebo, puede ser debido a que se trataba del grupo con menor discapacidad así como al efecto positivo que la L-Carnitina ejerce sobre la fatiga (Cavallini et al, 2004; Malaguarnera et al 2007, 2008a, 2014).

Otros autores han empleado diferentes medidas de cuantificación de la fatiga, evidenciando una mejoría de la misma, en el grupo suplementado con L-Carnitina, como es el caso de Gramignano et al (2006) en sujetos neoplásicos o Vermeulen et al (2004) en pacientes jóvenes con síndrome de fatiga crónica.

Nos planteamos como posible limitación una vez más, el escaso tamaño de nuestra población pero, en contra de esto, Tomassini et al (2004) encuentran un descenso significativo en la severidad de la fatiga en una población constituida por 36 sujetos con fatiga relacionada con la esclerosis múltiple y, por tanto, con un número similar al nuestro.

Queremos hacer alusión a los escasos resultados obtenidos en el cuestionario de Krupp. Pensamos que puede haber influido la estructura de ambos test, ya que el de la naturaleza de la fatiga consta de trece ítems con tres posibles respuestas cada uno. Sin embargo, el de Krupp, está constituido por nueve ítems con siete posibles respuestas, lo que lo hace más complejo a la hora de ser cumplimentado, por la variabilidad numérica que puede suponer un mismo estado de fatiga, además del grado de subjetividad a la hora de interpretar cada enunciado.

Además de las intervenciones farmacológicas, se han evaluado los efectos en las modificaciones en el estilo de vida y en la conducta, como Oken et al (2006), que comparan el yoga y la gimnasia con un grupo control; después de 6 meses obtienen una mejora significativa en la fatiga en el grupo que practicó yoga, sin obtenerse efecto en las funciones cognitivas; en nuestra serie, sin embargo, no se contemplaron modificaciones en la actividad física diaria.

5.4. FUNCIONES COGNITIVAS

Para la valoración de la situación cognitiva hemos escogido el cuestionario abreviado de Pfeiffer, en su versión validada al castellano, que propone Martínez de la Iglesia et al (2001), por ser uno de los cuestionarios más empleados, sencillo, útil y fiable. Este test, a pesar de explorar menos dominios que el *Mini-Mental State Examination (MMSE)* de Folstein et al (1975), también presenta una corrección para individuos de baja escolarización, que en nuestro caso era del 42,4%, permitiéndoles así un error más.

Los autores consultados, sin embargo, aplicaron el cuestionario *MMSE* para la valoración cognitiva. Al no encontrar en estos trabajos el punto de corte para indicar la existencia de deterioro cognitivo, asumimos que el valor del mismo era de 24 como fijan Hardy et al (2010), entre otros. Debemos recordar que, al tratarse de herramientas de cribado, su deterioro nunca es diagnóstico e implica la necesidad de profundizar en otras exploraciones.

En la valoración basal, más de la mitad de la población (57,57%) presentaba una situación cognitiva normal, con un test de Pfeiffer igual o inferior a 2. Aunque los valores iniciales del test eran similares entre los grupos, como sucedía con Malaguarnera et al (2007), encontramos unos resultados discretamente más favorables, tanto en las mujeres del grupo experimental, a pesar de tratarse de uno de los grupos más añosos, como en los varones del grupo placebo.

Al finalizar el estudio, obtuvimos una leve mejoría en las funciones cognitivas, en el grupo que recibió la L-Carnitina, al igual que comunican otros trabajos, pero en su caso, con diferencias estadísticamente significativas (Malaguarnera et al, 2007; 2008a; 2008b). Además, el grupo experimental presentaba unos valores medios finales inferiores a los del grupo placebo, hecho que atribuimos al efecto neuroprotector de la L-Carnitina (Malaguarnera, 2012).

El mayor beneficio lo obtienen las mujeres del grupo experimental, posiblemente relacionado con varios factores, como que partían de una mejor situación cognitiva, que presentaban los valores medios más elevados de L-Carnitina Total y Libre o que contaban con una buena capacidad funcional. En el caso de los varones suplementados, la mejoría podría justificarse por ser el único grupo que elevó los valores medios tanto de L-Carnitina Total como de Libre, además de ser el grupo con mejor capacidad funcional y de menor edad.

Aunque inicialmente atribuimos la falta de significación, al reducido tamaño de la población y a que, más de la mitad de los ancianos, presentaba una situación cognitiva normal, encontramos una población que partía de una situación cognitiva próxima a la normalidad, experimentando una mejoría significativa, en el grupo de la L-Carnitina (Malaguarnera et al, 2008b).

Por tanto la situación cognitiva normal no debe ser un factor limitante; de hecho, se piensa que la L-Carnitina puede ralentizar el deterioro cognitivo que se produce en el envejecimiento fisiológico de los ancianos como describe Malaguarnera et al (2007), además de mejorar o frenar el declive cognitivo, tanto en el deterioro cognitivo leve como en la Enfermedad de Alzheimer leve como sugiere el meta-análisis de Montgomery et al (2003).

Sin embargo, un meta-análisis centrado en el uso de la L-Carnitina en la enfermedad de Alzheimer, a partir de once ensayos clínicos, tras analizar la batería de cuestionarios empleados, solo encuentran beneficio en la impresión clínica global, no recomendándose su empleo generalizado en la práctica clínica (Hudson et al, 2008). En nuestro estudio excluimos los ancianos con deterioro cognitivo severo o con diagnóstico previo de demencia, dadas las dificultades que aparecerían a la hora de cumplimentar los cuestionarios de la fatiga.

Nos llama la atención el elevado número de sujetos, que presentaban un test de cribado positivo de deterioro cognitivo leve-moderado (42,42%), hecho que se repite en otras series (Gutiérrez, Jiménez, Alonso & Sáenz de Santamaría, 2009; Balo García, 2013). Por consiguiente, deberíamos incluir en la práctica clínica habitual con ancianos, una herramienta de valoración cognitiva, para así poder facilitar la detección precoz de posibles alteraciones cognitivas.

5.5. TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

El estado de ánimo está relacionado, tanto con la fatiga como con la situación cognitiva, por lo que decidimos emplear un test de cribado de depresión. Seleccionamos para ello, un cuestionario ultracorto, de los propuestos por Martínez de la Iglesia et al (2005), fácil y sencillo, teniendo presente en todo momento, que no se trataba de una herramienta diagnóstica. Nos decidimos por la heteroaplicación, dado el elevado número de analfabetos y el riesgo de introducir un sesgo, de interpretación del enunciado, al formular la pregunta, como remarcan estos autores.

En la valoración inicial destacamos un test de cribado inferior a 2 y por tanto negativo, en los varones de ambos grupos, principalmente en los del grupo placebo, como era de esperar dada la mayor prevalencia de los trastornos depresivos en el sexo femenino (IMSERSO, 2011).

Sin embargo, los valores medios finales solamente mejoraron, de forma no significativa, en los varones del grupo experimental. Además, al comparar los valores medios finales con el grupo placebo, éstos fueron inferiores y por tanto más favorables, aunque no significativos, en el grupo experimental, tanto en varones como en mujeres, hecho que atribuimos al posible efecto antidepresivo de la L-Carnitina, como demuestran Malaguarnera et al (2011a) o Bersani et al (2013), entre otros.

Además, los varones del grupo placebo, que partían de los valores iniciales más favorables, son los que más empeoraron, de forma significativa, así como las mujeres del mismo grupo, lo que refuerza, aún más, el efecto beneficioso de la L-Carnitina.

Destacar también que, como en el caso del deterioro cognitivo, los trastornos depresivos constituyen una patología infradiagnosticada, ya que solamente un sujeto tomaba medicación antidepresiva y nuestro cribado fue positivo en 17 (51,5%) residentes, incrementándose a 21 (63,6%) al concluir el ensayo. Este hecho debe orientarnos, de nuevo, a la necesidad de incluir instrumentos de valoración psicológica en los ancianos, sobre todo institucionalizados, para lograr un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

Estos datos contrastan con los que presentan Martínez de la Iglesia et al (2005), donde los trastornos depresivos están presentes en el 10% de los ancianos que viven en la comunidad y que asciende hasta un 15-35% en los institucionalizados. Estos resultados son muy inferiores a los hallados en nuestro estudio, aunque no son del todo comparables dado que nuestro cuestionario es de cribado.

