

Artículo

Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica

L. Fontana Gallego, M.^a J. Sáez Lara, R. Santisteban Bailón y A. Gil Hernández

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Resumen

El término “condicionalmente esencial” (o semiesencial), aplicado inicialmente a los aminoácidos, se utiliza de forma generalizada para otros nutrientes. Un nutriente condicionalmente esencial es un compuesto producido usualmente en cantidades adecuadas por síntesis endógena pero que se requiere de forma exógena bajo determinadas circunstancias. Así, la arginina, la glutamina, la cisteína, la glicina, la prolina y la tirosina son aminoácidos semiesenciales. Entre los derivados de aminoácidos, la carnitina, la colina, y las poliaminas tienen también el carácter de compuestos condicionalmente esenciales. Asimismo, los nucleótidos de la dieta se consideran compuestos semiesenciales debido a que algunos tejidos de rápido crecimiento como el intestino, la médula ósea y los linfocitos utilizan preferentemente bases púricas y pirimidínicas preformadas para la síntesis de ácidos nucleicos.

Esta revisión se dedica al estudio de nutrientes condicionalmente esenciales de naturaleza nitrogenada y con interés en nutrición hospitalaria. Entre ellos destacan la arginina, implicada en las funciones endotelial, inmunitaria, gastrointestinal y renal, la reproducción, el desarrollo neonatal, la curación de heridas y la tumorigénesis; la glutamina, necesaria para el mantenimiento de la integridad intestinal y con efectos beneficiosos en estados catabólicos como la sepsis, la infección, el trauma y el cáncer; y los nucleótidos, involucrados en el crecimiento y la diferenciación celular, y con efectos sobre el metabolismo lipídico, la microbiota intestinal y el sistema inmunitario.

(Nutr Hosp 2006, 21:15-29)

Palabras clave: *Arginina. Glutamina. Cisteína. Carnitina. Colina. Poliaminas. Taurina. Nucleótidos.*

NITROGENOUS COMPOUNDS OF INTEREST IN CLINICAL NUTRITION

Abstract

The term “conditionally essential” (or semi-essential), initially applied to amino acids, has been generalized to other nutrients. A conditionally essential nutrient is a compound usually produced in adequate amounts by endogenous synthesis but that is exogenously required under certain circumstances. Thus, arginine, glutamine, cysteine, glycine, carnitine, choline, and polyamines are conditionally essential compounds. In addition, dietary nucleotides are considered semi-essential since some rapidly growing tissues such as the gut, bone marrow, and lymphocytes, preferentially use preformed purine and pyrimidine bases for nucleic acid synthesis.

This review discusses the study of conditionally essential nitrogenous nutrients of interest in clinical nutrition. Among them we highlight arginine, involved in endothelial, immune, gastrointestinal, and renal functions, in reproduction, neonatal development, wound healing, and tumorigenesis; glutamine, necessary for maintaining bowel integrity, and with beneficial effects on catabolic states such as sepsis, infection, trauma, and cancer; and nucleotides, implicated in cell growth and differentiation, and with various effects on lipid metabolism, intestinal microbiota, and immune system.

(Nutr Hosp 2006, 21:15-29)

Key words: *Arginine. Glutamine. Cysteine. Carnitine. Choline. Polyamines. Taurine. Nucleotides.*

Correspondencia: Luis Fontana Gallego
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Farmacia
Campus de Cartuja, s/n
18071 Granada
E-mail: fontana@ugr.es

La clasificación nutricional clásica de los aminoácidos divide a éstos en indispensables (o esenciales) y dispensables (o no esenciales). Los nueve aminoácidos indispensables (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina) constituyen un grupo cuyo esqueleto carbonado no puede ser sintetizado a partir de moléculas simples por los humanos y por tanto deben proveerse con la dieta. Aunque la clasificación nutricional clásica de los aminoácidos se ha mantenido, la definición de aminoácido dispensable ha sido abandonada conforme se ha ido disponiendo de más información sobre el metabolismo intermediario y las características nutricionales de estos compuestos.

En 1987 Laidlaw y Kopple dividieron los aminoácidos dispensables en dos clases: dispensables verdaderos y condicionalmente dispensables (o condicionalmente esenciales)¹. Sólo cinco aminoácidos son considerados como realmente dispensables (alanina, ácido aspártico, asparragina, ácido glutámico y serina) ya que pueden ser sintetizados a partir de otros aminoácidos o de metabolitos nitrogenados en cantidades suficientes en cualquier circunstancia fisiológica o patológica. Otros seis aminoácidos (arginina, cisteína, glicina, glutamina, prolina y tirosina) se consideran condicionalmente indispensables o semiesenciales ya que pueden sintetizarse a partir de otros aminoácidos pero su formación está limitada en determinadas circunstancias. No obstante, en el recién nacido, se ha sugerido que solamente la alanina, el aspartato, el glutamato y la serina sean verdaderamente dispensables.

El término "condicionalmente esencial", aplicado inicialmente a los aminoácidos, se utiliza de forma generalizada para otros nutrientes. Así, un nutriente condicionalmente esencial es un compuesto producido usualmente en cantidades adecuadas por síntesis endógena pero que se requiere de forma exógena bajo determinadas circunstancias. Algunos derivados de aminoácidos como la carnitina, la colina, y las poliaminas tienen también el carácter de compuestos condicionalmente esenciales. Asimismo, los nucleótidos de la dieta se consideran compuestos semiesenciales tanto en cuanto algunos tejidos de rápido crecimiento como el intestino, la médula ósea y los linfocitos utilizan preferentemente bases púricas y pirimidínicas preformadas para la síntesis de ácidos nucleicos. Por otra parte, el inositol es un derivado glucídico que puede tener una función condicionalmente esencial para el recién nacido prematuro. Por lo que se refiere a los compuestos lipídicos, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, derivados de los ácidos grasos esenciales, pueden ser también nutrientes condicionalmente esenciales para los recién nacidos, especialmente para los recién nacidos pretérmino. Este artículo se dedica al estudio de nutrientes condicionalmente esenciales de naturaleza nitrogenada y con interés en nutrición hospitalaria^{2,3}.

Aminoácidos

Arginina

La discusión sobre la esencialidad de la arginina es tan antigua como el concepto de aminoácido esencial. Hace ya mucho tiempo que se admitió que los requerimientos de este aminoácido pueden alterarse en ciertas enfermedades. Así, en algunos defectos congénitos de enzimas del ciclo de la urea, la arginina es un aminoácido esencial. Es evidente por su posición en el ciclo de la urea que la arginina puede sintetizarse fácilmente. A pesar de ello, una dieta libre de arginina origina disminución del crecimiento y produce hepatotoxicidad en varios modelos animales⁴. Por otra parte, las soluciones de nutrición parenteral exentas de arginina causan hiperamonemia, acidosis metabólica y coma en la especie humana⁵. Además, la síntesis de arginina está disminuida en los recién nacidos, especialmente en los prematuros, debido a que varias enzimas del ciclo de la urea maduran alrededor del nacimiento.

Además de las funciones específicas bien conocidas relacionadas directamente con su metabolismo, la arginina parece desempeñar otras funciones fisiológicas importantes. Así, es capaz de estimular la secreción de hormonas como insulina, glucagón, catecolaminas, prolactina y hormona del crecimiento⁶, lo que podría explicar, al menos en parte, el efecto beneficioso de la suplementación con arginina a la dieta de los pacientes en situaciones catabólicas.

Por otra parte, la arginina desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la respuesta inmune. La suplementación con arginina aumenta el peso del timo y el número de sus linfocitos, y estimula las reacciones de hipersensibilidad retardada. Además, aumenta la capacidad proliferativa de los linfocitos frente a mitógenos y la actividad de las células NK (*Natural Killer*)⁷.

De acuerdo con las funciones descritas, la utilización clínica de la arginina se justifica en situaciones de traumatismo digestivo, cirugía mayor, ulceraciones, isquemia, translocación bacteriana, etc.

La utilización clínica de la arginina se realiza en forma de suplemento oral o como dieta tanto enteral como parenteral. Este aminoácido está presente en la mayoría de las fórmulas intravenosas, representando el 10% del total de aminoácidos; los pacientes reciben una media de 10 g de arginina/día. La administración de dosis superiores a largo plazo no está recomendada puesto que conlleva desequilibrios en la excreción urinaria de otros aminoácidos como la lisina, en el caso de fórmulas parenterales; y porque podría estar asociada con una mayor mortalidad de pacientes críticos, en el caso de fórmulas enterales. Del mismo modo, aunque se ha descrito que un suplemento oral de arginina puede reducir el crecimiento de tumores en animales, algunos trabajos apuntan a un efecto totalmente contrario en mujeres con cáncer de mama que recibieron 30 g/día de este aminoácido⁸.

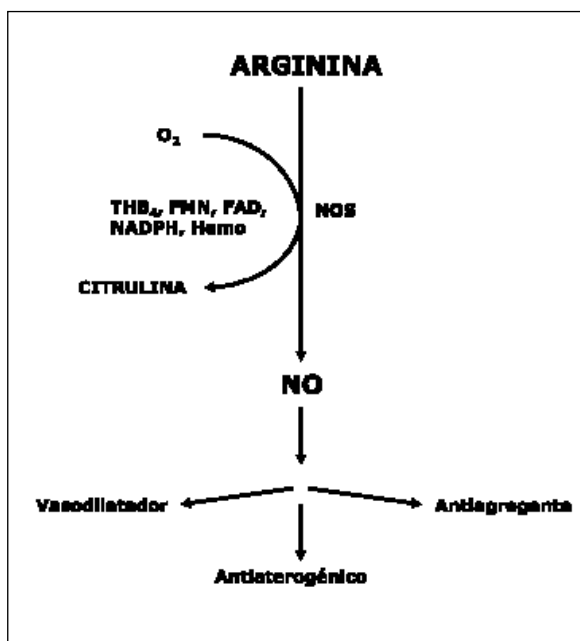


Fig. 1.—Síntesis de óxido nítrico a partir de arginina. NOS: óxido nítrico sintasa; THB: tetrahidrobiopterina; FMN: flavín mononucleótido; FAD: flavín adenín dinucleótido; NADPH: nicotín adenín dinucleótido fosfato reducido.

