CONOCIMIENTOS ACTUALES EN NUTRICION

Traducción al español de la 4a. edición original de "Present Knowledge in Nutrition" publicada por "The Nutrition Foundation, Inc."

INSTITUTO DE NUTRICION DE CENTRO AMERICA Y PANAMA
(INCAP)
Y
ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION
(ALAN)
Guatemala, Guatemala, C. A.
1978

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las siguientes Instituciones, su valiosa cooperación financiera, ya que ello hizo posible la publicación de este volumen

UNIVERSIDAD DE LAS NACIONES UNIDAS (UNU)
Programa Mundial Contra el Hambre

FUNDACION PARA LA ALIMENTACION Y NUTRICION DE CENTRO AMERICA Y PANAMA (FANCAP)

Conocimientos Actuales en Nutrición

Traducción al español de la 4a. edición
original de "Present Knowledge in Nutrition".

CONOCIMIENTOS ACTUALES EN NUTRICION

INSTITUTO DE NUTRICION DE CENTRO AMERICA Y PANAMA
(INCAP)
Y
ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION
(ALAN)

Guatemala, Guatemala, C. A.
1978

CONOCIMIENTOS ACTUALES EN NUTRICION
Traducción de "Present Knowledge in Nutrition" 4th edition
Copyright 1976, The Nutrition Foundation, Inc., New York, Washington

Publicado por
Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) y Archivos Latinoamericanos de Nutrición (ALAN)
Apartado Postal 1188
Guatemala, Guatemala, C. A. 1978.

Impreso en la Unidad de Ayudas Audiovisuales del INCAP.

La traducción estuvo a cargo de los siguientes profesionales del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP).

Dirección editorial: **Guillermo Arroyave, Ph.D.**

Juan Rodolfo Aguilar, M.D., M.P.H.
Investigador Asociado
División de Biología y Nutrición Humana

Hugo Amigo, DM.D., M.P.H.
Investigador Asociado
Becado de la Universidad de las Naciones Unidas
División de Nutrición Aplicada

José Aranda-Pastor, MD
Jefe Asociado
División de Nutrición Aplicada

Héctor Araya
Investigador Asociado
Becado de la Universidad de las Naciones Unidas
División de Biología y Nutrición Humana

Guillermo Arroyave, Ph.D.
Programa Control de Hipovitamonisis A
División de Biología y Nutrición Humana
y Coordinador del Programa de la Universidad de las Naciones Unidas (UNU) en el INCAP

Patricio Aycinena, M.D.
Medico Residente
Centro Clínico, División de Biología y Nutrición Humana

Iván Beghin, M.D.
Jefe de la División de Nutrición Aplicada

Ana Haydée de Benítez
Catedrática Asistente del Curso de Nutrición Básica
División de Enseñanza

Edgar Braham, Ph.D.
Director del Curso de Post-Grado en Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición Animal
División de Ciencias Agrícolas y de Alimentos

Ricardo Bressani, Ph.D.
Jefe de la División de Ciencias Agrícolas y de Alimentos

Marit de Campos
Científica
División de Control y Análisis de Alimentos

Luiz G. Elías, Sc. D.
Jefe de Programa
División de Ciencias Agrícolas y de Alimentos

Marina Flores
Jefe, Sección de Investigaciones Dietéticas
División de Nutrición Aplicada

Roberto García, MD
Médico, Centro Clínico
División de Biología
y Nutrición Humana

Roberto Gómez-Brenes
Científico
División de Ciencias Agrícolas
y de Alimentos

Miguel Guzmán, Ph.D.
Jefe de la División
de Estadística

Susana J. Icaza, Ed. D.
Directora, Escuela de Nutrición
División de Enseñanza

Roberto Jarquín
Científico
División de Ciencias Agrícolas
y de Alimentos

César López, MD
División de Biología
y Nutrición Humana

Mario Molina, Ph.D.
Científico
División de Ciencias Agrícolas
y de Alimentos

Delia Navarrete
Científica
División de Ciencias Agrícolas
y de Alimentos

Alejandro O'Donnell, MD
Investigador Asociado
Becado de la Universidad de
las Naciones Unidas
División de Biología
y Nutrición Humana

A.O. Olszyna-Marzys
Jefe de la División de Control
y Análisis de Alimentos

Oscar Pineda, Ph.D.
Jefe Programa Metabolismo y
Requerimientos Nutricionales
División de Biología y
Nutrición Humana

Roberto Schneider, M.D.
Jefe Programa Nutrición y
Función Gastrointestinal
División de Biología y
Nutrición Humana

Carlos Tejada, M.D.
Director
Instituto de Nutrición de Centro
América y Panamá (INCAP)

Benjamín Torún, M.D.
Jefe Programa Fisiología y
Nutrición Clínica
División de Biología y
Nutrición Humana

Velia de Tuna
Científica
División de Biología y
Nutrición Humana

Juan José Urrutia, M.D.
Jefe Programa Nutrición
e Infección
División de Biología y
Nutrición Humana

Fernando Viteri, M.D.
Jefe de la División de Biología
y Nutrición Humana

Con la asistencia de:

Raquel Flores, M.A.
en Bibliotecología
Ex-Jefe del Servicio Bibliográfico y Documentos del INCAP

Con la colaboración editorial de:

Amalia de Ramírez
Secretaria Ejecutiva y
Jefe de la Oficina Editorial de
Archivos Latinoamericanos
de Nutrición (ALAN)

COMITE EDITORIAL DE LA
4a. Edición en
Inglés

D. Mark Hegsted, Chairman
C. O. Chichester
William J. Darby
Kristen W. McNutt
Richard M. Stalvey
Elmer H. Stotz

Autores Originales de la 4a. Edición en Inglés

Carl F. Anderson, M.D.
Division of Nephrology and
Internal Medicine
Mayo Clinic and
Mayo Foundation
Rochester, Minnesota 55901

Richard H. Barnes, Ph.D.
James Jamison Professor of
Nutrition
Division of Nutritional Sciences
Savage Hall
Cornell University
Ithaca, New York 14850

Harold D. Battarbee, Ph. D.
Department of Physiology
and Biophysics
School of Medicine
Louisiana State University
Medical Center
Shreveport, Louisiana 71130

John G. Bieri, Ph.D.
Chief, Nutritional Biochemistry
Section
Building 10, Room 5N-102
National Institute of Arthritis,
Metabolism and Digestive
Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland 20014

Harry P. Broquist, Ph.D.
Head, Division of Nutrition
Department of Biochemistry
Vanderbilt University School
of Medicine
Nashville, Tennessee 37232

Albert T. Brown, Ph.D.
Associate Professor
Department of Oral Biology
University of Kentucky
College of Dentistry
Lexington, Kentucky 40506

Raymond F. Burk, Jr., M.D.
Fellow, Department of
Internal Medicine
University of Texas Health
Sciences Center
5323 Harry Hines Blvd.
Dallas, Texas 75235

Edith M. Carlisle, Ph.D.
Associate Researcher
and Lecturer
School of Public Health
University of California,
Los Angeles
Los Angeles, California 90024

Sonja L. Connor, B.S.
Research Dietitian
Clinical Research Center
University of Iowa
Iowa City, Iowa 52242

William E. Connor, M.D.
Professor, Depatment of
Internal Medicine
Director, Clinical
Research Center
University of Iowa
Iowa City, Iowa 52242

Julius M. Coon, Ph.D.
Professor and Head
Department of Pharmacology
Jefferson Medical College
Philadelphia,
Pennsylvania 19107

Marilyn C. Crim, P.h.D.
Research Fellow
Department of Nutrition
and Food Science
Massachusetts Institute
of Technology
77 Massachusetts Avenue
Cambridge, Massachusetts 02139

William J. Darby, M.D., Ph.D.
President
The Nutrition Foundation
489 Fifth Avenue
New York, New York 10017

M. J. Dauncey, Ph.D.
Department of
Investigative Medicine
Downing Site
University of Cambridge
Cambridge CB2 1QN
England

John Dobbing, B.Sc., M.B., B.S., M.R.C. Path.
Department of Child Health
The Medical School
Stopford Building
Oxford Road
Manchester M12 9PT
England

Clement A. Finch, M.D.
Professor and Head
Division of Hematology
Department of Medicine
University of Washington
Seattle, Washington 98195

Stanley N. Gershoff, Ph.D.
Associate Professor of Nutrition
Department of Nutrition
Harvard School of Public Health
665 Huntington Avenue
Boston, Massachusetts 02115

DeWitt S. Goodman, M.D.
Tilden-Weger-Bieler
Professor of Medicine
Department of Medicine
College of Physicians
and Surgeons
Columbia University
New York, New York 10032

Charles A. Halsted, M.D.
Assistant Professor
of Internal Medicine
Nutrition Section
Department of Internal Medicine
University of California
School of Medicine
Davis, California 95616

Harold E. Harrison, M.D.
Pediatrician-in-Chief and
Professor of Pediatrics
Baltimore City Hospital
4940 Eastern Avenue
Baltimore, Maryland 21224

John N. Hathcock, Ph.D.
Associate Professor
Food and Nutrition Department
107 MacKay Hall
Iowa State University
Ames, Iowa 50010

Mark R. Haussler, Ph.D.
Assistant Professor
of Biochemistry
College of Medicine
University of Arizona
Tucson, Arizona 85724

D. M. Hegsted, Ph.D.
Professor of Nutrition
Department of Nutrition
Harvard School of Public Health
665 Huntington Avenue
Boston, Massachusetts 02115

Victor Herbert, M.D.
Professor of Pathology and
Professor of Medicine
College of Physicians
and Surgeons
Columbia University
New York, New York 10032

Robert E. Hodges, M.D.
Professor of Internal Medicine
Department of Internal Medicine
University of California
Medical School
Davis, California 95616

James C. Hunt, M.D.
Division of Nephrology and
Internal Medicine
Mayo Clinic and
Mayo Foundation
Rochester, Minnesota 55901

Lucille Hurley, Ph.D.
Professor of Nutrition
Department of Nutrition
University of California
Davis, California 95616

William J. Johnson, M.D.
Division of Nephrology and
Internal Medicine
Mayo Clinic and
Mayo Foundation
Rochester, Minnesota 55901

Robert M. Kark, M.D.
Professor of Medicine
Department of Medicine
Presbyterian-St. Luke's Hospital
1753 W. Congress Parkway
Chicago, Illinois 61612

Carlos L. Krumdieck, M.D.
Associate Director,
The Nutrition Program
Department of Pediatrics
University of Alabama
Medical Center
Birmingham, Alabama 35294

Hellen M. Linkswiler, Ph.D.
Professor
Department of
Nutritional Sciences
University of Wisconsin
1270 Linden Drive
Madison, Wisconsin 53706

Donald B. McCormick, Ph.D.
Professor of Biochemistry
and Nutrition
Division of Nutritional Sciences
Savage Hall
Cornell University
Ithaca, New York 14850

Hylton McFarlane, Ph.D.
Senior Lecturer in
Chemical Pathology
Department of
Medical Biochemistry
University of Manchester
Medical School
Manchester, England

Henry C. McGill, Jr., M.D.
Professor
Department of Pathology
University of Texas
Medical School
7703 Floyd Curl Drive
San Antonio, Texas 78229

Kristen W. McNutt, Ph.D.
Research Associate
The Nutrition Foundation
Office of Education and
Public Affairs
888 Seventeenth Street, N.W.
Washington, D.C. 20006

Joyce D. Margie, M.S.
Section of Clinical Nutrition
Mayo Clinic and
Mayo Foundation
Rochester, Minnesota 55901

Fred H. Mattson, Ph.D.
Research Chemist
Research and
Development Department
Procter & Gamble Company
P. O. Box 39175
Cincinnati, Ohio 45239

Albert I. Mendeloff, M.D.
Physician-in-Chief
Sinai Hospital
2401 North Belvedere Avenue
Baltimore, Maryland 21215

George R. Meneely, M.D.
Professor and Head
Department of Physiology
and Biophysics
School of Medicine
Louisiana State University
Medical Center
Shreveport, Louisiana 71130

Walter Mertz, M.D.
Chairman
Nutrition Institute
Agricultural Research Service
U. S. Department of Agriculture
Beltsville, Maryland 20705

H. H. Messer, Ph.D.
Assitant Professor
Division of Oral Biology
Health Sciences Unit A 17-226
School of Dentistry
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota 55455

R. D. G. Milner, Ph.D.
Head
Department of Child Health
The Children's Hospital
Sheffield S10 2TH England

David Morley, M.D., M.R.C.P.
Institute of Child Health
University of London
30, Guilford Street
London WX1N 1EH
England

Glen E. Mott, Ph.D.
The University of Texas
Medical School
7703 Floyd Curl Drive
San Antonio, Texas 78229

Hamish N. Munro, D.Sc.
Professor of
Physiological Chemistry
Department of Nutrition
and Food Science
Massachusetts Institute
of Technology
77 Massachusetts Avenue
Cambridge, Massachusetts 02139

Ralph A. Nelson, M.D., Ph. D.
Chairman
Section of Clinical Nutrition
Mayo Clinic and
Mayo Foundation
Rochester, Minnesota 55901

Boyd O'Dell, Ph.D.
Professor of Biochermistry
Department of Biochemistry
University of Missouri
105 Schweitzer Hall
Columbia, Missouri 65201

H. A. P. C. Oomen, M.D., Ph.D.
Professor Emeritus
Royal Tropical Institute,
Amsterdam
Amsterdam, Netherlands

Harold H. Sandstead, M.D.
Director,
Human Nutrition Laboratory
Agricultural Research Service
U. S. Department of Agriculture
Grand Forks,
North Dakota 58201

Maurice E. Shils, M.D.
Director of Nutrition and
Attending Physician
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center
1275 York Avenue
New York, New York 10021

L. Singer, Ph.D.
Professor,
Department of Biochemistry
Division of Oral Biology
Health Sciences Unit A17-226
School of Dentistry
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota 55455

John E. Smith, Ph.D.
Associate in Medicine
Department of Medicine
College of Physicians and
Surgeons
Columbia University
New York, New York 10032

E. L. Robert Stokstad, Ph.D.
Professor of Nutrition
Department of
Nutritional Sciences
University of California
Berkeley, California 94720

Frank M. Strong, Ph.D.
Emeritus Professor
of Biochemistry
College of Agriculture and
Life Sciences
University of Wisconsin
Madison, Wisconsin 53706

John W. Suttie, Ph.D.
Professor
Department of Biochemistry
University of Wisconsin
420 Henry Mall
Madison, Wisconsin 53706

Vichai Tanphaichitr, M.D.
Chief
Division of Nutrition
and Metabolism
Central Research Laboratory
Ramathibodi Hospital
Rama 6 Road
Bangkok 4, Thailand

E. Neige Todhunter, Ph.D.
Visiting Professor of Nutrition
Division of Nutrition
Vanderbilt University
School of Medicine
Nashville, Tennessee 37232

Eric J. Underwood, Ph.D.
Member of the Executive
Commonwealth Scientific and
Industrial Research Organization
Private Bag, P. O.
Wembley,
Western Australia 6014

Parker Vanamee, M.D.
Chief, Clinical Physiology and
Renal Service
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center
1275 York Avenue
New York, New York 10021

Kelly M. West, M.D.
Professor of Medicine
Department of Medicine
University of Oklahoma Health
Sciences Center
800 N.E. 13th Street
Oklahoma City,
Oklahoma 73190

Philip L. White, Sc.D.
Director
Department of Food
and Nutrition
American Medical Association
535 North Dearborn Street
Chicago, Illinois 60610

Elsie M. Widdowson
Department of
Investigative Medicine
Downing Site
University of Cambridge
Cambridge CB2 1QN
England

Calvin W. Woodruff, M.D.
Professor
Department of Child Health
Department of Pediatrics
University of Missouri
Columbia, Missouri 65201

Lemuel D. Wright, Ph.D.
Professor of Nutrition
Division of Nutritional Sciences
Savage Hall
Cornell University
Ithaca, New York 14850

Prefacio de la Traducción al Español

Las ciencias de la Nutrición y Alimentación atraviesan, al presente, una fase de rápido progreso, que obliga al científico en estos campos a un constante esfuerzo para mantenerse actualizado. Por esa razón, el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), recibió con especial beneplácito la publicación de la Nutrition Foundation, Inc., intitulada "Present Knowledge in Nutrition" la cual comprende 53 capítulos escritos por 64 autoridades en el campo de Nutrición y Alimentación. El INCAP, interesado en la rápida divulgación de conocimientos decidió realizar un esfuerzo por hacer más fácilmente asequible el contenido de dicha obra de referencia, a estudiantes y profesionales de habla española y obtuvo oficialmente la autorización de la "Nutrition Foundation" para traducirla al idioma español.

La traducción estuvo a cargo de profesionales del INCAP bajo la supervisión editorial del Dr. Guillermo Arroyave, miembro del personal científico de dicho instituto y a la vez Coordinador del Programa de Entrenamiento Tutorial Avanzado del INCAP en el área prioritaria del Programa Mundial contra el Hambre de la Universidad de las Naciones Unidas (UNU). Esta última institución demostró su genuino interés en la diseminación de información científica actualizada como un instrumento de formación de recursos humanos en Nutrición y Alimentación, patrocinando esta publicación a través de un significativo subsidio parcial, lo cual permitió que su costo se redujera notablemente para que alcanzara al mayor número de lectores incluyendo al importante sector estudiantil. La publicación y distribución del libro se hizo conjuntamente por el INCAP y Archivos Latinoamericanos de Nutrición, órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición. La Fundación para la Nutrición y la Alimentación de Centro América y Panamá otorgó un préstamo para completar el financiamiento básico de la publicación.

El INCAP desea expresar su reconocimiento a todas estas organizaciones y, muy especialmente, a la "Nutrition Foundation, Inc." por su generosa cooperación, a la Universidad de las Naciones Unidas por su valiosa ayuda y al personal profesional que en forma desinteresada laboró para hacer posible esta obra.

Contenido

	Profesionales a cargo de la traducción	**v**
	Autores	**ix**
	Prefacio	**xv**
1	**Necesidades y Utilización de Energía** *por D. M. Hegsted*	**1**
2	**Energía** *por Richard H. Barnes*	**11**
3	**Obesidad** *por E. M. Widdowson y M. J. Dauncey*	**17**
4	**Grasa** *por Fred H. Mattson*	**24**
5	**Sacarosa y Carbohidratos** *por William E. Connor y Sonja L. Connor*	**34**
6	**Proteína** *por Marilyn C. Crim y Hamish N. Munro*	**44**
7	**El Metabolismo de los Aminoácidos** *por Harry P. Broquist*	**57**
8	**Metabolismo y Transporte de Vitamina A** *por John Edgar Smith y DeWitt S. Goodman*	**66**
9	**Deficiencia de Vitamina A, Xeroftalmia y Ceguera** *por H.A.P.C. Oomen*	**75**
10	**Vitamina D** *por Mark R. Haussler*	**84**

11 Vitamina E 100
por J. G. Bieri

12 Vitamina K 113
por J. W. Suttie

13 Acido Ascórbico 121
por Robert E. Hodges

14 Riboflavina 133
por Donald B. McCormick

15 Tiamina 143
por Vichai Tanphaichitr

16 Vitamina B_6 151
por Stanley N. Gershoff

17 Niacina 163
por William J. Darby, Kristen W. McNutt y E. Neige Todhunter

18 Acido Fólico 177
por C. L. Krumdieck

19 Vitamina B_{12} 193
por Victor Herbert

20 Vitamina B_{12} y Acido Fólico 206
por E. L. R. Stokstad

21 Biotina 220
por Donald B. McCormick

22 Acido Pantoténico 229
por Lemuel D. Wright

23 Calcio 235
por Hellen M. Linkswiler

24 Fósforo 244
por Harold E. Harrison

25 Magnesio 250
por Maurice E. Shils

26 Sodio y Potasio 261
por George R. Meneely y Harold D. Battarbee

27 Metabolismo de Hierro 282
por C. A. Finch

28 Zinc 293
por Harold H. Sandstead

29 Cobre 305
por Boyd L. O'Dell

30 Selenio 312
por Raymond F. Burk

31 Cobalto 319
por Eric J. Underwood

32 Fluoruro 327
por H. H. Messer y L. Singer

33 Silicio 339
por Edith M. Carlisle

34 Manganeso y Otros Oligoelementos 347
por Lucille S. Hurley

35 Prevención y Tratamiento de la Diabetes Mellitus 358
por Kelly M. West

36 Efectos y Metabolismo del Factor de Tolerancia de Glucosa 367
por Walter Mertz

37 Dieta y Enfermedad Coronaria 378
por Henry C. McGill y Glen E. Mott

38 Fibra Dietética 394
por Albert I. Mendeloff

39 Terapéutica Nutricional para Adultos con Enfermedad Renal 404
por Carl F. Anderson, Ralph A. Nelson, Joyce D. Margie, William J. Johnson y James C. Hunt

40 Alimentación Parenteral 416
por Parker Vanamee

41 Desnutrición Proteínico–Calórica 429
por R.D.G. Milner

42 Peso y Longitud o Talla Corporal de Niños 438
por The Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences/National Research Council

43 Utilidad de las Gráficas de Crecimiento 446
por David Morley

44 Nutrición y Desarrollo del Cerebro 455
por John Dobbing

45 Nutrición e Inmunidad 461
por Hylton McFarlane

46 Implicaciones Nutricionales del Alcohol 469
por Charles H. Halsted

47 Intolerancia a la Leche 480
por Calvin W. Woodruff

48 El Papel de los Carbohidratos Dietéticos en la Formación de la Placa Bacteriana y en la Inducción de Enfermedad Oral 490
por Albert T. Brown

49 Nutrición: Toxicología y Farmacología 506
por John N. Hathcock

50 Tóxicos que se Encuentran Presentes Naturalmente en los Alimentos 518
por F. M. Strong

51 Tóxicos Alimentarios Naturales – Una Perspectiva 530
por Julious M. Coon

52 Sucesos que Hicieron Epoca en la Historia de la Nutrición 549
por E. Neige Todhunter

53 Una Biblioteca al Lado de la Cama para Estudiosos de la Nutrición 559
por E. Neige Todhunter, William J. Darby y W. McNutt

Capítulo **1** D. M. HEGSTED

Necesidades y Utilización de Energía

GENERALMENTE se considera que las necesidades de energía de un individuo están determinadas por la suma de su metabolismo basal, las calorías que gasta en actividad física y un pequeño incremento debido a la "acción dinámica específica". Como la tasa de metabolismo basal está supuestamente determinada por la edad, el sexo, el tamaño y la forma corporal, ésto sugiere que individuos que fuesen semejantes en estos aspectos y que se dedicasen al mismo tipo de actividad física tendrían las mismas necesidades de energía. O, alternativamente, sugiere que si tales dos individuos similares consumiesen dietas con diferentes cantidades de energía, uno u otro ganaría o perdería peso. El informe reciente del comité *ad hoc* de expertos de FAO/OMS[1] dice que "Los requerimientos energéticos de los individuos dependen de cuatro variables que están interrelacionadas en una forma compleja: a) actividad física, b) tamaño y composición corporal, c) edad, y d) clima y otros factores ecológicos..... Individuos del mismo tamaño que viven en el mismo ambiente y con el mismo modo de vida tienen requerimientos energéticos similares sin importar su origen étnico.... La cantidad de actividad física es generalmente la causa más importante de las variaciones en gasto energético de individuos del mismo sexo, edad y tamaño corporal".

Otros estándares dietéticos[2] se basan en consideraciones similares.

Esta teoría requiere un control muy preciso sobre el apetito de modo que en aquellos que mantienen un peso constante la ingestión de energía fluctúe en proporción a la actividad física desplegada. Muchos individuos, en efecto, mantienen un peso constante durante períodos largos de tiempo con patrones muy irregulares de actividad física, y la cantidad y tipo de alimentos que consumen parecen a menudo estar más relacionados con las oportunidades sociales que con las necesidades fisiológicas. Por consiguiente, es difícil visualizar los mecanismos necesarios para lograr que la

ingesta sea igual al gasto. Además, el contenido energético total de los alimentos consumidos por individuos que se dedican a actividades muy similares, por ejemplo cadetes,[3] muestra grandes diferencias y no se ajusta a las predicciones teóricas. Recientemente se ha informado de otros ejemplos que también son contrarios a lo esperado.[4,5] Durning y colaboradores[6] han puesto en duda los métodos para estimar los requerimientos energéticos y han concluído que "Creemos que los requerimientos energéticos del hombre..... no se conocen".

Las leyes de termodinámica deben mantenerse inviolables y por ello la energía total de los alimentos consumidos menos el gasto y pérdidas energéticas debe ser igual al cambio en el contenido energético del cuerpo. Sin embargo, no estamos obligados a asumir que individuos diferentes, o aún el mismo individuo en distintos tiempos o bajo diferentes condiciones, utilizarán con la misma eficiencia la energía de los alimentos consumidos. A continuación discutiremos brevemente algunos de los medios por los cuales la energía puede ser desperdiciada o conservada en los procesos metabólicos.

Energía Disponible

El concepto que es importante recordar en relación a la utilización de energía en el organismo, es que únicamente aquella porción de la energía total ingerida que se convierte en ATP u otras uniones de alta energía está disponible para trabajo físico y procesos anabólicos. Las rutas metabólicas seguidas por la glucosa y la grasa indican que de la cantidad total de energía que contienen, solamente puede ser convertida a ATP un máximo del 38 al 40%. El resto se convierte inevitablemente en calor y, en ese sentido, se pierde. Krebs[7] calcula que el máximo de energía derivado de las proteínas en aún menor - del orden del 32 al 34% - dependiendo de la composición de aminoácidos de las proteínas, y sugiere que el exceso de calor que inevitablemente se pierde comparado con los carbohidratos y las grasas, puede explicar la acción dinámica específica de las proteínas. Estos valores, sin embargo, representan valores máximos, y las preguntas importantes a hacer son si tales valores se alcanzan alguna vez, si rendimientos energéticos obtenidos varían en distintos individuos o en el mismo individuo bajo diversas condiciones dietéticas o ambientales, o si están bajo un control metabólico.

Generación de ATP

Los ejemplos más dramáticos y mejor conocidos de ineficiencia

metabólica son aquellos que ocurren durante la toxicidad por tiroxina y dinitrofenol. El desperdicio de energía en estos ejemplos se explica probablemente por "desacoplamiento" de la fosforilación oxidativa, o sea la oxidación de un substrato sin la generación correspondiente de ATP. Las dosis elevadas de tiroxina producen edema de las mitocondrias y ésto probablemente repercute en una deficiencia de los mecanismos de acoplamiento. No se conoce el mecanismo de acción del dinitrofenol.[8]

El máximo de conservación de energía en una forma útil en el sistema de los citocromos, es la formación de 3 moles de ATP por átomo de oxígeno consumido, y esto ocurre únicamente cuando hay un acoplamiento "muy fuerte". Este máximo teórico probablemente nunca se ha alcanzado en estudios experimentales y la mayoría de las mitocondrias probablemente funcionan con un acoplamiento flojo. Si el grado de acoplamiento es variable o se encuentra bajo control metabólico, entónces la eficiencia de generación de ATP también será variable.