5.6. GRADO DE DEPENDENCIA

Determinamos el grado de dependencia mediante el índice propuesto por Katz et al (1963). Aplicamos la gradación numérica, donde "cero" representa la ausencia de incapacidad y "de cuatro a seis" una incapacidad severa (Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales, 2012). Pero a la hora de comparar nuestros resultados con el resto de trabajos, fue necesario realizar una conversión numérica, ya que éstos empleaban una clasificación inversa, de forma que "seis" representaba ser autosuficiente.

En la valoración inicial, el 39,4% de los sujetos era autosuficiente o presentaba un grado de dependencia leve, que contrasta con lo que comunican Rabuñal et al (2012), de más del 50%, en una población de centenarios ambulatorios de Lugo o a lo descrito en un estudio con centenarios australianos (Richmond, Law, & Kay-Lambkin, 2011), donde el 39% no presentaban ningún tipo de incapacidad.

Cuando comparamos nuestros datos de discapacidad, que se situaban en un 72%, vemos que éstos son más desfavorables, que los recogidos para octogenarios, que se encuentran en más del 50%, según los datos del INE (IMSERSO, 2011). Por tanto creemos que nuestra población presenta un mayor grado de discapacidad comparada con octogenarios y centenarios, por tratarse en nuestro caso de sujetos institucionalizados.

Durante el seguimiento, el grado de discapacidad permaneció invariable, lo que contrasta con Malaguarnera et al (2007), que obtiene una mejoría en el grupo experimental, a pesar de partir de un mayor grado de discapacidad, que el encontrado en nuestro estudio. Creemos que esto está relacionado con el hecho de que su población la forman ancianos institucionalizados y residentes en la comunidad, éstos últimos, posiblemente, con menor grado de discapacidad y mayor potencial para la mejoría.

Al igual que nosotros, otros estudios no encuentran ventajas en el grupo experimental, en las escalas de valoración funcional (Thal et al, 1996; 2000; citado por Hudson et al, 2008, p. 6), quizá por tratarse de sujetos con diagnóstico previo de demencia y por tanto, menos susceptibles a mejoras de la situación funcional, como podría ocurrir en nuestros ancianos por el hecho de estar institucionalizados.

5.7. PACIENTES CON DEFICIENCIA DE L-CARNITINA.

La deficiencia de L-Carnitina se define como un estado donde las concentraciones de carnitina en plasma o en tejidos, son inferiores al requerido para desarrollar las funciones normales del organismo (Pons & Darryl, 1995). Nosotros solamente estudiaremos la deficiencia de L-Carnitina plasmática. Hemos encontrado limitadas referencias, a la deficiencia observada en los ancianos, que en nuestro caso ascendía a diez sujetos (30,30%).

Al analizar de forma individual, la respuesta en los cuestionarios, de aquellos sujetos con déficit que lo corrigen tras ser suplementados con la L-Carnitina, que son cinco, y por otro lado, los ancianos con déficit que lo mantienen tras haber recibido placebo, que son cuatro.

Si nos centramos en los cinco residentes del grupo experimental, que corrigieron el déficit, encontramos que la mayoría de los cuestionarios mejoran o no empeoran al finalizar el estudio, diez de los quince cuestionarios (66,66%), como se muestra en la Tabla 50. Estos resultados son interpretables en base al efecto beneficioso de la L-Carnitina en estas condiciones.

Tabla 50: Mejoría o estabilización en el resultado de los cuestionarios en los sujetos que corrigen el déficit en el grupo de la L-Carnitina.

	Anciano 1	**Anciano 2**	**Anciano 3**	**Anciano 4**	**Anciano 5**
Krupp	↑	↑	↑	↑	-
W-P Total	↑	↑	-	-	-
Pfeiffer	=	=	=	=	-

W-P Total: Escala de Wessely-Powell Total.

Esto contrasta con el empeoramiento mostrado en aquellos individuos del grupo placebo que mantuvieron la deficiencia de la L-Carnitina, como se muestra en la Tabla 51. De los doce cuestionarios administrados, siete (58,33%) empeoraron, lo que refuerza aún más el efecto beneficioso de la L-Carnitina.

Tabla 51: Empeoramiento en los cuestionarios de los ancianos que mantienen el déficit en el grupo placebo al finalizar el estudio.

	Anciano 1	**Anciano 2**	**Anciano 3**	**Anciano 4**
Krupp	↓	↓	-	-
W-P Total	↓	↓	↓	↓
Pfeiffer	↓	-	-	-

W-P Total: Escala de Wessely-Powell Total.

Ante estos resultados nos planteamos si, de haber seleccionado una población formada únicamente por ancianos con deficiencia de L-Carnitina, como hace Cruciani et al (2009) en enfermos con cáncer, los resultados obtenidos hubiesen tenido una mayor significación estadística, a favor de la L-Carnitina, hecho que puede ser tenido en cuenta para futuras investigaciones.

5.8. PACIENTES DEL GRUPO EXPERIMENTAL RESPONDEDORES O NO RESPONDEDORES A LA L-CARNITINA.

El primer hecho llamativo es que, en el grupo con deficiencia, el porcentaje de individuos con resultado favorable era superior al de los otros dos grupos, lo que indica la necesidad de realizar estudios con sujetos con deficiencia de L-Carnitina, como hace Cruciani et al (2009).

Por otro lado, destacamos que los dos grupos sin deficiencia, obtuvieron una mejoría similar en los test, con independencia de si aumentaron o no la L-Carnitina. Esto indica que la L-Carnitina puede mejorar la situación cognitiva y la fatiga, principalmente en sujetos con deficiencia, pero también en aquellos sin deficiencia, independientemente de si aumentan los valores plasmáticos de L-Carnitina.

Al analizar estos resultados según el sexo, encontramos que las mujeres mejoraron más que los varones, posiblemente porque son ellas las que tienen los valores finales más elevados, tanto de L-Carnitina Total como de L-Carnitina Libre. Pero estos datos no pueden ser extrapolables, dado el reducido número de mujeres del grupo experimental, por lo que sugerimos igualar el número de varones y mujeres, así como presentar los resultados separados por sexo y grupo, para futuras investigaciones.

5.9. EFECTOS SECUNDARIOS Y MEJORÍA SUBJETIVA

La L-Carnitina fue muy bien tolerada al igual que comunican otras publicaciones (Gramignano et al, 2006; Malaguarnera et al, 2007; 2008a; 2008b), incluso con dosis superiores a las nuestras. Presentaron síntomas digestivos leves, tres (9,09%) de los ancianos, dos pertenecientes al grupo de la L-Carnitina, que desaparecieron al finalizar el estudio.

Por tanto ningún sujeto tuvo que abandonar el tratamiento, al igual que comunica Gramignano et al (2006), lo que contrasta con otros trabajos, donde se produjeron abandonos del experimento, por sintomatología digestiva, principalmente dolor abdominal o diarrea, como algún caso de abandono en el grupo placebo, por cefalea o problemas respiratorios entre otros (Malaguarnera et al, 2007; 2011b).

En ambos grupos los sujetos manifestaron mejorías subjetivas, principalmente en el apetito y en el estado físico, más llamativo en el grupo de la L-Carnitina. Se puede interpretar como un efecto psicológico derivado de recibir un tratamiento, independientemente de si se trataba de L-Carnitina o placebo, puesto que ambos grupos aseguraban encontrarse mejor. Pero fue en el grupo experimental donde más pacientes presentaron esa mejoría subjetiva, posiblemente porque la L-Carnitina parece mejorar tanto la calidad de vida (Sloan et al, 1998) como el apetito (Gramignano et al, 2006).