Arginina y función endotelial⁹

Desde la década de los ochenta se han realizado diversos trabajos epidemiológicos que sugerían una función protectora de la arginina sobre la salud cardiovascular. El mecanismo de esta protección no se pudo explicar hasta que se descubrió la naturaleza química del “factor relajante derivado del endotelio” y se identificó con el óxido nítrico (NO). Este compuesto deriva enzimáticamente de la arginina (fig. 1). La formación de NO a partir de arginina está catalizada por una enzima denominada óxido nítrico sintasa (NOS).

Las funciones del óxido nítrico son muy diversas, dependiendo del tejido en el que se produce y de las circunstancias fisiológicas o patológicas. De hecho, existen tres isoformas de la NOS. Las isoformas neuronal (nNOS o NOS-I) y endotelial (eNOS o NOS-III) son enzimas constitutivas y se pueden considerar claramente “protectoras” o “fisiológicas”. En efecto, el NO está implicado en la actividad neuronal y en la función endotelial. La producción de NO por las células endoteliales produce efectos vasodilatadores y antiateroscleróticos, siendo además antiagregante plaquetario. Ambas enzimas, nNOS y eNOS, producen NO en pequeña cantidad pero de manera continua. En cambio, la denominada NOS inducible (iNOS o NOS-II) se forma en muchos tejidos (macrófagos, hepatocitos, células de músculo liso de la pared vascular, etc.) y se induce por citoquinas inflamatorias. El NO producido por los macrófagos se utiliza para destruir a las bacterias fagocitadas.

La acción vasoprotectora de la arginina podría explicarse, en consecuencia, por su capacidad de aumentar la producción de NO en el endotelio vascular. Sin embargo, el estudio detallado de esta reacción enzimática indica que la eNOS tiene una Km muy baja (de orden micromolar), y, por tanto, una gran afinidad por su sustrato, la arginina; y, por otra parte, que las concentraciones endoteliales de arginina son muy altas (de orden milimolar). Por tanto, no debería haber ningún problema para el funcionamiento de la enzima como consecuencia de variaciones en las concentraciones de sustrato debidas a su aporte nutricional. Esto es lo que se llamó “paradoja de la arginina”. Entre las posibles explicaciones para esta paradoja destaca la existencia de un inhibidor competitivo endógeno de la eNOS, denominado dimetil-arginina-asimétrica (ADMA), y que está aumentado en estas condiciones y en otras situaciones patológicas como la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la hipertensión arterial. El incremento en las concentraciones de ADMA supone un importante efecto inhibitorio sobre la enzima, que puede ser atenuado si aumenta la concentración de sustrato disponible. En efecto, algunos estudios de intervención indican que la suplementación con arginina mejora la función endotelial en pacientes con enfermedad coronaria. Además, el tratamiento a largo plazo con arginina disminuye los síntomas de la enfermedad vascular en pacientes con aterosclerosis periférica y coronaria.

Arginina y reproducción¹⁰

Una nutrición adecuada es crítica para mantener la fertilidad, así como para el desarrollo de la placenta y del feto. Hace más de 50 años se demostró que una dieta deficiente en arginina provoca un descenso del 90% en el número de espermatozoides y aumenta el número de espermatozoides inmóviles. Posteriormente, en varios estudios se ha observado que la administración de 0,5 a 5 g/día de arginina durante 6-8 semanas a hombres infértiles aumenta la espermatogénesis y la fertilidad. Este efecto está relacionado con el papel esencial del NO en la erección y en la regulación de la liberación por el hipotálamo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, así como con la síntesis aumentada de poliaminas durante la espermatogénesis.

La arginina es muy abundante en el fluido alantoico durante la primera etapa de la gestación, lo que habla en favor de la función de este aminoácido en el metabolismo de la unidad fetoplacentaria. Las poliaminas y el NO son esenciales para la implantación y el desarrollo del embrión, así como para la angiogénesis de la placenta, lo que permite el suministro adecuado de nutrientes al feto. La deficiencia de arginina causa retraso del crecimiento intrauterino y aumento de la mortalidad perinatal en animales. Además, la suplementación con arginina (0,2-2% en el agua de bebida) previene la hipoxia inducida por el retraso del crecimiento intrauterino en la rata.

A pesar de los estudios realizados en animales, se sabe muy poco de los mecanismos para mantener la homeostasis de la arginina en el feto. No obstante, estudios recientes indican que durante la última etapa de la gestación, la captación uterina de arginina no es suficiente para satisfacer los requerimientos fetales, por lo que probablemente, la síntesis fetal endógena desempeña un papel fundamental para el crecimiento durante el periodo perinatal.

La pre-eclampsia es una de las causas fundamentales de retraso del crecimiento intrauterino, de prematuridad y de comorbilidad asociada. La infusión de 30 g de arginina a mujeres con pre-eclampsia aumenta la producción sistémica de NO y reduce la presión arterial. Por otra parte, se sabe que el NO inhibe la contractilidad uterina durante la gestación. La infusión de 30 g de arginina durante 30 minutos a mujeres con contracciones prematuras reduce espontáneamente la contractilidad. Todo ello sugiere que la arginina puede ser útil en la prevención de la prematuridad.

Arginina y desarrollo neonatal

Los requerimientos de arginina por todos los mamíferos jóvenes son muy elevados debido a la abundancia relativa de este aminoácido en las proteínas y a sus funciones en el desarrollo. Paradójicamente, las soluciones utilizadas en nutrición parenteral (NP) en la infancia son deficientes en arginina o no contienen glutamina, su precursor mayoritario. Así, se ha demostrado la existencia de hiperamonemia en más del 50% de los niños pretérmino que reciben NP exclusiva con soluciones sin glutamina, ornitina o citrulina, y el tratamiento efectivo por administración intravenosa de arginina⁵. Además, en estos niños, los bajos niveles de arginina se asocian a una mayor incidencia y gravedad del síndrome de distrés respiratorio, la enfermedad pulmonar más frecuente en los neonatos¹¹. Asimismo, en los recién nacidos prematuros alimentados por vía enteral con 2 g/kg/d de proteína (una cantidad suficiente para los lactantes normales), se produce hipoargininemia, lo que indica que el suministro dietético de este aminoácido en cantidad suficiente es fundamental para el desarrollo del niño prematuro.

Arginina y sistema inmunológico

En la actualidad existen varias fórmulas para uso en nutrición enteral clínica cuyo contenido en arginina es superior hasta en cinco veces al de una dieta normal. Ello se basa en estudios que indican que la arginina es fundamental en el mantenimiento del sistema inmunológico y que ello contribuye a disminuir las complicaciones infecciosas y las estancias hospitalarias, así como la mortalidad en los enfermos críticos¹². Ahora bien, un meta-análisis reciente ha revelado que la nutrición enteral con arginina puede aumentar la mortalidad

de pacientes críticos con sepsis severa¹³. Hasta que se disponga de más información, el soporte nutricional debería centrarse más en la prevención de las deficiencias nutricionales que en la inmunomodulación.

Arginina y función gastrointestinal

Tanto la producción excesiva como la escasa formación de NO son nocivos para el intestino. Así, un exceso de NO altera la barrera intestinal y el bloqueo de la producción de NO con algunos análogos de arginina potencia el daño intestinal en varios modelos animales de endotoxemia. La depleción de arginina y la disminución en la síntesis de NO, de poliaminas y de colágeno puede predisponer a una recuperación disminuida del intestino dañado por varias causas como la enterocolitis necrótica, el fallo orgánico multisistémico y la endotoxemia.

Varios estudios han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de la arginina sobre la función gastrointestinal en animales con enteritis por radiación y con enterocolitis necrótica¹⁴. En niños prematuros se ha demostrado, en primer lugar, que existe relación entre hipoargininemia y una mayor incidencia de esta última patología, y, en segundo lugar, que la suplementación con arginina es capaz de disminuir la incidencia de enterocolitis necrótica¹⁵.

El daño hepático también se modifica por el NO. Como la síntesis hepática neta de arginina es muy pequeña, la fuente predominante para la producción de NO en el hígado proviene de la arginina exógena. Así, el daño hepático producido por la isquemia y reperfusión se atenúa con la infusión de arginina¹⁶.

Asimismo, se ha observado una translocación bacteriana disminuida en animales que ingieren un suplemento de arginina, lo que sugiere un efecto reparador de la arginina en las ulceraciones de la mucosa. El efecto barrera de la arginina puede incluir la restitución de la mucosa por una mayor migración epitelial y una reducción de la permeabilidad transepitelial inducida por el NO. En apoyo de esta hipótesis varios estudios han demostrado que una dieta suplementada con arginina disminuye el tamaño y número de úlceras provocadas por antiinflamatorios no esteroideos¹⁷.

Arginina y enfermedad renal¹⁸

La mayor parte de los estudios realizados con suplementos de arginina indican que este aminoácido es útil en la prevención o disminución de la progresión de varias enfermedades renales caracterizadas por hipertensión intraglomerular e hipertensión sistémica.