Es importante notar el caso específico de la grasa parda, ya que éste parece ser un caso de adaptación especial para la generación de calor a través de la generación ineficiente de ATP.[9] Se supone que a temperaturas bajas hay liberación de catecolaminas, las cuales producen un aumento en lipasa mediado por el AMP cíclico, y de hidrólisis de triglicéridos. Los ácidos grasos son oxidados pero el acoplamiento es mínimo, de manera que prácticamente no se genera ATP y casi toda la energía aparece en forma de calor. Los mecanismos que producen el desacoplamiento no son conocidos pero si se sabe que los ácidos grasos libres son agentes desacopladores. En efecto, los altos niveles de ácidos grasos libres que se observan en el suero de personas hipertiroideas pueden estar relacionadas con el desacoplamiento que se observa en esa afección. Aunque el caso de la grasa parda parece ser una adaptación especial, los efectos desacopladores de los ácidos grasos libres y de las catecolaminas sobre las mitocondrias de otras células sugieren que éste puede ser un fenómeno generalizado para el control de la producción de ATP. Algunos estudios indican que hay un acoplamiento bastante ineficiente en diversos tejidos de animales que se han adaptado al frío.[8]

En años recientes se ha identificado una diversidad de "factores acopladores".[9,10] Aunque aún no está clara la naturaleza y función de estos agentes, su existencia permite especular que el contenido mitocondrial y las funciones de tales factores puede ser variable y encontrarse bajo control metabólico, permitiendo desviaciones en el flujo de energía hacia la producción de ATP o simplemente hacia la liberación de calor.

Recientemente se ha reconocido la existencia de dos formas de citocromo b: b_T y b_K.[9,11] Los datos disponibles pueden interpretarse como indicativos de que el flujo de electrones a través del citocromo b_T

resulta en la generación de un mol de ATP, mientras que por el citocromo b_K no se genera ATP. Así pues, asumiendo que existe un control sobre la ruta del paso de electrones a través del citocromo b, es posible que se generen a veces 2 y a veces 3 moles de ATP; es decir, podría perderse un tercio de la energía total que teóricamente puede atraparse en forma de ATP.

Desperdicio de ATP

Los diversos tejidos contienen una miríada de fosfatasas con diversos grados de especificidad y se puede suponer que son capaces de hidrolizar las uniones de fosfatos de alta energía o las uniones de fosfato que son fuentes potenciales de uniones de alta energía. Esto resultaría en una pérdida neta de la energía contenida en los sustratos. No se conoce bien la forma en que el organismo mantiene las fosfatasas separadas de los diversos intermediarios fosforilados que se generan durante los procesos metabólicos. Tampoco se conoce cuán eficientemente se lleva a cabo esta separación. Probablemente sea razonable suponer que estos tipos de reacciones que conducen a desperdicio de energía deberían ser cuantitativamente más importantes bajo condiciones en que las concentraciones de sustratos son altas, como poco después de una comida.

Aunque es comúnmente reconocido que estos "ciclos inútiles" pueden ocurrir, se les ha puesto relativamente poca atención. La glicólisis de glucosa a piruvato genera 4 moles de ATP, pero cuando la glucosa se resintetiza a partir de piruvato a través de oxalacetato se requieren 8 moles de ATP; es decir, hay una pérdida neta de 4 moles de ATP, o sea alrededor del 10% de los 38 moles de ATP que potencialmente pueden formarse a partir de un mol de glucosa. En su discusión del control de glicólisis y gluconeogenesis, Krebs[12] dice: "Estos dos procesos opuestos nunca ocurren en escala importante al mismo tiempo en la misma célula ya que esto resultaría en un ciclo fisiológicamente inútil. La ocurrencia simultánea de ambos fenómenos se evita mediante mecanismos que activan o inactivan enzimas claves para glicólisis o para gluconeogénesis". Esto es obviamente cierto en términos generales pero no es posible visualizar controles tan precisos en todas las células y todos los tejidos que no permitan el reciclamiento de ciertas cantidades de lactato y piruvato. El punto en debate en sí el grado de reciclaje varía lo suficiente en distintos individuos o bajo diferentes condiciones como para modificar de una manera significativa la producción neta de ATP generado a partir de la glucosa metabolizada.

Un ciclo inútil semejante debe ocurrir en cierto grado en el tejido adiposo. El metabolismo de la grasa requiere la hidrólisis de triglicéridos para la formación de ácidos grasos libres y glicerol. Algunos de los ácidos

grasos libres generados con resintetizados con fosfato de glicerol para dar origen nuevamente a triglicéridos, utilizando ATP. Ball[13] calcula que durante este proceso hay una pérdida neta de 0.277 calorías por cada gramo de triglicéridos. No se conoce el grado en que esto ocurre ni cuán variable puede ser bajo diversas condiciones.

Utilización de ATP

En diversos sistemas metabólicos existen numerosas oportunidades para la utilización ineficiente de ATP. Cuando los alimentos se consumen en forma de comidas grandes y espaciadas una de la otra, es preciso que se almacene una gran proporción de la energía para que haya una disponibilidad continua de esta energía. Cantidades limitadas pueden almacenarse como glucógeno, pero la mayor parte debe convertirse en grasa y depositarse en el tejido adiposo de donde se moviliza a medida que sea requerida. Durante la conversión de glucosa a triglicéridos, la mayor parte de la glucosa se convierte primero en acetato, a partir del cual se sintetizan los ácidos grasos, y una porción más pequeña da origen a glicerol. Sin embargo, la energía neta disponible cuando los triglicéridos se movilizan es marcadamente menor que aquella presente en la glucosa original. Ball[13] calcula que hay una pérdida neta del 10.6% cuando la glucosa se metaboliza a través de esta ruta en vez de metabolizarse por oxidación directa. Menos energía se desperdicia cuando la grasa en los alimentos se almacena en el tejido adiposo antes de ser utilizada. Es bien conocido que los animales alimentados que siguen un patrón de comidas grandes y espaciadas utilizan la energía en forma menos eficiente que los animales que comen durante la mayor parte del día ("nibblers") y además depositan mayores cantidades de grasa corporal. Esto no es incompatible con la posibilidad de que el comer en forma continua pueda permitir un mejor control del apetito que el patrón de comidas espaciadas.

Aparentemente se requiere cierta pérdida de energía para mantener grados adecuados de control metabólico. Por ejemplo, al discutir la reacción

$$\text{Glucosa} - 1 - \text{P} + \text{UTP} \rightleftharpoons \text{UDPG} + \text{PP} \longrightarrow 2\text{Pi}$$

involucrada en la regulación de la síntesis de glucógeno, Cori[14] dice: "Esta síntesis de glucógeno se lleva a cabo en contra de un equilibrio desfavorable de la fosfoglucomutasa, pero es ayudada sin lugar a dudas, por la acción ejercida por la pirofosfatasa inorgánica en la secuencia de reacciones. El doble control regulatorio por parte del glucógeno también es importante para prevenir, o por lo menos minimizar, la tendencia a

reciclar. Es decir, a medida que el UDPG transfiere el radical glucosil al glucógeno, éste con fosfato inorgánico da origen a glucosa—1—fosfato, y así sucesivamente". Este tipo de reacción no es rara, y el "control" probablemente se lleva a cabo en un sentido estadístico; es decir, la mayor parte de las substancias reactivas se van en una u otra dirección pero puede haber una pérdida considerable de energía con el fin de mantener tal control.

En los procesos involucrados en la síntesis de proteínas existen numerosas oportunidades para modificar los requerimientos de energía o para el desperdicio de energía. Para la activación de cada aminoácido y su inclusión en una cadena proteínica mediante uniones peptídicas se requieren por lo menos 3 moles de ATP (en realidad dos moles de ATP y uno de GTP). La incorporación de cada nucleótido en DNA, RNA mensajero y RNA de transferencia también requiere por lo menos una, y posiblemente más uniones de alta energía. En vista de que se necesitan tres bases de nucleótidos para codificar cada aminoácido, unos 6 o más moles de ATP pueden ser necesarios para cada unión peptídica que se forme, dependiendo de cuantas veces se utilice cada RNA mensajero y cada RNA de transferencia. Además, cada aminoácido que es transportado a través de la membrana celular por el sistema de transporte que utiliza glutamilo[15] aparentemente requiere 3 moles de ATP, y el transporte de otros materiales, la síntesis de diversas enzimas, etc., están asociados con la síntesis de proteína. Por lo tanto, la síntesis proteínica parece ser muy costosa en términos de la energía necesaria. Es muy probable que la velocidad de síntesis proteínica no sea constante sino que sea estimulada por las comidas cuando se producen niveles altos de aminoácidos circulantes. De ser así, estos tipos de procesos, así como la oxidación del exceso de aminoácidos, pueden contribuir a la acción dinámica específica.

Debe también tenerse en mente que variaciones en el nivel de enzimas ejercen cierto control metabólico. La realimentación de animales sometidos previamente a ayuno resulta en incrementos muy marcados de glucosa—6—fosfato deshidrogenasa y de enzima málica. Tales incrementos en los niveles enzimáticos implican un costo de síntesis y contribuyen a la ineficiencia en la utilización neta de la energía disponible.

Estimación de las Necesidades de Energía

Debe tomarse en cuenta que es muy difícil demostrar en forma directa las diferencias en eficiencia entre diversos individuos. Una ingesta que exceda al gasto en 50 kilocalorías por día, tiene el potencial de producir entre 6 y 7 gramos de tejido adiposo por día, o sea 2 kilogramos por año. Sin embargo, para un individuo que consume 2,500 kilocalorías diaras,

esas 50 kilocalorías representan únicamente un 2%/o de su ingesta total. Tomando en cuenta la variabilidad en la composición de los alimentos, el hecho que diversas clases de carbohidratos, grasas y proteínas no tienen exactamente la misma energía potencial, las limitaciones de los métodos analíticos y las dificultades para estimar exactamente la cantidad de alimentos ingeridos, es evidente que no se puede medir la ingestión de energía con precisión y que nunca se puede conocer el grado de precisión obtenido en un estudio determinado. Los problemas en la estimación del gasto calórico son igualmente serios. Estos problemas son más fáciles de manejar en animales que pueden ser alimentados con dietas homogéneas, pero aún bajo esas condiciones no es seguro si se puede eliminar por completo la parcialidad o predisposición en las medidas. A pesar de eso, todos los estudios sobre ingesta energética de individuos muestran diferencias muy grandes que no se pueden explicar si todos los individuos tuviesen una eficiencia energética similar. En los clásicos estudios de Widdowson en niños,[16] la autora discute algunas de las posibles razones para explicar la variación observada en la ingesta energética. Aunque la digestibilidad es un factor significativo en la utilización de energía, ella indica que "las pérdidas por heces pueden variar en 50 ó 60 calorías de un individuo a otro pero las ingestas varían en 1,000 o más calorías..... Una explicación más plausible para las diferencias observadas en las ingestas y los requerimientos de calorías..... parece ser que algunos son máquinas más eficientes que otros".

La deficiencia proteínica aparentemente impone condiciones metabólicas en las que hay desperdicio de calorías. Miller y colaboradores[17] observaron que cerdos jóvenes alimentados con una dieta tan baja en proteína que no les permitía un crecimiento adecuado, consumían un gran exceso de calorías que no se reflejaba en un aumento correspondiente de tejidos corporales en comparación con los animales control. Nosotros hemos comparado la ingesta calórica de 3 grupos de monos jóvenes alimentados respectivamente con una dieta normal, con una dieta cualitativamente normal pero restringida para que los animales mantuviesen su peso corporal constante pero sin crecer, y una dieta tan baja en proteínas que también les hacía mantener un peso corporal constante pero no les permitía crecer.[18] La ingesta voluntaria por unidad de peso fue esencialmente igual en el grupo con deficiencia proteínica a la del grupo control, mientras que los animales con restricción calórica necesitaron una cantidad menor de calorías para mantener su peso corporal constante. Los animales deficientes en proteínas aparentemente desperdiciaban unas 40 kilocalorías por día en comparación con los animales con restricción calórica. Los animales con restricción calórica parecían ser ligeramente menos activos, y los animales con deficiencia proteínica parecían acumular ligeramente más grasa corporal, pero estas diferencias

sólo dan cuenta de una fracción muy pequeña del exceso de calorías ingeridas por este último grupo.

Ashworth y colaboradores[19] han hecho notar las excesivas ingestas calóricas de infantes que se estaban recuperando de malnutrición. Estos niños crecían muy rápidamente, a una velocidad de alrededor de 10 gramos por kilogramo por día, y consumían, en promedio, unas 169 kilocalorías por kilogramo por día. Esta ingesta contrasta con las 120 kilocalorías por kilogramo por día ingeridas por infantes normales del mismo tamaño que crecieron a una velocidad de aproximadamente 3.3 gramos por kilogramo por día. Al alcanzar su tamaño normal, la velocidad de crecimiento y la ingestión calórica de los infantes desnutridos se redujo a niveles normales. Así pues, asumiendo que el incremento en ingesta calórica representa el costo de formación de tejidos, los autores calcularon que se necesitan entre 50 y 80 kilocalorías para aumentar 10 gramos de peso corporal. En vista de la ineficiencia observada en animales con deficiencia proteínica que no están creciendo, el exceso de calorías ingeridas no puede atribuirse necesariamente al costo energético del crecimiento. Es aparente, sin embargo, que tales infantes utilizan en forma ineficiente las calorías consumidas.

Nada de lo anteriormente dicho contradice el hecho de que el apetito, el control de la ingesta energética y la actividad física son factores importantes para el control de la obesidad.[20] Ha quedado claro que el cuerpo tiene una capacidad limitada para conservar o para desperdiciar calorías y por lo tanto, la modificación de la ingesta calórica y de la actividad física pueden ser los únicos medios prácticos para controlar el peso corporal. Sin embargo, es igualmente cierto que existe abundante información que indica que las necesidades energéticas de individuos, o la eficiencia con la cual diversos individuos utilizan la energía, varían grandemente y no se pueden predecir en base a los conocimientos actuales. Desde hace tiempo se ha reconocido en la práctica de crianza de animales que existen diferencias individuales en la eficiencia energética.

Más intrigante aun es la pregunta de si se puede influir sobre la eficiencia con que un individuo utiliza las calorías que ingiere por medio de modificaciones dietéticas. Esto es probable. La mayor parte de los nutrientes se utilizan con cierto grado de ineficiencia que aumenta a medida que aumenta la cantidad ingerida, y es muy posible que esto también suceda en el caso de las calorías.[21] Se ha investigado relativamente poco si diversos tipos de dietas influyen sobre la utilización de energía. El problema fundamental en términos bioquímicos es conocer qué afecta la eficiencia de formación y utilización de ATP y qué mecanismos controlan estos procesos bioquímicos.

Reconocimientos

Deseo agradecer al Dr. Erick G. Ball por las agradables e inspirantes discusiones sostenidas alrededor de este tópico a través de un largo período de tiempo. □

REFERENCIAS

1. *Energy and Protein Requirements*. Food and Agriculture Organization, FAO Nutrition Meetings Report Series No. 52, Rome, 1973
2. *Recommended Dietary Allowances*. Seventh edition. Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1968
3. O.G. Edholm, J.G. Fletcher, E.M. Widdowson and R.A. McCance: The Energy Expenditure and Food Intake of Individual Men *Brit. J. Nutrition* 9:286-300, 1955
4. D S. Miller and P. Mumford: Gluttony. 1. An Experimental Study of Overeating Low- or High-Protein Diets. *Am. J. Clin. Nutrition* 20:1212-1222, 1967
5. D.S Miller, P. Mumford and M.J. Stock: Gluttony. 2. Thermogenesis in Overeating Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 20:1223-1229, 1967
6. J.V G.A. Durnin, O.G. Edholm, D.S. Miller and J.C. Waterlow: How Much Food Does Man Require? *Nature* 242:418, 1973
7. H.A. Krebs in *Mammalian Protein Metabolism*. H.N. Munro and J.B. Allison, Editors Academic Press, New York, 1964
8. *Energy Transformations in Mammals: Regulatory Mechanisms* by F. Hoch. W.B Saunders Co., Philadelphia, 1971
9. *Energy Metabolism* by E.G. Ball. Addison Wesley Publishing Co., Boston, 1973
10. H.A. Lardy and S.M. Ferguson: Oxidative Phosphorylation in Mitochondria. *Ann. Rev. Biochem*. 38:991-1034, 1969
11. B. Chance, D.F. Wilson, P.L. Dutton and M. Erecinska: Energy-Coupling Mechanisms in Mitochondria: Kinetic, Spectroscopic, and Thermodynamic Properties of an Energy-Transducing Form of Cytochrome b. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 66:1175-1182, 1970
12. H.A. Krebs in *Metabolic Regulation and Enzyme Action*. A. Sols and S. Grisolia, Editors, vol. 19, p. 53. Academic Press, New York, 1970
13. E.G. Ball: Some Energy Relationships in Adipose Tissue. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 131:225-234, 1965
14. C.F. Cori in *Metabolic Regulation and Enzyme Action*. A. Sols and S. Grisolia, Editors, vol. 19, p. 115. Academic Press, New York, 1970
15. A. Meister: On the Enzymology of Amino Acid Transport. *Science* 180:33-39, 1973
16. E M. Widdowson, Med. Res. Council Special Res. Series No. 57. Her Majesty's Stationery Office, London, 1947
17. D S. Miller and R.P. Payne: Weight Maintenance and Food Intake. *J. Nutrition* 78:255-262, 1962
18. K W Samonds and J. Fleagle: The Onset of Protein or Calorie Deficiency in the Young Cebus Monkey. *Fed. Proc*. 32:901, 1973

19. A. Ashworth: Malnutrition and Metabolic Rates. *Nutrition Reviews* 28:279-281, 1970
20. *Overweight-Causes, Cost and Control* by J. Mayer. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1968
21. M.J. Stock and J.P. Rivers: Human Protein and Energy Requirements. *Lancet* II:732-733, 1973

Capítulo **2**

RICHARD H. BARNES

Energía

DURANTE la última década se le ha dado muy particular atención al "balance energético", o sea, el balance entre la energía de combustión de los alimentos ingeridos y el total de la energía almacenada en los tejidos del organismo más la que es transformada en calor y disipada a la atmósfera. Especialistas en agricultura tienen especial interes en este balance energético ya que la eficiencia de conversión de los alimentos energéticos a productos animales tales como la carne, leche y huevos, tiene importancia económica. Los nutricionistas y clínicos están interesados, ya que la conversión ineficiente de alimentos energéticos puede prevenir o aliviar el problema tan importante y extremadamente enojoso de la obesidad. Mucha de la atención de las investigaciones en el pasado se ha concentrado en el estudio de mecanismos de control de la ingestión voluntaria de alimentos como el factor causal que gobierna el peso corporal. Más recientemente, los estudios han dado también énfasis a los mecanismos por los cuales la eficiencia del organismo en la utilización de la energía de los alimentos podría ser alterada.

Las encuestas realizadas durante muchos años han mostrado concordancia entre las estimaciones de ingesta energética y las de gasto de energía en grupos de individuos. Sin embargo, en muchos estudios en los cuales los balances energéticos han sido cuidadosamente controlados a nivel individual, se han observado discrepancias considerables entre la ingesta y el gasto, particularmente cuando las correlaciones se han calculado en base de día a día. Esto se ilustra muy bien en los estudios descritos por Edholm[1] en los cuales el consumo de alimentos y gasto energético fueron medidos en soldados quienes podían ser continuamente observados de día y de noche. A continuación se listan algunos de los resultados de estos estudios:

"Para un grupo de 10 o más sujetos la ingesta y el gasto en un período mayor de 5-7 días concuerdan estrechamente;
En observaciones en un individuo por un solo día, la ingesta y el gasto no se relacionan;
Para un individuo durante un período de 5-7 días la ingesta y el gasto se relacionan significativamente, pero la dispersión de resultados es considerable;
No hay relación significativa entre el perso corporal y el consumo de alimentos;
Después de un período de déficit calórico, la ingesta de alimentos excede al gasto energético, pero en un período de 5 días el exceso no se relaciona estrechamente con la magnitud del déficit."

Tanto éste como otros estudios proveyeron evidencia excelente sobre el hecho de que la regulación del consumo voluntario de alimentos en el hombre no responde al gasto energético dentro de un corto período de tiempo.

Otra observación que ha sido hecha frecuentemente es que un exceso de ingesta energética sobre los niveles de mantenimiento acostumbrados puede sobrellevarse, por algunos individuos, sin acompañarse de una ganancia de peso. Miller y Mumford[2] y Miller, Mumford y Stock[3] llevaron a cabo tres estudios en los cuales las ingestas dietéticas fueron cuidadosamente medidas y se proveyó un exceso energético sobre los niveles acostumbrados (mantenimiento) hasta de 1530 kcal por día por un período de 3 ó 4 semanas; en estos estudios la mayoría de los sujetos no mostraron ganancia apreciable en peso. Dos regímenes fueron proporcionados; una dieta alta en proteína similar a la que acostumbran comer los sujetos, y una dieta baja en proteína que proveía solamente 1.7°/o de calorías procedentes de proteína. Con la dieta alta en proteínas se observaron regularmente pequeñas ganancias en peso, pero con la ingesta baja de proteínas las ganancias de peso fueron por lo general inapreciables.

Con observaciones tales como éstas, Durnin y otros tres científicos británicos muy conocidos, han concluido que aún no se conocen los requerimientos energéticos del hombre ni tampoco su balance entre ingesta y gasto.[4] Aún más sorprendente es su conclusión de que a pesar de las mejores estimaciones disponibles al presente, que indican que el 70°/o de la población mundial está desnutrida, subsiste la posibilidad: " —de que el 30°/o de la población mundial que tiene una ingesta 'adecuada', está realmente comiendo demasiado y que una proporción desconocida del resto no son desnutridos."

Si se define el balance energético como el balance entre la ingesta de energía metabolizable por una parte, y el total de energía almacenada por el cuerpo más la energía en la forma de calor producido por la otra, la ingesta debe ser igual a la suma de la energía gastada más la ganada.

Para llevar a cabo este tipo de estudios de balance en el hombre, se tendría que medir el consumo de oxígeno respiratorio 100 por ciento del tiempo durante 24 ó 48 horas. Esto requiriría el uso de una gran cámara calorimétrica donde pudieran realizarse las actividades normales. Se requiriría también un balance total de carbono-nitrógeno para estimar la energía almacenada. En estudios recientes en el hombre se han limitado las mediciones de calorimetría respiratoria a períodos cortos esparcidos a través del día, se ha estimado la actividad física evaluando el costo energético de varios tipos de actividad, y se ha utilizado un sistema de "diario" para estimar el costo energético de todas las actividades por día. Esto indica que no se han realmente realizado balances energéticos totales. Sin embargo, esto de ninguna manera invalida la conclusión general de que cualquier mecanismo regulatorio debe operar sobre períodos de tiempo relativamente largos, y aún más, de que todavía no se sabe qué mecanismos están involucrados en la regulación del balance energético.

Acción Dinámica Específica

Para poder empezar a comprender éstas y otras idiosincracias del metabolismo energético, es necesario considerar la contribución de la acción dinámica específica. Este término originalmente creado por Rubner[5], "spezifisch-dynamische wirkung", y traducido como efecto dinámico específico, o acción dinámica específica (ADE), se ha enmascarado también bajo otros términos tales como incremento de calor, efecto calorigénico de los alimentos, respuesta térmica o termogénica al alimento, y probablemente está también implícito en la teoría pletórica de Voit, denominada a veces luxusconsumption. La energía del calor de combustión de los alimentos (entalpía) debe ser convertida por un organismo en energía libre, previo a que la energía del alimento pueda ser utilizada con propósitos tales como transporte, trabajo mecánico, varias otras funciones de mantenimiento y procesos biosintéticos. Esta energía libre se encuentra con la mayor frecuencia en la forma de uniones fosfato ricas en energía, usualmente el fosfato terminal del trifosfato de adenosina (ATP). La conversión de la entalpia a energía libre es notablemente ineficiente y su eficiencia es alterada por muchas condiciones nutricionales y fisiológicas. Hegsted[6] publicó una discusión excelente y concisa de este problema. Este investigador señala que la conversión máxima del ATP por las vías metabólicas corrientes es aproximadamente del 38 al 40°/o para las grasas y los carbohidratos, y de 32 a 34°/o para las proteínas. Se ha estimado que si se ingiere glucosa y ésta es primero convertida a grasa para luego ser catabolizada, hay una pérdida neta adicional de 10.6°/o más que si la glucosa ingerida fuera directamente

metabolizada a CO_2 y H_2O. Hegsted muestra además que el reciclo de piruvato a glucosa, la hidrólisis de triglicéridos seguida de reesterificación del glicerol con móléculas de ácidos grasos, o el mantenimiento del estado dinámico de síntesis y catabolismo proteínico, tienen altos costos de formación de energía libre, con un costo particularmente alto para la síntesis proteínica. Termodinámicamente, toda la energía liberada en el metabolismo de los nutrientes a CO_2 y H_2O debe eventualmente disiparse en forma de calor. La anergía libre utilizada por las varias vías metabólicas que requieren energía, ya sea para trabajo de transporte, biosíntesis o trabajo mecánico, es transformada finalmente en calor, a menos que sea almacenada por los tejidos. Sin embargo, la entalpia de la energía metabolizable no pasa toda por la forma de energía libre, y la fracción que no se usa así, se pierde inmediatamente como calor, puesto que la energía en forma de calor no puede ser de nuevo transformada directamente a una forma de energía biológicamente utilizable. Una eficiencia disminuida en la conversión a energía utilizable significa que debe proveerse más energía en forma de entalpia y así mantener un ritmo suficiente de producción de energía libre para suplir todas las necesidades biológicas puesto que el ATP no se almacena apreciablemente y cualquier elevación en la utilización de ATP está acompañada por un aumento correspondiente de su síntesis. Esta demanda aumentada de conversión de la entalpia, ya sea derivada de fuentes exógenas o endógenas, trae consigo una elevación en la producción de calor. El hecho de que la eficiencia energética varía para las diferentes vías metabólicas, y que estas vías están determinadas en gran parte por el tipo y cantidad de sustratos provistos por los alimentos consumidos así como por el nivel y el estado nutricional del organismo, permiten visualizar cómo se desarrolla la termogénesis y cómo ésta se relaciona con la ingestión de alimentos.