5.10. OTRAS CONSIDERACIONES

A pesar de disponer de una amplia bibliografía en relación a la L-Carntina, hemos seleccionado principalmente aquellos trabajos en los que su población estuviese formada por ancianos, o que analizaran alguna de las variables incluidas en nuestro trabajo, como son, las funciones cognitivas, la naturaleza o severidad de la fatiga, la sintomatología depresiva o la valoración funcional. A la hora de comparar los valores plasmáticos, hemos dado prioridad a aquellas publicaciones realizadas en ancianos, o que presentaran deficiencia de L-Carnitina, que como se comentó anteriormente, son reducidas.

Queremos destacar que una importante línea de trabajo, en relación a la L-Carnitina, se desarrolla en Italia, en la Universidad de Catania. Los grupos formados, fundamentalmente por Mariano Malaguarnera, así como Michele y Marcella Malaguarnera, abarcan un número considerable de publicaciones, que estudian la suplementación de la L-Carnitina en ancianos, en el cáncer, en la encefalopatía hepática, en la hepatitis C, en el síndrome de fatiga crónica o en la diabetes, entre otros. Por tanto estos trabajos suponen un pilar importante para futuras investigaciones relacionadas con la L-Carnitina, como ha sucedido en nuestro caso.

La acetil-L-Carnitina, el análogo esterificado de la L-Carnitina, se ha empleado en patología neuropsiquiatra, por su similitud con la acetilcolina, como refleja Malaguarnera (2012). Ha demostrado su beneficio, tanto en las alteraciones cognitivas (Montgomery et al 2003), como en los trastornos del estado de ánimo, donde describen un efecto antidepresivo al ser comparado con la fluoxetina (Bersani et al, 2013).

Sin embargo, nosotros decidimos administrar L-Carnitina, al igual que otros autores (Pistone et al, 2003; Malaguarnera et al, 2007) porque como ellos, pretendíamos evaluar tanto la esfera cognitiva como la naturaleza y severidad de la fatiga.

Como limitaciones a nuestro estudio debemos considerar el reducido tamaño de la población, que no ha permitido encontrar diferencias significativas ni datos extrapolables. Además, al tratarse exclusivamente de ancianos institucionalizados, el grado de dependencia y de deterioro clínico, es mayor al esperable de una población no institucionalizada.

Ante el menor tamaño de la población y para evitar pérdidas excesivas en el seguimiento, por fallecimiento, enfermedad aguda intercurrente o ingreso hospitalario,

consideramos una duración total de cuatro meses, que también puede haber sido insuficiente para encontrar resultados significativos.

La desproporción entre varones y mujeres, con menor número de éstas, no nos ha permitido poder confirmar las mejorías encontradas en las mujeres del grupo experimental.

El incluir sujetos con deterioro cognitivo leve o moderado, así como con alteraciones sensoriales (visión o audición), puede haber influido a la hora de cumplimentar los cuestionarios de valoración. Asimismo, la elevada prevalencia de sintomatología depresiva encontrada, puede haber contribuido a una respuesta deficiente tanto en la fatiga o como en la situación cognitiva.

La acetil-L-Carnitina, es el éster de la L-Carnitina que se emplea en trastornos neuro-psiquiátricos. Por tanto nos planteamos si, de haber administrado el éster, hubiésemos obtenido resultados más favorables en el grupo experimental.

Otra limitación que descubrimos es el escaso número de ancianos con deficiencia de L-Carnitina, tan solo cinco en cada grupo, que impide poder extraer conclusiones al respecto. Además, se trata de un aspecto poco tenido en cuenta en las publicaciones con ancianos, como era este caso.

El haber determinado las acilcarnitinas plasmáticas así como la L-Carnitina Libre y acilcarnitinas en orina, podría haber tenido utilidad al interpretar los valores plasmáticos de L-Carnitina.

Finalmente comentar, que existe una gran diversidad de herramientas de valoración de la fatiga, lo que complica la comparación entre estudios. Con respecto al cuestionario de severidad de la fatiga *(FSS)*, consideramos que se trata de un test muy subjetivo, que puede verse alterado tanto por el estado anímico, como por la situación cognitiva.

Por tanto, teniendo en cuenta nuestro trabajo y para futuras investigaciones proponemos:

- Aumentar el tamaño de la población, para así minimizar las pérdidas en el seguimiento y obtener una mayor potencia estadística. Intentar igualar o, al menos, aproximar el número de varones y de mujeres de la población.
- Incrementar el tiempo del estudio y prolongar el seguimiento clínico y analítico una vez finalizado el experimento, para evaluar efectos posteriores una vez suspendida la L-Carnitina.

- Obtener la población tanto de instituciones como de ancianos residentes en la comunidad, que nos permita disponer de sujetos con menor grado de dependencia y deterioro clínico.
- Aumentar el número de sujetos que presentan deficiencia inicial de L-Carnitina Total o de L-Carnitina Libre.
- Determinar las acilcarnitinas plasmáticas (de cadena corta y de cadena larga) así como la L-Carnitina Libre y las acilcarnitinas urinarias.
- Incluir un test de cribado de ansiedad, puesto que se trata de un trastorno del estado de ánimo a tener en cuenta, en los ancianos. Incluir un cribado de depresión con mayor sensibilidad y especificidad que el cuestionario ultracorto elegido.
- Registrar la masa grasa total y la masa muscular total, y sus variaciones a lo largo del estudio, junto con el peso y el índice de masa corporal.
- Aplicar cambios en el estilo de vida, que incluyan el ejercicio físico entre otros, para así poder valorar sus efectos aditivos.

Son necesarios trabajos que estudien la farmacocinética de la L-Carnitina en particular en ancianos.

VI. CONCLUSIONES

Una vez analizados y discutidos los resultados, exponemos las conclusiones finales del presente trabajo que se ha centrado en el estudio del efecto de la suplementación de L-Carnitina en la naturaleza y severidad de la fatiga, y en las funciones cognitivas en una población de ancianos.

1.- Los valores medios finales de L-Carnitina Libre son superiores en el grupo experimental, mientras que los de L-Carnitina Total se encuentran elevados en las mujeres de ambos grupos, lo que ratifica la existencia de variaciones plasmáticas en ancianos, de origen no aclarado. La deficiencia de L-Carnitina en ancianos institucionalizados, es una situación a tener en cuenta, con una elevada prevalencia, que en nuestro caso alcanza casi el tercio de la población.

2.- En relación a la fatiga los resultados son discordantes, al mostrar un empeoramiento en todos los grupos, salvo en el de las mujeres que recibieron la L-Carnitina, que mejoraron el cuestionario de naturaleza y mantuvieron los resultados del test de severidad, no así en los varones del mismo grupo, que empeoraron, sin poder encontrar una justificación. Sin embargo, en la valoración final de ambos test, el grupo experimental presentó unos valores inferiores de fatiga comparado con el grupo placebo, que podría ser debido al efecto de la L-Carnitina.

3.- La situación cognitiva ha experimentado una leve mejoría, en los ancianos que han recibido la L-Carnitina, tanto en sujetos con deterioro cognitivo, leve o moderado, como en los cognitivamente normales, lo que indica que su suplementación además de mejorar el deterioro cognitivo patológico, parece ralentizar el declive cognitivo fisiológico del envejecimiento.

4.- Los sujetos que más mejoría presentaron en los cuestionarios de valoración cognitiva y de la fatiga, son aquellos que corrigieron la deficiencia inicial de L-Carnitina tras ser suplementados.

5.- Corroboramos que la L-Carnitina es un suplemento nutricional seguro, con escasos efectos secundarios, y por tanto apto para la administración en ancianos.

VI. ANEXOS

ANEXO 1

THE WESSELY AND POWELL SCORE (Wessely et al, 1989)**.**

A.	**PHYSICAL FATIGUE**
1.	I get tired easily.
2.	I need to rest more.
3.	I feel sleepy or drowsy.
4.	I can no longer start anything.
5.	I am always lacking in energy.
6.	I have less strength in my muscles.
7.	I feel weak.
8.	I can start things without difficulty, but get weak as I go on.
B.	**MENTAL FATIGUE.**
1.	I have problems concentrating.
2.	I have problems thinking clearly.
3.	I make more slips of the tongue, or have problems finding the correct word.
4.	I have problems with eyestrain.
5.	I have problems with memory.