Arginina y curación de heridas¹⁹

La suplementación de la dieta con arginina, tanto en animales como en humanos, acelera la cicatrización

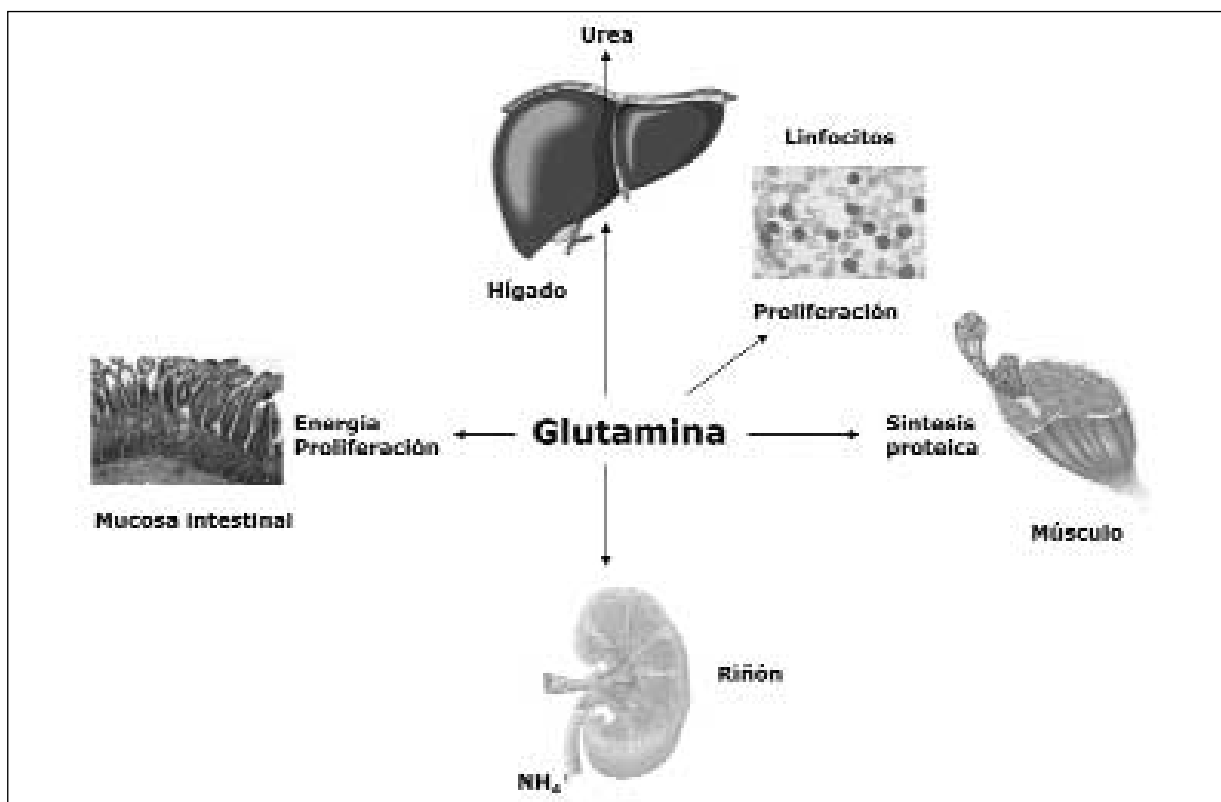


Fig. 2.—Interrelaciones tisulares en el metabolismo de la glutamina.

umentando el contenido de hidroxiprolina y la fuerza tensil en las heridas. Asimismo, en pacientes pediátricos quemados parece que la administración exógena de arginina es obligatoria para mantener un balance nitrogenado positivo.

Arginina y tumorigénesis²⁰

La mayoría de los estudios realizados *in vivo* indican que la suplementación dietética con arginina desde la inducción del tumor protege al huésped y aumenta la supervivencia a través de la citotoxicidad mediada por NO. Así, se ha observado que la administración de arginina disminuye la hiperproliferación de las células de las criptas en el cáncer colorrectal en modelos experimentales.

Glutamina

La glutamina es un aminoácido con propiedades únicas que se sintetiza en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades corporales cuando las circunstancias fisiológicas son normales. Por ello, se ha considerado clásicamente como un aminoácido no esencial. Sin embargo, en los últimos años se ha argumentado convincentemente que la glutamina debe incluirse entre los aminoácidos condicionalmente

esenciales, porque bajo condiciones de estrés metabólico como la sepsis, el estrés quirúrgico o el politraumatismo, su demanda aumenta y el ser humano es incapaz de sintetizarla en cantidades adecuadas.

La glutamina es el aminoácido más abundante en la sangre y en las células. Constituye el 61% de los aminoácidos del músculo esquelético, por lo que representa la mitad del total de los aminoácidos corporales. La glutamina, junto con la alanina, transportan más de la mitad del nitrógeno de los aminoácidos circulantes.

La utilización clínica de la glutamina está indicada en situaciones catabólicas graves. En estos casos, administrada en soluciones parenterales como dipéptido, puede ser de gran utilidad en tejidos con gran intensidad de proliferación (mucosa intestinal, linfocitos, etcétera) y su aporte exógeno puede frenar la salida de este aminoácido desde sus reservas musculares (fig. 2). De esta forma se evita la depleción muscular en glutamina, la atrofia de las vellosidades intestinales y la necrosis intestinal.

Glutamina e intestino^{21, 22}

El intestino utiliza el 25% del flujo sistémico de glutamina. En este órgano, la glutamina es el principal sustrato energético y la molécula precursora de ornitina, citrulina, prolina y arginina, así como de nucleótidos y

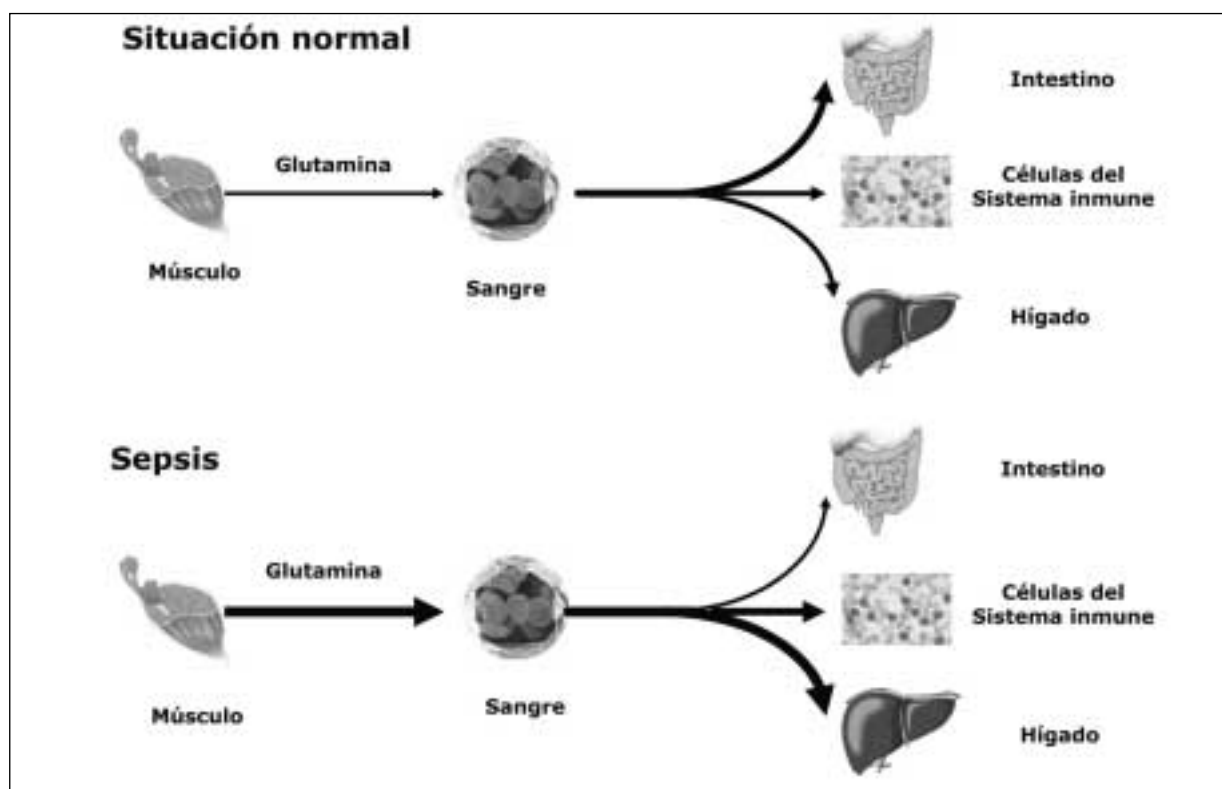


Fig. 3.—Alteraciones en el flujo de glutamina entre órganos durante la sepsis.

de otras moléculas implicadas en la glicosilación de proteínas.

La glutamina parece desempeñar un papel regulador del crecimiento y diferenciación de la mucosa intestinal a través de la activación de proteínas quinasa implicadas en el ciclo celular.

Varios estudios en humanos utilizando NP con soluciones que contienen glutamina han demostrado que la administración de este aminoácido eleva los niveles plasmáticos de glutamina y mejora el balance nitrogenado, aunque no en todos los casos se ha podido constatar un beneficio clínico. Por el contrario, la administración de suplementos de glutamina por vía enteral no mejora ni la mortalidad ni la morbilidad de recién nacidos pretérmino.

Un efecto posible de la glutamina es su influencia en la síntesis de aminoazúcares y, como consecuencia, en la síntesis de proteínas de la matriz extracelular y en la estructura de la mucosa, especialmente de las uniones cerradas (*tight junctions*). Además, como molécula precursora de aminoazúcares, la glutamina puede desempeñar un papel fundamental en la síntesis de mucina y, por tanto, en el mantenimiento de la integridad de la mucosa.

Glutamina en la sepsis, la infección, el trauma y otros estados catabólicos²³

En varios estados catabólicos como el trauma grave, la sepsis, el trasplante de médula ósea, la quimioterapia

intensiva y la radiación, los niveles plasmáticos de glutamina disminuyen. Las alteraciones que se producen en el flujo de glutamina entre órganos durante los estados catabólicos se esquematizan en la figura 3.

En estas situaciones, se ha demostrado que la administración de glutamina por vía parenteral en forma estable, como dipéptidos solubles alanil-glutamina o glicil-glutamina, conjuntamente con otros agentes anabólicos que promueven la captación de nutrientes, es beneficiosa para los pacientes. La administración de glutamina mejora la respuesta al estrés metabólico y el balance nitrogenado. Además, en los pacientes críticos con alteración de la barrera intestinal, la glutamina exógena puede proteger al huésped de las complicaciones derivadas de la endotoxemia. Un posible mecanismo para estos efectos saludables de la glutamina es que contribuya a la síntesis de arginina y, como consecuencia, de NO, aumentando la vasodilatación. Otra posibilidad es que estos efectos estén relacionados con la disminución en la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-8 y IL-6) y el aumento en la expresión de citoquinas antiinflamatorias (IL-10) en biopsias intestinales de pacientes que recibieron glutamina por vía enteral¹⁵.