Termogénesis

El fenómeno de "desperdicio de calor" está influenciado por muchos factores; algunos de éstos no están directamente asociados con la ingestión de alimentos, razón por la cual el término respuesta termogenética es utilizado en lugar de ADE. Por ejemplo, el compuesto dinitrofenol desacopla la fosforilización oxidativa y aumenta la producción de calor; la tiroxina afecta la función mitocondrial y también aumenta la producción de calor. La epinefrina y la norepinefrina aumentan la producción de calor, pero por un mecanismo diferente. Por otro lado, la termogénesis es aumentada por deficiencias de nutrientes. Cambios en las vías metabólicas alteran la termogénesis. Al elevar el nivel de nutrición aumenta la termogénesis, lo cual se observa también durante la fase de rápido crecimiento. La magnitud de este fenómeno termogénico es afectada además por muchos otros factores.

Al presente se está dando particular atención al papel del tejido adiposo y del metabolismo de las grasas en el control de la termogénesis. Shapiro[7] presentó evidencia en apoyo de su hipótesis de que la actividad bioquímica total del tejido adiposo en acumulación y movilización de grasa, actúa de una manera regulatoria para mantener el nivel fisiológico de adiposidad ("set point of adiposity"). Shapiro relaciona la actividad metabólica total del tejido adiposo al área superficial de los adipocitos, la cual a su vez es función del número y tamaño de las células y de la masa total de tejido adiposo. Presumiblemente, la regulación del balance energético podría alcanzarse por variaciones en termogénesis; por ejemplo, una respuesta térmica aumentada debido a una eficiencia disminuida en utilización de energía cuando la masa adiposa excede el nivel fisiológico del individuo; y una termogénesis disminuida cuando la masa adiposa está más baja de ese punto.

Un modelo interesante para el control de la termogénesis ha sido propuesto por Stirling y Stock.[8] Esta se basa en la disponibilidad de alfa-glicerofosfato como el factor regulador en el paso rápido de los ácidos grasos de la forma libre a triglicéridos en el adipocito. Señalan que cuando los niveles de alfa-glicerofosfato son bajos debido a falta de precursores de carbohidratos, o a elevada actividad de la alfa-glicerofosfato oxidasa, la oxidación de los ácidos grasos está aumentada y la esterificación disminuye. Esto resulta en un aumento en termogénesis debido a que el paso catalizado por acil-CoA dehydrogenasa tiene una baja eficiencia de formación de ATP. Además, los ácidos grasos son desacopladores bien conocidos de la fosforilización oxidativa, y debido a una pérdida parcial en el control respiratorio, hay una tendencia hacia una tasa aumentada de oxidación. Por el otro lado, en estudios en ratas, Ball[9] calculó que cuando hay una disponibilidad adecuada de glucosa o glucógeno para proveer alfa-glicerofosfato al tejido adiposo, el ciclo de lipolysis y reestificación subsecuente puede proceder con pérdida de calor concomitante que alcanza hasta un 15% del metabolismo del animal en reposo. De estudios tales como éstos es evidente que la magnitud de la termogénesis puede variar dependiendo de las vías metabólicas involucradas, las cuales a su vez están influenciadas por la disponibilidad de ciertos sustratos que en última instancia dependen de los nutrientes ingeridos y del estado nutricional del individuo.

Se ha reconocido desde hace algunos años que cantidades grandes de calorías son necesarias para lograr tasas satisfactorias de ganancia de peso en niños con malnutrición proteínico-calórica. Graham y sus colaboradores, junto con otros grupos de investigadores, han demostrado este fenómeno y concluyen que los requerimientos energéticos son

aproximadamente proporcionales al déficit en el peso corporal.[10] Más recientemente, Ashworth y sus colaboradores[11, 12] han demostrado que niños malnutridos en recuperación caracterizados por un crecimiento rápido, tienen un consumo postprandial de oxígeno elevado, pero este aumento en la tasa metabólica desaparece cuando la velocidad de crecimiento disminuye a menos de 4 g por kg de peso corporal por día. Ashworth atribuye esta elevación postprandial en la tasa metabólica a un aumento del costo energético causado por síntesis de tejido nuevo. Sin embargo, contrariamente a su conclusión de que este fenómeno no corresponde a la definición de ADE, sus observaciones se explican en términos del concepto de eficiencia energética de la termogénesis descrito anteriormente. Este mismo fenómeno se observa en la rata,[13] pero en esta especie la eficiencia disminuida de la utilización energética continúa en la edad adulta, aún mucho después de que se ha logrado la rehabilitación nutricional. Sin embargo, esta disminución en la eficiencia es menor a la observada durante el rápido crecimiento que caracteriza a la fase de recuperación. □

REFERENCIAS

1. O.G. Edholm in *Energy Balance in Man*. M. Apfelbaum, Editor. Masson, Paris. 1973
2. D.S. Miller and P. Mumford: Gluttony. 1. An Experimental Study of Overeating Low- or High-Protein Diets. *Am. J. Clin. Nutrition* 20:1212-1222, 1967
3. D.S. Miller, P. Mumford, and M.J. Stock: Gluttony. 2 Thermogenesis in Overeating Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 20:1223-1229, 1967
4. J.V.G.H. Durnin, O.G. Edholm, D.S. Miller, and J C Waterlow. How Much Food Does Man Require? *Nature* 242:418, 1973
5. M. Rubner quoted by M. Kleiber in *The Fire of Life* John Wiley and Sons. Inc., Philadelphia, p. 267, 1961
6. D.M Hegsted Energy Needs and Energy Utilization. *Nutrition Reviews* 32 33-38, 1974
7. B. Shapiro in *Energy Balance in Man* M. Apfelbaum, Editor Masson, Paris, 1973
8. J.L. Stirling and M.J. Stock in *Energy Balance in Man* M. Apfelbaum, Editor Masson, Paris, 1973
9. E.G. Ball. Some Energy Relationships in Adipose Tissue. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 131.225-234, 1965
10. G G. Graham, A Cordano, and J M Baertl. Studies in Infantile Malnutrition II Effect of Protein and Calorie Intake on Weight Gain *J Nutrition* 81 249-254, 1963
11. A Ashworth: Metabolic Rates during Recovery from Protein-Calorie Malnutrition The Need for a New Concept of Specific Dynamic Action *Nature* (London) 223 407-409, 1969
12. A Ashworth, O Brooke, and J C Waterlow in *Energy Balance in Man* M Apfelbaum, Editor Masson, Paris, 1973
13. R H Barnes, E Kwong, L Morrissey, L Vilhjalmsdottir and D A Levitsky: Maternal Protein Deprivation during Pregnancy or Lactation in Rats and the Efficiency of Food and Nitrogen Utilization of the Progeny *J. Nutrition* 103 273-284, 1973

Capítulo **3**

E.M. WIDDOWSON
M.J. DAUNCEY

Obesidad

LA PALABRA obesidad viene del latín "obesus" que originalmente significaba "comido hasta desaparecer" o "emaciado"; pero en un sentido reflexivo, vino a indicar a una persona o aún a un pájaro que había comido hasta convertirse en gordo. En otras palabras, la ingestión de energía ha excedido al gasto y el exceso que permanece en el cuerpo es transformado a grasa y depositado en los tejidos subcutáneos y alrededor de los órganos internos.

Grasa Corporal

La deposición de cierta cantidad de grasa en el cuerpo es un proceso fisiológico, particularmente en algunas épocas de la vida. El feto humano deposita considerables cantidades de grasa durante la segunda mitad de la gestación de tal forma que la cantidad de grasas sube desde aproximadamente 0.5°/o a las 20 semanas de gestación, a 5°/o a las 30 semanas y a aproximadamente 16°/o a término.[1] Aproximadamente 500 a 600 gramos de grasa se depositan en el cuerpo fetal durante este período. Después del nacimiento el infante humano continúa aumentando el porciento de grasa en su cuerpo hasta que, más o menos a los 6 meses de edad, el valor ha alcanzado aproximadamente 26°/o.[2] El proceso debe ser considerado fisiológico, aunque en cualquier otra época de la vida un incremento tan rápido en el porciento de grasa corporal estaría ya en los límites patológicos. Con base en datos de diversas fuentes, Fomon[2] calculó que el porciento de grasa en el cuerpo cae un poco alrededor de la edad de un año y continúa disminuyendo hasta llegar a aproximadamente 20°/o a la edad de 3 años.

Las mediciones del pliegue cutáneo de niños y niñas confirman que existe un incremento considerable en el grosor de la grasa subcutánea entre el nacimiento y los 9 meses y muestra que luego existe una disminución cuando el niño tiene 7 u 8 años de edad.[3] La disminución es mayor en niños que en niñas, y varones de 8 años de edad tienen pliegues tricipitales y subescapulares menores que el recién nacido a término. A partir de la edad de 8 años ocurre de nuevo un incremento gradual en la grasa subcutánea, el cual continúa a través de la pubertad en las niñas. En los varones parece existir un aumento en la edad pre-adolescente entre los 10 y los 12 años, seguido por un incremento adicional durante la pubertad.

Los bebés y los niños pequeños tienen que ajustar su ingestión de alimentos continuamente para llenar sus requerimientos metabólicos que están también en continuo cambio. Ellos requieren más alimento puesto que están aumentando su peso corporal, pero al mismo tiempo, conforme crecen, requieren menos por unidad de peso o de área de superficie corporal. El porcentaje del total de ingesta de nutrientes utilizado para crecimiento es mucho mayor inmediatamente después del nacimiento de lo que es más adelante. Además, el depósito fisiológico de grasa durante los primeros 6 a 9 meses después del nacimiento y durante la pubertad demanda una ingestión de energía por encima de la requerida para metabolismo y crecimiento propiamente dicho. Esta situación es mucho más complicada que la que confronta el adulto. A pesar de eso, la mayor parte de los bebés y niños parecen capaces de ingerir la cantidad correcta de alimento para sus requerimientos, aun cuando éstos están constantemente cambiando.

Si el niño consume más alimento del que requiere para satisfacer las necesidades de su metabolismo basal, su actividad y su potencial genético para crecimiento fisiológico, dicho niño no va a aumentar su masa magra más rápidamente pero va a tender a volverse obeso. Brook[3] sugirio que los períodos durante los cuales se deposita la grasa normalmente en forma rápida después del nacimiento, es cuando es muy fácil para este proceso sobrepasarse y convertirse en obesidad clínica. Deposición excesiva de grasa corporal ocurre muy raras veces en niños alimentados al seno materno porque ellos no ingieren suficiente leche para que esto pueda ocurrir. Si el niño es alimentado con alguna de las fórmulas lácteas que se venden en forma de polvo, la madre puede forzarlo a que tome más alimento de lo que él desea o necesita haciendo la fórmula demasiado concentrada; o administrando sólidos, particularmente cereales, muy temprano y en cantidades que son demasiado grandes.[4] Al ocurrir esto durante un período cuando normalmente existe una tendencia fisiológica hacia el aumento en el porciento de grasa corporal, fácilmente puede conducir a la deposición de demasiada grasa, resultando en obesidad infantil.

La obesidad observada en edades mayores se debe a que el individuo mismo no es capaz de regular su ingestión de energía para que esté de acuerdo con su gasto energético. El gran apetito de los adolescentes es notorio; la televisión tiende a limitar el ejercicio y en algunos individuos el acoplamiento subconsciente de la ingesta de energía con su gasto no es tan perfecto como en otros. La obesidad en la adolescencia es el resultado obligado de esta situación.

En el embarazo parece existir un proceso fisiológico normal que conduce a depositar grasa en el cuerpo.[5] Esto ocurre tanto en animales experimentales como en mujeres; el embarazo con frecuencia provee la oportunidad para la iniciación del "engrosamiento" de la edad madura. Pareciera que el mecanismo subconsciente responsable de permitir comer al individuo únicamente un poquito más de lo que es necesario en ciertas fases de la vida no es siempre perfectamente operante, y es particularmente fácil, a estas edades, el comer demasiado.

Control de la Ingestión de Alimentos

Aún no es del todo claro hasta qué grado es el hipotálamo capaz de controlar la ingesta de alimentos en el hombre. Debe existir un control, ya que muchas personas se mantienen con alrededor del mismo peso por muchos años, a pesar de que sus ingestas de energía y por lo tanto presumiblemente sus gastos energéticos, varían hasta dos veces de un individuo al otro de la misma edad, sexo y ocupación. En otros individuos el control parece ser más frágil y estas personas continuamente comen un poco más de lo necesario. Los mecanismos sensores, sin embargo, son mucho menos sensibles para percibir una ingesta energética excesiva que una ingesta demasiado baja, y no cumplen con iniciar la acción necesaria para reducir la ingesta de energía cuando el porcentaje de grasa en el cuerpo principia a aumentar. Por otro lado, se tornan sumamente activos si ha habido una pérdida de peso por cualquier razón, por ejemplo durante enfermedades o una limitación en la disponibilidad de alimentos.[6] Una vez que un adulto se ha recuperado de su enfermedad o que la comida está de nuevo disponible, principiará inmediatamente a ingerir grandes cantidades, suficientes para proveer la energía necesaria para llevar su peso de nuevo al peso previo y a veces un poco más arriba del peso previo.[7] Un niño desnutrido reacciona en la misma forma; él ingerirá una gran cantidad de alimentos y ganará peso muy rápidamente hasta que su peso se acerque al percentilo en las curvas de peso en el cual se encontraba antes que se iniciase el proceso de desnutrición. Entonces su apetito disminuirá y comenzará a ingerir solamente suficiente energía para continuar creciendo a lo largo de esta curva.[8] En realidad, este niño

también puede sobrepasarse un poco y depositar demasiada grasa.

Un individuo obeso que ha sido limitado en su ingesta de alimentos por un tiempo reacciona en la misma forma que una persona de peso promedio. Si se le da la oportunidad, el obeso también comerá lo suficiente para regresar al peso que tenía cuando estaba obeso. Para prevenir que esto ocurra, debe ser necesaria una gran voluntad y un esfuerzo consciente, particularmente si la comida es de alta densidad calórica y atractivo sabor.

Células de Grasa (Adipositos)

En años recientes mucho se ha dicho y escrito sobre la multiplicación y el aumento en tamaño de las células grasas del cuerpo. Existen, sin embargo, una serie de problemas metodológicos que limitan seriamente las conclusiones que pueden ser derivadas de algunas de las investigaciones.

Primero, usando los métodos actualmente disponibles,[9-11] una célula adiposa puede ser identificada únicamente cuando contiene una cantidad mínima de lípido. Por lo tanto, las células adiposas potenciales o preadipositos, y las células adiposas maduras que han sido depletadas de lípidos, no son distinguibles de otras células del tejido conectivo y por consiguiente no son contadas. Las investigaciones que informan sobre cambios en el número de células adiposas, por lo tanto, se refieren a cambios en el número de células maduras que contienen suficiente grasa para ser contadas por los métodos empleados.[12]

Segundo, en los cálculos del número total de células adiposas en el cuerpo se asume que el diámetro celular promedio es el mismo en cualquier región del cuerpo. Esta premisa frecuentemente no es justificada. Dauncey y Gairdner[13] demostraron que el tamaño promedio de las células adiposas del infante no es el mismo en diferentes partes del cuerpo. Este es también el caso a través de la niñez y en la edad adulta.[14, 15]

Tercero, la cantidad total de grasa en el cuerpo tiene que ser determinada con exactitud. Las técnicas disponibles incluyen la medida directa de la grasa cutánea por pesadas hidrostáticas o por absorción de gases por la grasa, o bien la determinación de la masa corporal magra por mediciones de agua o potasio corporal total y el cálculo de la cantidad de grasa "por diferencia". Debido a razones prácticas, estos métodos no pueden siempre ser usados, siendo particularmente difícil en la edad lactante y la niñez. Las mediciones de pliegue cutáneo también se emplean para determinar la grasa corporal, pero este método no puede ser aplicado a infantes menores de 1 año con el grado necesario de exactitud, debido a que no se han elaborado fórmulas, para estas edades, que relacionen las medidas del pliegue cutáneo con la cantidad de grasa corporal.

El conocimiento de cómo se desarrolla el tejido adiposo en la edad temprana es importante, si se trata de considerar la influencia que la dieta pueda tener en esta edad infantil en el desarrollo posterior de la obesidad. Los estudios sobre la celularidad del tejido adiposo en infantes y en niños han sido relativamente pocos. Dauncey y Gairdner[13] encontraron que el tamaño de la célula adiposa aumenta constantemente desde la 28a. semana de gestación (3 meses antes de término) hasta los 3 meses después del nacimiento; el diámetro celular promedio durante este período de 6 meses aumenta desde aproximadamente 40 hasta 90 micrometros. El tamaño celular parece, luego, aumentar aun más llegando a un diámetro celular promedio de 100 a 130 micrometros entre 6 y 9 meses de edad, para regresar a 90 micrometros a los 12 meses. Este tamaño promedio de las células adiposas no parece aumentar posteriormente en la niñez.[16, 17] Hirsch y Knittle[18] encontraron que el tamaño de la célula adiposa permanece aproximadamente alrededor de 90 micrometros a través de la niñez. Se necesitan observaciones adicionales para verificar el hallazgo de que las células adiposas se vuelven más grandes en los segundos seis meses de vida que subsecuentemente, pero este hecho parece compatible con la sugerencia de que el niño es más graso en ese período que durante cualquier otra edad hasta la pubertad.

Durante los últimos años se ha sugerido que la obesidad en la edad adulta podría ser prevenida si se pudiese regular la dieta y el peso corporal durante un período corto en la infancia. Esto se basa en la sugerencia de Brook[19] la cual indica que el primer año después del nacimiento constituye el período sensitivo para la replicación de las células adiposas en el hombre y que las células adiposas formadas a esta edad no se pierden nunca posteriormente. Así, los adultos cuya obesidad tuvo su origen desde la infancia estarían en desventaja en sus esfuerzos para reducir peso debido a que poseen un exceso de células adiposas que mantendrán con ellos por el resto de su vida. Es un hecho que los adultos obesos casi siempre tienen un número excesivo de células llenas de grasa,[20,21] pero no existe evidencia que indique en que época de la vida tuvieron su origen estas células cargadas de grasa. Unicamente un tercio de los adultos obesos estudiados por Lloyd[22] indicaron que su obesidad se había originado desde su niñez. Los niños obesos muy frecuentemente tienen un número mayor de céluas cargadas con grasa que los niños no obesos[17,23] pero esto no es un hallazgo constante; algunos niños obesos parecen no tener más células adiposas que niños no obesos.

Aún no está claramente determinado cuán importante es el número y el tamaño de las células adiposas en relación a la causa, desarrollo y tratamiento de la obesidad; ni tampoco si un inicio temprano de la obesidad es más serio que la obesidad que se inicia en la edad adulta. No existe evidencia para proponer una correlación entre el número total de células

adiposas y el grado de obesidad; la evidencia tampoco es adecuada para determinar si la celularidad del tejido adiposo influye sobre la velocidad de la reducción de peso producida por una ingestión limitada de energía.

La proporción de casos exitosos en mantener un peso reducido después de haber sido obesos es baja, no importando cual haya sido el número de células adiposas. Todo lo que sabemos acerca de este tópico sirve para enfatizar el hecho de que la prevención es mejor que la cura. Es deseable prevenir la obesidad durante la niñez debiendo ejercerse un cuidado especial durante esos estadíos del desarrollo cuando existe una tendencia fisiológica al aumento en la grasa corporal.

Por ahora, no se acepta como cierta la idea de que en el adulto el número de células adiposas es fijo. El inicio de la obesidad en la edad adulta puede estar acompañada en algunos individuos por un incremento en el número de células cargadas de lípidos; ha sido también demostrado que los preadipositos de adultos obesos tienen un mayor potencial para multiplicación in vitro que los adipositos de adultos magros.[24] Después que un adulto ha ganado peso puede existir una disminución paradójica en el diámetro promedio de los adipositos causada por la incorporación de células pequeñas que se llenan de suficiente lípido para poder ser medidas. Por el contrario, la reducción del peso puede resultar en un incremento aparente en el diámetro celular promedio dado que algunas de las células pequeñas han perdido la grasa y así no pueden ser detectadas por los métodos empleados.[25] Algunos de los problemas asociados con la celularidad del tejido adiposo en individuos normales y obesos podrían ser resueltos si existiesen técnicas que pudiesen detectar y medir células adiposas con cantidades muy pequeñas o insignificantes de lípidos. En varios laboratorios se están al presente realizando estudios usando tanto métodos microscópicos como enzimáticos para tratar de resolver este problema. □

REFERENCIAS

1. E.M. Widdowson and C M. Spray: Chemical Development In Utero. *Arch. Dis. Child*. 26:205-214, 1951
2. *Infant Nutrition* by S.J. Fomon. Second edition. W.B. Saunders, London, 1970
3. C.G.D. Brook in *Obesity*. W. L. Burland, P.D. Samuel, and J. Yudkin, Editors, pp. 85-104. Churchill Livingstone, London, 1974
4. L.S. Taitz: Infantile Overnutrition Among Artificially Fed Infants in the Sheffield Region. *Brit. Med. J.* 1:315-316, 1971
5. *The Physiology of Human Pregnancy* by F.E. Hytten and I. Leitch. Pp. 269-300. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1964
6. R.A. McCance: The Composition of the Body: Its Maintenance and Regulation. *Nutrition Abst. Rev.* 42:1269-1279, 1972

7. E.M. Widdowson in *Studies of Undernutrition, Wuppertal 1946-9*. Special Report Series, Medical Research Council, No. 275, pp. 313-345. Her Majesty's Stationery Office, London, 1951
8. A. Ashworth: Growth Rates in Children Recovering from Protein-Calorie Malnutrition. *Brit. J. Nutrition* 23:835-845, 1969
9. J. Hirsch and E. Gallian: Methods for the Determination of Adipose Cell Size in Man and Animals. *J. Lipid Res.* 9:110-119, 1968
10. M. Rodbell: Metabolism of Isolated Fat Cells. I. Effects of Hormones on Glucose Metabolism and Lipolysis. *J. Biol. Chem.* 239:375-380, 1964
11. L. Sjöström, P. Björntorp, and J. Vrána: Microscopic Fat Cell Size Measurements on Frozen-Cut Adipose Tissue in Comparison with Automatic Determinations of Osmium-Fixed Fat Cells. *J. Lipid Res.* 12:521-530, 1971
12. E.M. Widdowson and W. Shaw: Full and Empty Fat Cells. *Lancet* II:905, 1973
13. M.J. Dauncey and D. Gairdner: Size of Adipose Cells in Infancy. *Arch. Dis. Child.* 50:286-290, 1975
14. M. Duckerts and F. Bonnet: Adipose Cell Size Differences Related to the Site of Adipose Tissue Biopsy in Children. *Biomedicine* 19:214-216, 1973
15. L.B. Salans, S. W. Cushman, and R. E. Weismann: Studies of Human Adipose Tissue. Adipose Cell Size and Number in Nonobese and Obese Patients. *J. Clin. Invest.* 42:929-941, 1973
16. F. Bonnet, L. Gosselin, J. Chantraine, and J. Senterre: Adipose Cell Number and Size in Normal and Obese Children. *Rev. Europ. Etud. Clin. Biol.* 15:1101-1104, 1970
17. C.G.D. Brook, J. K. Lloyd, and O.H. Wolff: Relation between Age of Onset of Obesity and Size and Number of Adipose Cells. *Brit. Med. J.* 2:25-27, 1972
18. J. Hirsch and J.L. Knittle: Cellularity of Obese and Nonobese Human Adipose Tissue. *Fed. Proc.* 29:1516-1521, 1970
19. C.G.D. Brook: Evidence for a Sensitive Period in Adipose-Cell Replication in Man. *Lancet* II:624-627, 1972
20. J. Hirsch, J.L. Knittle, and L.B. Salans: Cell Lipid Content and Cell Number in Obese and Nonobese Human Adipose Tissue. *J. Clin. Invest.* 45:1023, 1966
21. L. Sjöström and P. Björntorp: Body Composition and Adipose Tissue Cellularity in Human Obesity. *Acta Med. Scandinav.* 195:201-211, 1974
22. J.K. Lloyd in *Obesity in Children*. I.M. Baird and A.N. Howard, Editors, pp. 25-53. E. and S. Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1969
23. J.L. Knittle: Obesity in Childhood: A Problem in Adipose Tissue Cellular Development. *J. Pediat.* 81:1048-1059, 1972
24. C.W. Ng, W.J. Poznanski, M. Borowecki, and G. Reimer: Differences in Growth In Vitro of Adipose Cells from Normal and Obese Patients. *Nature* (London) 231:445, 1971
25. M. Ashwell and J.S. Garrow: Full and Empty Fat Cells. *Lancet* II:1036-1037, 1973

Capítulo **4**

FRED H. MATTSON

Grasa

DISTINTOS estudios han mostrado que las grasas forman el 40 a 45°/o de las calorías de la dieta consumida en los Estados Unidos.[1] En base a registros de compra de alimentos se sabe que esto es cierto no sólo para individuos con ingresos anuales menores de $1,000.00, sino también para otros con ingresos mayores de $15,000.00. Existe, sin embargo, diferencias en relación a la cantidad de diversos tipos de grasas consumidas por estos sujetos; así, familias de escasos recursos económicos consumen mayor cantidad de manteca, mientras que en familias con un ingreso económico más elevado, la principal fuente de grasa la constituyen los aceites para ensalada o para cocinar. A medida que los individuos y las poblaciones de países en vías de desarrollo mejoran su situación económica, también aumentan el nivel de ingesta de grasa, acercándose a un 40°/o del total de calorías. La cantidad y el tipo de grasa que consumen depende de su nivel económico, costumbres sociales, así como de influencias fisiológicas y sicológicas; a la fecha, es difícil poder definir claramente la importancia relativa a cada uno de estos factores.

Aún cuando en general se puede asumir una ingesta aproximada de grasa del 40°/o de las calorías, se deben de tener en mente ciertas consideraciones cuando se trata de estimar la ingesta real de grasa.[2] La cantidad de grasa visible que es canalizada por las vías comerciales, es informada a intérvalos frecuentes por el Departamento de Comercio a través del boletín "La situación de grasas y aceites". Estos datos representan sin embargo, estimaciones de compra y venta de estos productos más que una medida del consumo real de los mismos. Es evidente que existe una pérdida significativa de grasa a nivel del hogar durante la preparación de los alimentos. Las encuestas efectuadas a nivel de los hogares cada 10 años por el Departamento de Agricultura, presentan mejores estimaciones de ingesta real de grasa.