ESCALA DE LA NATURALEZA DE LA FATIGA DE WESSELY Y POWELL.

ESCALA DE FATIGA FÍSICA Y MENTAL (WESSELY, POWEL)

	0	1	2
A. FATIGA FÍSICA			
1. Me siento cansado fácilmente.....			
2. Necesito descansar más.....			
3. Me siento con sueño o mareado.....			
4. No puedo empezar nada.....			
5. Siempre me falta energía.....			
6. Tengo poca fuerza en mis músculos.....			
7. Me siento débil.....			
8. Puedo empezar cosas sin dificultar, pero me debilito a medida que avanzo.....			
B. FATIGA MENTAL			
1. Tengo problemas de concentración.....			
2. Tengo problemas para pensar con claridad.....			
3. Se me traba la lengua o no encuentro la palabra correcta.....			
4. Tengo problemas de fatiga ocular.....			
5. Tengo problemas de memoria.....			

A:___ B:___.TOTAL:___

ANEXO 2

FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS) (Krupp et al, 1989).

Table 2.—Fatigue Severity Scale (FSS)*

Statement
1. My motivation is lower when I am fatigued.
2. Exercise brings on my fatigue.
3. I am easily fatigued.
4. Fatigue interferes with my physical functioning.
5. Fatigue causes frequent problems for me.
6. My fatigue prevents sustained physical functioning.
7. Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities.
8. Fatigue is among my three most disabling symptoms.
9. Fatigue interferes with my work, family, or social life.

*Patients are instructed to choose a number from 1 to 7 that indicates their degree of agreement with each statement where 1 indicates strongly disagree and 7, strongly agree.

ESCALA DE INTENSIDAD DE LA FATIGA DE KRUPP.

ESCALA DE INTENSIDAD DE LA FATIGA (KRUPP)	1	2	3	4	5	6	7
1. Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado.....							
2. El ejercicio me produce fatiga.....							
3. Me fatigo fácilmente.....							
4. La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico.....							
5. La fatiga me produce con frecuencia problemas.....							
6. La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado.....							
7. La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades.....							
8. La fatiga es uno de mis 3 síntomas que más me incapacitan....							
9. La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social.....							
TOTAL:							

ANEXO 3

SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE (SPMSQ) (Pfeiffer, 1975).

1. What are the date, month, and year?
2. What day of the week is it?
3. What is the name of this place?
4. What is your telephone number?
5. How old are you?
6. When were you born?
7. Who is the current President of the U.S?
8. Who was the President just before him?
9. What was your mother's maiden name?
10. Can you count backward from 20 by 3's?

VERSIÓN ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO ABREVIADO SOBRE EL ESTADO MENTAL (SPSMQ-VE) (Martínez de la Iglesia et al., 2001).

CUESTIONARIO PFEIFFER- DETERIORO COGNITIVO

	ERRORES (0,1)
1. ¿Qué día es hoy?- día, mes, año-	_____
2. ¿Qué día de la semana es hoy?	_____
3. ¿Dónde estamos ahora?	_____
4. ¿Cuál es su nº de teléfono? (o su dirección)	_____
5. ¿Cuántos años tiene?	_____
6. ¿Fecha de nacimiento?-día, mes,año-	_____
7. ¿Cuál es el presidente del gobierno ACTUAL?.....	_____
8. ¿Cuál es el presidente del gobierno ANTERIOR?	_____
9. ¿Cuáles son los 2 apellidos de su madre?	_____
10. Reste de 3 en 3 al número 20 hasta llegar al 0 ...	_____

- Estado cognitivo normal: 0-2 errores
- Deterioro cognitivo LEVE: 3-4 errores
- Deterioro cognitivo MODERADO: 5-7 errores
- Deterioro cognitivo SEVERO: 8-10

– Analfabetos: se permite un error más
– Estudio superiores: se permite un error menor

ANEXO 4

GERIATRIC DEPRESSION SCALE OF YESAVAGE (GDS) (Yesavage et al., 1983)**.**

TABLE 1. GERIATRIC DEPRESSION SCALE

Choose the best answer for how you felt over the past week

1.	Are you basically satisfied with your life?	yes / no
2.	Have you dropped many of your activities and interests?	yes / no
3.	Do you feel that your life is empty?	yes / no
4.	Do you often get bored?	yes / no
5.	Are you hopeful about the future?	yes / no
6.	Are you bothered by thoughts you can't get out of your head?	yes / no
7.	Are you in good spirits most of the time?	yes / no
8.	Are you afraid that something bad is going to happen to you?	yes / no
9.	Do you feel happy most of the time?	yes / no
10.	Do you often feel helpless?	yes / no
11.	Do you often get restless and fidgety?	yes / no
12.	Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things?	yes / no
13.	Do you frequently worry about the future?	yes / no
14.	Do you feel you have more problems with memory than most?	yes / no
15.	Do you think it is wonderful to be alive now?	yes / no
16.	Do you often feel downhearted and blue?	yes / no
17.	Do you feel pretty worthless the way you are now?	yes / no
18.	Do you worry a lot about the past?	yes / no
19.	Do you find life very exciting?	yes / no
20.	Is it hard for you to get started on new projects?	yes / no
21.	Do you feel full of energy?	yes / no
22.	Do you feel that your situation is hopeless?	yes / no
23.	Do you think that most people are better off than you are?	yes / no
24.	Do you frequently get upset over little things?	yes / no
25.	Do you frequently feel like crying?	yes / no
26.	Do you have trouble concentrating?	yes / no
27.	Do you enjoy getting up in the morning?	yes / no
28.	Do you prefer to avoid social gatherings?	yes / no
29.	Is it easy for you to make decisions?	yes / no
30.	Is your mind as clear as it used to be?	yes / no

VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA ULTRACORTA DE 5 ÍTEMS (GDS-VE-5), obtenida a partir de la escala de 15 ítems (Martínez de la Iglesia et al., 2005)**.**

3. ¿Siente que su vida está vacía?
4. ¿Se siente con frecuencia aburrido/a?
5. ¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo?
8. Con frecuencia se siente desamparado/a, desprotegido/a?
13. ¿Se siente lleno/a de energía?

ANEXO 5

INDEX OF INDEPENDENCE IN ACTIVITIES OF DAILY LIVING (Katz et al., 1963).

Independence means without supervision, direction, or active personal assistance, except as specifically noted below. This is based on actual status and not on ability. A patient who refuses to perform a function is considered as not performing the function, even though he is deemed able.

Bathing (Sponge, Shower, or Tub)

Independent: assistance only in bathing a single part (as back or disabled extremity) or bathes self completely

Dependent: assistance in bathing more than one part of body; assistance in getting in or out of tub or does not bathe self

Dressing

Independent: gets clothes from closets and drawers; puts on clothes, outer garments, braces; manages fasteners; act of tying shoes is excluded

Dependent: does not dress self or remains partly undressed

Going to Toilet

Independent: gets to toilet; gets on and off toilet; arranges clothes; cleans organs of excretion; (may manage own bedpan used at night only and may or may not be using mechanical supports)

Dependent: uses bedpan or commode or receives assistance in getting to and using toilet

Transfer

Independent: moves in and out of bed independently and moves in and out of chair independently (may or may not be using mechanical supports)

Dependent: assistance in moving in or out of bed and/or chair; does not perform one or more transfers

Continence

Independent: urination and defecation entirely self-controlled

Dependent: partial or total incontinence in urination or defecation; partial or total control by enemas, catheters, or regulated use of urinals and/or bedpans

Feeding

Independent: gets food from plate or its equivalent into mouth; (precutting of meat and preparation of food, as buttering bread, are excluded from evaluation)

Dependent: assistance in act of feeding (see above); does not eat at all or parenteral feeding

ÍNDICE DE KATZ DE ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

(Trigás-Ferrín et al, 2011).