La administración de dipéptidos permite la esterilización por calor de las soluciones de aminoácidos y el aumento del contenido en glutamina. Por otra parte, los dipéptidos son rápidamente hidrolizados por las hidrolasas presentes en las membranas celulares por lo que son rápidamente aclarados del plasma, sin que existan pérdidas apreciables por orina.

Por lo que se refiere a la glutamina administrada de forma enteral, se ha descrito que consigue disminuir los costes y la duración de las estancias hospitalarias de pacientes críticos²⁴. Además, mejora la función inmunológica (por disminución de la respuesta inflamatoria) y la morbilidad de pacientes con trauma múltiple²⁴.

Glutamina y cáncer^{24, 25}

Varios estudios clínicos han demostrado que la administración de glutamina restaura la función de las células NK y mejora el metabolismo proteico en los pacientes. Además, la glutamina aumenta la selectividad de los fármacos antitumorales al proteger al paciente del daño oxidativo a través de un aumento del glutatión celular. Por otro lado, en estudios con pacientes con cáncer que reciben radioterapia no se han observado efectos saludables derivados de la administración de glutamina, por lo que actualmente no existe consenso sobre el uso de glutamina en estos pacientes. No obstante, en un análisis reciente de las evidencias clínicas para el uso de nutrición enteral con glutamina se ha observado que es útil en la mejora de la mucositis en pacientes que han recibido quimioterapia.

Cisteína

La cisteína es un aminoácido dispensable para el adulto humano, que en circunstancias fisiológicas lo puede sintetizar a partir de metionina y serina. No obstante, este aminoácido está presente en la dieta habitual. La cisteína desempeña un papel fundamental, no sólo como componente de las proteínas, sino como un elemento esencial en la síntesis de glutatión y de taurina.

Para los recién nacidos, especialmente para los prematuros, la cisteína es un aminoácido condicionalmente esencial ya que la síntesis *de novo* no es suficiente para cubrir los requerimientos corporales. Así, los lactantes alimentados con leches con predominio de caseínas, ricas en metionina, presentan concentraciones plasmáticas aumentadas de este aminoácido y niveles bajos de cisteína. Cuando los lactantes son alimentados con leche materna o con fórmulas lácteas enriquecidas en proteínas del suero lácteo, ricas en cisteína, las concentraciones de este aminoácido se normalizan. La administración de cisteína con la dieta parece fundamental ya que, a bajas concentraciones tisulares, este aminoácido se incorpora preferentemente a las proteínas y no al glutatión, por lo que se afecta el sistema de defensa antioxidante celular.

La cisteína es también un aminoácido indispensable en la enfermedad hepática, como la cirrosis, ya que su biosíntesis está comprometida²⁶. Esta es la razón por la que los suplementos dietéticos para el tratamiento de las hepatopatías incorporan proteínas del suero lácteo con una elevada relación de cisteína/metionina.

Derivados de aminoácidos de interés nutricional

Carnitina

La L-carnitina (β -hidroxi- γ -trimetilamino-butirato) es un derivado de los aminoácidos lisina y metionina ampliamente distribuido en todos los tejidos de los mamíferos y particularmente abundante en el tejido muscular. Es fundamental en la oxidación de los ácidos grasos y por tanto en el metabolismo energético. Su función mejor conocida es la de actuar como lanzadera de los ácidos grasos de cadena larga facilitando su entrada a la matriz mitocondrial donde son oxidados.

La deficiencia de carnitina en la especie humana se describió por primera vez en 1973. La deficiencia parece deberse a las anomalías funcionales de un transportador específico. Esta deficiencia da lugar a una serie de síndromes que incluyen debilidad muscular progresiva con infiltración lipídica del músculo esquelético y concentración reducida de carnitina muscular, cardiomiopatía, hipoglucemia grave, hiperamonemia y capacidad disminuida de producción de cuerpos cetónicos en respuesta al ayuno.

La deficiencia de carnitina puede ser sistémica, miopática, u ocurrir junto con otras alteraciones metabólicas tales como la aciduria orgánica, o ser secundaria a algunos tratamientos médicos como la diálisis renal, la NP de larga duración y el tratamiento con ácido valproico. En pacientes con trastornos tubulares renales, en los cuales la excreción de carnitina puede ser excesiva, y en pacientes con hemodiálisis, la deficiencia secundaria de carnitina es muy frecuente. En estos últimos pacientes, la deficiencia se debe a pérdida de carnitina a través de las membranas de filtración, aunque también la síntesis está disminuida.

Numerosos estudios han demostrado que la suplementación con carnitina mejora sensiblemente las complicaciones cardíacas y la capacidad para realizar ejercicio, así como la sintomatología muscular, la hipotensión intradialítica y la anemia resistente a la eritropoyetina²⁷. La *Food and Drug Administration* de EE.UU. ha aprobado la utilización de la carnitina, no sólo para el tratamiento sino para la prevención de la deficiencia de carnitina en los pacientes sometidos a hemodiálisis.

Aunque el adulto bien nutrido puede sintetizar probablemente cantidades adecuadas de carnitina, el recién nacido parece tener unos depósitos reducidos de carnitina, así como una baja capacidad de síntesis. Es posible que la carnitina sea un nutriente condicionalmente esencial para el recién nacido prematuro. Cuando los recién nacidos normales son alimentados con fórmulas lácteas exentas de carnitina, sus concentraciones plasmáticas descienden²⁸. La leche humana contiene 50-100 nmoles/ml de carnitina. Sin embargo, los neonatos alimentados con fórmulas a base de soja, o a los que se les administra NP total, no reciben carnitina exógena, lo que conduce a bajas concentraciones plasmáticas de este compuesto. Por todo ello, las recomen-

daciones internacionales de composición de fórmulas infantiles para lactantes durante el primer año de vida incluyen la obligatoriedad de suplementación con carnitina para alcanzar concentraciones similares a las de la leche humana.

Colina

La colina es una amina cuaternaria (trimetil-etanolamina) presente en la dieta e importante para la integridad de las membranas celulares, el metabolismo de los fragmentos monocarbonados, la neurotransmisión, la señalización intracelular y el transporte y el metabolismo lipídico. Está presente como base libre y formando parte de fosfolípidos en la mayor parte de los alimentos.

En los humanos, la colina desempeña varias funciones importantes. Es el precursor de la fosfatidilcolina y de la esfingomielina, dos fosfolípidos estructurales que forman parte de las membranas biológicas, que sirven, además, como precursores de mensajeros intracelulares tales como el diacilglicerol o la ceramida. Asimismo, la fosfatidilcolina es un componente estructural importante de las lipoproteínas plasmáticas, permitiendo la exportación de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad. Además, el surfactante pulmonar, cuyo componente más importante es la dipalmitoil lecitina, previene la adherencia de las superficies internas de los pulmones.

La colina es también la precursora de dos lípidos implicados en la señalización celular, el factor de activación de las plaquetas y la esfingosilfosforilcolina, así como de un neurotransmisor, la acetilcolina. Además, la colina es precursora de betaína (que las células glomerulares renales requieren como osmolitos para adaptarse al estrés osmótico), metionina y glicina.

Colina, gestación y lactancia²⁹

Se ha demostrado que la placenta humana es capaz de sintetizar colina *de novo* además de transportarla eficientemente desde el plasma materno. Durante la gestación, especialmente en el tercer trimestre, las mujeres son más susceptibles a desarrollar hígado graso, probablemente debido a que los requerimientos de colina no se satisfacen adecuadamente. De hecho, el contenido hepático de colina disminuye de forma considerable en los animales desde el comienzo de la gestación.

La demanda de colina es muy elevada durante el crecimiento y el desarrollo, por lo que las necesidades diarias pueden exceder la capacidad de síntesis del recién nacido. Parece que los neonatos humanos, especialmente los prematuros, pueden necesitar un suministro dietético diario de colina. La Academia Americana de Pediatría ha recomendado que las fórmulas infantiles contengan 7 mg de colina por 100 kcal. Este dato está basado en la cantidad de colina presente en la leche

humana, que provee colina en forma de lecitina y de esfingomielina.

Colina y enfermedad hepática³⁰

Existen numerosos trabajos en animales que indican que la ingesta crónica inadecuada de colina provoca graves consecuencias, como alteraciones del crecimiento y de la funcionalidad del cerebro, hígado, páncreas y riñón. Sin embargo, sólo hay un estudio publicado que examine los efectos de la ingesta inadecuada de colina en los humanos sanos. Este estudio demuestra que la disminución de los depósitos corporales de colina durante tres semanas eleva la alanina aminotransferasa, un indicador de daño hepático.

Asimismo, varios estudios clínicos en pacientes sometidos a NP total con soluciones deficientes en colina han demostrado que se desarrolla esteatosis hepática y daño hepatocelular, el cual revierte al administrar colina. Por otra parte, la administración de lecitina dos veces por semana a pacientes que reciben NP total durante seis semanas, eleva las concentraciones plasmáticas de colina hasta en un 50%. En el grupo tratado, las alteraciones hepáticas disminuyen en un 30%. La administración de cloruro de colina parece igualmente efectiva para normalizar las concentraciones plasmáticas y reducir las complicaciones hepáticas. De cualquier forma, hay que señalar que la deficiencia de colina en la NP total no es frecuente, ya que los lípidos utilizados contienen cantidades elevadas de fosfatidilcolina como agente emulsionante. No obstante, se ha estimado que los pacientes sometidos a NP total necesitan durante la primera semana un aporte de 1.000-1.700 μmol de fosfatidilcolina/día para mantener los niveles de colina plasmáticos.

Los suplementos utilizados por vía enteral contienen colina, por lo que contribuyen a elevar los niveles plasmáticos de los pacientes que han estado recibiendo NP. Las dietas ricas en hidratos de carbono dan lugar a unas mayores necesidades de colina, ya que condicionan una mayor síntesis de lípidos que tienen que ser “envueltos” adecuadamente en forma de lipoproteínas.