Información Nutricional en Etiquetas Comerciales

La inclusión en las etiquetas comerciales de datos relacionados con el valor nutricional de los alimentos[3] permite ofrecerle al comprador una información más completa sobre el mismo y puede influenciar la cantidad y tipo de grasa que consume. Un item que generalmente se presenta en estas etiquetas es el contenido de grasa expresados en gramos por porción individual del alimento. Si el alimento es una combinación de varios ingredientes, el contenido de grasa de una porción de la combinación puede también presentarse en la etiqueta. Si un alimento contiene más de 2 gramos de grasa por porción, el texto en la etiqueta puede que presente también el contenido de colesterol en miligramos por unidad servida, y en miligramos por 100 gramos del alimento; el porcentaje de calorías derivadas de grasa y la cantidad de ácidos grasos poli-insaturados y saturados, pueden también estar incluidos.

Para que la información presentada en estas etiquetas tenga valor práctico, el consumidor debe de aprender el significado de estos términos en relación a la dieta total y no simplemente usar dicha información en la selección de alimentos individuales. Solo de esta manera, puede esperarse que el uso de la información nutricional presentada en las etiquetas de estos productos resulte en una mejoría en la calidad nutricional de la dieta del consumidor norteamericano.

Formas Solubles en Medios Acuosos

Las grasas son metabolizadas en un medio acuoso en el que por definición son insolubles. El proceso por el cual estas grasas llegan a ser disponibles a los tejidos está ya bastante bien definido.[4-6]

En el lumen del tracto intestinal la lipasa pancreática convierte a los triglicéridos de la dieta en monoglicéridos y ácidos grasos libres, los cuales en presencia de sales biliares forman micelas solubles en el medio acuoso intestinal. Al ser absorbidos los glicéridos y ácidos grasos, la forma física de la micela se rompe, permaneciendo las sales biliares en el lumen intestinal hasta que llegan al segmento distal del intestino delgado donde son reabsorbidas. Una vez los glicéridos y ácidos grasos están dentro de la célula epitelial de la mucosa intestinal, son resintetizados a triglicéridos. Estos adquieren solubilidad en el agua de nuevo, por asociación con los fosfolípidos y el colesterol, a proteínas específicas para formar quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad. En esta forma los triglicéridos son transportados primero por la linfa y luego por la sangre hasta llegar al tejido adiposo. Allí por la acción de la lipasa de lipoproteínas, los triglicéridos son hidrolizados, y los productos penetran al adipocito

probablemente asociados a una proteína transportadora de lípidos. Dentro de la célula los triglicéridos son de nuevo resintetizados.

Cuando hay un aumento en la demanda de energía, los triglicéridos almacenados se movilizan por hidrólisis. Los ácidos grasos libres resultantes se transfieren al torrente sanguíneo donde su solubilidad en el medio acuoso se hace posible por su combinación con albúmina sérica. Los procesos de transferencia son facilitados por una proteína de bajo peso molecular;[7] finalmente, la combinación de los ácidos grasos con carnitina y coenzima A asegura el íntimo contacto de estos ácidos grasos con la fase acuosa de la célula, necesario para su metabolismo. Los ácidos grasos libres plasmáticos que exceden los requerimientos de energía del cuerpo regresan al hígado donde son convertidos de nuevo en triglicéridos. Estos últimos son liberados al torrente sanguíneo como lipoproteínas de muy baja densidad para retornar finalmente al tejido adiposo donde permanecerán en depósito.

Digestión y Absorción

La velocidad de digestión de las grasas en el intestino está determinada por el área de interfase agua/lípidos y no por la concentración o masa del sustrato.[8] El agregado de substancias o agentes surfactantes (detergentes) con la idea de facilitar la digestión de la grasa puede tener un efecto totalmente opuesto, ya que éstos se acumulan en el área de interfase, disminuyendo el área que puede ser ocupada por los triglicéridos.[9] Las sales biliares solas tendrían el efecto arriba descrito excepto por la presencia de una proteína, la co-lipasa, la cual forma un complejo con las sales biliares y la lipasa.[10-11] Los triglicéridos de cadena media, por ser más hidrofílicos que los de cadena larga, son más fácilmente digeridos y absorbidos.[12] Por esta razón se ha encontrado que son útiles en síndromes de malabsorción como los debidos a obstrucción del flujo biliar o a una deficiencia de lipasa.[13]

Los ácidos grasos no están distribuídos al azar dentro de las tres posiciones de la molécula de glicerol; más bien, ciertos ácidos en particular se localizan preferentemente en sitios específicos. En las grasas vegetales los ácidos grasos saturados se esterifican casi exclusivamente en las posiciones 1 y 3 del glicerol.[14] Una mayor variedad de esterificaciones se observa en las grasas de origen animal.[15] Una de las grasas importantes en la dieta, la manteca, tiene una estructura única ya que prácticamente todo su ácido palmítico está esterificado en la posición 2.[16]

En el tracto intestinal la lipasa pancreática hidroliza selectivamente los ácidos grasos de las posiciones 1 y 3 de los triglicéridos. Así, los productos de esta digestión reflejan la estructura de los triglicéridos de la dieta. Los

ácidos saturados de las grasas vegetales presentes en estas posiciones serán, por lo tanto, liberados como ácidos grasos libres, en cambio el ácido palmítico de la manteca aparecerá como 2—monopalmitina.

Las diferencias en la facilidad de absorción de las grasas no sólo depende de su punto de fusión o su contenido de ácidos grasos saturados, sino también de la distribución de los ácidos grasos en los triglicéridos que las forman. Por ejemplo, es posible que la mayor capacidad que tienen los lactantes para absorber la grasa de leche humana en contraste con la de leche de vaca, sea el resultado del mayor contenido de ácido palmítico en la posición 2 de los triglicéridos de la leche humana.[17]

Las especificidades estructurales y de hidrólisis se reflejan post-absortivamente en los lípidos que aparecen en la linfa. Así, después de la ingestión de ácido palmítico libre, éste aparece en la linfa como triglicérido primordialmente en las lipoproteínas de muy baja densidad; el ácido linoléico, también como triglicérido, aparece principalmente en los quilomicrones. El oleato es transportado por ambas lipoproteínas en concentraciones semejantes.[18] Finalmente, la distribución del colesterol de la dieta entre los quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad de la linfa, está determinada por el ácido graso con el cual está asociado al ingerirse.

Depósito

Diferentes factores influyen en la cantidad y tipo de grasa depositada en el tejido adiposo. Para que este proceso de depósito se efectúe es necesario que aumente el número de adipocitos, o que los ya existentes aumenten de volumen. En vista de que en el ser humano la población de adipositos probablemente alcanza su maximo a una temprana edad, la deposición de grasa subsecuente tendrá que verse asociada a una expansión de los adipocitos ya existentes.[19] La velocidad de lipogénesis y lipólisis está determinada por el área de superficie de la membrana plasmática de la célula;[20] por lo tanto, el efecto relativo ejercido por el número de células versus el tamaño celular, sobre el total de superficie celular existente, puede ser factor determinante significativo de la actividad metabólica del tejido adiposo. El tamaño de los adipocitos también depende de su localización en el organismo. En el niño, los del tejido adiposo subcutáneo son mayorcs que los de tejidos más profundos. Sin embargo, su composición de ácidos grasos es similar en todas las partes del cuerpo.[21]

En los animales monogástricos, la composición de ácidos grasos del tejido adiposo refleja la de la dieta. En los rumiantes, las bacterias presentes en su mas complejo estómago hidrogenan los ácidos grasos

poli-insaturados de la dieta, y en consecuencia solamente una cantidad limitada de estos ácidos pueden alcanzar la mucosa intestinal para ser absorbida. El contenido de ácidos grasos poli-insaturados en el cuerpo y la leche de los rumiantes puede aumentarse si se les alimenta con ácidos grasos poli-insaturados encapsulados dentro de una capa de caseina tratada con formalina.[22] Esta cubierta permanece intacta hasta que la partícula llega al intestino donde la caseina desnaturalizada es hidrolizada y la grasa no saturada puede ser digerida y absorbida. Este régimen de dieta resulta en un aumento de ácidos poli-insaturados en el carcás y una disminución de ácidos grasos saturados. Estos cambios en composición de ácidos grasos puede no acompañarse de ningún cambio o bien de un aumento en el contenido de colesterol de dichas grasas.

Metabolismo

El metabolismo intermediario de las grasas involucra una interrelación compleja entre los triglicéridos y otros nutrientes, la que está mediada por una serie de hormonas. La composición de la dieta y el estado nutricional de los tejidos también influyen sobre metabolismo intermediario de las grasas.[23-25]

Excepto por un período muy corto después de la ingestión de alimentos, la principal fuente de energía del organismo está constituída por ácidos grasos provenientes del tejido adiposo. Los ácidos grasos saturados son metabolizados por el proceso de "beta—oxidación" con liberación de acetil—CoA en cada paso en que la cadena del ácido graso sufre un acortamiento. Se ha sugerido que la presencia de una doble unión en la cadena podría resultar también en "gama—oxidación" la que traería como consecuencia liberación de propionato. Esta última reacción tendría un interés particular ya que este ácido tricarbónico puede convertirse en glucosa. Sin embargo, la evidencia hasta la fecha, parece clara de que todos los ácidos grasos sean saturados o no-saturados,[26-27] y tengan su doble unión en una configuración "cis" o "trans",[28] son metabolizados por "beta—oxidación". Esto último se logra porque la doble unión en el ácido parcialmente oxidado, se mueve de la posición beta—gama a la alfa—beta. Si la doble unión originalmente estaba en posición "cis", ocurre una epimerización después de la hidratación. La epimerización no es necesaria si la doble unión originalmente está en configuración "trans".

Aún cuando en las grasas de la dieta hay muy poca cantidad de ácidos con cadenas de número impar de carbonos, éstos son interesantes porque liberan ácido propiónico como residuo final de su metabolismo, después de haber liberado unidades sucesivas de acetato. El enriquecimiento del tejido adiposo de ratas[29] y perros[30] con estos ácidos de cadena impar,

a través de la administración de una dieta que los contenga, protege a dichos animales de la quetosis y la hipoglicemia post-ayuno. Desde hacía algún tiempo se había sugerido el consumo de estos ácidos grasos impares para prevenir la quetosis en pacientes diabéticos.[31]

El propionato es también un producto metabólico normal de ciertos aminoácidos. Cuando la absorción y utilización de la vitamina B_{12} es anormal, la oxidación de este ácido de tres carbonos no puede llevarse a cabo con su consecuente acumulación en el organismo. Lo mismo sucede con el metilmalonato. La acumulación de estos dos ácidos de cadena corta favorece el que puedan ser utilizados en la síntesis de ácidos grasos. La utilización de propionato en la síntesis da origen a ácidos grasos de número impar de carbonos.[32] Si el metilmalonato participa en la síntesis se forman ácidos de número impar de carbonos y cadena ramificada.[33] Estos tipos de ácidos grasos poco usuales han sido identificados en pacientes con anemia perniciosa y en infantes que fallecieron con aciduria metilmalónica.[34] La acumulación selectiva de ácidos grasos con cadena ramificada en el tejido neural de estos niños podría explicar el origen de los disturbios neurológicos observados en condiciones patológicas en que la vitamina B_{12} no puede ser utilizada. Se cree que una acumulación neural similar de ácidos grasos con cadena ramificada es responsable de los cambios neurológicos observados en la enfermedad de Refsum; en esta enfermedad la acumulación de ácido fitánico es causada por una deficiencia en el sistema de alfa—oxidación que resulta en inhabilidad para metabolizar fitol.[35]

En muchos individuos el alcohol etílico representa una proporción significativa de la energía de su dieta. Esto puede afectar el metabolismo de los lípidos aún cuando el resto de la dieta sea adecuada. Uno de tales efectos es la producción aumentada de cuerpos quetónicos, la cual aparentemente resulta de un bloqueo de la gluconeogénesis inducido por el alcohol. Esto es más marcado cuando la dieta contiene una cantidad relativamente alta de grasa.[36] Se ha observado que la ingestión crónica de alcohol en cantidades que podrían considerarse "sociales" se asocia a una elevación sostenida de los triglicéridos plasmáticos. Aún cuando el patrón de lipoproteínas en la sangre de estos individuos es indistinguible del observado después de la ingestión de grandes cantidades de carbohidrato, el mecanismo responsable por la elevación de los triglicéridos plasmáticos aparentemente es diferente.[37]

Acidos Grasos Esenciales

La recomendación dietética de ácidos grasos esenciales es del 1 al 2% de la ingesta energética total. Para que estos ácidos sean efectivos deben de tener dos o más doble uniones todas ellas en la configuración "cis";

además la doble unión más lejana del grupo carboxilo deberá estar localizada en el sexto carbono en relación al grupo metilo terminal de la molécula. Los ácidos grasos que presentan esta configuración son metabolizados a un sinnúmero de compuestos poli-instaturados, uno de los cuales es un ácido de 20 carbonos conteniendo 4 dobles uniones. Si existe una deficiencia de ácidos grasos esenciales, el organismo sintetiza otro tipo de ácidos en los cuales la doble unión final está a 9 carbonos de distancia del grupo metilo terminal. Uno de éstos es un ácido también con 20 carbonos pero que contiene sólo 3 dobles uniones. La razón entre la concentración de ácidos trienos (3 uniones dobles) y la de tretaenos (4 uniones dobles) es un indicador muy sensible para detectar estados de deficiencia de ácidos grasos esenciales.[38] Así, los infantes que son alimentados por vía intravenosa con una emulsión libre de grasa muestran una disminución en los niveles de tetraenos mientras que los trienos aumentan. Cuando se reinicia la ingestión oral de ácidos grasos esenciales hay un rápido cambio con un retorno de la razón trienos/tetraenos a lo normal.[39] La razón normal de estos ácidos puede mantenerse si el 1% de la ingesta energética proviene de linoleato, o si aproximadamente la mitad de tal cantidad se ingiere como araquidonato.[40]

Prostaglandinas

Las prostaglandinas representan una serie de compuestos relacionados con los ácidos grasos esenciales. Todas ellas son ácidos grasos cíclicos oxigenados con 20 átomos de carbón, y son sintetizadas prácticamente por todos los tejidos de los mamíferos. Sus precursores inmediatos son los ácidos grasos C–20 poli-insaturados que se forman a su vez del ácido linoleico y linolénico de la dieta. Cuando existe una deficiencia de ácidos grasos esenciales, la capacidad de los tejidos para sintetizar prostaglandinas disminuye. Tal situación es compensada parcialmente por el organismo disminuyendo el recambio de las prostaglandinas existentes. La formación de prostaglandinas depende también de la integridad de la función hipofisiaria; la hipofisectomía resulta en una reducción en la actividad de las enzimas que son responsables por la síntesis de prostaglandinas. Esta interrelación se hace evidente al constatar la similitud entre la apariencia de ratas hipofisectomisadas con aquellas mantenidas en dietas deficientes en ácidos grasos esenciales.[41]

Las prostaglandinas ejercen sobre la adenosina monofosfato cíclica (AMP cíclica) una acción de tipo hormonal. El AMP cíclico se considera el mediador principal en un sinnúmero de respuestas celulares a las hormonas. Dependiendo del tejido, las prostaglandinas pueden aumentar o disminuir la síntesis o la degradación de la AMP cíclica. Un efecto

resultante es el de controlar la hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo.[42] La iniciación del fenómeno de lipólisis es hormonal, y mediada por la AMP cíclica. Como resultado se libera ácido linoléico y ácido araquidónico y una porción de ellos es convertida en prostaglandinas; éstas inhiben la formación de AMP cíclica eliminando así el estímulo para que prosiga la lipólisis. La realidad de esta secuencia se pone de manifiesto en ratas con deficiencia de ácidos grasos esenciales, en las cuales hay una disminución en la formación de prostaglandinas y un aumento en la tasa de lipólisis en el tejido adiposo. □

REFERENCIAS

1. Dietary Levels of Households in the United States, Spring 1965. Household Food Consumption Survey 1965-66. Report No. 6, U.S. Department of Agriculture, Washington, D.C.
2. D.L. Call and A.M. Sanchez: Trends in Fat Disappearance in the United States, 1909-65. *J. Nutrition* (Suppl. 1, Part II) 93:1-28, 1967
3. Food Labeling. *Fed. Regist.* 38:6961-6964, 1973
4. M.C. Carey and D.M. Small: The Characteristics of Mixed Micellar Solutions with Particular Reference to Bile. *Am. J. Med.* 49:590-608, 1970
5. D.S. Fredrickson, R.I. Levy and R.S. Lees: Fat Transport Lipoproteins—An Integrated Approach to Mechanisms and Disorders. *New Engl. J. Med.* 276:34-44, 94-103, 148-156, 215-225, 273-281, 1967
6. R.K. Ockner, J.A. Manning, R.B. Poppenhausen, and W.K.L. Ho: A Binding Protein for Fatty Acids in Cytosol of Intestinal Mucosa, Liver, Myocardium, and Other Tissues. *Science* 177:56-58, 1972
7. A Cytoplasmic Protein which Binds Fatty Acids. *Nutrition Reviews* 30:255-258, 1972
8. G. Benzonana and P. Desnuelle: Kinetic Study of the Action of Pancreatic Lipase on Triglycerides in Emulsion. Testing of Enzymology in a Heterogeneous Medium. *Biochim. Biophys. Acta* 105:121-136, 1965
9. F.H. Mattson and R.A. Volpenhein: Enzymatic Hydrolysis at an Oil/Water Interface. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 43:286-289, 1966
10. M.F. Maylie, M. Charles, C. Gache, and P. Desnuelle: Isolation and Partial Identification of a Pancreatic Colipase. *Biochim. Biophys. Acta* 229:286-289, 1971
11. B. Borgstrom and C. Erlanson: Pancreatic Juice Co-lipase: Physiological Importance. *Biochim. Biophys. Acta* 242:509-513, 1971
12. N.J. Greenberger, J.B. Rodgers, and K.J. Isselbacher: Absorption of Medium and Long Chain Triglycerides: Factors Influencing Their Hydrolysis and Transport. *J. Clin. Invest.* 45:217-227, 1966
13. *Medium Chain Triglycerides*. J.R. Senior, Editor. University of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1968
14. F.H. Mattson and R.A. Volpenhein: The Specific Distribution of Unsaturated Fatty Acids in the Triglycerides of Plants. *J. Lipid Res.* 4:392-396, 1963
15. *Analysis of Triglycerides* by C. Latchfield. Pp. 43. Academic Press, NY, 1972

16. F.H. Mattson, R.A. Volpenheim, and E.S. Lutton: The Distribution of Fatty Acids in the Triglycerides of the Artiodactyla (Even-Toed Animals). *J. Lipid Res.* 5:363-365, 1964
17. L.J. Filer, Jr., F.H. Mattson, and S.J. Fomon: Triglyceride Configuration and Fat Absorption by the Human Infant. *J. Nutrition* 99:293-298, 1969
18. R.K. Ockner, F.B. Hughes, and K.J. Isselbacher: Very Low Density Lipoproteins in Intestinal Lymph: Role In Triglyceride and Cholesterol Transport During Fat Absorption. *J. Clin. Invest.* 48:2367-2373, 1969
19. Adipose Cell Size and Number in Experimental Human Obesity. *Nutrition Reviews* 30:60-62, 1972
20. Fat Cell Size and Lipid Metabolism. *Nutrition Reviews* 29:188-190, 1971
21. Composition of Human Fat from Different Sites. *Nutrition Reviews* 30:40-42, 1972
22. Polyunsaturated Ruminants. *Nutrition Reviews* 31:209-210, 1973
23. R.J. Havel: Caloric Homeostasis and Disorders of Fuel Transport. *New Engl. J. Med.* 287:1186-1192, 1972
24. The Time Course of Changes in Carbohydrate and Lipid Metabolism in the Rat as Caused by Starvation and Refeeding. *Nutrition Reviews* 31:222-223, 1973
25. Exercise, Nutrition, and Caloric Sources of Energy. *Nutrition Reviews* 28.180-184, 1970
26. N. Lopes-Cordozo and S.G. Van Den Bergh: Ketogenesis in Isolated Rat Liver Mitochondria II. Factors Affecting the Rate of β-Oxidation. *Biochim. Biophys. Acta* 357:43-52, 1974
27. R J. Huxtable and S.J. Wakil: Comparative Mitochondrial Oxidation of Fatty Acids. *Biochim. Biophys. Acta* 239·168-177, 1971
28. W Stoffel, R. Ditzer, and H Caesar: Metabolism of Unsaturated Fatty Acids III β-oxidation of Mono- and Polyenoic Fatty Acids. *Z. Physiol. Chem.* 339:167-181, 1964
29. F.X. Pi-Sunyer: Rats Enriched with Odd-Carbon Fatty Acids. Effect of Prolonged Starvation on Liver Glycogen and Serum Lipids, Glucose and Insulin. *Diabetes* 20·200-205, 1971
30. F.X. Pi-Sunyer: Starvation-Induced Ketosis: Reduction in Dogs Enriched with Odd-Carbon Fatty Acids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 145:786-789, 1974
31. M. Kahn: Odd Carbon Fats in the Treatment of Diabetic Ketosis. *Am. J. Med. Sci.* 166.826-833, 1923
32. Abnormal Fatty Acids in Rat Glial Cells Cultured in Vitamin B_{12}-Deficient Medium. *Nutrition Reviews* 31:63-64, 1973
33. Methylmalonyl Coenzyme A and Fatty Acid Synthesis by Rat Liver Enzymes In Vitro. *Nutrition Reviews* 28:301-303, 1970
34. Abnormal Fatty Acid Synthesis Associated with Faulty Utilization of Vitamin B_{12}. *Nutrition Reviews*·32:204-206, 1974
35. D. Steinberg in *Metabolic Basis of Inherited Disease*. J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, and D.S. Fredrickson, Editors, third edition. McGraw-Hill, New York, 1971
36. A. Lefèvre, H. Adler, and C.S. Lieber: Effect of Ethanol on Ketone Metabolism. *J. Clin. Invest.* 49.1775-1782. 1970
37 D.E. Wilson, P.H. Schreibman, A.C. Brewster, and R.A. Arky: The Enhancement of Alimentary Lipemia by Ethanol in Man. *J. Lab. Clin. Med.* 75.264-274, 1970

38. R.B. Alfin-Slater and L Aftergood: Essential Fatty Acids Reinvestigated *Physiol Rev* 48:758-784, 1968
39. Fat-free Parenteral Alimentation of Infants. *Nutrition Reviews* 32.134-136, 1974
40. R T. Holman, W.O. Caster, and H.F. Wiese: The Essential Fatty Acid Requirement of Infants and the Assessment of Their Dietary Intake of Linoleate by Serum Fatty Acid Analysis. *Am. J Clin. Nutrition* 14:70-75, 1964
41. Hypophysectomy in Young Rats and Prostaglandin Synthesis. *Nutrition Reviews* 31:284-286, 1973
42. Prostaglandins and Lipolysis in Rat Adipose Tissue. *Nutrition Reviews* 29:170-173. 1971

Capítulo **5**

WILLIAM E. CONNOR
SONJA L. CONNOR

Sacarosa y Carbohidratos

LOS carbohidratos han constituído la principal fuente de energía en la dieta humana desde el principio de la historia. La principal fuente de carbohidratos en la dieta ha sido el almidón, polisacárido derivado de los cereales. Los cereales han sido cultivados por los menos desde hace 10,000 años. Sin embargo, durante las épocas en que las poblaciones se suplían de la caza y de recoger plantas alimenticias, el hombre primitivo consumía frutas, bayas y miel - fuentes de glucosa fructosa y sacarosa - siempre que pudiese encontrarlas. La domesticación de frutas y abejas ocurrió hace más de 4,000 años.

Además de estas fuentes naturales de carbohidratos en los alimentos, diversos azúcares han sido purificados a partir de productos agrícolas. Estos han contribuído significativamente a la ingestión calórica del hombre solamente desde hace poco tiempo, debido a los avances tecnológicos de los siglos XIX y XX en agricultura e industria. Como ejemplos importantes están la sacarosa obtenida de la caña y remolacha de azúcar y mezclas de glucosa y fructosa obtenidas del almidón de maíz. Estos mono— y disacáridos purificados contribuyen en forma significativa a la ingesta total de energía del hombre occidental del siglo XX, particularmente en los Estados Unidos (Cuadro 1). Con el aumento de su consumo así como con el aumento en el consumo de carne, disminuyó notablemente la ingestión de almidón en forma de cereales, así como de papas.[1] Aún más, el consumo de otros constituyentes presentes en cereales y papas, tales como fibra, minerales y vitaminas, también puede haberse reducido con esta sustitución de alimentos no refinados por azúcares como fuentes de calorías. Esto es especialmente cierto en el caso de la fibra cruda, la cual es muy baja en las dietas estadounidenses (de 2 a 5 g), comparada con la dieta de poblaciones más primitivas (alrededor de 18 g).[2]

El cambio a un alto consumo de sacarosa y glucosa como ingredientes

CUADRO 1

*Carbohidratos Disponibles per Capita por Día (o/o de calorías totales) y Porcentaje de Carbohidratos Totales Derivados de Almidón y Azúcares, 1909-1965**

Año	Carbohidratos o/o calorías	Almidón o/o carbohidratos	Azúcares o/o carbohidratos
1909-1913	56.2	68.3	31.7
1925-1929	54.4	58.7	41.3
1935-1939	52.8	56.8	43.2
1947-1949	49.4	52.4	47.6
1957-1959	47.3	49.6	50.4
1965	47.0	48.8	51.2

de innumerables comidas procesadas, pero principalmente como dulces, caramelos, bebidas azucaradas y repostería, puede tener dos efectos en la salud: uno debido a su presencia misma en la dieta (es decir, como sacarosa); y otro debido a la ausencia de componentes dietéticos y nutrientes, que se consumían previamente con dietas menos purificadas, tales como fibra. Así, el aumento en el uso de sacarosa ha sido "incriminado" en la causalidad de enfermedad cardíaca coronariana, hiperlipidemia, obesidad, diabetes mellitus y caries dental. La ausencia de fibra ha sido asociada con diverticulitis, cáncer del intestino grueso y hemorroides, así como con enfermedad cardíaca coronariana.*

Esta revisión examina el papel del azúcar y de los carbohidratos en la enfermedad cardíaca coronariana, la hiperlipidemia, la obesidad y la diabetes mellitus y recalca el importante papel en la nutrición humana de los carbohidratos derivados de cereales, legumbres, frutas y otros vegetales. Esta importancia persiste aún al considerar el uso de dietas bajas en calorías para el tratamiento de la obesidad, tal como se hace notar más adelante en la discusión sobre las dietas cetogénicas "bajas en carbohidratos" que se han propuesto para promover la pérdida de peso.