Indice de Katz

LAVADO
- ■ No recibe ayuda (entra y sale solo de la bañera si esta es la forma habitual de bañarse)
- ■ Recibe ayuda en la limpieza de una sola parte de su cuerpo (espalda o piernas por ejemplo)
- □ Recibe ayuda en el aseo de más de una parte de su cuerpo para entrar o salir de la bañera

VESTIDO
- ■ Toma la ropa y se viste completamente sin ayuda
- ■ Se viste sin ayuda excepto para atarse los zapatos
- □ Recibe ayuda para coger la ropa y ponérsela o permanece parcialmente vestido

USO DE RETRETE
- ■ Va al retrete, se limpia y se ajusta la ropa sin ayuda puede usar bastón, andador y silla de ruedas)
- □ Recibe ayuda para ir al retrete, limpiarse, ajustarse la ropa o en el uso nocturno del orinal
- □ No va al retrete

MOVILIZACION
- ■ Entra y sale de la cama, se sienta y se levanta sin ayuda (puede usar bastón o andador)
- □ Entra y sale de la cama, se sienta y se levanta con ayuda
- □ No se levanta de la cama

CONTINENCIA
- ■ Control completo de ambos esfínteres
- □ Incontinencia ocasional
- □ Necesita supervisión. Usa sonda vesical o es incontinente

ALIMENTACION
- ■ Sin ayuda
- ■ Ayuda solo para cortar la carne o untar el pan
- □ Necesita ayuda para comer o es alimentado parcial o completamente usando sondas o fluidos intravenosos

■ INDEPENDIENTE □ DEPENDIENTE

VALORACIÓN
- A Independiente en todas las funciones
- B Independiente en todas salvo en una de ellas
- C Independiente en todas salvo lavado y otra más
- D Independiente en todas salvo lavado, vestido y otra más
- E Independiente en todas salvo lavado, vestido, uso de retrete y otra más
- F Independiente en todas salvo lavado, vestido, uso de retrete, movilización y otra más
- G Dependiente en las seis funciones

ANEXO 6

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. Se ha demostrado que mejora los síntomas asociados al envejecimiento como son la fatiga física y mental.

Su administración es oral, en dosis de 2 gramos al día. Los efectos secundarios son 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 la extracción de 5ml de sangre para determinar diversos parámetros bioquímicos. Asimismo se realizarán cuestionarios para cuantificar la evolución de la fatiga durante el periodo del estudio.

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 6 meses y la extracción de un volumen de 5 ml de sangre para cubrir los objetivos del estudio titulado: "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".

He sido informado/a de los posibles perjuicios de la administración de L-Carnitina y de la extracción de la muestra de 5 ml 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 los proyectos.

Murcia, a……. de…….. de 201…...

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.

Murcia, a……de……..de 20….

ANEXO 7

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.	

QUALITY CONTROL DEPARTMENT 质检专用章

VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Abellán García, A & Esparza Catalán, C. Un perfil de las personas mayores en España, 2011. Indicadores estadísticos básicos. Informes Portal Mayores. 2011; 127: 1-25. Obtenido el 03 de Marzo de 2014 desde http://envejecimiento.csic.es/documentacion/biblioteca/registro.htm?id=58225

Albert, MS, DeKosky, ST, Dickson, D, Dubois, B, Feldman, HH, Fox, NC, Gamsth, A, Holtzman, DM, Jagust, WJ, Petersen, RC, Snyder, PJ, Carrillo, MC, Thies, B & Phelps, CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia. 2011; 7: 270-279.

Alexopoulos, GS, Kiosses, DN, Klimstra, S, Kalayam, B & Bruce ML. Clinical presentation of the depression executive dysfunction syndrome of late life. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2002; 10: 98-106.

Applegate, WB, Blass, JP & Williams, TF. Instruments for the functional assessment of older patients. New England Journal of Medicine. 1990; 322(17): 1207-1214.

Balo García, A. Evaluación y seguimiento del estado cognitivo y afectivo de una muestra de personas mayores institucionalizadas. [Tesis Doctoral]. A Coruña: Departamento de Medicina, Universidad de A Coruña; 2013.

Baltes, PB, Freund, AM & Li, SC.The psychological science of human ageing. In: Johnson, M. 1st ed. New York: The Cambridge Handbook of Age and Ageing; 2005.

Bayó, J, Fernández-Aramburu, MC, Orfila, F, Dalfó, A, Casajuana, J, Vila, MA, Plana, J, Masseda, AM, Vives, S & Nebot, A. Autopercepción de salud y evaluación integral del paciente anciano en un centro de atención primaria. Atención Primaria. 1996; 17(4): 273-279.

Bergamaschi, R, Romani, A, Versino, M, Poli, R & Cosi, V. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. Functional Neurology. 1997; 12(5): 247-251.

Bermejo Pareja, F, Sáiz Díaz, R & Floriach Robert, M. Demencia y alteración cognitiva leve. Medicine. 2003; 8(101): 5419-5431.

Bersani, G, Meco, G, Denaro, A, Liberati, D, Colletti, C, Nicolai, R, Bersani, FS & Koverech, A. L-acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: A

double-blind, multicenter, controlled randomized study vs fluoxetine. European Neuropsychopharmacology. 2013; 23(10): 1219-1225.

Blackford, RC & La Rue, A. Criteria for diagnosing age-associated memory impairment proposed from the field. Developmental Neuropsychology. 1989; 5: 295-305.

Blazer, DG. Depression in late life: review and commentary. Journals of Gerontology: Medical Sciences. 2003; 58(3): 249-265.

Cao, Y, Wang, Y, Liu, C, Wang, L, Han, Z & Wang, C. Comparison of pharmacokinetics of L-carnitine, acetyl-L-carnitine and propionyl-L-carnitine after single oral administration of L-carnitine in healthy volunteers. Clinical and Investigative Medicine. 2009; 32(1): 13-19.

Casado, JM, González, N, Moraleda, S, Orueta, R, Carmona, J & Gómez-Calcerrada, RM. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes ancianos en atención primaria. Atención Primaria. 2001; 28(3): 167-173.

Cavallini, G, Caracciolo, S, Vitali, G, Modenini, F & Biagiotti, G. Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. Urology. 2004; 63(4): 641-646.

Chertkow, H, Massoud, F, Nasreddine, Z, Belleville, S, Joanette, Y, Bocti, C, Drolet, V, Kirk, J, Freedman, M & Bergman, H. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. Canadian Medical Association Journal. 2008;178(10): 1273-1285.

Chiu, KM, Schmidt, MJ, Havighurst, TC, Shug, AL, Daynes, RA, Keller, ET & Gravenstein, S. Correlation of serum L-carnitine and dehydro-epiandrosterone sulphate levels with age and sex in healthy adults. Age and Ageing. 1999; 28(2): 211-216.

Cicerón, MT. De senectute. Traducción de: Delicado Méndez, R. Sobre la vejez. Madrid: Editorial Tal Vez. 2005.

Cimprich, B. Symptom management: loss of concentration. Seminars in Oncology Nursing.1995; 11(4): 279-288.

Cole, MG & Dendukuri, N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Psychiatry. 2003;160(6): 1147-1156.

Comi, G, Leocani, L, Rossi, P & Colombo, B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. Journal of Neurology. 2001; 248(3): 174-179.

Comisión Europea. Reglamento (UE) nº 1130/2011 de la comisión de 11 de Noviembre de 2011 por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 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. Disponible en: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:0178:0204:ES:PDF

Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Valoración de las actividades de la vida diaria - Índice de Katz -. Servicio Andaluz de Salud. Hospital Virgen de las Nieves, Granada. 2012. Obtenido el 20 de Octubre de 2014 desde: http://www.hvn.es/enfermeria/ficheros/indice_de_katz.pdf

Crook T, Bartus, RT, Ferris, SH, Whitehose, P, Cohen, GD & Gershon, SG. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. Developmental Neuropsychology. 1986; 4: 261-76.

Cruciani, RA, Dvorkin, E, Homel, P, Culliney, B, Malamud, S, Lapin, J, Portenoy, RK & Esteban-Cruciani, N. L-carnitine supplementation in patients with advanced cancer and carnitine deficiency: a double-blind, placebo-controlled study. Journal of Pain and Symptom Management. 2009; 37(4): 622-631.

Darbishire, L, Ridsdale, L & Seed, PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. The British Journal of General Practice. 2003; 53(491): 441-445.