La administración de colina por vía oral a enfermos cirróticos reduce la esteatosis hepática y la fibrosis. Asimismo, se ha observado que la administración de dilinoleil-fosfatidilcolina tanto a ratas como primates y humanos con hepatopatía alcohólica mejora las alteraciones del metabolismo lipídico hepático.

Colina y enfermedad cardiovascular³¹

La lecitina ha sido utilizada para disminuir las concentraciones de colesterol plasmático ya que la lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT) desempeña un papel fundamental en la eliminación de colesterol de los tejidos periféricos. Sin embargo, la ingesta de lecitina provoca sólo una ligera disminución del colesterol

plasmático en los humanos. Por otra parte, el tratamiento con colina o con betaína se ha utilizado para disminuir los niveles de homocisteína plasmática. Además, el tratamiento con betaína es más eficaz que el tratamiento con folato para normalizar la homocisteína y la metionina plasmáticas en niños con homocistinuria. Por tanto, la ingesta de colina podría correlacionarse con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Colina y demencia³²

La administración oral de cloruro de colina (2-5 g) o de lecitina (10-15 g) eleva las concentraciones plasmáticas de 10 a 40 μ moles. Dosis superiores aumentan los niveles de acetilcolina, la cual puede ser interesante en ciertas enfermedades neurológicas, especialmente en la vejez.

Estudios llevados a cabo en roedores sugieren que la ingesta dietética de colina durante la vida postnatal temprana puede disminuir la gravedad de los déficits de memoria en la vejez. La mayor parte de los estudios en humanos han utilizado compuestos que contienen colina para tratar, más que prevenir, los síntomas de la demencia.

Poliaminas³³

Las poliaminas son derivados de la ornitina y de la metionina implicados en la proliferación celular. Asimismo, son factores de crecimiento de las células cultivadas de mamíferos y bacterias, e intervienen en la estabilización de células intactas, orgánulos subcelulares y membranas. Las poliaminas más importantes son la putrescina y sus derivados espermidina y espermina. Por sus múltiples cargas positivas, las poliaminas se unen con facilidad a los polianiones como el DNA y el RNA, estabilizándolos y contribuyendo a su empaquetamiento. También ejercen efectos diversos sobre la síntesis proteica y actúan como inhibidores de algunas proteínas quinasas.

Las poliaminas presentes en los alimentos pueden tener un papel potencial en el crecimiento y desarrollo del sistema digestivo, al menos en los neonatos, ya que parecen necesarias para mantener un crecimiento y desarrollo adecuados del intestino.

Las poliaminas se detectan en cantidades elevadas en la leche humana. Sin embargo, en las leches artificiales son prácticamente indetectables. La depleción total, tanto endógena como exógena de poliaminas, altera las propiedades y funciones de la mucosa intestinal. La restricción se produce en dos situaciones: tras el ayuno y por la administración de inhibidores de la síntesis. Durante el ayuno prolongado (24-48 horas) se produce una reducción del peso de la mucosa intestinal, con una disminución concomitante en la síntesis de DNA, RNA, proteínas y poliaminas, así como de la actividad ornitina descarboxilasa (ODC), enzima que

interviene en la síntesis de estos compuestos. Durante el periodo de ayuno, la respuesta adaptativa consiste en la activación del transporte basolateral y la captación de poliaminas desde la circulación hasta el enterocito.

La inducción del crecimiento mucosal coincide con un incremento en la actividad de la ODC, lo que indica que las poliaminas necesarias para el crecimiento son sintetizadas de forma mayoritaria por esta enzima, aunque la captación de poliaminas procedentes de los alimentos puede también contribuir a restaurar el *pool* intracelular con un menor coste energético.

La renutrición después de la cirugía produce un incremento temprano pero transitorio de la actividad ODC. La reperfusión tisular va seguida de un incremento rápido de la ODC muy parecido a lo que ocurre en la renutrición tras un periodo de ayuno prolongado.

Aunque el aumento de la síntesis de poliaminas es necesario en todos los procesos de reparación tisular, se desconoce hasta qué punto el suministro de poliaminas en la dieta puede desempeñar un papel relevante en la recuperación de los tejidos dañados, especialmente el intestino y el hígado, así como en la regeneración de la microbiota intestinal.

La combinación de tratamientos farmacológicos con inhibidores de la ODC, activadores de la poliamina oxidasa y dietas exentas de poliaminas podrían ser útiles en el control del crecimiento tumoral. En este sentido, resultados preliminares indican que la administración de una dieta baja en poliaminas es de utilidad en los pacientes con cáncer de colon.

Taurina

La taurina (ácido β -amino-etano-sulfónico) es un compuesto ubicuo y representa la amina intracelular más abundante en los mamíferos. No se considera esencial para la especie humana bajo circunstancias normales, ya que puede sintetizarse a partir de cisteína.

Actualmente parece bien establecido que este compuesto interviene en los procesos de excitación en el sistema nervioso central y en el músculo. Entre otros procesos participa en la función de la retina y del corazón, la estabilización del potencial de membrana, la modulación del transporte de calcio, la osmorregulación, la neuromodulación, el mantenimiento de la capacidad antioxidante y la inhibición de la fosforilación de determinadas proteínas, además de ser fundamental para la formación de sales biliares conjugadas y para la función leucocitaria.

Taurina y desarrollo del lactante³⁴

Los recién nacidos humanos alimentados con fórmula, especialmente los prematuros, pueden tener un mayor riesgo de sufrir una deficiencia de taurina que los alimentados al pecho, ya que las fórmulas basadas en leche de vaca contienen mucha menos cantidad de

este compuesto (1-3 μ moles/dl en las fórmulas comparado con 25-35 μ moles/dl en la leche humana). Por otra parte, se ha descrito que la actividad de la enzima cisteína sulfínica descarboxilasa es muy baja en el prematuro y madura en las primeras semanas después del nacimiento. Esto explica que se hayan descrito bajos niveles plasmáticos y urinarios de taurina en los recién nacidos pretérmino en relación a los alimentados al pecho. Aún así, se mantienen las dudas acerca de la esencialidad de este compuesto ya que no condiciona cambios de crecimiento, retención de nitrógeno, o cambios metabólicos.

Los niños alimentados al pecho segregan fundamentalmente ácidos biliares conjugados con taurina mientras que los alimentados con fórmula sin taurina lo hacen en forma de conjugados con glicina. El taurocolato es más soluble en agua que el glicocolato, lo que influye en la digestibilidad de la grasa dietética, así como su reabsorción. En los neonatos, especialmente en los prematuros de menos de 33 semanas de gestación, la suplementación con taurina a las fórmulas aumenta la síntesis de ácidos biliares tauroconjugados y la absorción de grasa. Asimismo, la taurina parece prevenir la colestasis.

La concentración de taurina en la retina es muy elevada y supone 40-75% de los compuestos nitrogenados no proteicos libres. Durante los años 70 y 80 se especuló que los niños alimentados con fórmulas carentes de taurina podrían presentar anomalías en la función retiniana, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en animales que ingerían dietas deficientes en este compuesto. Sin embargo, estudios posteriores han confirmado que, al menos en los recién nacidos normales con una ingesta de cisteína adecuada, tal y como ocurre con las fórmulas lácteas adaptadas, no se producen anomalías detectables en la función visual. No obstante, en los lactantes alimentados con NP durante un tiempo largo se recomienda la administración de taurina. Con independencia de las evidencias clínicas sobre los efectos reales de la suplementación con este compuesto, prácticamente todas las fórmulas infantiles están adicionadas de taurina para igualar las concentraciones de la leche materna y mantener niveles plasmáticos de taurina similares a los de los niños alimentados al pecho.

Por otra parte, se ha descrito que niños prematuros con peso inferior a 1.500 g que reciben una fórmula suplementada con taurina desarrollan respuestas auditivas más maduras.

Taurina y enfermedad cardíaca³⁵

La taurina es el compuesto nitrogenado no proteico libre más importante en el tejido cardíaco, en concentraciones de 10-20 mM. A pesar de esta concentración tan elevada, el tejido cardíaco no sintetiza taurina y la extrae de la circulación sanguínea.

Varios estudios clínicos y experimentales han mostrado una mortalidad reducida en pacientes con fallo

cardíaco congestivo tratados con suplementos de taurina. Parece que la taurina participa en la regulación de la actividad de algunas proteínas del corazón como la angiotensina II y el complejo de la piruvato deshidrogenasa.

Taurina e inmunidad³⁶

Los contenidos intracelulares de taurina son también muy elevados en las plaquetas y en los leucocitos (10-50 mM), sobre todo en los neutrófilos. En estas células, la taurina da lugar a la formación de N-clorotaurina la cual puede ser utilizada en la defensa del huésped frente a los microorganismos.

Por otra parte, la taurina se clasifica a menudo como un antioxidante, ya que participa en la protección frente al daño celular provocado por la hipoxia, e inhibe la apoptosis al inhibir la formación de radicales libres de oxígeno.

Taurina y diabetes³⁷

Se ha sugerido que la privación de taurina durante el desarrollo fetal puede dar lugar al desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2. Así, se ha demostrado que en el retraso del crecimiento intrauterino existe una actividad reducida del sistema de transporte de taurina y que los recién nacidos de bajo peso adecuados para la edad gestacional desarrollan diabetes de tipo 2 más frecuentemente. Por otra parte, el papel de la taurina en la osmorregulación intracelular provee una explicación razonable para algunas de las alteraciones celulares y vasculares que tienen lugar en la diabetes, como la disfunción de las plaquetas, la retina, los nervios y el riñón, así como la alteración de la respuesta inmune. Así, la fluctuación en los niveles intracelulares de glucosa causa la depleción de varios osmolitos, como la taurina y el mio-inositol, en varios tipos celulares tales como las plaquetas, los leucocitos y las células endoteliales. Asimismo, se altera el transporte de taurina entre las células gliales y las neuronas y los fotorreceptores de la retina.