Sacarosa, Carbohidratos y Enfermedad Cardíaca Coronariana

Estas relaciones pueden explorarse bajo tres acápites: evidencia epide-

* Nota del Editor: Ver capítulo 37, "Fibra Dietética", en este volumen.

miológica, resultados de experimentos en animales, y efectos sobre los lípidos séricos en humanos.

Evidencia Epidemiológica

No hay lugar a duda de que el consumo de sacarosa *per capita* ha aumentado grandemente en los últimos 100 años en las poblaciones relativamente afluentes. En los Estados Unidos y Canadá la ingesta anual ha alcanzado cifras de 49 a 50 kg por año, por persona, o sea alrededor de 581 kcal por día.[3] Esta cantidad asombrosamente grande puede oscilar entre el 15 y el 25% de la ingestión energética diaria de los norteamericanos.[4] Poblaciones menos ricas o aquéllas con diferentes hábitos alimenticios, tales como los italianos y los japoneses, ingieren la mayor parte de los carbohidratos en forma de almidón de cereales.

No es sorprendente que se puedan establecer muy buenas correlaciones epidemiológicas entre la cantidad de azúcar consumida y la mortalidad por enfermedad cardíaca coronariana.[5-7] Se pueden obtener correlaciones positivas similares entre la mortalidad por enfermedad cardíaca coronariana y el consumo de grasa y proteína animal, grasas saturadas y colesterol, mientras que se obtienen correlaciones negativas entre tal mortalidad y el consumo de almidón, granos enteros, fibra, y proteínas vegetales.[7] Esas asociaciones epidemiológicas únicamente sugieren causalidad, pero no son prueba de ella.

Experimentos en Animales

Por otra parte, la evidencia obtenida de estudios experimentales en animales no sugiere ninguna correlación entre la sacarosa o los carbohidratos de la dieta y el desarrollo de aterosclerosis. En efecto, las dietas de laboratorio de la mayoría de animales experimentales, desde el conejo hasta el mono rhesus, tienen carbohidratos (en algunos casos, glucosa o sacarosa) como la principal fuente de energía alimenticia. Con estas dietas simplemente no aparece aterosclerosis. En los estudios experimentales para explorar el desarrollo de aterosclerosis generalmente se ha usado como "control" una dieta rica en carbohidratos con cantidades adecuadas de proteínas, grasas, minerales y vitaminas. Al agregar colesterol a este tipo de dieta y continuar su uso durante cierto tiempo, casi invariablemente se produce hiperlipidemia y aterosclerosis en los animales.

Lípidos Séricos en Humanos

Los efectos de la sacarosa sobre los lípidos séricos en humanos son contradictorios y confusos.[7] Esto se debe parcialmente a que los diseños experimentales han sido imperfectos. Muchos estudios se han realizado en pacientes no hospitalizados cuyos registros de ingesta dietética no eran del todo confiables. Además, es difícil lograr una sustitución exactamente isocalórica de almidón por sacarosa sin que esto resulte en cambios en otros componentes de la dieta. La sacarosa, siendo una substancia purificada, puede incorporarse fácilmente a dietas con alimentos mixtos mientras que el almidón generalmente se encuentra como componente de alimentos tales como cereales que también proveen proteínas y otros nutrientes.

Cambios pequeños en el balance calórico pueden afectar fácilmente los niveles séricos de lípidos, especialmente los de triglicéridos. Dietas altas en sacarosa han cambiado ocasionalmente la concentración sérica de colesterol en comparación con dietas a base de almidón, habiéndose observado hipertrigliceridemia, o al menos un aumento en los niveles basales de triglicéridos en el suero. Estos efectos no parecerían ser de gran importancia ya que la principal causa de hipertrigliceridemia en la población norteamericana es la obesidad. En efecto, los niveles séricos de triglicéridos generalmente bajan a niveles normales con la reducción del peso corporal, independientemente del contenido de carbohidratos en la dieta.

El efecto de la sacarosa sobre los lípidos séricos también ha sido comparado con el de los monosacáridos como la glucosa y la fructosa. Algunos estudios mostraron elevaciones con sacarosa que no ocurrieron al administrar glucosa. En vista que la sacarosa se degrada en el tracto intestinal para formar glucosa y fructosa, es lógico suponer que el efecto debe haber resultado de la absorción de fructosa. Sin embargo, en general ha sido imposible efectuar estudios en humanos con ingestiones grandes de fructosa para aclarar sus efectos específicos sobre el metabolismo, y particularmente sobre el metabolismo de los lípidos. En efecto, la ingestión de grandes cantidades de fructosa produce alteraciones gastrointestinales tales como diarrea. Hay, sin embargo, buena evidencia bioquímica en animales de que la conversión hepática de fructosa a ácidos grasos es más rápida que la de glucosa.[8]

Es claro que muchos substratos biológicos de la dieta que proveen energía (esto incluye casi todos los nutrientes principales: carbohidratos, proteínas y grasas) pueden ser lipogénicos y conducir al desarrollo de adiposidad que, como ya se mencionó, puede ser el factor principal que influye en la aparición de hipertrigliceridemia. La evidencia actual no permite separar los efectos de la ingestión de azúcar por una parte, de los efectos de la ingestión excesiva de energía y la adiposidad

asociada a esta última. Evidencia clínica y de laboratorio apoyan el papel de la obesidad y la resistencia insulínica asociada a ella, en la patogénesis de la hipertrigliceridemia y del estado diabético.

Otro aspecto importante en relación a los estudios en humanos con sacarosa es que las cantidades de esta azúcar utilizadas en las dietas han sido sumamente grandes, hasta del 75 al 80% de la energía total ingerida. Se hace obvio que estos experimentos no han sido realizados bajo condiciones fisiológicas cuando se considera que la ingestión promedio de carbohidratos totales en Estados Unidos es alrededor del 45% del total de la energía de la dieta y que menos de la mitad de esos carbohidratos se ingieren en forma de sacarosa. Por lo tanto, la aplicabilidad de estos resultados a toda la población es dudosa. Raras veces se han llevado a cabo experimentos en los cuales sólo 10 a 20% de la ingestión energética total provenía de sacarosa. Basados en la evidencia existente hasta la fecha, la conclusión inevitable es que la ingestión de sacarosa en las cantidades usualmente consumidas no tiene efectos indeseables claros en el desarrollo de hiperlipidemia, aterosclerosis y enfermedad cardíaca coronariana. Debido a su alta densidad calórica y a su atractiva palatabilidad, la irgestión excesiva de sacarosa puede jugar un papel importante en el desarrollo de la obesidad.

Carbohidratos e Hiperlipidemia

Un punto que debe recalcarse es que la mayoría de los grupos de población con una baja incidencia de enfermedad cardíaca coronariana consumen entre 65 y 85% de su energía total en forma de carbohidratos derivados de granos enteros (cereales) y de tubérculos (patatas). Aún así, en los Estados Unidos se ha mantenido en numerosas ocasiones que los carbohidratos dietéticos producen hiperlipidemia y que muchos pacientes hiperlipidémicos deberían restringir la cantidad de carbohidratos en su dieta. Estas aseveraciones derivan de los resultados de experimentos realizados bajo condiciones no fisiológicas y sumamente cortos, durante los cuales individuos que habitualmente consumían 40 a 45% de su energía total a partir de carbohidratos, recibieron súbitamente una dieta con 80 a 85% de la energía total en forma de carbohidratos. Bajo estas condiciones las concentraciones séricas de triglicéridos aumentaron considerablemente, tanto en individuos normales como en pacientes con hiperlipidemia, siendo los cambios en colesterol sérico mucho menos marcados. Este fenómeno ha sido llamado "inducción de hipertrigliceridemia por carbohidratos" y aparentemente es el resultado de la sustitución súbita de grasas por carbohidratos como fuente de energía dietética.[9] Esta hipertrigliceridemia ocurre en ayunas. En el transcurso

del día, después del consumo de comidas ricas en carbohidratos se observa una disminución en los niveles de triglicéridos. La hipertrigliceridemia inducida por carbohidratos es transitoria[10] y no ocurre en grupos de población acostumbrados a ingestiones altas de carbohidratos.

En realidad, el uso de dietas altas en carbohidratos tiene ventajas terapéuticas claras para el diseño de dietas destinadas a reducir la concentración de lípidos sanguíneos. Tales dietas son obligatoriamente bajas en contenido total de grasas, particularmente grasas saturadas, así como bajas en colesterol. Para proveer la misma ingestión energética cuando se reduce la cantidad de grasa en la dieta, debe agregarse carbohidratos. Si se siguen las sugerencias de la American Heart Association para el tratamiento de hiperlipidemia en el sentido de que tal sustitución sea menos drástica y a lo largo de un período gradual de tiempo,[11] no se producirán incrementos en los niveles séricos de triglicéridos. En efecto, como tales dietas altas en carbohidratos y bajas en grasa y colesterol generalmente disminuyen las concentraciones de lipoproteínas, su efecto a largo plazo es una reducción tanto en las concentraciones de triglicéridos como de colesterol séricos. Como se mencionó anteriormente, el uso de dietas ricas en carbohidratos es apoyado por los experimentos en animales, los cuales muestran que los niveles de lípidos séricos son bajos cuando se administran dietas altas en carbohidratos que no contienen colesterol.

En resumen, las dietas ricas en carbohidratos son adecuadas tanto para individuos normales como para la mayoría de pacientes con hiperlipidemia, siempre y cuando los carbohidratos se deriven primordialmente de granos y tubérculos, que no se consuma un exceso de energía y que no se desarrolle adiposidad. El uso por el hombre civilizado de dietas altas en carbohidratos tiene una base histórica, es económicamente lógico y produce menos, en vez de más enfermedades, particularmente en el área de la enfermedad cardíaca coronariana y de la hiperlipidemia.

Carbohidratos Dietéticos y Diabetes Mellitus

En la era anterior a la insulina, los pacientes diabéticos tenían grandes dificultades para depurar su sangre de glucosa debido a una deficiencia de insulina o a una disminución en la actividad insulínica. Por lo tanto, surgió el concepto de que los diabéticos deberían recibir una dieta rica en grasas que no produciría hiperglicemia ni la diuresis osmótica asociada a la alta excreción de glucosa urinaria. Después de la aparición de la insulina para controlar la diabetes, la cantidad de carbohidratos en la dieta de los diabéticos debió hacerse incrementando a los niveles consumidos usualmente (de 45 a 80% de la energía). No obstante, ha tomado alrededor de 50 años para que este concepto fuese reconocido en la práctica

médica. Las recomendaciones del Comité de Alimentos y Nutrición de la American Diabetic Association indican claramente que no es necesaria la restricción de carbohidratos para la mayoría de diabéticos [12]

El uso de una dieta rica en carbohidratos es aconsejable ya que ésta es probablemente la medida más efectiva para reducir el contenido de colesterol y grasas saturadas de la dieta, lo cual ayuda a reducir la hiperlipidemia y la enfermedad aterosclerótica que son tan comunes en los pacientes diabéticos En efecto, diversos estudios han mostrado una mejoría en la tolerancia a la glucosa de algunos pacientes diabéticos que ingirieron una dieta alta en carbohidratos.[13,14] En otros pacientes diabéticos, la intolerancia a la glucosa no empeoró y las necesidades de insulina permanecieron inalteradas después de usar por largo tiempo una dieta que proveía 65% de la energía en forma de carbohidratos [15]

Al igual que en el paciente hipertrigliceridémico, es la adiposidad la que constituye una causa predominante de los problemas del paciente diabético [16] Por ello es importante poner atención a la ingesta total de energía, cualquiera que sea su fuente, para controlar la obesidad Cuando un diabético obeso baja de peso mejora su tolerancia a la glucosa y su depuración de triglicéridos. Por consiguiente, el problema para el control dietético y metabólico de los pacientes diabéticos no son los carbohidratos en sí, particularmente si éstos son polisacáridos

Dietas "Cetogénicas" Bajas en Carbohidratos

La prensa popular y la literatura médica han dado auge durante varios años a diversas dietas populares muy bajas en carbohidratos pero altas en grasa y por consiguiente cetogénicas, para el tratamiento de la obesidad La promoción de esas dietas se hace con frecuencia bajo el lema de que "las calorías no importan" y que uno puede comer cantidades ilimitadas de alimentos ricos en grasa y proteínas pero bajos en carbohidratos Es obvio que esta filosofía no encara el problema de la ingestión excesiva de energía a través de un período largo de tiempo Las personas con sobrepeso ingieren demasiada comida en 24 horas en relación con su gasto energético diario y no importando que este exceso de ingesta energética provenga de cualquier fuente. Las dietas cetogénicas producen una pérdida de peso inicial que se debe primordialmente a la excreción de agua y sales por la orina Este efecto diurético es consecuencia de la necesidad de excretar los aniones que se forman como resultado de la cetosis consecuente a la dieta baja en carbohidratos

Las dietas cetogénicas que se siguen sin supervisión médica pueden tener efectos dañinos y, además, popularizan conceptos erróneos de que la ingesta total de energía no tiene importancia para controlar la adiposidad.[17] Estos efectos dañinos incluyen los siguientes:

1. Estas dietas producen invariablemente hiperlipidemia, incluyendo elevaciones marcadas del colesterol y los ácidos grasos libres Tales dietas promueven el desarrollo de aterosclerosis
2. Debido a la pérdida de agua y electrolitos corporales, la presión sanguínea puede disminuir y se puede producir hipotensión postural.
3. Las dietas cetogénicas promueven la retención de ácido úrico en el cuerpo, de manera que algunos individuos puéden desarrollar hiperuricemia y aún gota.
4. Finalmente, las personas con trastornos renales pueden sufrir una alteración marcada de su homeostasis metabólica como consecuencia de una dieta cetogénica y esto puede llevarlos a una decompensación renal más profunda.

La dieta más útil y práctica para lograr una pérdida de peso es aquélla que tiene una distribución balanceada de energía de las fuentes usuales (carbohidratos, proteínas y grasas), en la que los carbohidratos proveen alrededor del 45% de la energía total. Ciertamente, debe evitarse el consumo excesivo de alimentos con densidad calórica alta y concentración baja de nutrientes Estos incluyen el alcohol y las comidas ricas en sacarosa y grasas

Resumen

Los carbohidratos proveen la mayor parte de la energía dietética para la población del mundo. Es más saludable ingerir la mayor parte de los carbohidratos en forma de almidón derivado de cereales, patatas y otros alimentos complejos, que también tienen una composición variada de nutrientes, en vez de ingerirlos como alimentos que proveen poco más que sacarosa y glucosa. Sin embargo, los avances tecnológicos han aumentado la disponibilidad de sacarosa al grado de cubrir entre el 10 y 25% del total de las calorías Su uso moderado (5 a 10% de las calorías) no puede considerarse perjudicial para la salud, siempre y cuando se evite el incremento en adiposidad.

Este resumen ha considerado los aspectos prácticos y teóricos con relación al uso de carbohidratos y sacarosa en la dieta. No existe evidencia firme que muestre una relación directa entre el consumo de cualquier tipo de carbohidratos y el desarrollo de enfermedad cardíaca coronariana y aterosclerosis. Aún más, dietas ricas en carbohidratos y concomitantemente bajas en contenido de colesterol y grasas saturadas son probablemente las dietas ideales para prevenir y tratar la hiperlipidemia y la

enfermedad cardíaca coronariana. Asimismo, no existen contraindicaciones para el uso *per se* de dietas altas en carbohidratos en el tratamiento de la diabetes mellitus. El factor principal en la causalidad de ciertas enfermedades, incluyendo enfermedad cardíaca coronariana, diabetes mellitus y obesidad es el consumo excesivo de alimento general y no de carbohidratos en particular. □

Reconocimientos

Al Dr. Connor le fue conferido por el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos el "Research Career Development Award", HE-18406 del Instituto Nacional del Corazón y Pulmones, Bethesda, Maryland. Este trabajo fue financiado por subvenciones para la investigación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, Instituto Nacional del Corazón y Pulmones (HL-19130 y HL-6336) y del Programa de Centros de Investigaciones Clínicas Generales (RR-334 y RR-59) de la División de Recursos de Investigación, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland.

REFERENCIAS

1. B. Friend: Nutrients in United States Food Supply. A Review of Trends, 1909-1913 to 1965. *Am. J. Clin. Nutrition* 20:907-914, 1967 and L. Page and B. Friend in *Sugars in Nutrition*. H.L. Sipple and K.W. McNutt, Editors, pp. 93-107. Academic Press, Inc., New York, 1974
2. J.H. Bickel and T.M.C. Urban: Fiber Content of the American Diet and the Diet of the Tarahumara Indian. Unpublished calculations, 1975
3. E. Abranson: The Consumption of Sugar in Sweden: The Role of Sugar in Modern Nutrition. *Till Narengsforskning, argang* (Suppl. 9) 17:38, 1973
4. C.H. Ford, R.B. McGandy and F.J. Stare: An Institutional Approach to the Dietary Regulation of Blood Cholesterol in Adolescent Males. *Prev. Med.* 1:426-445, 1972
5. M.J. Albrink in *Effect of Carbohydrates on Lipid Metabolism*. I. MacDonald, Editor, vol. 8, pp. 242-270. S. Karger, Basel, 1973
6. J. Yudkin: Diet and Coronary Thrombosis. Hypothesis and Fact. *Lancet* II:155-162, 1957
7. W.E. Connor and S.L. Connor: The Key Role of Nutritional Factors in the Prevention of Coronary Heart Disease. *Prev. Med.* 1:49-83, 1972
8. D. Zakim and R.H. Herman: Fructose Metabolism. II. Regulatory Control to the Triose Level. *Am. J. Clin. Nutrition* 21:315-319, 1968
9. E.H. Ahrens, Jr., J. Hirsch, K. Ottle, J.W. Farquhar and Y. Stein: Carbohydrate-Induced and Fat-Induced Lipemia. *Trans. Assn. Am. Physicians* 74:134-146, 1961
10. A. Antonis and I. Bershon: The Influence of Diet on Serum Triglycerides on South African White and Bantu Prisoners. *Lancet* 1:3-9, 1961

11. W.E. Connor, H.B. Brown, D.S. Fredrickson, D Steinberg, S.L. Connor and J.H. Bickel in *A Maximal Approach to the Dietary Treatment of the Hyperlipidemias*. Subcommittee on Diet and Hyperlipidemia, Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, 1973
12. E.L. Bierman, M.J. Albrink, R.A. Arky, W.E. Connor, S. Dayton, N. Spritz and D. Steinberg: Principles of Nutrition and Dietary Recommendations for Patients with Diabetes Mellitus: 1971. *Diabetes* 20:633-634, 1971
13. J.D. Brunzell, R.L. Lerner, W.R. Hazzard, D. Porte, Jr and E.L. Bierman: Improved Glucose Tolerance with High Carbohydrate Feeding in Mild Diabetes. *New Engl. J. Med.* 284:521-524, 1971
14. R.L. Weinsier, A. Seeman, G. Herrera, J-P. Assal, J.S. Soeldner and R.E. Gleason: High- and Low-Carbohydrate Diets in Diabetes Mellitus. Study of Effects on Diabetic Control, Insulin Secretion, and Blood Lipids. *Ann. Int. Med.* 80:332-341, 1974
15. D.B. Stone and W.E. Connor. The Prolonged Effects of a Low Cholesterol, High Carbohydrate Diet Upon the Serum Lipids in Diabetic Patients. *Diabetes* 12:127-132, 1963
16. E.L. Bierman, J.D. Bagdade and D. Porte, Jr.: Obesity and Diabetes: The Odd Couple. *Am. J. Clin. Nutrition* 21:1434-1437, 1968
17. AMA Council on Foods and Nutrition: A Critique of Low-Carbohydrate Ketogenic Weight Reduction Regimes. A Review of Dr Atkin's Diet Revolution. *J. Am. Med. Assn.* 224:1415-1419, 1973

Capítulo **6**

MARILYN C. CRIM
HAMISH N. MUNRO

Proteína

HABLAR del metabolismo proteínico es relatar la historia de lo que sucede en el organismo con los aminoácidos derivados de la dieta. Ocho de estos aminoácidos (isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano y valina) y posiblemente uno más haciendo nueve en total (histidina), no son sintetizados por el hombre y son, por consiguiente, componentes dietéticos esenciales (indispensables). Los aminoácidos restantes que participan en el metabolismo proteínico pueden ser sintetizados por el organismo y son, por lo tanto, componentes dietéticos no esenciales (dispensables). Una revisión de los adelantos recientes sobre nuestros conocimientos del metabolismo proteínico es deseable para poder comprender la naturaleza de los requerimientos proteínicos y de aminoácidos del hombre y de otros animales.

Digestión y Absorción

Se conoce desde hace mucho tiempo que la digestión de la proteína de la dieta depende de la ruptura hidrolítica de las uniones peptídicas por la acción de la pepsina gástrica, seguida de la acción de las enzimas proteolíticas de las secreciones pancreáticas e intestinales. La evidencia reciente muestra que las cantidades de enzimas proteolíticas secretadas por el páncreas son reguladas por la presencia de proteína de origen dietético en el contenido intestinal.[1] El mecanismo parece depender de un proceso de unión progresiva de la enzima (ej. tripsina) a su substrato (proteína de origen dietético), hasta que haya un exceso de la enzima presente en el lumen del intestino. La enzima libre envía entonces mensajes a las células acinares pancreáticas y así, regula o controla la síntesis de sus precursores (en el ejemplo indicado, tripsinógeno).

No toda la proteína del contenido intestinal proviene de la dieta. Las enzimas digestivas son proteínas endógenas. Además, las células epiteliales de la mucosa intestinal están continuamente siendo sustituidas por medio de división celular en las criptas de la base de las vellosidades, moviéndose cada cohorte de células a lo largo de las vellosidades hasta llegar a la punta y desprenderse. Este proceso de migración celular toma de 4 a 6 días en el hombre;[2] consecuentemente, la proteína de las células de la mucosa tiene un rápida velocidad de recambio. La magnitud de esta contribución endógena a la cantidad total de proteína en el contenido intestinal es considerable. Para el hombre, se ha calculado[3] que con una ingestión diaria promedio de 90 a 100 g de proteína las contribuciones endógenas proporcionan una cantidad adicional de 70 g, la mayor parte de la cual son células descamadas. Ya que las pérdidas diarias aproximadas de nitrógeno fecal son equivalentes a solamente 10 g de proteína, la cantidad total de proteína absorbida se estima por consiguiente en alrededor de 160 g por día.

Los productos finales de la digestión de las proteínas son absorbidos a través de las células de la mucosa del intestino delgado. La mayor parte de las proteínas en el lumen del intestino son finalmente hidrolizadas a aminoácidos libres, previo a su absorción. Numerosos estudios[4] han indicado que el paso de los aminoácidos a las celulas de la mucosa es un proceso activo que requiere energía, por medio del cual los aminoácidos son transportados por sistemas que tienen cierto grado de especificidad por los aminoácidos neutros, acídicos o básicos. Dentro de cada clase, los aminoácidos compiten por el transportador común. Estos sistemas transportadores no se han podido todavía aislar e identificar para ninguna de las clases de aminoácidos. Además, la absorción de péptidos de pequeño peso molecular, principalmente de dipéptidos, ha sido reconocida en cuanto a que juega un papel significativo en la asimilación de la proteína dietética.[5] Debido a la presencia de dipeptidasas en el "borde en cepillo" y en el citosol de las células de la mucosa,[6] estos dipéptidos son hidrolizados en aminoácidos libres tan pronto como penetran las células de la mucosa. Consecuentemente, los productos de la digestión proteínica que son transferidos de las células de la mucosa a la vena portal son por lo general solamente aminoácidos libres. El mecanismo de transporte de péptidos por las células de la mucosa difiere del mecanismo de absorción de los aminoácidos libres y no existe competencia entre los dos.[5] Cuantitativamente, la incorporación de péptidos constituye una ruta importante en la absorción de aminoácidos. Esto se ilustra dramáticamente en el caso de los pacientes que sufren de enfermedad de Hartnup, defecto congénito en el cual no se puede transportar triptofano libre a través de la mucosa, y sin embargo, estos sujetos se desarrollan casi normalmente cuando se alimentan con una dieta mixta debido a que sí son capaces de absorber normalmente dipép-

tidos de triptofano y de los otros aminoácidos.[7]

La mayor parte de la proteína de la dieta es digerida a aminoácidos libres y péptidos en la mitad superior del intestino delgado. La proteína de origen endógeno resiste la digestión enzimática por un período más largo, debido a que, contrario a la proteína de la dieta, no ha sido denaturalizada por el ácido gástrico y la mayor parte de ella está protegida dentro de la estructura de las células que se han desprendido.[8] Sin embargo, la pequeña excreción de nitrógeno fecal indica que ocurre una reabsorción muy eficiente, posiblemente por digestión en la parte inferior del intestino delgado y tal vez en, el ciego. En animales que no tienen flora bacteriana intestinal, la proteína endógena tiende a acumularse indigerida en las partes inferiores del tracto intestinal y es excretada como nitrógeno fecal adicional,[9] sugiriendo esto por consiguiente, que la flora bacteriana juega un papel en la digestión de la proteína de origen endógeno. La reabsorción de los productos de la digestión de proteína endógena, ha recibido muy poca atención.

Metabolismo

Las concentraciones de los aminoácidos libres en la sangre portal se elevan mucho después de la ingestión de una comida que contenga proteína[10] y consecuentemente, el hígado se ve sometido a repetidas grandes fluctuaciones en abastecimiento de aminoácidos a través del día. Ya que la sangre sistémica muestra variaciones mucho menores, se puede llegar a la conclusión de que el hígado regula el destino de la carga de aminoácidos que le llega. Por ejemplo, Elwyn[11] ha descrito experimentos en los cuales los perros experimentales fueron canulados en la línea de abastecimiento de sangre al hígado, y luego fueron alimentados con grandes cantidades de carne. Durante solamente una pasada a través del hígado, más de la mitad de los aminoácidos que llegaban al hígado eran degradados a urea, alrededor del 14^{o}/o de la carga era temporalmente retenida como proteína hepática de corta vida media (principalmente enzimas degradativas), el 6^{o}/o era secretado como proteímas plasmáticas, y solamente el 23^{o}/o entraban a la circulación general como aminoácidos libres, predominando entre éstos la isoleucina, la valina y la leucina. Este cambio en la distribución de aminoácidos libres durante el paso a través del hígado ocurre debido a que el hígado es el sitio principal, o exclusivo, del catabolismo de los aminoácidos esenciales[12] exceptuando la serie de aminoácidos de cadena ramificada los cuales se degradan principalmente en el músculo y el riñón.[13]

La degradación de los aminoácidos esenciales por el hígado está regulada de acuerdo a los requerimientos del organismo. Por ejemplo, Brookes y colaboradores[14] alimentaron a ratas en crecimiento con dietas con concentraciones variables de lisina. El crecimiento fue estimulado por el agregado de lisina a la dieta hasta una ingestión máxima de 115 mg/200 g de peso corporal/día. Los investigadores luego inyectaron a la rata con lisina marcada con ^{14}C y observaron que la excreción de CO_2 marcado se mantenía a niveles bajos y constantes con ingestas de lisina menores de 115 mg, pero con ingestas superiores, la excreción de $^{14}CO_2$ aumentó progresivamente conforme el contenido de lisina de la dieta fue aumentado. Esto indica que la degradación de lisina por el hígado es muy sensible al balance entre la ingesta y las necesidades del organismo. El regulador probable es el nivel de lisina libre en la sangre sistémica, el cual principia a aumentar bruscamente cuando la ingesta de lisina excede los requerimientos.[15,16] La misma inflexión en los niveles plasmáticos se ha observado en ratas que han recibido ingestas variables de otros aminoácidos esenciales, por ejemplo el triptofano. En este caso, se encontró que el punto de inflexión variaba con la edad, y que ocurría a concentraciones dietéticas menores en ratas adultas las cuales necesitan menores cantidades de triptofano.[17] En el caso de adultos humanos que reciben dietas en las cuales la cantidad de un aminoácido esencial es variada, el punto de inflexión proporciona cierta evidencia en la cual se pueden basar los requerimientos de aminoácidos.[18] Sin embargo, la coincidencia de los valores para los requerimientos obtenidos de esta manera con aquéllos obtenidos de estudios de balance de nitrógeno no es siempre exacta.