De Vivo, DC & Tein, I. Primary and secondary disorders of carnitine metabolism. International Pediatrics. 1990; 5(2): 134-41.

Dewey, ME & Saz, P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2001; 16(8):751-761.

Dittner, AJ, Wessely, SC & Brown, RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. Journal of Psychosomatic Research. 2004; 56: 157-170.

Escalona, CY, Roca, AC & Blanco, K. Deterioro cognitivo, demencia y estado funcional de residentes en un hogar de ancianos: estudio descriptivo de corte transversal con abordaje cuantitativo. Medwave. 2012; 12(11): 1-8.

Espinoza, RT & Unützer, J. Diagnosis and management of late-life depression. In: Roy-Byrne, PP & Schmader, KE (Ed). UpToDate. [Monografía en Internet]. Walham (MA): UpToDate; 2014. Obtenido el 15 de Noviembre de 2014 desde http://www.uptodate.com/

Flanagan, JL, Simmons, PA, Vehige, J, Willcox, MD & Garrett, Q. Role of carnitine in disease. Nutrition & Metabolism. 2010; 7(30): 1-14.

Flicker, C, Ferris, SH & Reisberg, B. Mild cognitive impairment in the elderly predictors of dementia. Neurology. 1991; 41(7): 1006-1009.

Folstein, MF, Folstein SE & McHugh, PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975; 12(3): 189-198.

Fosnocht, KM & Ende, J. Approach to the adult patient with fatigue. In: Fletcher, HR (Ed). UpToDate. [Monografía en Internet]. Walham (MA): UpToDate; 2014. Obtenido el 20 de Octubre de 2014 desde http://www.uptodate.com/

Fukuda, K, Straus, SE, Hickie, I, Sharpe, MC, Dobbins, JG & Komaroff, A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. Annals of Internal Medicine. 1994; 121(12): 953-959.

Garzya, G, Corallo, D, Fiore, A, Lecciso, G, Petrelli, G & Zotti, C. Evaluation of the effects of L-acetylcarnitine on senile patients suffering from depression. Drugs Under Experimental and Clinical Research. 1990; 16(2): 101-106.

Geda, YE & Nedelska, Z. Mild Cognitive Impairment: A Subset of Minor Neurocognitive Disorder?. American Journal of Geriatric Psychiatry. 2012; 20(10): 821-826.

Gellerich, FN & Zierz, S. Age and sex dependency of carnitine concentration in human serum and skeletal muscle. Clinical Chemistry. 2001; 47(12): 2150-2153.

Gil Gregorio, P & Martín Carrasco, M. Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Depresión y ansiedad.1a ed. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2004.

Gill, TM, Desai, MM, Gahbauer, EA, Holford, TR & Williams, CS. Restricted activity among community-living older persons: incidence, precipitants, and health care utilization. Annals of Internal Medicine. 2001; 135(5): 313-321.

Gramignano, G, Lusso, MR, Madeddu, C, Massa, E, Serpe, R, Deiana, L, Lamonica, G, Dessì, M, Spiga, C, Astara, G, Macciò, A & Mantovani, G. Efficacy of L-

carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. Nutrition. 2006; 22: 136-145.

Graziano, F, Bisonni, R, Catalano, V, Silva, R, Rovidati, S, Mercarini, E, Ferraro, B, Canestrari, F, Baldelli, AM, De Gaetano, A, Giordani, P, Testa, E & Lai, V. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. British Journal of Cancer. 2002; 86 (12): 1854-1857.

Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial. Hipertensión y riesgo vascular. 2013; 30 (supl 3): 1-91.

Gutiérrez, J, Jiménez, F, Alonso, A, & Sáenz de Santamaría, L. Prevalencia y manejo terapéutico de la demencia en centros residenciales para la tercera edad del principado de Asturias. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2009; 44(1): 31-33.

Hardy, SE & Studenski, SA. Qualities of fatigue and associated chronic conditions among older adults. Journal of Pain and Symptom Management. 2010; 39(6): 1033-1042.

Harper, P, Elwin, CE & Cederblad, G. Pharmacokinetics of intravenous and oral bolus doses of L-carnitine in healthy subjects. European Journal of Clinical Pharmacology.1988; 35(5): 555-562.

Havlik, RJ, Yancik, R, Long, S, Ries, L & Edwards, B. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. Cancer. 1994; 74(suppl 7): 2101-2106.

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.).

Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). Envejecimiento activo. Libro blanco. 1ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.

Iñiguez, J. El deterioro cognitivo leve. La importancia de su diagnóstico diferencial para detectar un posible proceso de demencia de tipo Alzheimer. Informes Portal

Mayores. 2004; 17: 1-33. Obtenido el 15 de Diciembre de 2013 desde: http://www.espaciomayores.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/iniguez-deterioro-01.pdf

Jones, LL, McDonald, DA & Borum, PR. Acylcarnitines: role in brain. Progress in Lipid Research. 2010; 49: 61-75.

Karagozoglu, S, Arikan, A & Eraydin, S. The fatigue and self-care agency levels of the elderly people staying in rest homes and the relation between these two conditions. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2012; 54(3): 322-328.

Katz, S, Ford, A, Moskowitz, RW, Jackson, BA & Jaffe, MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. Journal of the American Medical Association. 1963; 185(12): 914-919.

Kelly, GS. L-Carnitine: therapeutic applications of a conditionally-essential aminoacid. Alternative Medicine Review. 1998; 3(5): 345-360.

Kral, VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. Canadian Medical Association Journal. 1962; 86(6): 257-260.

Kroenke, K, Wood, DR, Mangelsdorff, AD, Meier, NJ & Powell, JB. Chronic fatigue in primary care: prevalence, patient characteristics, and outcome. Journal of the American Medical Association. 1998; 260(7): 929-934.

Krupp, LB, LaRocca, NG, Muir-Nash, J & Steinberg, AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Archives of Neurology. 1989; 46(10): 1121-1123.

Larrión, JL. Valoración geriátrica integral (III): valoración de la capacidad funcional del paciente anciano. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2009; 22 (supl 1): 71-84.

Lerdal, A & Gay, C. L. Fatigue in the acute phase after first stroke predicts poorer physical health 18 months later. Neurology. 2013; 81(18): 1581-1587.

Levy, R. Aging-associated cognitive decline, working party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. International Psychogeriatrics. 1994; 6(1): 63-68.

Li, B, Lloyd, ML, Gudjonsson, H, Shug, AL & Olsen, WA. The effect of enteral carnitine administration in humans. The American Journal of Clinical Nutrition. 1992; 55(4): 838-845.

Lobo, A, Ezquerra, J, Gómez, F, Sala, JM & Seva, A. El Mini Examen Cognoscitivo: un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes

médicos. Actas Luso-Españolas de Neurología Psiquiátrica y Científica. 1979; 7: 189-202.

López, OL, McDade, E, Riverol, M & Becker, JT. Evolution of the diagnostic criteria for degenerative and cognitive disorders. Current Opinion in Neurology. 2011; 24(6): 532-541.

Malaguarnera, M. Carnitine derivates: clinical usefulness. Current Opinion in Gastroenterology. 2012; 28: 166–176.

Malaguarnera, M, Bella, R, Vacante, M, Giordano, M, Malaguarnera, G, Gargante, M P, Motta, M, Mistretta, A, Rapello, L & Pennisi, G. Acetyl-L-carnitine reduces depression and improves quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2011a; 46(6): 750-759.

Malaguarnera, M, Cammalleri, L, Gargante, MP, Vacante, M, Colonna, V & Motta, M. L-carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007; 86: 1738-1744.

Malaguarnera, M, Di Mauro, A & Gargante, PM. L-carnitine reduces severity of physical and mental fatigue and improves daily activities in the elderly. Southern Medical Journal. 2006; 99(3): 315-316.

Malaguarnera, M, Gargante, MP, Cristaldi, E, Colonna, V, Messano, M, Koverech, A, Neri, S, Vacante, M, Cammalleri, L & Motta, M. Acetyl L-carnitine treatment in elderly patients with fatigue. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2008a; 46(2): 181-190.