La depleción de taurina da lugar a una menor eliminación de grupos carbonilo reactivos con lo que aumentan la glicosilación de las proteínas y la producción de productos avanzados de la glicosilación (AGE). Todas estas disfunciones celulares son la causa a largo plazo de las complicaciones de la diabetes en la retina, los nervios y los riñones. Además, la depleción de taurina ocasiona altera la composición de la bilis, aumentando la cantidad de conjugados de glicina, menos eficientes en la eliminación de colesterol. Este proceso podría contribuir a la acumulación de colesterol corporal y el subsiguiente depósito en el sistema vascular. Ello, conjuntamente con la disfunción de plaquetas, células endoteliales y leucocitos contribuiría al desarrollo de aterosclerosis.

Nucleótidos

Los nucleótidos son compuestos derivados de la purina o de la pirimidina, conocidos como nucleobases o sencillamente bases. Las nucleobases junto con el azúcar ribosa forman los denominados nucleósidos y estos, al fosforilarse, los nucleótidos. Así, al referirse a los nucleótidos de adenina se considera la adenina (base), la adenosina (nucleósido), el AMP, el ADP y el ATP (nucleótidos). Los nucleótidos también pueden contener desoxirribosa.

Los nucleótidos son precursores de los ácidos nucleicos, intermediarios en la biosíntesis de muchos compuestos como el glucógeno, los fosfolípidos, los esfingolípidos y las glicoproteínas, e intermediarios energéticos como el ATP y el GTP. Asimismo, forman parte de coenzimas como el NAD⁺, NADP⁺, el FAD y el coenzima A. Son también importantes reguladores metabólicos, como el AMP cíclico (AMPc) o el GMP cíclico (GMPc). Algunos de ellos participan en los mecanismos de transducción de señales celulares, como el GTP, el GDP y el AMPc, y en procesos específicos, como la diadenosina tetrafosfato (A₂p₄) en el crecimiento celular. Por su implicación en numerosas vías metabólicas y procesos celulares, su estudio es imprescindible tanto en nutrición como en clínica.

Se conocen muchas alteraciones en el metabolismo de los nucleótidos de entre las cuales destaca la gota úrica, pero existen otras alteraciones de interés como el síndrome de Lesch-Nyhan, el síndrome de inmunodeficiencia combinado, o el síndrome de inmunodeficiencia de linfocitos T.

Los nucleótidos forman parte de los alimentos, incluida la leche humana, y deben considerarse como nutrientes. Clásicamente se ha considerado que los nucleótidos y sus constituyentes, bases y nucleósidos, no se requieren como componentes de la dieta para satisfacer necesidades nutricionales específicas puesto que los tejidos pueden sintetizarlos a partir de aminoácidos y de otros compuestos sencillos y porque se pensaba que la mayor parte de los nucleótidos ingeridos eran rápidamente degradados, principalmente hasta ácido úrico. Sin embargo, aunque la deficiencia de nucleótidos en la dieta no se ha relacionado con ninguna enfermedad, en las tres últimas décadas se han acumulado numerosas evidencias de que estos compuestos participan en el desarrollo del sistema inmune y son importantes para la proliferación y desarrollo tisular, especialmente para los tejidos con un rápido recambio, como la piel, la mucosa intestinal, las células de la médula ósea y los linfocitos, aspectos todos ellos que se revisan a continuación.

Crecimiento y diferenciación celular

En 1971 Paul Gyorgy observó un aumento de peso en ratas al destete alimentadas con una dieta baja en proteínas pero suplementada con nucleótidos. Poste-

riormente, se ha demostrado en diferentes modelos experimentales que los nucleótidos de la dieta se incorporan preferentemente al intestino, siendo el dudodeno y el yeyuno los destinos metabólicos principales. Parte de los nucleótidos incorporados son distribuidos al hígado y a los tejidos periféricos, particularmente a aquellos caracterizados por su elevado recambio. Asimismo, se ha demostrado que hay una mayor incorporación de los nucleótidos de la dieta en el RNA y DNA hepático en ratas al destete que en ratas adultas. Además la administración por vía oral de ATP aumenta la captación intraluminal de purín nucleósidos y la capacidad de exportación de éstos a través de la vía portal, acompañándose de una captación incrementada de adenosina por los eritrocitos y conversión a ATP.

Se ha descrito que los recién nacidos pequeños para la edad gestacional mejoran su crecimiento cuando son alimentados con una fórmula láctea suplementada con nucleótidos³⁸.

En el intestino, en ausencia de nucleótidos de la dieta, la síntesis *de novo* de bases púricas y pirimidínicas se activa, mientras que cuando están presentes se inhibe, activándose la vía de recuperación. Así, durante un estado de rápido crecimiento, la disponibilidad de nucleótidos procedentes del *pool* endógeno podría limitar el desarrollo intestinal especialmente durante un período de alta demanda, como infecciones o recuperación de una lesión intestinal.

El intestino delgado incorpora proporcionalmente mayores cantidades de nucleótidos que otros tejidos, por lo que es lógico pensar que se trata de un órgano que se afecta por la suplementación de nucleótidos a la dieta. Así, varios estudios realizados tanto en animales de experimentación sanos como en modelos animales de malnutrición y diarrea crónica, han puesto de manifiesto que la alimentación con una dieta exenta de nucleótidos da lugar a menor cantidad de proteína, DNA, RNA, y menor actividad de disacaridasas en todas las porciones intestinales, sobre todo en la porción proximal^{39,40}. Por el contrario, los animales alimentados con una dieta adicionada de nucleótidos presentan un mayor contenido proteico y de ácidos nucleicos en el intestino, así como mayor altura de vellosidades y mayor actividad maltasa^{39,40}. Asimismo, los animales que ingieren la dieta suplementada presentan un menor grado de infiltración linfocitaria, una elevación de la altura y de la superficie de las microvellosidades y una disminución en la profundidad de las criptas, con respecto a los animales controles³⁹.

Otros estudios realizados en animales de experimentación utilizando nutrición parenteral demuestran que mezclas de nucleótidos y nucleósidos muestran una mayor eficacia que la glutamina en el mantenimiento de la estructura y funcionalidad de la mucosa intestinal⁴¹.

Todos estos trabajos sugieren que los nucleótidos de la dieta pueden ser importantes para el crecimiento y desarrollo intestinal en la vida postnatal temprana, y de forma particular después de una agresión o lesión tisular. La inclusión de nucleósidos y/o nucleótidos en

nutrición clínica tanto enteral como parenteral debe ser considerada en el futuro ya que podría condicionar una mejor recuperación del intestino en pacientes con diversos síndromes gastroenterológicos y que cursan con afectación grave del intestino delgado.

Por lo que se refiere a los efectos de los nucleótidos sobre el hígado, usando un modelo de ratas hepatectomizadas al 70%, se ha demostrado que una mezcla de nucleótidos y nucleósidos administrados por vía parenteral produce un aumento en la actividad mitogénica en las células hepáticas durante la regeneración, y ello conlleva un mejor balance nitrogenado⁴². Estos estudios sugieren que una suplementación exógena de purinas y pirimidinas podría aumentar la proliferación celular y favorecer la recuperación después de una agresión. No obstante, se ha descrito que la suplementación de nucleósidos a los medios de cultivo provoca un aumento en la proliferación de cultivos primarios de hepatocitos y células de hepatoma⁴³. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que tanto en hepatocitos fetales y adultos, ambos de rata, la presencia de nucleósidos no aumenta la proliferación celular sino que provoca cambios en la diferenciación, aumentando la expresión de algunos genes como la albúmina y de otras proteínas implicadas en la matriz extracelular como colágeno, laminina y fibronectina^{44, 45}.

Por otra parte, utilizando modelos animales de cirrosis, se ha documentado que los nucleótidos de la dieta disminuyen la fibrosis hepática⁴⁶. Este efecto se debe a

una disminución de la síntesis de colágeno maduro, debido a una menor actividad de la enzima prolilhidroxilasa, y al aumento de la actividad colagenasa provocada por una menor expresión del gen correspondiente al inhibidor de metaloproteasa 1 (TIMP-1)⁴⁶. Asimismo, parece que los nucleótidos de la dieta favorecen la producción y secreción de fosfolípidos por el hígado, contribuyendo a limitar la esteatosis⁴⁷. Además, y al igual que ocurre con el intestino, la presencia de nucleótidos en la dieta condiciona un aumento en la expresión de los transportadores de nucleósidos, así como del RNA ribosómico y del retículo endoplásmico rugoso, lo que indica que los nucleótidos favorecen de manera general la biosíntesis proteica⁴⁸.

Metabolismo lipídico

La suplementación de nucleótidos a una fórmula láctea estándar en proporción similar a la de la leche humana, aumenta los niveles de colesterol-HDL en lactantes, aproximándose a los encontrados en niños alimentados con leche humana⁴⁹. Asimismo, los nucleótidos de la dieta dan lugar a un aumento de la apoproteína A-IV en recién nacidos prematuros⁵⁰; esta proteína, que forma parte de las HDL, es de origen intestinal exclusivo e interviene como activador de la lecitin-colesterol acil transferasa (LCAT) junto a la apoproteína A-I. Por otra parte, se ha comprobado que la actividad LCAT