El suministro de aminoácidos al hígado tiene un efecto claro sobre el metabolismo proteínico en ese órgano. Un efecto es el de regular la tasa de síntesis proteínica y recambio. El mecanismo de la síntesis proteínica en las células del animal está bien documentada. El RNA mensajero que ha sido transferido del núcleo al citoplasma es traducido por los ribosomas usando tRNA cargado con aminoácidos libres. Un defecto en la carga puede interferir tanto con la iniciación de la cadena proteínica, como con la extensión de las cadenas peptídicas a través del agregado de aminoácidos.[19] La combinación de varios ribosomas con una única guía de RNA mensajero activo en síntesis proteínica da origen a un poli—ribosoma. La medición de la abundancia de poli—ribosomas permite medir los cambios en la intensidad de síntesis de proteínas. Por ejemplo, ritmos diarios en la acumulación de poli—ribosomas en las células hepáticas de la rata son provocados por ingestas de proteína en forma periódica.[20]

Algunos poli—ribosomas hepáticos se encuentran libres en el fluido celular en donde sintetizan proteínas retenidas por la célula. Otros se adhieren al sistema intracelular de las membranas reticulares endoplasmáticas las cuales dirigen a las proteínas recién formadas hacia el exterior y son por consiguiente, responsables por la formación de proteínas secretadas, como la albúmina y el fibrinógeno en el caso del hígado.[21] Los cambios en la

la provisión de aminoácidos principalmente afectan la tasa de síntesis de las proteínas que se efectúa en los poli—ribosomas libres, que son predominantemente enzimas retenidas dentro de las células para desempeñar funciones metabólicas.[22]

Los niveles de aminoácidos libres en la circulación general, son determinados por un número de factores independientes de las fluctuaciones diurnas en su liberación del hígado después de la ingestión de las comidas. La remoción de aminoácidos plasmáticos por el músculo esquelético, el tejido más grande del cuerpo, está controlado por el nivel de insulina en el plasma. La administración de insulina deprime los niveles de aminoácidos libres en el plasma, especialmente de los aminoácidos con cadena ramificada,[23] acelerando su transferencia al músculo[24] y quizás también reduciendo el catabolismo de proteína muscular.[25] Por consiguiente, comidas que contienen cantidades significativas de carbohidratos resultan en un aumento en la presa de aminoácidos por el músculo medido por la insulina. Esta puede ser una razón por la cual el niño con deficiencia proteínica (kwashiorkor) que consume una dieta baja en proteína pero rica en carbohidratos muestra niveles plasmáticos reducidos de los aminoácidos esenciales, en particular de los aminoácidos de cadena ramificada.[26] Los niveles plasmáticos bajos de los aminoácidos ramificados y metionina en relación a los niveles de algunos aminoácidos no esenciales determinados a través de técnicas simples de cromatografía, han sido utilizados como prueba de campo para medir depleción proteínica.[27]

El músculo es el lugar principal de degradación de los aminoácidos ramificados. La degradación principia con el proceso de transaminación por el cual el grupo NH_2 se usa para generar alanina a partir de ácido pirúvico en el músculo. Los aminoácidos no esenciales catabolizados en el músculo permiten también generar alanina. Además, parte del nitrógeno amínico es utilizado para formar glutamina a partir de ácido glutámico.[28] Consecuentemente, los aminoácidos libres incorporados a la sangre al pasar a través del músculo se enriquecen con alanina y glutamina, aminoácidos que representan alrededor de la mitad del nitrógeno amínico total que sale de las células musculares.[29]

La glutamina proveniente del músculo es metabolizada por las células intestinales como una fuente de energía,[30] por las células del riñón como una fuente de amoníaco urinario,[31] y por las células hepáticas donde la glutamina proporciona su grupo amino para la síntesis de urea.[32] La alanina es tomada por el hígado; el esqueleto de carbonos se usa para la síntesis de unidades de glucosa (gluconeogénesis) mientras que los grupos amino son convertidos en urea. La glucosa de la sangre que entra al músculo da origen al piruvato el cual se transforma en una fuente muscular de carbono para la formación de alanina y ésta, a su vez, es utilizada para regenerar glucosa en el hígado, proceso conocido como el ciclo de

glucosa—alanina.[33] La salida de la alanina del músculo depende de diversos factores incluyendo los nutricionales. La insulina reduce el escape de alanina, posiblemente por restricción del catabolismo de proteínas del músculo a aminoácidos los cuales sirven como fuente de nitrógeno amínico. Durante períodos cortos de ayuno, el catabolismo proteínico del músculo es acelerado, proporcionando, por consiguiente, mayores cantidades de alanina, la que en el hígado se convierte en glucosa asegurando niveles adecuados de glucosa sanguínea.[25]

Metabolismo en el Cerebro

Los niveles sanguíneos de aminoácidos libres afectan el metabolismo cerebral. El triptofano es el precursor de la serotonina, y la tirosina es el precursor de la norepinefrina. Se ha demostrado que los niveles de triptofano libre en el cerebro determinan la tasa de síntesis de la serotonina, la cual afecta la función cerebral.[34] Los factores que afecten el transporte de triptofano al cerebro son determinantes, por consiguiente, en la formación de serotonina. La mayor parte del triptofano plasmático circula débilmente ligado a la albúmina de la cual es desplazado por los ácidos grasos libres del plasma. Se ha sugerido que únicamente el triptofano no-ligado está disponible para ser tomado por el cerebro y que los cambios en la proporción entre triptofano libre y triptofano ligado a la albúmina pueden, por consiguiente, regular la formación de la serotonina cerebral. Existe evidencia, sin embargo, en contra de esta interpretación.[35] Parece más probable que la competencia entre el triptofano y otros aminoácidos libres, principalmente los aminoácidos ramificados que utilizan el mismo sistema de transporte, es el factor que controla la cantidad de triptofano que entra en el cerebro.[36] Por consiguiente, la formación de serotonina aumenta cuando el nivel plasmático de los aminoácidos ramificados se reduce como respuesta a la secreción de insulina después de la ingestión de una dieta alta en carbohidratos, y en otras condiciones que producen hiperinsulinemia, como la cirrosis hepática.[37]

Recambio Proteínico

La cantidad de proteína sintetizada y degradada diariamente en el organismo es considerable. El cuerpo de un hombre adulto contiene alrededor de 10 kg de proteína. Por medio de la administración de aminoácidos o de sales de amonio marcadas con ^{15}N se ha llegado a la conclusión de que hasta un 3% de esta proteína (300 g) puede ser reemplazada diariamente.[38] Esta estimación es el triple del aporte diario

proteínico corriente de la dieta (EUA), y es aún mayor en comparación con las estimaciones mínimas de requerimiento de proteína para el adulto.

Los tejidos individuales contribuyen en diferente grado al recambio metabólico de la proteína corporal.[39] Como se indicó anteriormente, alrededor de 70 g de proteína endógena es secretada diariamente al lumen del aparato digestivo y alrededor de 20 g por día de proteínas plasmáticas son liberadas del hígado al sistema circulatorio. La contribución del tejido muscular al recambio proteínico total del cuerpo es considerable debido a la magnitud de la masa muscular así como también a su tasa metabólica. La cantidad de creatinina excretada en la orina ha sido utilizada para estimar la masa muscular total.[40] Sin embargo, estudios con isótopos del tamaño del pool de creatina del cual la creatinina urinaria se deriva a una tasa constante, indican que el contenido de creatina del cuerpo puede variar independientemente de la masa corporal magra y probablemente está determinado por una compleja interacción entre factores dietéticos y hormonales.[41] En base a resultados de estudios sobre la tasa de liberación de alanina, glutamina y otros aminoácidos libres del músculo al plasma, el recambio diario de proteína muscular se ha estimado crudamente en 75 g por día para un sujeto en ayunas hasta por 24 horas.[42] Este enfoque no ha tomado en consideración la reutilización de los aminoácidos que han sido liberados dentro de las mismas células musculares. Para poder estimar la verdadera tasa de degradación tisular proteínica sin esta complicación, sería ventajoso medir un aminoácido que es liberado de la proteína, pero que no es reutilizado. La histidina presente en las proteínas musculares contráctiles, se transforma en 3—metil histidina después que estas proteínas han sido sintetizadas. Cuando la 3—metil histidina es liberada durante la degradación proteínica, no se reincorpora a la proteína muscular y tampoco se degrada, sino que es cuantitativamente excretada en la orina.[43] La cantidad de 3—metil histidina excretada en la orina, por consiguiente, proporciona un índice del recambio proteínico muscular; la información existente basada en este índice sugiere un mayor recambio que aquél que el indicado midiendo la tasa de liberación de aminoácidos del músculo.[44]

Nutrición Proteínica

La estimación de las necesidades proteínicas del hombre están sometidas a vigilancia regular por comités nacionales[45] y por grupos internacionales de expertos.[46] Mientras que los niveles precisos recomendados cambian en función de nueva evidencia, la magnitud general es corrientemente aceptada. Para adultos el requerimiento de proteína para poblaciones que consumen una dieta de tipo occidental (países desarrollados de

Europa y Norte América, por ej.) es alrededor de 0.8 g/kg. Para infantes recién nacidos, el nivel seguro es de 2.4 g/kg, reduciéndose a 1.4 g/kg al año de edad y a niveles progresivamente menores durante la niñez, hasta que se llega al nivel de los adultos. Durante el embarazo se recomienda una mayor ingesta proteínica; para adolescentes embarazadas, ingestas aún más altas de proteína y energía se han recomendado, para mantener tanto el crecimiento como el embarazo.[47]

Las estimaciones de los requerimientos proteínicos son válidas solamente mientras se llenen también los requerimientos energéticos. En efecto, si la ingesta de energía no es suficiente para cubrir el gasto energético la proteína dietética no se utiliza tan eficientemente, resultando en un balance nitrogenado menos favorable.[46] No es lógico aumentar la ingesta proteínica para contrarrestar la pérdida de proteína corporal debida a una ingesta insuficiente de energía dietética; la solución es la corrección del déficit en ingesta energética.

La proteína dietética es fuente de nitrógeno orgánico para procesos sintéticos en el organismo, así como también fuente de los aminoácidos esenciales. Las proporciones entre estos dos tipos de necesidades, varían con la edad. Los requerimientos de los aminoácidos esenciales se han determinado por medio de balance de nitrógeno (adultos), cambios en crecimiento (niños), y por observación de cambios en los niveles de aminoácidos en la sangre, como se mencionó anteriormente. En adultos, los requerimientos de aminoácidos esenciales son bajos en relación a las necesidades de proteína total, y representan menos del 20% del requerimiento proteínico mínimo.[46] En los niños, los requerimientos proteínicos son mayores por kg de peso corporal, y la proporción requerida como aminoácidos esenciales es mayor, siendo alrededor de 40% de la proteína total para infantes menores de 6 meses. La evidencia indica que para estos infantes, la histidina es esencial. Hasta la fecha se ha sostenido que no es requerida por el adulto para lograr equilibrio nitrogenado.[48] Investigación reciente, sin embargo, ha demostrado que cuando la histidina se elimina de la dieta[49] sus niveles plasmáticos caen bruscamente. Resultados de otros estudios[50] refuerzan la conclusión de que cierta cantidad de histidina dietética puede ser necesaria para el adulto. Si la histidina es en realidad requerida, los requerimientos son probablemente muy bajos, como lo sugiere el hecho de que un sujeto fue mantenido por 27 días en equilibrio nitrogenado con una mezcla de aminoácidos deficiente en histidina administrada intravenosamente.[51] La respuesta a esta pregunta depende en parte del entendimiento de la biosíntesis del anillo imidasol por el organismo humano.

Calidad Proteínica

El niño en crecimiento requiere una parte considerable de su ingestión proteínica total en forma de aminoácidos esenciales presentes en un patrón específico. Las proporciones óptimas de estos aminoácidos han sido estimadas[46] y en base a este patrón se ha diseñado una proteína con una composición ideal para propósitos nutricionales. La comparación con este patrón permite evaluar el contenido de aminoácidos esenciales de las proteínas de los alimentos. El valor nutritivo relativo de una proteína o de una combinación de proteínas puede así ser estimado como un puntaje de aminoácido ("score"), en el cual el aminoácido esencial en menor concentración en relación al patrón determina la calidad de la proteína dietética.

La calidad nutricional de la proteína es también evaluada biológicamente a través de ensayos en humanos y en animales. La prueba biológica más común es la Razón de Eficiencia Proteínica (ganancia en peso de las ratas/peso de proteína ingerida), pero este índice solamente permite colocar a las proteínas en orden de calidad. Se ha propuesto un procedimiento mejorado que requiere la alimentación de las ratas en crecimiento con varios niveles de las proteínas bajo estudio, estimando la regresión lineal que relaciona el aumento en peso con la ingesta de proteína.[52] Este enfoque parece tener un mayor poder de discriminación entre diversas proteínas; en comparación con la lactalbúmina usada como estándar de referencia, la proteína del trigo tiene menos de un 20% de calidad para la rata en crecimiento. Esto se debe principalmente al contenido bajo de lisina en las proteínas del trigo. El maíz es también bajo en lisina; sin embargo, programas de fitomejoramiento genético han dado variedades con niveles mayores de lisina que permiten un mejor crecimiento tanto en la rata[53] como en niños malnutridos.[54]

Waterlow[55] evaluó el efecto de una ingesta inadecuada de proteínas sobre el metabolismo proteínico y revisó críticamente los procedimientos con isótopos que están disponibles para medir el recambio de aminoácidos y proteína en el organismo.

Cuando aminoácidos individuales exceden un cierto nivel en una proteína o en una mezcla de aminoácidos, la utilización de los aminoácidos dietéticos puede ser deprimida severamente, lo cual se manifiesta en una falla de crecimiento. Este fenómeno depende de varios mecanismos metabólicos que se han clasificado como imbalance de aminoácidos, antagonismo de aminoácidos, o toxicidad de aminoácidos, de acuerdo al tipo de mecanismo responsable.[56] Los efectos son más evidentes cuando la ingesta proteínica es baja.

Los principios nutricionales discutidos en los párrafos anteriores han sido usados efectivamente en el tratamiento de pacientes con diversas

enfermedades que involucran alteraciones en requerimientos de proteína. Un ejemplo particular es la administración de aminoácidos en combinación con otros nutrientes ya sea oralmente en forma de dieta soluble ("dietas elementales"), o por vía parenteral. Estas formulaciones se usan para corregir las pérdidas de proteína corporal y promover la repleción durante y después de traumas, y sus aplicaciones se describen en más detalle en otra sección de este volumen.[57] □

REFERENCIAS

1. G.M. Green, B.A. Olds, G. Matthews, and R.L. Lyman: Protein as a Regulator of Pancreatic Enzyme Secretion in the Rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142:1162-1167, 1973
2. W.M. Weinstein: Epithelial Cell Renewal of the Small Intestinal Mucosa. *Med. Clin.* 58:1375-1386, 1974
3. G. Fauconneau and M.C. Michel in *Mammalian Protein Metabolism*. H.N. Munro, Editor, vol. 4, pp. 481. Academic Press, New York, 1970
4. S.G. Schultz and P.F. Curran: Coupled Transport of Sodium and Organic Solutes. *Physiol. Rev.* 50:637-718, 1974
5. S.A. Adibi and M.R. Soleimanpour: Functional Characterization of Dipeptide Transport System in Human Jejunum. *J. Clin. Invest.* 53:1368-1374, 1974
6. Y.S. Kim, W. Birtwhistle, and Y.M. Kim: Peptide Hydrolases in the Brush Border and Soluble Fractions of Small Intestinal Mucosa of Rat and Man. *J. Clin. Invest.* 51:1419-1430, 1972
7. A.M. Asatoor, B. Cheng, K.D.G. Edwards, A.F. Lant, D.M. Matthews, M.D. Milne, F. Navab, and A.J. Richards: Intestinal Absorption of Dipeptides and Corresponding Free Amino Acids in Hartnup Disease. *Clin. Sci.* 39:1P, 1970
8. C. Gitler in *Mammalian Protein Metabolism*. H.N. Munro, Editor, vol. 1, pp. 135. Academic Press, New York, 1964
9. W.J. Loesche: Accumulation of Endogenous Protein in the Cecum of the Germfree Rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 129:380-384, 1968
10. A.E. Denton, S.N. Gefshoff, and C.A. Elvehjem: A New Method for Cannulating the Portal Vein of Dogs. *J. Biol. Chem.* 204:731-735, 1953
11. D. Elwyn in *Mammalian Protein Metabolism*. H.N. Munro, Editor, vol. 4, pp. 523. Academic Press, New York, 1970
12. L.L. Miller in *Amino Acid Pools: Distribution, Formation and Function of Free Amino Acids*. J.T. Holden, Editor, pp. 708. Elsevier, Amsterdam, 1962
13. A. Ichihara and E. Koyama: Transaminase of Branched Chain Amino Acids. I. Branched Chain Amino Acids-Alpha-Ketoglutarate Transaminase. *J. Biochem.* (Tokyo) 59:160-169, 1966
14. I.M. Brookes, F.N. Owens, and U.S. Garrigus: Influence of Amino Acid Level in the Diet upon Amino Acid Oxidation by the Rat. *J. Nutrition* 102:27-36, 1972

15. R.A. Zimmerman and H.M. Scott: Interrelationship of Plasma Amino Acid Levels and Weight Gain in the Chick as Influenced by Suboptimal and Superoptimal Dietary Concentrations of Single Amino Acids. *J. Nutrition* 87:13-18, 1965
16. M. Pawlak and R. Pion, *Ann. Biol. Animal Biochem. Biophys*. 8:517, 1968
17. V.R. Young and H.N. Munro: Plasma and Tissue Tryptophan Levels in Relation to Tryptophan Requirements of Weanling and Adult Rats. *J. Nutrition* 103:1756-1763, 1973
18. V.R. Young, M.A. Hussein, E. Murray, and N.S. Scrimshaw: Plasma Tryptophan Response Curve and Its Relation to Tryptophan Requirements in Young Adult Men. *J. Nutrition* 101:45-60, 1971
19. M.H. Vaughan and B.S. Hansen: Control of Initiation of Protein Synthesis in Human Cells. Evidence for a Role of Unchanged Transfer Ribonucleic Acid. *J. Biol. Chem*. 248:7087-7096, 1973
20. B. Fishman, R.J. Wurtman, and H.N. Munro: Daily Rhythms in Hepatic Polysome Profiles and Tyrosine Transaminase Activity. Role of Dietary Protein. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 64:677-682, 1969
21 S.J. Hicks, J W. Drysdale, and H.N. Munro: Preferential Synthesis of Ferritin and Albumin by Different Populations of Liver Polysomes. *Science* 164:584-585, 1969
22. H.N. Munro, C. Hubert, and B.S. Baliga in *Alcohol and Abnormal Protein Biosynthesis*. M.A. Rothschild, Editor. Pergamon Press, Oxford, 1974
23 W.D. Lotspeich: The Role of Insulin in the Metabolism of Amino Acids. *J. Biol. Chem*. 179:175-180, 1949
24. I.G. Wool: Effect of Insulin on Accumulation of Radioactivity from Amino Acids by Isolated Intact Rat Diaphragm. *Nature* (London) 202.196-197, 1964
25 T. Pozefsky, P. Felig, J.D. Tobin, J.S. Soeld, and G.F. Cahill: Amino Acid Balance Across Tissues of the Forearm in Postabsorptive Man. Effects of Insulin at Two Dose Levels. *J. Clin. Invest.* 48:2273-2282, 1969
26. L.E. Holt, S.E. Snyderman, P.M. Norton, and E. Roitman in *Protein Nutrition and Free Amino Acid Patterns*. J.H. Leathem, Editor, pp. 32. Rutgers University Press, New Brunswick, N.J., 1968
27 R.G. Whitehead: Rapid Determination of Some Plasma Amino Acids in Subclinical Kwashiorkor. *Lancet* I:250-252, 1964
28. L.H. Nilsson and E. Hultman: Liver Glycogen Content in Man in the Post-absorptive State. *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest.* 32:317-323, 1973
29. N.B. Ruderman: Muscle Amino Acid Metabolism and Gluconeogenesis. *Am. Rev. Med.* 26.245-258, 1975
30. H.G. Windmueller and A.E. Spaeth: Uptake and Metabolism of Plasma Glutamine by the Small Intestine. *J. Biol. Chem.* 249:5070-5079, 1974
31. R.F. Pitts, R.F. de Haas, and J. Klein: Relation of Renal Amino and Amide Nitrogen Extraction to Ammonia Production. *Am. J. Physiol.* 204:187-191, 1963
32. D H. Elwyn, H C. Parikh, and W.C. Shoemaker: Amino Acid Movements between Gut, Liver, and Periphery in Unanesthetized Dogs. *Am. J. Physiol.* 215:1260-1275, 1968
33. P Felig: The Glucose-Alanine Cycle. *Metabolism* 22:179-207, 1973
34. R.J Wyatt, N.H. Neff, T. Vaughn, T. Franz and A. Or naya: Ventricular Fluid 5-Hydroxyindoleacetic Acid Concentrations during Human Sleep. *Adv. Biochem. Psychopharm.* 11:193, 1974

35. B.K. Madras, E.L. Cohen, R. Messing, H.N. Munro, and R.J. Wurtman: Relevance of Free Tryptophan in Serum to Tissue Tryptophan Concentrations. *Metabolism* 23:1107, 1974
36. R J. Wurtman and J.D Fernstrom: Effects of the Diet on Brain Neurotransmitters. *Nutrition Reviews* 32:193-200, 1974
37 H.N Munro, J.D. Fernstrom, and R J Wurtman: Insulin, Plasma Amino Acid Imbalance, and Hepatic Coma. *Lancet* I.722-726, 1975
38 H.N. Munro in *Mammalian Protein Metabolism*. H.N. Munro, Editor, vol. 3, pp. 250. Academic Press, New York, 1969
39. H N. Munro in *Aromatic Amino Acids in the Brain*. Pp 5 Ciba Foundation Symposium No. 22, Elsevier, Amsterdam, 1974
40. K.S.K. Chinn: Prediction of Muscle and Remaining Tissue Protein in Man *J. Applied Physiol.* 23:713-715, 1967
41. M.C. Crim, D.H. Calloway and S. Margen: Creatine Metabolism in Men: Creatine Pool Size and Turnover in Relation to Creatine Intake. *J. Nutrition* 106:371-381, 1976
42. G.F. Cahill in *Total Parenteral Nutrition*. P.L. White and M.E. Nagy, Editors, pp. 147. Publishing Sciences Group, Acton, Massachusetts, 1974
43. V.R. Young, S.D. Alexis, B.S. Baliga, H.N. Munro, and W. Muecke: Metabolism of Administered 3-Methylhistidine. Lack of Muscle Transfer Ribonucleic Acid Charging and Quantitative Excretion as 3-Methylhistidine and Its N-Acetyl Derivative. *J. Biol. Chem*. 247:3592-3600, 1972
44. V.R. Young, L.N. Haverberg, C. Bilmazes, and H.N. Munro: Potential Use of 3-Methylhistidine Excretion as an Index of Progressive Reduction in Muscle Protein Catabolism During Starvation. *Metabolism* 22:1429-1436, 1973
45. Recommended Dietary Allowances. National Research Council/National Academy of Sciences. Eighth Edition, Washington, D.C., 1974
46. Energy and Protein Requirements. World Health Organization Technical Report Series No. 522, Rome, 1973
47. J.C. King, D.H. Calloway, and S. Margen: Nitrogen Retention, Total Body ^{40}K and Weight Gain in Teenage Pregnant Girls. *J. Nutrition* 103:772-785, 1973
48. W.C. Rose: The Amino Acid Requirement of Adult Man. *Nutrition Abstract Rev.* 27:631-647, 1957
49. J.D. Kopple and M.E. Swendseid: Evidence for a Dietary Requirement in Normal Man. *Fed. Proc*. 33:691, 1974
50. L.E. Weller, D.H. Calloway, and S. Margen: Nitrogen Balance of Men Fed Amino Acid Mixtures Based on Rose's Requirements, Egg White Protein, and Serum Free Amino Acid Patterns. *J. Nutrition* 101:1499-1508, 1971
51. R.L. Wixom, B.E. Terry, H.L. Anderson, and Y-B. Sheng: Metabolic Responses to Intravenous, Histidine-Free Alimentation in Adult Man. *Fed. Proc.* 33:711, 1974
52. D.M. Hegsted and Y-O. Chang: Protein Utilization in Growing Rats at Different Levels of Intake. *J. Nutrition* 87:19-25, 1965
53. E.T. Mertz, O.A. Veron, L.S. Bates, and O.E. Nelson: Growth of Rats Fed on Opaque-2 Maize. *Science* 148:1741-1742, 1965
54. V. Reddy and C.P. Gupta: Treatment of Kwashiorkor with Opaque-2 Maize. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:122-124, 1974

55. J.C. Waterlow in *Mammalian Protein Metabolism*. H.N. Munro, Editor, vol. 3, pp. 325. Academic Press, New York, 1969
56. A.E. Harper in *Mammalian Protein Metabolism*. H.N. Munro, Editor, vol. 2, pp. 87. Academic Press, New York, 1964
57. P. Vanamee: Parenteral Nutrition in *Present Knowledge in Nutrition*, pp. 415-427, The Nutrition Foundation, Inc., 1976

Capítulo **7**

HARRY P. BROQUIST

El Metabolismo de los Aminoácidos

CUANDO inspeccionamos los mapas metabólicos que tapizan las paredes de muchos laboratorios, vemos una cantidad impresionante de conocimientos ordenados acerca de las vías más importantes del anabolismo y catabolismo de los aminoácidos. La contribución de las investigaciones nutricionales ha sido muy importante para establecer estos conocimientos.[1] Ciertas de estas complejas interrelaciones esperan ser confirmadas, o quizás modificadas para ajustarse a la nutrición de animales mayores incluyendo al hombre, ya que muchas de ellas sólo están establecidas firmemente para sistemas microbianos. El propósito de este capítulo es llamar la atención sobre algunos ejemplos de investigaciones nutricionales derivadas de los conocimientos actuales del metabolismo de los aminoácidos, que servirán para ilustrar la manera en que estos conocimientos pueden contribuir en forma importante a resolver problemas de interés nutricional.