Malaguarnera, M, Gargante, MP, Cristaldi, E, Vacante, M, Risino, C, Cammalleri, L, Pennisi, G & Rampello, L. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. Digestive Diseases and Sciences. 2008b; 53(11): 3018-3025.

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-α 2b plus ribavirin: effect on work performance; a randomized clinical trial. Hepatitis Monthly. 2014; 14(5): 1-8.

Malaguarnera, M, Pistone, G, Receputo, G, Rapisarda, R, Tomasello, FB, Motta, M & Maugeri, D. Serum carnitine levels in centenarians. Clinical Drug Investigation. 1999; 17(4): 321-327.

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. American Journal of Clinical Nutrition. 2011b; 1: 799-808.

Malaguarnera, M, Vacante, M, Motta, M, Giordano, M, Malaguarnera, G, Bella, R, Nunnari, G, Rampello, L & Pennisi, G. Acetyl-L-carnitine improves cognitive functions in severe hepatic encephalopathy: a randomized and controlled clinical trial. Metabolic Brain Disease. 2011c; 26(4): 281-289.

Manu, P, Matthews, DA & Lane, TJ. The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue: a prospective evaluation and follow-up. Archives of Internal Medicine. 1988; 148: 2213-2217.

Martínez de la Iglesia, J, Dueñas, R, Onís, MC, Aguado, C, Albert, C & Luque, R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. Medicina Clínica. 2001; 117: 129-134.

Martínez de la Iglesia J, Onís, MC, Dueñas, R, Aguado, C, Albert, C & Luque, R. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. Medifam. 2002; 12: 620-630.

Martínez de la Iglesia, J, Vilches, O, Dueñas, R, Aguado, C, Albert, C & Arias, MC. Abreviar lo breve. Aproximación a versiones ultracortas del cuestionario de Yesavage para el cribado de la depresión. Atención Primaria. 2005; 35(1): 14-21.

McDade, EM & Petersen, RC. Mild cognitive impairment: Epidemiology, pathology, and clinical assessment. In: DeKosky, ST (Ed). UpToDate. [Monografía en Internet]. Walham (MA): UpToDate; 2014a. Obtenido el 30 de Octubre de 2014 desde http://www.uptodate.com/

McDade, EM & Petersen, RC. Mild cognitive impairment: Prognosis and treatment. In: DeKosky, ST (Ed). UpToDate. [Monografía en Internet]. Walham (MA): UpToDate; 2014b. Obtenido el 30 de Octubre de 2014 desde http://www.uptodate.com/

Mitchell, J, Trangle, M, Degnan, B, Gabert, T, Haight, B, Kessler, D, Mack, N, Mallen, E, Novak, H, Rossmiller, D, Setterlund, L, Somers, K, Valentino, N & Vincent, S. Institute for Clinical Systems Improvement. Adult Depression in Primary

Care. Disponible en: https://www.icsi.org/_asset/fnhdm3/Depr-Interactive0512b.pdf

Montgomery, S, Thal, LJ & Amrein, R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. International Clinical Psychopharmacology. 2003; 18(2): 61-71.

Mora-Simón, S, García-García, R, Perea-Bartolomé, MV, Ladera-Fernández, V, Unzueta-Arce, J, Patino-Alonso, MC & Rodríguez-Sánchez, E. Deterioro cognitivo leve: detección temprana y nuevas perspectivas. Revista de Neurología. 2012; 54: 303-310.

National Institute on Aging (NIA). US Department of Health and Human Services. Unexplained fatigue in the elderly. [Internet]. Bethesda: NIA; 2007. Obtenido el 15 de julio de 2014 desde: http://www.nia.nih.gov/print/about/events/2011/unexplained-fatigue-elderly

Neri, S, Pistone, G, Saraceno, B, Pennisi, G, Luca, S & Malaguarnera, M. L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alfa in the treatment of patients with hepatitis C. Neuropsychobiology. 2003; 47: 94-97.

Oken, BS, Zajdel, D, Kishiyama, S, Flegal, K, Dehen, C, Haas, M, Kraemer, DF, Lawrence, J & Leyva, J. Randomized, controlled, six- month trial of yoga in healthy seniors: Effects on cognition and quality of life. Alternative Theraphies in Health and Medicine. 2006; 12: 40-47.

Okkes, IM, Oskam, SK & Lamberts, H. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to dutch family physicians. The Journal of Family Practice. 2002; 51(1): 31-36.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Programa sobre envejecimiento y salud. Envejecimiento saludable. Ginebra: OMS; 1998. Obtenido el 17 de julio de 2013 desde: http://www.profei.com/Centre_documentacio/General/Documents_internacionals/envejecimiento_saludable.pdf

Pacheco, A, Torres, R, Sanhueza, ME, Elgueta, L, Segovia, E & Cano, M. Estudio exploratorio de la capacidad aerobia en pacientes en hemodiálisis: efecto de la suplementación con L-Carnitina. Medicina Clínica. 2008; 130(12): 441-445.

Pancorbo Sandoval, AE. Diagnóstico y prevención de la fatiga crónica o del síndrome de sobreentrenamiento en el deporte de alto rendimiento: una propuesta de

mecanismos de recuperación biológica. Cuadernos de Psicología del Deporte. 2003; 3(1): 61-80.

Pawlikowska, T, Chalder, T, Hirsch, SR, Wallace, P, Wright, DJM & Wessely, SC. Population based study of fatigue and psychological distress. British Medical Journal. 1994; 308: 763-766.

Petersen, RC. Mild cognitive impairment or questionable dementia? Archives of Neurology. 2000; 57: 643-644.

Petersen, RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. Journal of Internal Medicine. 2004; 256: 183-194.

Petersen, RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. The New England Journal of Medicine. 2011; 364(23): 2227-2234.

Petersen, RC, Doody, R, Kurz, A, Mohs, RC, Morris, JC, Rabins, PV, Ritchie, K, Rossor, M, Thal, L & Winblad, B. Current concepts in mild cognitive impairment. Archives of Neurology. 2001; 58(12): 1985-1992.

Petersen, RC, Roberts, RO, Knopman, DS, Geda, YE, Cha, RH, Pankratz, VS, Boeve, BF, Tangalos, EG, Ivnik, RJ & Rocca, WA. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men the Mayo Clinic study of aging. Neurology. 2010; 75(10): 889-897.

Petersen, RC, Smith, G, Waring, S, Ivnick, R, Kokmen, E & Tangalos, E. Aging, memory and mild cognitive impairment. Archives of Neurology.1999; 9: 37-43.

Petersen, RC, Thomas, RG, Grundman, M, Bennett, D, Doody, R, Ferris, S, Galasko, D, Jin, S, Kaye, J, Levey, A, Pfeiffer, E, Sano, M, Van Dyck, CH & Thal, LJ. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. New England Journal of Medicine. 2005; 352(23): 2379-2388.

Pfeiffer, E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. Journal of the American Geriatrics Society. 1975; 23(10): 433-441.

Pistone, G, Marino, AD, Leotta, C, Dell'Arte, S, Finocchiaro, G & Malaguarnera, M. Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue. Drugs & Aging. 2003; 20(10): 761-767.

Plioplys, AV & Plioplys, S. Amantadine and L-Carnitine treatment of chronic fatigue syndrome. Neuropsychobiology. 1997; 35: 16-23.

Pons, R & Darryl, C. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. Journal of Child Neurology. 1995; 10 (suppl 2): 2S8-2S24.

Rabuñal, R, Monte, R, Casariego, E, Pita, S, Pertega, S & Bal, M. Valoración de actividades básicas de la vida diaria y de deterioro cognitivo en centenarios: concordancia entre las escalas utilizadas. Revista de Calidad Asistencial. 2012; 27(1): 44-49.

Rebouche, CJ. Carnitine function and requirements during the life cycle. The FASEB Journal. 1992; 6: 3379-3386.

Rebouche, CJ. Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. Annals of the New York Academy of Sciences. 2004; 1033: 30-41.

Requena, AT. El nuevo discurso de los mayores: la construcción de una nueva identidad social. Revista Española de Sociología. 2006; 6: 65-90.