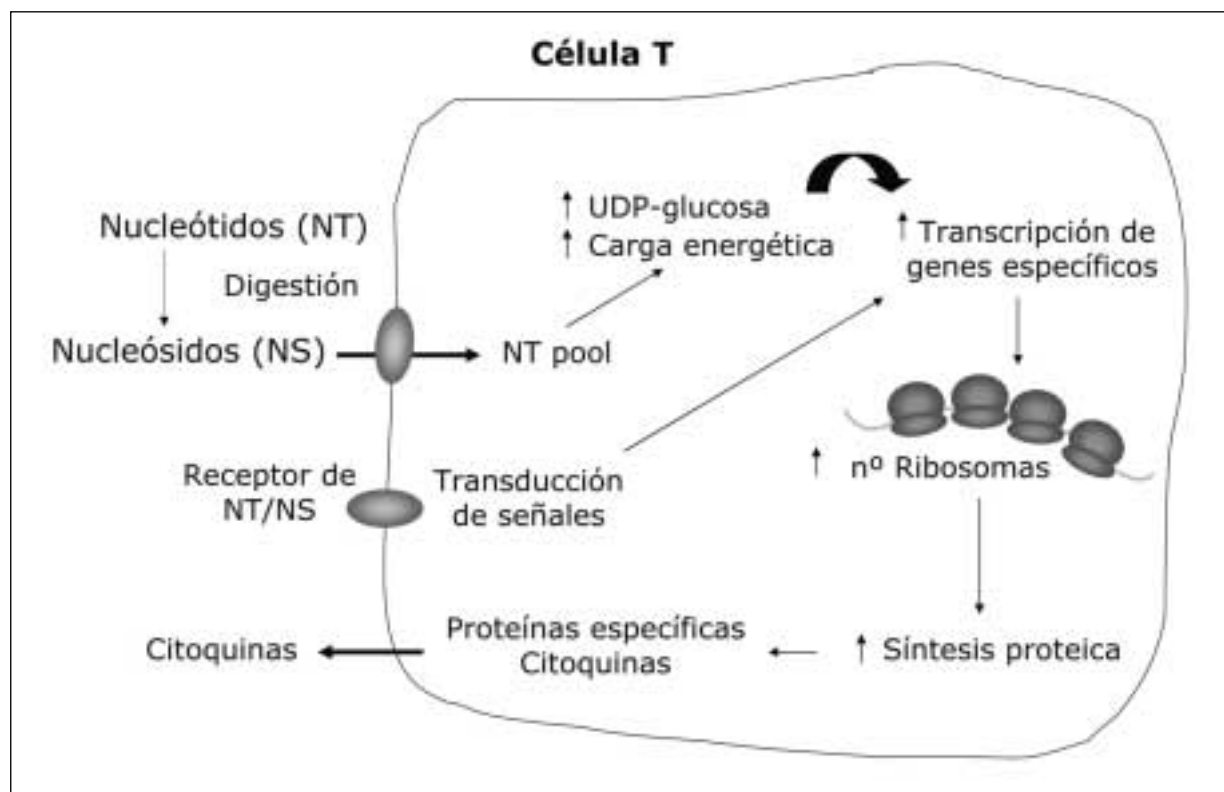


Fig. 4.—Mecanismo de acción de los nucleótidos de la dieta en el sistema inmunológico.

aumenta en el período neonatal como consecuencia de la ingesta de nucleótidos⁵⁰.

Además, en diferentes estudios realizados tanto en niños recién nacidos pretérmino como a término, se ha podido demostrar que los nucleótidos de la dieta influyen en la composición de ácidos grasos de las fracciones lipídicas del plasma y de las membranas celulares⁵¹. Así, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena larga (sobre todo 20:3 n-6, 20:4 n-6 y 22:6 n-3), están significativamente aumentados en los fosfolípidos y ésteres de colesterol plasmáticos de niños alimentados con una fórmula suplementada con nucleótidos. Resultados similares se han obtenido para los fosfolípidos de los eritrocitos y de células de la mucosa bucal. Estos estudios sugieren que, en el período perinatal, los nucleótidos de la dieta pueden influir en la síntesis hepática o intestinal de AGPI, posiblemente modulando la actividad de la Δ -6 ácido graso desaturasa hepática.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal de niños alimentados con leche materna es diferente de la de los niños alimentados con fórmulas lácteas. Los primeros tienen un alto porcentaje de bifidobacterias en sus heces y bajos niveles de enterobacterias. Por el contrario, los últimos presentan un alto número de enterobacterias, enterococos y clostridios, así como niveles relativamente bajos de bifidobacterias. Las bifidobacterias ejercen una función fisiológica positiva, en el sentido de que su actividad biológica disminuye el pH intestinal, lo que limita el crecimiento de otras poblaciones bacterianas, algunas de ellas potencialmente patógenas.

Los nucleótidos presentes en la leche humana afectan el microambiente gastrointestinal de los lactantes. Así, se ha demostrado que la adición de nucleótidos a fórmulas infantiles da lugar al incremento de bifidobacterias y a la disminución de enterobacterias en las heces⁵². Además, varios estudios han demostrado que la ingesta de una fórmula láctea suplementada con nucleótidos en proporción equivalente a la de la leche humana se traduce en una menor incidencia y duración de diarrea aguda en niños lactantes⁵³. Este efecto puede estar relacionado en parte con los cambios asociados a la microbiota intestinal antes mencionados aunque también puede estar influenciado por la modulación de la respuesta inmune del sistema linfóide asociado a las mucosas.

Sistema inmunológico

Actualmente se conoce que los nucleótidos de la dieta influyen tanto las respuestas inmunes a nivel sistémico como a nivel del sistema linfóide asociado a la mucosa intestinal. En particular, intervienen en la maduración, activación y proliferación de los linfocitos,

estimulan la función fagocítica de los macrófagos, y modulan la respuesta de hipersensibilidad retardada, las respuestas a injertos y tumores, la producción de inmunoglobulinas y la respuesta a la infección⁵⁴, efectos que se comentan a continuación.

Efectos de los nucleótidos sobre la proliferación, maduración y activación y de los linfocitos

Existen numerosas evidencias que demuestran que los nucleótidos de la dieta aumentan la respuesta proliferativa de las células T frente a mitógenos. En modelos animales estimulados con células esplénicas alogénicas, los nucleótidos de la dieta aumentan la respuesta linfoproliferativa, especialmente durante la recuperación de la malnutrición proteico-energética. También se ha demostrado que los ratones Balb/c y DBA/2 presentan un aumento en la respuesta blastogénica de los nódulos linfáticos poplíteos en respuesta a antígenos, alogénos y mitógenos cuando son alimentados con una dieta suplementada con una mezcla de nucleótidos.

Los nucleótidos exógenos se necesitan para mantener la actividad de los linfocitos T cooperadores (CD4) y estimulan la proliferación de células T, pero no B, en respuesta a aloantígenos y mitógenos. La actividad desoxinucleotidil transferasa (TdT), un indicador de la inmadurez de los linfocitos, es mayor en ratones que toman una dieta deficiente en nucleótidos; asimismo, el porcentaje de células del timo y del bazo que expresan esta enzima es menor en los animales que toman una dieta suplementada con adenina, uracilo o RNA, lo que sugiere que los nucleótidos de la dieta modulan la maduración de las células linfoides.

Se ha sugerido que los nucleótidos pueden favorecer el equilibrio de la diferenciación de las células T hacia Th2, que están implicadas en la respuesta de las células B y en la supresión de reacciones pro-inflamatorias inducidas por las células Th1.

Nucleótidos y subpoblaciones linfocitarias

El efecto de los nucleótidos sobre las poblaciones linfocitarias en los recién nacidos es escaso; tan sólo se ha observado un aumento en la población de células CD4 a los 10 días de vida en recién nacidos pretérmino. Sin embargo, parece que los nucleótidos tienen un efecto modulador de la expresión de marcadores linfocitarios y de citoquinas en las placas de Peyer, los linfocitos intraepiteliales y los linfocitos de lámina propia en ratones al destete. Asimismo, los nucleótidos influyen en la maduración de las células B-1 peritoneales en ratones al destete, lo que puede explicar su acción en la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgA secretora. Las células B-1 constituyen la población fundamental de células B en el peritoneo, siendo precursoras de un amplio número de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas en el

suero y en el intestino. No obstante, hasta ahora los efectos de los nucleótidos de la dieta sobre el sistema inmune intestinal en los humanos son totalmente desconocidos.

Modulación de la actividad fagocítica de los macrófagos por los nucleótidos de la dieta

Se ha descrito que los nucleótidos de la dieta conducen a un aumento de la fagocitosis en ratones infectados con *S. aureus*. Asimismo, los nucleótidos parecen aumentar la interacción de los macrófagos y de las células T, lo que explicaría la mayor susceptibilidad de los ratones alimentados con una dieta exenta de nucleótidos a la infección por *Candida*.

Modulación por nucleótidos de la hipersensibilidad retardada y respuesta a injertos y tumores

En animales de experimentación la restricción de nucleótidos en la dieta conduce a una respuesta disminuida en la hipersensibilidad cutánea retardada, supervivencia a trasplantes de tejidos y respuesta a sepsis por estafilococos o *Candida*. Además, los nucleótidos revierten la inmunosupresión provocada por la malnutrición proteico-energética y aumentan la actividad de las células *natural killer* (NK) tanto en niños recién nacidos como en ratones.

Modulación de la producción de inmunoglobulinas por nucleótidos

Existe poca información sobre la influencia de los nucleótidos en la función de las células B *in vivo*. No obstante, en los últimos años varios estudios han demostrado que tanto nucleótidos individuales como mezclas de ellos provocan un aumento en la producción de inmunoglobulinas en recién nacidos humanos y en animales de experimentación.

El número de células formadoras de placas contra hematías de carnero en ratones aumenta cuando estos son alimentados con una dieta rica en nucleótidos UMP y AMP. Asimismo, los nucleótidos incrementan la producción de Ig G específica frente a α -caseína y β -lactoglobulina en recién nacidos pretérmino y dan lugar a un incremento en los niveles totales de Ig M e Ig A durante los tres primeros meses de vida. Asimismo, la incorporación de nucleótidos a fórmulas infantiles en niveles similares a los de los de la leche humana provoca un aumento de las Ig G específicas frente a *H. influenzae* tipo b en recién nacidos normales, aunque no se han observado efectos en los niveles de Ig G frente a las vacunas de la polio y del tétanos.

Es difícil establecer si un aumento de los niveles de inmunoglobulinas en los lactantes se traduce en una mayor protección antigénica. No obstante, se ha de-

mostrado una menor incidencia de diarrea aguda en lactantes alimentados con fórmulas lácteas suplementadas con nucleótidos. Asimismo, se ha descrito una menor incidencia de enfermedad respiratoria de vías altas en niños con malnutrición proteico-energética.