El Catabolismo de los Aminoácidos

El esclarecimiento del catabolismo de los aminoácidos dietéticos, así como la progresiva sofisticación de las técnicas analíticas para la determinación de los aminoácidos y metabolitos intermediarios permitió la dilucidación de la naturaleza bioquímica de las aminoacidopatías.[2,3] Tales estudios revelan que la interrupción del catabolismo de los aminoácidos puede ser el resultado de defectos o "errores congénitos" en la maquinaria enzimática relacionada con dicho catabolismo. Para ilustrar lo expuesto anteriormente señalaremos algunos casos:

(a) Frecuentemente, la falta de una enzima que interviene en el catabolismo de los aminoácidos, por ejemplo, la enzima fenilalanina hidroxilasa

en el caso de fenilcetonuria.[4]

(b) Menos común, un defecto en el acoplamiento de una coenzima con su enzima, por ejemplo, el fosfato de piridoxal y la cistationasa en la enfermedad llamada cistationinuria.[5] Y

(c) Pérdida de la capacidad para convertir una vitamina (vitamina B_{12}) a su forma catalítica (coenzima de vitamina B_{12})[6] como es el caso en cierto tipo de metilmalonicaciduria.

La ciencia de la Dietogenética reconoce dichas relaciones y en los casos citados anteriormente, por ejemplo, ofrece paliativos nutricionales a través del uso de dietas con un contenido mínimo de fenilalanina y el uso de dosis masivas de vitamina B_6 y B_{12} para los casos *a*, *b* y *c*, respectivamente.

El conocimiento del sitio exacto de acción de ciertas vitaminas del complejo B en las transformaciones que sufren los aminoácidos durante su catabolismo; ha contribuido sustancialmente a las técnicas de evaluación del estado nutricional, a través del uso de "pruebas de carga" para revelar una nutrición subóptima relacionada con ciertas vitaminas, particularmente la B_6, la B_{12} y el ácido fólico. Esta técnica consiste en administrar una dosis sumamente alta de un aminoácido en particular lo cual hace que se acumule un exceso de un metabolito X de ese aminoácido, en el paso metabólico preciso donde la vitamina del complejo B en cuestión debería catalizarlo para completar su metabolismo pero no lo puede hacer por encontrarse deficiente en el organismo. Un ejemplo muy conocido es la excreción de ácido xanturénico después de una sobrecarga de triptofano cuando existe deficiencia de vitamina B_6. Esta prueba representa una de las mejores formas disponibles actualmente para evaluar el estado nutricional de vitamina B_6 y se emplea extensamente para establecer si el uso prolongado de contraceptivos orales tiene algún efecto deletéreo sobre el metabolismo de la vitamina B_6.

El Anabolismo de los Aminoácidos

Las plantas son la penúltima fuente de aminoácidos encargados del sostenimiento de la vida animal. A través de los años se han aclarado los detalles de la biosíntesis de los aminoácidos dietéticos, especialmente en sistemas microbianos. Estos conocimientos se aplican actualmente con mucho éxito para la producción económica de algunos aminoácidos[7] y crean la posibilidad de que en estos momentos de crisis alimentaria mundial se puedan producir por fermentación aquellos aminoácidos más limitantes en las proteínas de origen vegetal, por ejemplo, la L-lisina, que es producida exitosamente por el microorganismo *Corynebacterium glutamicum*, cepa 901.[8] Esta bacteria convierte en L-lisina de 30 a 40% del

azúcar utilizada en el medio de cultivo; es un auxótropo de la homoserina y sintetiza la lisina por la vía del ácido diaminopimélico que a su vez se deriva del metabolismo del ácido aspártico. La cadena de eventos que se lleva a cabo durante la síntesis de lisina es la siguiente: primero se fosforila el ácido aspártico convirtiéndose a la forma de beta—aspartilfosfato; éste se reduce luego y forma el semialdehido aspártico. La cepa 901 no puede reducir este aldehido para formar homoserina, la cual se utiliza para la síntesis de otros aminoácidos. Por lo tanto, el metabolismo del semialdehido aspártico es desviado totalmente hacia la vía del ácido diaminopimélico, pasando por ácido dihidroxipicolínico y otros intermediarios, lo cual aumenta significativamente la biosíntesis de lisina. Esta "exitosa historia" ilustra en cabalidad la forma inteligente de utilizar los conocimientos actuales sobre los pasos metabólicos, para resolver problemas de gran significación nutricional.

Otra alternativa para resolver el problema de producir lisina económicamente es el método utilizado en el laboratorio del autor; este método consiste en producir levadura de cerveza por fermentación usando ácido alfa—cetoadípico o ácido alfa—aminoadípico como sustrato.[9] La levadura de cerveza así producida contiene de 10 a 20% de lisina. Por lo menos el 90% de la lisina producida en esta forma es biológicamente disponible para mantener el crecimiento de ratas recién destetadas alimentadas con una dieta deficiente en lisina a base de 20% de gluten de trigo.[10] Asimismo, se puede duplicar el índice de eficiencia proteínica de la harina de trigo suplementando dicha harina con 2% de esta levadura de cerveza alta en lisina. Este método de producción de levadura de cerveza rica en lisina podrá ser de mucho mérito cuando se logre producir económicamente los precursores del ácido adípico, ya que entonces podrá ser utilizada como suplemento proteínico para mejorar la calidad nutricional de los cereales.

Walser y colaboradores[11] han reinvestigado recientemente en la rata la interrogante sobre la equivalencia de ciertos alfa—cetoácidos para llenar los requerimientos de sus correspondientes alfa—aminoácidos esenciales (metionina, fenilalanina, leucina, valina, isoleucina). Los resultado obtenidos por estos investigadores revelan que de los aminoácidos mencionados anteriormente, solamente la "ceto-metionina" es igualmente efectiva sobre bases molares a la metionina, a juzgar por el crecimiento de los animales y la eficiencia del alimento. Los otros ceto—aminoácidos son mucho menos eficientes al reemplazar a sus alfa-aminoácidos correspondientes en la dieta, encontrándose reducciones entre 48 y 41% en el crecimiento y la eficiencia de utilización del alimento respectivamente. En otros estudios[12] se encontró que cuando se perfunde el hígado y el músculo aislado de ratas con estos ceto—análogos aumentan significativamente los aminoácidos respectivos en el líquido de perfusión. Los resul-

tados de estos estudios[13] sugieren que los alfa—cetoácidos pueden ser de mucha utilidad en casos de uremia, ya que reducirían la carga de nitrógeno dietético y atraparían el amoníaco proveniente de la hidrólisis de la urea al utilizarlo para la síntesis de aminoácidos esenciales.

Los Aminoácidos como Precursores de Vitaminas

Las plantas son también las penúltimas fuentes de las vitaminas del complejo B para los animales. En este caso también se conoce bastante acerca del papel que juegan los aminoácidos como precursores de las moléculas complejas que forman las vitaminas del complejo B.[14] Considerando los pasos metabólicos en la biosíntesis de las vitaminas B se pone en evidencia una sorprendente "economía de la construcción" de compuestos biológicamente importantes. Por ejemplo, aquellos aminoácidos que contribuyen a la biogénesis de las purinas también contribuyen a la formación de los anillos heterocíclicos de la riboflavina, y de las pteridinas del ácido fólico y la biopterina; asimismo, el sistema de anillos corrinoides de la vitamina B_{12} resulta de los pasos metabólicos de la biosíntesis de las porfirinas donde a su vez se requiere de la glicina y del ácido succínico. El conocimiento íntimo de los pasos metabólicos de los procesos microbianos puede utilizarse para maximizar la producción económica de riboflavina y vitamina B_{12} requeridas para uso farmacéutico.

Diferentes estudios llevados a cabo en el laboratorio del autor[15,16] y confirmados por otros investigadores[17,18] han demostrado que la carnitina (ácido beta—hidroxi—gama—N—trimeltilamino butírico) se deriva del metabolismo de lisina y metionina. Estas conclusiones se han logrado a través de estudios con radioisótopos utilizando el microorganismo *Neurospora crassa*[15,19] y la rata,[16,20] como animal de experimentación. Los resultados de estos estudios han mostrado que el esqueleto de carbono y el átomo de nitrógeno de la carnitina se derivan de los carbonos 3, 4, 5 y 6 de lisina y del átomo de nitrógeno en posición 6 de este mismo aminoácido. Epsilon—N—trimetil lisina es un importante intermediario en la biosíntesis de la carnitina. Desde hace algún tiempo se ha reconocido que en las ratas[21,22] la metionina contribuye a la formación de los grupos N—metilo de la carnitina. Recientemente Rebouche[23] y Borum y colaboradores[24] han demostrado y purificado la enzima S-adenosil—L—metionina:L—lisina epsilon—N—metil transferasa, la cual se aisló de la *Neurospora crassa*. Esta enzima utiliza S—adenosil—metionina para metilar el nitrógeno epsilon de lisina vía epsilon—N—monometil—lisina, epsilon—N—dimetil—lisina para formar finalmente epsilon—N—trimetil—lisina que se utiliza en la biosíntesis de carnitina. Las transformaciones que sufre este último intermediario para formar carnitina no están completamente esclarecidas, pero se ha podido comprobar que los átomos de carbono 1 y 2 y el grupo alfa—amino se pierden para formar gama—butirobetaina (ácido gama—N—trimetilamino butírico), la que luego se hidroxila formando carnitina.[25] En la rata, la carnitina se forma principalmente en el hígado,[26,27] pero también se ha demostrado abundante síntesis en estudios *in vitro* con tejido testicular.[27] Esta última observación lanza la interrogante[28] sobre la posible importancia de la carnitina en la fisiología de la reproducción, ya que se han encontrado concentraciones altas de carnitina en el epidídimo.

Se ha estimado en la rata que[20] cerca del 0.1% de la lisina dietética se convierte en carnitina, lo que refleja que este compuesto lo necesita el animal sólo en cantidades catalíticas. La rata posee todo el sistema enzimático para sintetizar carnitina a partir de lisina.[20] A este respecto cabe preguntarse si el consumo de una dieta limitante en carnitina, lisina y/o metionina pueda ocasionarle al animal una deficiencia significativa de carnitina con consecuencias patológicas. Al presente la relación metionina—carnitina no está completamente establecida.[29] Se ha encontrado significativamente bajo el contenido de carnitina en el corazón y en los músculos esqueléticos de ratas alimentadas con una dieta limitantes en lisina y carnitina a base de 20% de gluten de trigo.[30] Estos hallazgos ameritan un estudio más profundo para determinar hasta dónde este fenómeno se repite en humanos, y hasta qué punto este grado de deficiencia de carnitina es suficientemente severo para reducir significativamente, por ejemplo, el transporte intramitocondrial de ácidos grasos, proceso dependiente de carnitina y necesario para la oxidación de los ácidos grasos de los tejidos.

Otras Relaciones de los Aminoácidos con Importancia Nutricional

Recientemente se ha demostrado la existencia de una serie de S—adenosilmetionina: metiltransferasas de proteína que metilan a los radicales de lisina, arginina e histidina ligados a la proteína.[31] Por la acción de estas enzimas se metilan en diferentes grados los átomos de nitrógeno de los aminoácidos en las cadenas laterales. Es lógico esperar que esta modificación estructural de la proteína altere su actividad biológica.[31] Kakimoto y Akazawa[32] encontraron que el nivel urinario de ciertos aminoácidos metilados era significativamente alto comparado con los aminoácidos *per se*, pero que sus niveles séricos eran bajos. De estos resultados se postuló la idea de que la medición de los aminoácidos metilados en la orina podría reflejar el grado de recambio de la proteína tisular.[32] En un estudio posterior de Young y colaboradores[33] se demostró claramente

que la 3—metilhistidina liberada por el catabolismo de la proteína muscular no es reutilizada para síntesis proteínica, lo cual sugiere que la excreción de 3—metilhistidina puede ser utilizada como un indicador del metabolismo proteínico del músculo.

El transporte de los aminoácidos hacia el sitio donde se necesitan es un campo muy complejo que puede tener relevancia, por ejemplo, en casos como imbalance y fortificación con aminoácidos, con posibles repercusiones sobre el metabolismo de los mismos aminoácidos y sobre la síntesis de las proteínas. La revisión sobre los sistemas de transporte biológico de los aminoácidos publicada por el grupo de Christensen,[34] resume la evidencia actual sobre la operación separada de varios sistemas de transporte que se traslapan mutuamente. Meister y colaboradores, presentan evidencia a nivel enzimático de que en los tejidos del riñón y del cerebro[35] funciona un ciclo gama—glutamílico para el transporte de muchos de los aminoácidos. Es particularmente interesante el hallazgo

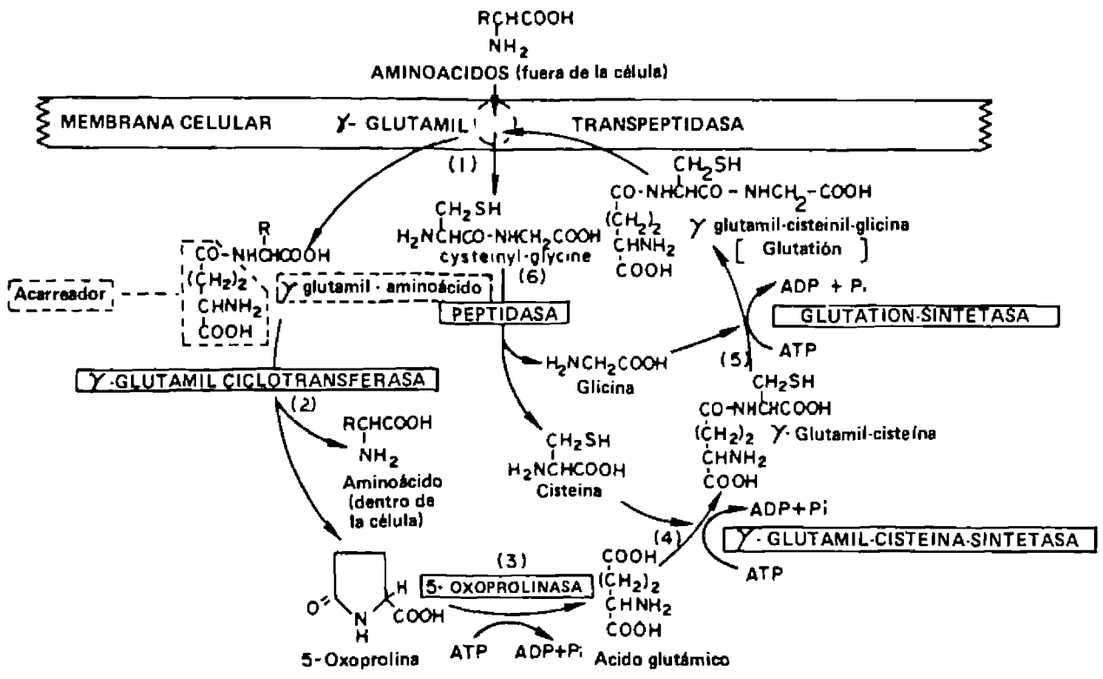


Fig. 1. *Ciclo del γ—glutamilo para el postulado del transporte de aminoácidos. Enzimas I, II y III (ver texto) γ—glutamil—cisteína sintetasa, glutatión sintetasa y γ—glutamil ciclotransferasa respectivamente. Publicado con el permiso de D. A. Meister, Science, Vol. 180, pp. 33-39, abril 6, 1973, Copyright, 1973, por la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia.*

de que este ciclo involucra al glutatión con una función catalítica muy crítica y diferente de su papel relacionado con el mantenimiento de los grupos sulfhidrilo de las proteínas. Después de formarse glutatión a través de las enzimas I y II, la gama—glutamil—transpeptidasa ligada a la membrana reacciona con el aminoácido que ha de ser transportado, y con el glutatión que sirve como un precursor del acarreador del aminoácido, o sea de la fracción gama-glutamilo (Figura 1). La enzima III que se encuentra dentro de la célula, cataliza entonces la liberación del aminoácido de su acarreador, después de lo cual sigue una serie de eventos enzimáticos que llevan a la regeneración del glutatión y a la repetición del ciclo.

La biogénesis de la taurina (ácido 2—aminoetanosulfónico) continúa siendo un área de gran interés para los nutricionistas y se está investigando intensamente. La presencia de taurina es muy ampliamente distribuida y se encuentra en altas concentraciones en muchos órganos. Se le han atribuido muchas funciones incluyendo un posible papel en la transmisión del impulso nervioso.[36] En estudios recientes[37] se demostró que al alimentar gatos con una dieta de caseína baja en metionina, desarrollaron una deficiencia de taurina en la retina, asociada a una degeneración de las células fotorreceptoras. Este estudio sugiere la posible dependencia de los fotorreceptores en el metabolismo de los aminoácidos sulfurados y puede arrojar alguna luz sobre el papel biológico de la taurina el cual ha permanecido tan enigmático por largo tiempo.

Esta revisión ha hecho énfasis únicamente en unos pocos ejemplos de actualidad (aparte de consideraciones sobre la síntesis proteínica), que relacionan conocimientos sobre el metabolismo de los aminoácidos con problemas de significancia nutricional. Podemos asegurar sin temor a equivocarnos, que los mapas metabólicos tendrán todavía mucho que decirnos sobre el metabolismo de los aminoácidos de la dieta, y que estos conocimientos serán de mucha utilidad para los nutricionistas. □

REFERENCIAS

1. D.M. Greenberg in *Metabolic Pathways*. D.M. Greenberg, Editor, vol. III, pp. 237-373. Academic Press, New York, 1969
2. *Amino Acid Metabolism and Its Disorders* by C.R. Scriver and L.E. Rosenberg. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1973
3. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, and D.S. Fredrickson, Editors, third edition. McGraw-Hill Book Company, New York, 1972
4. *Amino Acid Metabolism and Its Disorders* by C.R. Scriver and L.E. Rosenberg. Pp 290-337. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1973
5. G.W. Frimpter, A. Haymovitz, and M. Horwith. Cystathioninuria *New Engl. J. Med.* 268 333-339. 1963

6. G. Morrow III, L.A. Barness, G.J. Cardinale, R.H. Abeles, and J.G. Flaks: Congenital Methylmalonic Acidemia. Enzymatic Evidence for Two Forms of the Disease *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 63:191-197, 1969
7. *The Microbial Production of Amino Acids*. K. Yamada, S. Kinoshita, T. Tsunoda, and K. Aida, Editors. John Wiley and Sons, New York, 1972
8. K. Nakayama in *The Microbial Production of Amino Acids*. K. Yamada, S. Kinoshita, T. Tsunoda, and K. Aida, Editors, pp. 369-397. John Wiley and Sons, New York, 1972
9. H P. Broquist, A.V. Stiffey, and A.M. Albrecht: Biosynthesis of Lysine from α-Ketoadipic Acid and α-Aminoadipic Acid in Yeast. *Applied Microbiol.* 9:1-5, 1961
10. R.F. Florentino and H.P. Broquist: Production and Nutritional Evaluation of a High Lysine Baker's Yeast *(Saccharomyces cerevisiae)* in Rats. *J. Nutrition* 104:884-893, 1974
11. K-W. Chow and M. Walser: Substitution of Five Essential Amino Acids by their Alpha-Keto Analogues in the Diet of Rats. *J. Nutrition* 104:1208-1214, 1974
12. M. Walser, P. Lund, N.B. Ruberman, and A.W. Coulter: Synthesis of Essential Amino Acids from their α-Keto-Analogues by Perfused Rat Liver and Muscle. *J. Clin. Invest.* 52:2865-2877, 1973
13. M. Walser, A. W. Coulter, S.Dighe, and F. Crantz: The Effect of Keto-Analogues of Essential Amino Acids in Severe Chronic Uremia. *J. Clin. Invest.* 52:678-690, 1973
14. G.W.E. Plaut, C M. Smith, and W.L. Alworth in *Annual Review of Biochemistry*. E.E. Snell, Editor, pp. 899-922. Annual Reviews, Inc., Palo Alto, California, 1974
15. D.W. Horne, V. Tanphaichitr, and H.P. Broquist. Role of Lysine in Carnitine Biosynthesis in Neurospora crassa. *J. Biol. Chem.* 246:4373-4375, 1971
16. V. Tanphaichitr, D.W. Horne, and H P. Broquist: Lysine A Precursor of Carnitine in the Rat. *J Biol. Chem.* 246:6364-6366, 1971
17. R.A. Cox and C.L. Hoppel: Biosynthesis of Carnitine and 4-*N*-Trimethylaminobutyrate from Lysine. *Biochem. J.* 136:1075-1082, 1973
18. R.A. Cox and C.L. Hoppel: Biosynthesis of Carnitine and 4-*N*-Trimethylaminobutyrate from Lysine. 6-*N*-Trimethyllysine. *Biochem. J.* 136:1083-1090, 1973
19. D.W. Horne and H P. Broquist: Role of Lysine and ϵ-*N*-Trimethyllysine in Carnitine Biosynthesis. I. Studies in Neurospora crassa *J. Biol. Chem.* 248 2170-2175, 1973
20. V Tanphaichitr and H.P. Broquist: Role of Lysine and ϵ-*N*-Trimethyllysine in Carnitine Biosynthesis. II. Studies in the Rat. *J. Biol Chem.* 248:2176-2181, 1973
21. G Wolf and C.R.A. Berger: Studies on the Biosynthesis and Turnover of Carnitine. *Arch Biochem. Biophys.* 92:360-365, 1961
22. D R. Strentth, S.Y. Yu, and E.Y. Davis in *Recent Research on Carnitine*. G. Wolf, Editor, pp 45. The M.I T. Press, Cambridge, Massachusetts, 1965
23. C.J. Rebouche: Carnitine Biosynthesis in *Neurospora crassa*: ϵ-*N*-Methylation of Lysine. Ph.D. Thesis, Vanderbilt University, 1974
24 P.R. Borum, D J. Rebouche, and H.P. Broquist· S-Adenosyl-L-Methionine L-Lysine ϵ-N-Methyltransferase in Neurospora crassa. *Fed. Proc.* 34:571, 1975
25. G. Lindstedt and S. Lindstedt: Cofactor Requirements of Gamma-Butyrobetaine Hydroxylase from Rat Liver. *J. Biol. Chem.* 245:4178-4186, 1970

26. V. Tanphaichitr and H.P. Broquist: Site of Carnitine Biosynthesis in the Rat. *J. Nutrition* 104:1669-1673, 1974
27. H.T. Haigler and H.P. Broquist: Carnitine Synthesis in Rat Tissue Slices. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 56:676-681, 1974
28. E.R. Casillas: Accumulation of Carnitine by Bovine Spermatozoa during Maturation in the Epididymis. *J. Biol. Chem.* 248:8227-8232, 1973

Capítulo **8**

JOHN EDGAR SMITH
DEWITT S. GOODMAN

Metabolismo y Transporte de Vitamina A

A PESAR de que la vitamina A fue descubierta en 1913, nuestro conocimiento de su metabolismo ha avanzado significativamente sólo en los últimos 10 años. Los trabajos iniciales sobre vitamina A fueron revisados por Moore en 1957.[1] Recientemente se han publicado excelentes artículos de revisión sobre la química y el metabolismo,[2] así como sobre los requerimientos dietéticos[3] de vitamina A. El presente capítulo resume principalmente la información publicada posteriormente.

Biosíntesis de la Vitamina A

Las principales fuentes de vitamina A para la mayor parte de los animales son ciertos pigmentos carotenoides de origen vegetal, predominantemente el beta–caroteno. El beta–caroteno es convertido a vitamina A primariamente en la mucosa intestinal. En años recientes las enzimas responsables de la formación de vitamina A a partir de beta–caroteno han sido parcialmente purificadas partiendo de tejido de mucosa intestinal. El sistema incluye dos enzimas: primero, la dioxigenasa 15,15' de beta–caroteno y, segundo, la reductasa del retinaldehido.

La dioxigenasa 15,15' de beta–caroteno es una enzima soluble de la mucosa que cataliza el rompimiento del beta–caroteno al nivel de la doble ligadura central para dar dos moléculas de retinaldehido.[4] La reacción que rompe la molécula parece ocurrir por un mecanismo de dioxigenación.[5] Además de un requerimiento absoluto por oxígeno molecular, la enzima tiene un requerimiento no-específico por un detergente, tal como sales biliares y un lípido tal como lecitina, para realizar su actividad *in vitro*.[6] Esta enzima ha sido parcialmente purificada a partir de intestino de rata, cerdo y conejo.[7,8] Sin embargo, la enzima pura no ha

sido todavía aislada debido a su labilidad durante el proceso de purificación. Un hecho interesante es que la enzima preparada de intestino de conejo muestra una actividad específica más alta por beta–apo–10' carotenol que por beta–caroteno que es el sustrato natural. Mientras que la rata no absorbe virtualmente nada del beta–caroteno intacto a través de la mucosa intestinal, varias otras especies tales como el hombre, la vaca y el pollo sí absorben carotenoides intactos. Es posible que parte de estos carotenoides que son absorbidos intactos pueda ser convertida a vitamina A por una enzima similar a la dioxigenasa, la cual se ha mostrado que está presente en el hígado. Esta enzima que divide la molécula del caroteno se encuentra ampliamente distribuida en los vertebrados; solamente las especies carnívoras como el gato carecen de ella.

La reducción del retinaldehido formado por la acción de la dioxigenasa para formar retinol es catalizada por una enzima que ha sido también parcialmente purificada de la fracción soluble de la mucosa intestinal de la rata.[9]

Esta enzima, tentativamente llamada reductasa del retinaldehido, tiene un peso molecular entre 60,000 y 80,000 y requiere NADH o NADPH. Su actividad parece ser relativamente inespecífica para varios aldehidos alifáticos de cadena corta o mediana.