Reuter, SE & Evans, AM. Carnitine and acylcarnitines. Clinical Pharmacokinetics. 2012; 51(9): 553-572.

Richards, M, Touchon, J, Ledesert, B & Richie, K. Cognitive decline in ageing: are AAMI and AACD distinct entities? International Journal of Geriatric Psychiatry. 1999; 14(7): 534-540.

Richmond, RL, Law, J & Kay-Lambkin, F. Physical, mental, and cognitive function in a convenience sample of centenarians in Australia. Journal of the American Geriatrics Society. 2011; 59(6): 1080-1086.

Ríos, CJ, López del Val, LJ, Errea, JM & Beltrán, I. Enfermedad de Parkinson y fatiga. Revista Española de Trastornos del Movimiento. 2008; 1(12): 6-12.

Robles, A, Del Ser, T, Alom, J, Peña-Casanova, J & Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Neurología. 2002; 17(1): 17-32.

Roselli, M & Ardilla, A. Deterioro cognitivo leve. Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. 2012; 12: 151-162.

Rosenthal, TC, Majeroni, BA, Pretorius, R & Malik, K. Fatigue: an overview. American Family Physician. 2008; 78(10): 1173-1179.

Rossini, M, Di Munno, O, Valentini, G, Bianchi, G, Biasi, G, Cacace, E, Malesci, D, La Montagna, G, Viapiana, O & Adami, S. Double-blind, multicenter trial comparing acetyl l-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. Clinical and Experimental Rheumatology. 2007; 25: 182-188.

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. Revista Española de Obesidad. 2007; 5(3): 135-175.

Russ, TC & Morling, JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews. Oxford: Update Software Ltd; 2008. Obtenido el 30 de Septiembre de 2014 desde: http://www.update-software.com/publications/cochrane/. Citado en Cochrane Library CD009132.

Sánchez Rodríguez, A, González Maroño, C & Sánchez Ledesma, M. Síndrome de fatiga crónica: un síndrome en busca de definición. Revista Clínica Española. 2005; 205(2): 70-74.

Schneeberger, EE, Marengo, MF, Dal Pra, F, Maldonado, CJ & Citera, G. Fatigue assessment and its impact in the quality of life of patients with ankylosing spondylitis. Clinical Rheumatology. 2015; 34: 497-501.

Servaes, P, Verhagen, C & Bleijenberg, G. Relations between fatigue, neuropsychological functioning, and physical activity after treatment for breast carcinoma: daily self-report and objective behavior. Cancer. 2002; 95(9): 2017-2026.

Sheikh, JL & Yesavage, JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. Clinical Gerontologist. 1986; 5: 165-172.

Sloan, RS, Kastan, B, Rice, SI, Sallee, CW, Yuenger, NJ, Smith, B, Ward, RA, Brier, ME & Golper, TA. Quality of life during and between hemodialysis treatments: role of L-carnitine supplementation. American Journal of Kidney Diseases. 1998; 32(2): 265-272.

Soberanes, S, González, A & Del Carmen, Y. Funcionalidad en adultos mayores y su calidad de vida. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2009; 14(4): 161-172.

Soyuer, F & Şenol, V. Fatigue and physical activity levels of 65 and over older people living in rest home. International Journal of Gerontology. 2011; 5(1): 13-16.

Stone, P, Hardy, J, Broadley, K, Tookman, AJ, Kurowska, A & A'Hern, R. Fatigue inadvanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. Brithis Journal of Cancer. 1999; 79: 1479-1486.

Sugino, T, Aoyagi, S, Shirai, T, Kajimoto, Y & Kajimoto, O. Effects of citric acid and L-carnitine on physical fatigue. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. 2007; 41(3): 224-30.

Takeda, Y, Kubota, M, Sato, H, Nagai, A, Higashiyama, Y, Kin, H, Kawaguchi, C & Tomiwa, K. Carnitine in severely disabled patients: relation to anthropometric, biochemical variables, and nutritional intake. Brain and Development. 2015; 37(1): 94-100.

Téllez, N, Río, J, Tintoré, M, Nos, C, Galán, I & Montalban, X. Does the modified fatigue impact scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? Multiple Sclerosis. 2005; 11(2): 198-202.

Tempesta, E, Casella, L, Pirrongelli, C, Janiri, L, Calvani, M & Ancona, L. L-acetylcarnitine in depressed elderly subjects. A cross-over study vs placebo. Drugs Under Experimental and Clinical Research. 1986; 13(7): 417-423.

Tempesta, E, Troncon, R, Janiri, L, Colusso, L, Riscica, P, Saraceni, G, Gesmundo, E, Calvani, M, Benedetti, N & Pola, P. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of cognitive deficit in chronic alcoholism. International Journal of Clinical Pharmacology Research. 1990; 10: 101-107.

Tiesinga, LJ, Dassen, TW & Halfens, RJ. Fatigue: a summary of the definitions, dimensions, and indicators. International Journal of Nursing Terminologies and Classifications. 1996; 7(2): 51-62.

Tralonga, P, Respini, D & Ferraù, F. Fatigue and aging. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2003; 48 (suppl): S57-S64.

Trigás-Ferrín, M, Ferreira-González, L & Meijide-Míguez, H. Escalas de valoración funcional en el anciano. Galicia Clínica. 2011; 72(1): 11-16.

Tomassini, V, Pozzilli, C, Onesti, E, Pasqualetti, P, Marinelli, F, Pisani, A & Fieschi, C. Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. Journal of the Neurological Sciences. 2004; 218(1): 103-108.

Valderrama, E & Pérez del Molino, M. Una visión crítica de las escalas de valoración funcional traducidas al castellano. Revista Española de Gerontología y Geriatría. 1997; 32 (5): 32-47.

Vermeulen, RC & Scholte, HR. Exploratory open label, randomized study of acetyl-and propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome. Psychosomatic Medicine. 2004; 66(2): 276-282.

Villa, LF. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 17ª ed. Madrid: Adis International; 2012.

Villarejo, A & Puertas-Martín, V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. Neurología. 2011; 26(7): 425-433.

Vinyoles, E, Vila, J, Argimon, JM, Espinàs, J, Abos, T & Limón, E. Concordancia entre el mini-examen cognoscitivo y el mini-mental state examination en el cribado del déficit cognitivo. Atención Primaria. 2002; 30(1): 5-13.

Wessely, S, Chalder, T, Hirsch, S, Wallace, P & Wright, D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. American Journal of Public Health. 1997; 87(9): 1449-1455.

Wessely, S & Powell, R. Fatigue syndromes: a comparison of chronic "postviral" fatigue with neuromuscular and affective disorders. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1989; 52(8): 940-948.

Wick, JY & LaFleur, J. Fatigue: implications for the elderly. The Consultant Pharmacist. 2007; 22(7): 566-578.

Wicklund, M & Petersen, RC. Emerging biomarkers in cognition. Clinics in Geriatric Medicine. 2013; 29(4): 809-828.

Williams, JM, Klein, K, Little, M & Haban, G. Family observations of everyday cognitive impairment in dementia. Archives of Clinical Neuropsychology. 1986; 1(2): 103-109.

Winblad, B, Palmer, K, Kivipelto, M, Jelic, V, Fratiglioni, L, Wahlund, LO, Nordberg, A, Backman L, Albert, M, Almkvist, O, Arai, H, Basun, H, Blennow, K, De Leon, M, Decarli, C, Erkinjuntti, T, Giacobini, E, Graff, C, Hardy,J, Jack, C, Jorm, A, Ritchie, K, Van Duijn, C, Visser, P & Petersen, RC. Mild cognitive impairment–beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. Journal of Internal Medicine. 2004; 256(3): 240-246.

Wu, HR & McSweeney, M. Assessing fatigue in persons with cancer. An instrument development and testing study. American Cancer Society. 2004; 101(7): 1685-1695.

Yesavage, JA, Brink, TL, Rose, TL, Lum, O, Huang, V, Adey, M & Leirer, VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. Journal of Psychiatric Research. 1983; 17(1): 37-49.

Zanardi, R & Smeraldi, E. A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs amisulpride in the treatment of dysthymia. European Neuropsychopharmacology. 2006; 16: 281-287.