Aunque se desconocen en gran medida los mecanismos por los que los nucleótidos de la dieta influyen en la producción de inmunoglobulinas, dado que los nucleótidos modulan la biosíntesis proteica y pueden ejercer su acción a través de la transducción de señales de membrana por interacción con receptores, se puede inferir la consiguiente modificación en la expresión de genes, especialmente de citoquinas intestinales (fig. 4). Además, tal como se ha comentado con anterioridad, los nucleótidos de la dieta aumentan la proporción de células B-1 peritoneales, especialmente del tipo B-1a. Este parece un mecanismo plausible por el que los nucleótidos de la dieta modulan la producción de inmunoglobulinas a nivel sistémico e intestinal.

Financiación: Este trabajo ha sido subvencionado por la Red Temática de Investigación Cooperativa G03/015 del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III.

Referencias

1. Laidlaw SA, Kopple JD: Newer concepts of the indispensable amino acids. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:593-605.
2. Gil A, Sánchez de Medina F: Aminoácidos semiesenciales y derivados de aminoácidos de interés nutricional. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Acción Médica, Madrid, 2005. Vol I, pp. 485-521.
3. Sánchez-Pozo A, Gil A: Metabolismo de nucleótidos. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Acción Médica, Madrid, 2005. Vol I, pp. 523-560.
4. Visek WJ, Shoemaker JD. Orotic acid, arginine, and hepatotoxicity. *J Am Coll Nutr* 1986; 5:153-166.
5. Batshaw ML, Wachtel RC, Thomas GH, Starrett A, Brusilow SW: Arginine-responsive asymptomatic hyperammonemia in the premature infant. *J Pediatr* 1984; 105:86-91.
6. Maccario M, Oleandri SE, Procopio M y cols.: Comparison among the effects of arginine, a nitric oxide precursor, isosorbide dinitrate and molsidomine, two nitric oxide donors, on hormonal secretions and blood pressure in man. *J Endocrinol Invest* 1997; 20:488-492.
7. Ochoa JB, Strange J, Kearney P, Gellin G, Endean E, Fitzpatrick E: Effects of L-arginine on the proliferation of T lymphocyte subpopulations. *J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:23-29.
8. Wilmore D: Enteral and parenteral arginine supplementation to improve medical outcomes in hospitalized patients. *J Nutr* 2004; 134:2863S-2867S.
9. Gornik HL, Creager MA: Arginine and endothelial and vascular health. *J Nutr* 2004; 134 (Supl.):2880S-2887S.
10. Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM: Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:59-66.
11. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD y cols.: Plasma L-arginine concentrations, oxygenation index, and systemic blood pressure in premature infants. *Crit Care Med* 1998; 26:1271-1276.
12. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U y cols.: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25:1489-1496.

13. Stechmiller JK, Childress B, Porter T: Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004; 13:17-23.
14. Gurbuz AT, Kunzelman J, Ratzler EE: Supplemental dietary arginine accelerates intestinal mucosal regeneration and enhances bacterial clearance following radiation enteritis in rats. *J Surg Res* 1998; 74:149-154.
15. Burrin DG, Davis TA: Proteins and amino acids in enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:79-87.
16. Shiraishi M, Hiroyasu S, Nagahama M y cols.: Role of exogenous L-arginine in hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 1997; 69:429-434.
17. Sukumar P, Loo A, Magur E, Nandi J, Oler A, Levine RA: Dietary supplementation of nucleotides and arginine promotes healing of small bowel ulcers in experimental ulcerative ileitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1530-1536.
18. Campos SB, Ori M, Dorea EL, Seguro AC: Protective effect of L-arginine on hypercholesterolemia-enhanced renal ischemic injury. *Atherosclerosis* 1999; 143:327-334.
19. Barbul A: The use of arginine in clinical practice. En: Amino acid metabolism and therapy in health and nutritional disease. Cynober LA (editor). Nueva York: CRC Press; 1995. pp. 361-372.
20. Eremin O: L-Arginine: biological aspects and clinical applications. Georgetown, TX: R.G. Landes Company; 1997. p.161.
21. Reeds PJ, Burrin DG: Glutamine and the bowel. *J Nutr* 2001; 131 (Supl.):2505S-2508S.
22. Tubman TR, Thompson SW, McGuire W: Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1:CD001457.
23. Boelens PG, Nijveldt RJ, Houdijk AP, Meijer S, Van Leeuwen PA: Glutamine alimentation in catabolic state. *J Nutr* 2001; 131 (Supl.):2569S-2577S.
24. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP y cols.: Clinical evidence for enteral nutrition support with glutamine: A systematic review. *Nutrition* 2003; 19:805-811.
25. Medina MA: Glutamine and cancer. *J Nutr* 2001; 131 (Supl.):2539S-2542S.
26. Fürst P, Kuhn KS: Amino-acid substrates in new bottles: Implications for clinical nutrition in the 21st century. *Nutrition* 2000; 16:603-606.
27. Bellinghieri G, Santoro D, Calvani M, Mallamace A, Savica V: Carnitine and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Supl.):S116-122.
28. Novak M, Monkus EF, Buch M, Silverio J, Clouston OM, Casady JC: L-carnitine supplementation of a soybean-based formula in early infancy: plasma and urine levels of carnitine and acylcarnitines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:220-224.
29. Zeisel SH: Nutritional importance of choline for brain development. *J Am Coll Nutr* 2004; 23 (Supl.):621S-626S.
30. Zeisel SH: Choline. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. Modern nutrition in health and disease. Lea Febiger, Philadelphia, PA, 1993. pp. 449-458.
31. Wood JL, Allison RG: Effects of consumption of choline and lecithin on neurological and cardiovascular systems. *Fed Proc* 1982; 41:3015-3021.
32. McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO: "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition* 2003; 19:957-975.
33. Farriol M, Segovia-Silvestre T, Venereo Y, Orta X: Poliaminas en el tracto gastrointestinal. *Nutr Hosp* 2000; 15:85-91.
34. Chesney RW, Helms RA, Christensen M, Budreau AM, Han X, Sturman JA: The role of taurine in infant nutrition. *Adv Exp Med Biol* 1998; 442:463-476.
35. Chapman RA, Suleiman MS, Earm YE: Taurine and the heart. *Cardiovasc Res* 1993; 27:358-363.
36. Schuller-Levis GB, Park E: Taurine and its chloramine: modulators of immunity. *Neurochem Res* 2004; 29:117-126.
37. Hansen SH: The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17:330-346.
38. Cosgrove M, Davies DP, Jenkins HR: Nucleotide supplementation and the growth of term small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1996; 74:F122-F125.
39. Uauy R, Stringel G, Thomas R, Quan R: Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in the rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10:497-503.
40. López-Navarro AT, Ortega MA, Peragón J, Bueno JD, Gil A, Sánchez-Pozo A: Deprivation of dietary nucleotides decreases protein synthesis in the liver and small intestine in rats. *Gastroenterology* 1996; 110:1760-1769.
41. Iijima S, Tsujinaka T, Kido Y: Intravenous administration of nucleoside and a nucleotide mixture diminishes intestinal mucosal atrophy induced by total parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 1993; 17:265-270.
42. Ogoshi S, Iwasa M, Yonezawa T, Tamiya T: Effect of nucleotide and a nucleoside mixture on rats given total parenteral nutrition after 70% hepatectomy. *J Parenter Enter Nutr* 1985; 9:339-342.
43. Ohyanagi H, Nishimatsu S, Kanbara Y, Usami M, Saitoh Y: Effects of nucleosides and a nucleotide on DNA and RNA syntheses by the salvage and de novo pathway in primary monolayer cultures of hepatocytes and hepatoma cells. *J Parenter Enter Nutr* 1989; 13:51-58.
44. Arnaud A, Fontana L, Sáez-Lara MJ, Gil A, López-Pedrosa JM: Exogenous nucleosides modulate the expression of rat liver extracellular matrix genes in single cultures of primary hepatocytes and a liver stellate cell line and in their co-culture. *Clin Nutr* 2004; 23:43-51.
45. Arnaud A, Fontana L, Angulo AJ, Gil A, López-Pedrosa JM: Exogenous nucleosides alter the intracellular nucleotide pool in hepatic cell cultures. Implications in cell proliferation and function. *Clin Nutr* 2003; 22:391-399.
46. Pérez M J, Suárez A, Gómez-Capilla JA, Sánchez de Medina F, Gil A: Dietary-nucleotides supplementation reduces thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *J Nutr* 2002; 132:652-657.
47. Fontana L, Moreira E, Torres MI y cols.: Dietary nucleotides correct plasma and liver microsome fatty acid alterations in rats with liver cirrhosis induced by oral intake of thioacetamide. *J Hepatol* 1998; 28:662-669.
48. Valdés R, Ortega MA, Casado FJ, Felipe A, Gil A, Sánchez-Pozo A, Pastor-Anglada M: Nutritional regulation of nucleoside transporter expression in rat small intestine. *Gastroenterology* 2000; 119:1623-1630.
49. Siahianidou T, Mandyla H, Papassotiropoulos I, Anagnostakis D: Serum lipids in preterm infants fed a formula supplemented with nucleotides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:56-60.
50. Sánchez-Pozo A, Ramírez M, Gil A, Maldonado J, Van Biervliet JP, Rosseneu M: Dietary nucleotides enhance plasma lecithin cholesterol acyl transferase activity and apolipoprotein A-IV concentration in preterm newborn infants. *Pediatr Res* 1995; 37:328-333.
51. Gil A, Lozano E, De-Lucchi C, Maldonado J, Molina JA, Pita M: Changes in the fatty acid profiles of plasma lipid fractions induced by dietary nucleotides in infants born at term. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42:473-81.
52. Gil A, Corral E, Martínez A, Molina JA: Effects of dietary nucleotides on the microbial pattern of feces of at term newborn infants. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1986; 1:34-38.
53. Brunser O, Espinoza J, Araya M, Cruchet S, Gil A: Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. *Acta Paediatr* 1994; 83:188-91.
54. Sánchez-Pozo A, Rueda R, Fontana L, Gil A: Dietary nucleotides and cell growth. En: Pandalai SG (ed). Trends in Comparative Biochemistry and Physiology. Transworld Research Network, Trivandrum, India, 1998; 5:99-111.