La Absorción de Vitamina A

La vitamina A preformada se obtiene en la dieta principalmente como ésteres de retinilo de cadena larga. Algunos de estos ésteres son hidrolizados en el medio del lumen intestinal por la acción de una hidrolasa de ésteres de retinilo de origen pancreático.[10] El resto de los ésteres son hidrolizados antes de ser absorbidos del lumen por otra hidrolasa la cual se cree que está ligada al borde en cepillo de la mucosa intestinal. El retinol absorbido es rápidamente re-esterificado en el interior de la célula de la mucosa. Los ésteres saturados de retinilo, palmitato y estearato, constituyen alrededor del 75% del total de ésteres formados. Además se forman pequeñas cantidades de oleato y linoleato de retinilo.[11,12] Los ésteres de retinilo formados en la mucosa intestinal son normalmente transportados al organismo por la vía linfática, principalmente en asociación con los quilomicrones. Existe al presente considerable información respecto al metabolismo de los varios componentes lipídicos que integran el quilomicrón. Después de entrar al compartimiento vascular, los quilomicrones son removidos de la circulación por un proceso de clarificación ("clearing") que incluye la eliminación lipolítica de la mayor parte de los triglicéridos de los quilomicrones en los tejidos extra-hepáticos. Los quilomicrones "residuales" que se forman de esta manera[13] son unas partículas

más pequeñas ricas en colesterol que contienen esencialmente todos los ésteres de retinilo del quilomicrón, los cuales son removidos de la circulación casi enteramente por el hígado. Los ésteres de colesterilo de los quilomicrones son atrapados por las células del parénquima hepático por un proceso que aparentemente consiste en la hidrólisis del éster en la superficie celular y la entrada del esterol libre al interior de la célula.[14] Varios tipos de evidencia sugieren que durante la captación y almacenaje del retinol en el hígado, ocurre un proceso de hidrólisis de los ésteres de retinilo seguido de una re-esterificación.[15]

Acido Retinoico

La forma acídica de vitamina A, el ácido retinoico, tiene varias propiedades interesantes. El ácido retinoico no es capaz de llevar a cabo la función normal de vitamina A en la visión o la reproducción, pero sí mantiene el crecimiento normal y el estado general de salud en la rata. Se ha sugerido que el ácido retinoico es la forma "metabólicamente activa de la vitamina A" o un intermediario requerido en la formación de la forma activa. A la fecha no existe evidencia firme que apoye tal hipótesis. En el animal normal el ácido retinoico representa una extremadamente pequeña proporción de la vitamina A del cuerpo. Una pequeña cantidad (10 por ciento o menos) del retinaldehido formado del beta-caroteno es oxidada en el intestino para formar ácido retinoico. La absorción y transporte del ácido retinoico son diferentes a los del retinol o los ésteres de retinilo.[16] Mientras que el retinol y sus ésteres son transportados por el sistema linfático como un componente de los quilomicrones, el ácido retinoico es transportado a la circulación vía la vena porta probablemente en forma de su unión carboxilato ligado a la albúmina sérica. De hecho, el ácido retinoico es transportado en el plasma ligado a la albúmina sérica, en forma similar a otros ácidos grasos libres de cadena larga.[17] Otros tejidos tales como el hígado y el riñón también tienen el sistema enzimático necesario para formar ácido retinoico. El ácido retinoico es rápidamente excretado, principalmente en la orina y en la bilis. Su principal metabolito en la bilis ha sido identificado como el retinoil—beta—glucorónido. Cierta circulación enterohepática del ácido retinoico tiene lugar en pequeña parte después de romperse el glucorónido en el intestino.[2]

Almacenamiento en el Hígado

Estudios recientes han mostrado claramente que las células del parénquima hepático contienen la mayor parte de la vitamina A almacenada en el hígado bajo condiciones normales.[18] Menos del 4% de la vitamina se almacena en las células de Kupffer.[19] La vitamina A se encuentra en las gotitas de grasa principalmente como una mezcla de ésteres de retinilo de cadena larga. Normalmente, el palmitato de retinilo representa más del 50% del total, con el estearato y el oleato como los otros ésteres más abundantes. El hígado contiene una enzima microsomial para la formación de ésteres de retinilo. Sin embargo, el mecanismo de la reacción de esterificación y la fuente de ácidos grasos aún no han sido clarificados.[20]

Como paso previo a la movilización de la vitamina A del hígado, los ésteres de retinilo son hidrolizados a retinol. Se ha ya detectado y caracterizado en hígado de rata una hidrolasa del palmitato de retinilo. La enzima se ha encontrado principalmente en la fracción subcelular nuclear, la cual contiene también la membrana plasmática.[21] La actividad de esta hidrolasa aumenta 100 veces en el hígado de ratas deficientes en vitamina A, sugiriendo este hecho que pueda jugar un papel en la regulación del nivel de la vitamina en el plasma sanguíneo.

Transporte Plasmático

La vitamina se moviliza del hígado en forma del alcohol libre, retinol, ligada a una proteína específica de transporte (RBP). Es de esa manera como la vitamina A es transportada desde el hígado hasta los tejidos periféricos, como el ojo, el intestino y las glándulas salivares, para satisfacer sus necesidades metabólicas. El aislamiento de RBP humana fue publicado por Kanai y colaboradores en 1968. Desde entonces esta proteína ha sido bastante bien caracterizada en varios laboratorios. La RBP de origen humano tiene un peso molecular alrededor de 21,000; exhibe alfa—mobilidad electroforética, y posee un sitio de unión para una molécula de retinol. La RBP no tiene una composición de aminoácidos particularmente poco usual, excepto por un contenido relativamente alto de aminoácidos aromáticos. El nivel normal de RBP en plasma humano es entre 40 y 50 µg por mililitro.

La RBP tiene la interesante propiedad de formar un complejo proteína-proteína altamente específico con la pre-albúmina plasmática. La constante de asociación para la formación del complejo entre pre-albúmina y RBP humana es entre 10^6 y 10^7. La pre-albúmina es un tetrámero estable compuesto de 4 subunidades idénticas; cada una contiene 127 aminoácidos. La pre-albúmina tiene un peso molecular de 55,000. Recientemente su secuencia completa de aminoácidos ha sido determinada.[23] La pre-albúmina que liga a la RBP es la misma que ha sido identificada como la proteína de transporte de la tiroxina. En el hombre, sin embargo, menos de 1% de las moléculas de pre-albúmina circulante están ligadas a

tiroxina; la función primordial de la pre-albúmina humana parece ser su papel en el transporte de la vitamina A.

Prácticamente toda la proteína transportadora RBP contiene retinol ligado, o sea, está presente como holo–RBP. La razón molar normal de pre-albúmina a RBP en el plasma es aproximadamente 2.5/1. De acuerdo con esto, esencialmente toda la RBP normalmente presente en el plasma circulante existe en forma del complejo RBP–pre-albúmina. Además de estabilizar la unión del retinol al RBP, otra función del complejo con pre-albúmina es disminuir la filtración glomerular y el catabolismo renal de la pequeña molécula de RBP. El complejo sirve, en consecuencia, para reducir la tasa de pérdida de vitamina A y de RBP por el riñón.

El sistema de transporte para la vitamina A dependiente de la RBP, parece ser bastante común en una gran variedad de animales.[24] Las RBP aisladas del mono cinomolgus, la rata, el perro, el conejo, el cerdo y el pollo, son todas proteínas pequeñas de alrededor de 20,000 en peso molecular. En todas estas especies la RBP circula como un complejo con una proteína más grande. En aquellos casos en que esta segunda proteína ha sido aislada (el mono, la rata y el pollo), también ha mostrado movilidad electroforética de pre-albúmina.

El estudio del metabolismo de la RBP ha sido posible debido al desarrollo de un radio-inmunoensayo específico y sensible para la RBP de rata. El suero (40 a 50 μg por ml), el hígado (30 μg por gramo de tejido), y el riñón (150 μg por gramo de tejido) contienen altos niveles de RBP, mientras que otros tejidos se caracterizan por niveles bastante bajos. Cerca de 70% de la RBP del hígado de rata está asociada con la fracción de membrana microsomial. En contraste, la RBP del riñón se encuentra en la fracción proteínica soluble.

En caso de deficiencia de vitamina A la secreción de la RBP del hígado se inhibe, y se acumula apo–RBP en el hígado.[25] Cuando la rata deficiente es realimentada con vitamina A se provoca una rápida liberación de RBP al suero sanguíneo.[26] Esta salida de RBP hacia el suero que depende de la disponibilidad de retinol, es proporcional a la dosis de vitamina A administrada; consiste en una liberación del "pool" hepático de RBP previamente formada, y no representa proteína recién sintetizada.

En contraste a lo que ocurre en deficiencia de vitamina A, la deficiencia de zinc interfiere con la síntesis de RBP en el hígado en vez de bloquear su liberación.[27] No está claro todavía si esta disminución en la velocidad de síntesis es debida a un mecanismo de control o a una interferencia general en la síntesis de proteínas.

Estudios Clínicos sobre la Relación entre la RBP y el Transporte de Vitamina A

Se han llevado a cabo estudios para investigar los efectos de una variedad de enfermedades sobre los niveles plasmáticos de RBP, pre-albúmina y vitamina A en el hombre. Se ha informado en particular acerca de los efectos de enfermedades del hígado, de la tiroides y del riñón, así como en fibrosis cística del páncreas y en malnutrición proteínico-calórica.[28-30] En todas estas condiciones patológicas se presentan anormalidades en el metabolismo de la RBP.

En pacientes con enfermedades hepáticas los niveles de vitamina A, de RBP y de pre-albúmina se han mostrado marcadamente disminuídos, y correlacionados entre sí dentro de un amplio margen de concentraciones. En un estudio llevado a cabo en pacientes con hepatitis aguda tomando muestras seriadas de plasma, se observó cómo las concentraciones plasmáticas de vitamina A, de RBP y de pre-albúmina aumentaban al mejorar la condición. Se presume que los niveles bajos de RBP en enfermedades del hígado reflejan síntesis disminuida de RBP en el hígado. En contraste, en pacientes con enfermedad renal crónica los niveles de RBP y de vitamina A estaban muy elevados, pero los de pre-albúmina permanecían normales. La elevación de la RBP indica que el riñón no está cumpliendo su función normal de quitar la RBP de la circulación.

Investigaciones sobre el sistema de transporte del retinol en malnutrición proteínico-calórica han sido llevadas a cabo con niños malnutridos en Egipto, Guatemala y Tailandia. Al tratar a pacientes con kwashiorkor con proteínas y calorías pero sin vitamina A suplementaria, los inicialmente bajos niveles de RBP, pre-albúmina y retinol, se elevaron significativamente. Los resultados sugieren que las reducidas concentraciones de retinol plasmático en niños con kwashiorkor se deben a una alteración en su liberación hepática causada por la defectuosa síntesis proteínica en el hígado, que afecta a las proteínas de transporte de la vitamina A.

Función Metabólica de la Vitamina A

La única función fisiológica de la vitamina A que ha sido claramente definida en bases bioquímicas es su papel en la visión. Este tema ha sido revisado recientemente por Wald.[31] Se sabe que además de su papel en el ciclo visual, la vitamina A es requerida para el crecimiento, la reproducción y el mantenimiento de la vida en general. La falta de un bioensayo simple y específico ha interferido grandemente en lograr la explicación del efecto de la vitamina A sobre el crecimiento.

El descubrimiento reciente de un glucolípido retinol–fosfato–manosa,

sugiere que la vitamina A puede jugar un papel primario en la síntesis de glucoproteínas.[32] En sistemas *in vitro* este glucolípido es un mejor donador de manosa a las glucoproteínas endógenas que el GDP—manosa.[33] Tanto en las plantas como en los animales, glucolípidos que contienen fosfato de dolicol están claramente implicados en ciertas reacciones de transferasa de radicales glucosilo y son intermediarios en la síntesis de algunas glucoproteínas. Sin embargo, en los sistemas de los mamíferos los glucolípidos que contienen retinol pueden también participar en la síntesis de ciertas glucoproteínas específicas.

En deficiencia severa de vitamina A se han encontrado anormalidades tanto en el metabolismo del RNA,[34] como en la síntesis de proteínas.[35] Estos cambios en el metabolismo de los ácidos nucleicos y de la síntesis proteínica podrían, sin embargo, reflejar efectos secundarios de la deficiencia más que una función primaria de la vitamina.

Se ha demostrado además que en animales deficientes en vitamina A la incidencia de cáncer es más alta que en animales con dosis normales de vitamina A.[36] En algunos casos especiales la administración de dosis tóxicas de retinol ha resultado en una regresión de los tumores.[37] Sin embargo, la extremada toxicidad del retinol lo hace una droga inefectiva para el tratamiento de ciertos tipos de neoplasmas. □

REFERENCIAS

1. T. Moore in *Vitamin A*. Amsterdam, Elsevier Publishing Company, 1957
2. J A. Olson: The Metabolism of Vitamin A. *Pharmacol. Rev* 19 559-596, 1967
3. M S. Rodriquez and M.I. Irwin: A Conspectus of Research on Vitamin A Requirements of Man *J. Nutrition* 102:909-968, 1972
4. D. S. Goodman and J A. Olson in *Methods in Enzymology. Steroids and Terpenoids*. R.B.Clayton, Editor, vol. XV, pp. 462-475 Academic Press, New York, 1969
5. D S. Goodman, H.S. Huang, and T. Shiratori Mechanism of the Biosynthesis of Vitamin A from β-Carotene *J. Biol Chem.* 241:1929-1932, 1966
6. D S Goodman, H.S. Huang, M. Kanai, and T. Shiratori: The Enzymatic Conversion of All-Trans β-Carotene into Retinal. *J. Biol. Chem.* 242: 3543-3554, 1967
7. N H Fidge, F R Smith, and D.S Goodman Vitamin A and Carotenoids The Enzymatic Conversion of β-Carotene into Retinal in Hog Intestinal Mucosa *Biochem J.* 114 689-694, 1969
8. M R Lakshmanan, H Chansang, and J.A Olson Purification and Properties of Carotene 15,15'-Dioxygenase of Rabbit Intestine. *J. Lipid Res.* 13.477-482. 1972
9. N H Fidge and D S Goodman: The Enzymatic Reduction of Retinal to Retinol in Rat Intestine. *J. Biol. Chem* 243 4372-4379, 1968
10. J. Ganguly: Absorption of Vitamin A *Am J. Clin Nutrition* 22:923-933, 1969

11. H.S. Huang and D.S. Goodman: Vitamin A and Carotenoids. I. Intestinal Absorption and Metabolism of ^{14}C-labeled Vitamin A Alcohol and β-Carotene in the Rat. *J. Biol Chem*. 240:2839-2844, 1965
12. D.S. Goodman, R. Blomstrand, B Werner, H.S. Huang, and T Shiratori The Intestinal Absorption and Metabolism of Vitamin A and β-Carotene in Man. *J. Clin. Invest*. 45:1615-1623, 1966
13. T G Redgrave: Formation of Cholesteryl Ester-Rich Particulate Lipid during Metabolism of Chylomicrons *J. Clin Invest* 49.465-471, 1970
14. O Stein, Y. Stein, D.S. Goodman, and N H Fidge: The Metabolism of Chylomicron Cholesteryl Ester in Rat Liver. A Combined Radioautographic-electron Microscopic and Biochemical Study *J Cell Biol*. 43:410-431, 1969
15. C W Lawrence, F.D Crain, F.J Lotspeich, and R F. Krause Absorption, Transport, and Storage of Retinyl-15-^{14}C Palmitate-9,10-^{3}H in the Rat *J. Lipid Res*. 7:226-229, 1966
16. N H Fidge, T. Shiratori, J Ganguly, and D S Goodman Pathways of Absorption of Retinal and Retinoic Acid in the Rat *J Lipid Res* 9 103-109, 1968
17. J E Smith, P O. Milch, Y. Muto and D.S. Goodman: The Plasma Transport and Metabolism of Retinoic Acid in the Rat *Biochem J* 132 821-827, 1973
18. S H Hori and T Kitamura. The Vitamin A Content and Retinol Esterifying Activity of a Kupffer Cell Fraction of Rat Liver *J Histochem. Cytochem* 20:811-816, 1972
19. M C Linder, G H Anderson, and I Ascarelli Quantitative Distribution of Vitamin A in Kupffer Cell and Hepatocyte Populations of Rat Liver *J Biol Chem* 246:5538-5540, 1971
20. S Futterman and J S. Andrews The Composition of Liver Vitamin A Ester and the Synthesis of Vitamin A Ester by Liver Microsomes *J Biol Chem*. 239 4077-4080, 1964
21. S. Mahadevan, N I Ayyoub, and O A Roels: Hydrolysis of Retinol Palmitate by Rat Liver *J Biol Chem* 241 57 64, 1966
22. M Kanai, A. Raz, and D S Goodman Retinol-Binding Protein The Transport Protein for Vitamin A in Human Plasma *J Clin Invest* 47 2025-2044, 1968
23. Y Kanda, D S Goodman, R E Canfield, and F J Morgan The Amino Acid Sequence of Human Plasma Prealbumin *J Biol Chem* 249 6796-6805, 1974
24. J Glover Retinol-Binding Proteins *Vitamins Hormones* 31 1-42, 1973
25. Y Muto, J E Smith, P O Milch and D S Goodman Regulation of Retinol-Binding Protein Metabolism by Vitamin A Status in the Rat *J Biol Chem* 247 2542-2550, 1972
26. J E Smith, Y Muto, P O Milch, and D S Goodman The Effects of Chylomicron Vitamin A on the Metabolism of Retinol-Binding Protein in the Rat *J Biol Chem* 248 1544-1549, 1973
27. J E Smith, E D Brown, and J C Smith, Jr The Effect of Zinc Deficiency on the Metabolism of Retinol-Binding in the Rat *J Lab Clin Med* 84 692-697 1974
28. F R Smith and D S Goodman The Effects of Diseases of the Liver Thyroid, and Kidneys on the Transport of Vitamin A in Human Plasma *J Clin Invest* 50 2426-2436 1971
29. F R Smith B A Underwood, C R Denning A Varma, and D S Goodman Depressed Plasma Retinol Binding Protein Levels in Cystic Fibrosis *J Lab Clin Med* 80 423-433 1972

30 F R Smith, D S. Goodman, M.S Zaklama, M.K. Gabr, S. El Maraghy, and V N Patwardhan Serum Vitamin A, Retinol-Binding Protein, and Prealbumin Concentrations in Protein-Calorie Malnutrition. I. A Functional Defect in Hepatic Retinol Release *Am. J Clin. Nutrition* 26 973-981, 1973
31 G. Wald· Molecular Basis of Visual Excitation *Science* 162.230-239, 1968
32. L De Luca, N Maestri, G. Rosso, and G. Wolf· Retinol Glycolipids *J. Biol Chem.* 248 641-648, 1973
33 N Maestri and L. De Luca Mannose Transfer from Mannolipid to Endogenous Acceptors in Hamster Liver *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 53:1344-1349, 1973
34. D.G. Kaufman, M.S. Baker, J M. Smith, W R. Henderson, C C. Harris, M.B Sporn, and U. Saffiott· RNA Metabolism in Trachael Epithelium: Alteration in Hamsters Deficient in Vitamin A. *Science* 177·1105-1108, 1972
35. L DeLuca, E P. Little, and G. Wolf: Vitamin A and Protein Synthesis by Rat Intestinal Mucosa. *J Biol Chem*. 244.701-708, 1969
36 A.E. Rogers, B.J Herndon, and P.M. Newberne: Induction by Dimethylhydrazine of Intestinal Carcinoma in Normal Rats and Rats Fed High or Low Levels of Vitamin A. *Cancer Res*. 33 1003-1009, 1973
37 U Saffiotti, R. Montesana, A R. Sellakumar, and S A Borg Experimental Cancer of the Lung Inhibition by Vitamin A of the Induction of Tracheobronchial Squamous Metaplasia and Squamous Cell Tumors. *Cancer* 20 857-864, 1967

Capítulo **9**

H.A.P.C. OOMEN

Deficiencia de Vitamina A, Xeroftalmia y Ceguera

DURANTE la mayor parte del presente siglo, médicos, trabajadores de salud pública y nutricionistas han mostrado su preocupación en relación a las enfermedades causadas por deficiencias vitamínicas. Los métodos de control del beriberi, escorbuto, raquitismo y pelagra han sido efectivos en grado considerable. . . . pero no así en el caso de la xeroftalmia consecutiva a la deficiencia de vitamina A. Año tras año, continúa llevando a la ceguera a miles de niños, principalmente en los países del sudeste asiático, pero también en cualquier parte en donde la situación ecológica falla en proveer al niño con la adecuada cantidad de vitamina A. Estas situaciones incluyen las ocurridas en catástrofes inesperadas tal como el trágico reciente período de hambre en Bangladesh, que fuera documentado por el Dr. Wadie Kamel.[1]

Yo ejercí como médico en Indonesia por 20 años y luego cerca de tres años como nutricionista de la Organización Mundial de la Salud (OMS).[2]

Cuando aún era un joven médico misionero, con escaso entrenamiento en salud pública, vi mi primer caso de xeroftalmia en Célebes, una remota región de Indonesia y no la reconocí. Una enfermera que me asistía cuando examinaba mi segundo caso me dijo "Doctor, yo he oído que algunas condiciones oculares tienen algo que ver con las vitaminas y la comida". Entonces, se me hizo la luz! Le dí al niño la vitamina A que tenía disponible, aceite de hígado de bacalao. Su vista se salvó. Desde entonces la principal misión de mi vida ha sido el reconocimiento, control y prevención de este terrible mal.

Después de la II Guerra Mundial en Macasar, la capital de Célebes, mes tras mes vi muchos niños convertirse en ciegos a causa de la xeroftalmia.

En un gran centro oftalmológico de Indonesia, fueron vistos anualmente 200-300 casos de ceguera irreparable. El Dr. Yapkie Tiang en Jogjakarta tiene documentados 11,000 casos admitidos en su hospital de ojos en un

período de 15 años. El análisis de estos datos proporciona un buen cuadro epidemiológico de tal condición.

En otros estudios clínicos y epidemiológicos en Bandung, oeste de Java, el Dr. K. H. Teng[3] describió la presencia de pequeños gránulos blancos o amarillentos en la retina, vistos por fundoscopía.

El oftalmólogo holandés Dr. Johanna ten Doesschate trabajó por 20 años en Surabaya, este de Java y escribió una tesis[4] sobre las causas de ceguera, la que incluía un detallado análisis epidemiológico sobre la xeroftalmia.

La información de los casos de xeroftalmia que fueron vistos en los hospitales de Indonesia, en 1972, demostraron la continua carga hospitalaria que ésta constituye. Estos datos permiten una comparación con el tracoma, enfermedad que afecta a todas las edades, mientras que la xeroftalmia es vista entre los más jóvenes.

CASOS DE XEROFTALMIA Y TRACOMA EN INDONESIA EN 1972
(Reportes del Departamento de Salud Ocular del Ministerio de Salud)

Región	Pacientes vistos en la primera consulta	Pacientes con tracoma de cualquier grado	Pacientes con xeroftalmia de cualquier grado	Pacientes con keroftalmia
	Número	Número	Número	%
Java Occidental	49,372	4,211	1,879	3.8
Java Central	140,692	11,574	5,962	4.2
Distrito de Jogjakarta	8,016	123	256	3.2
Lampung (Sumatra)	26,020	1,007	548	2.1
Borneo Occidental	2,568	624	74	2.8
Borneo Sur	12,155	701	162	1.2
Célebes Sur	16,094	877	648	4.0
Bali	11,315	498	316	2.8
Total Indonesia	375,314	24,932	11,600	3.1

Patogénesis

La patogénesis de la xerofmalmia en compleja. El significado de la deficiencia de un factor liposoluble en la patología humana se hizo evidente

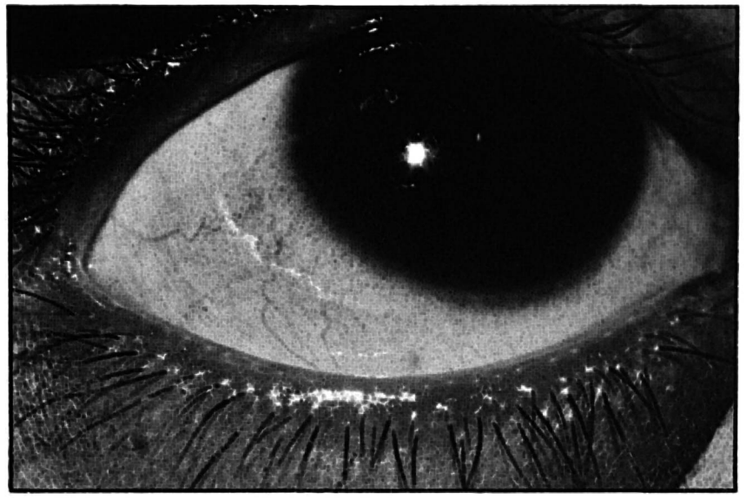


Fig. 1. Niño indonesio, 6 años de edad (etapa X1). Ceguera nocturna de larga duración. Hermano de 8 años también con ceguera nocturna y etapa X1. Fina línea espumosa de restos de Mancha de Bitot ligeramente alejados del limbo. Pigmentación punteada difusa de la conjuntiva.

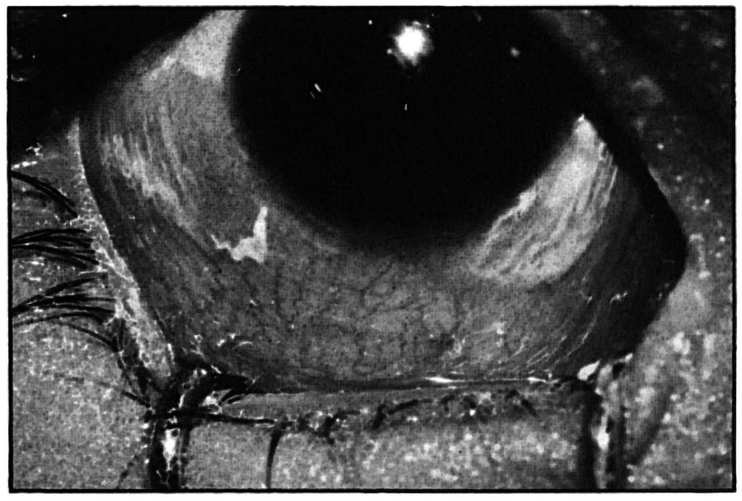


Fig. 2. Niño indonesio, 3 años de edad (etapa X1). Ceguera nocturna y Mancha de Bitot presente por varios meses. Parches xeróticos nasal y temporal cubiertos por nata. Fragmentos de nata dispersos sobre la superficie porque el niño estaba llorando. Conjuntiva arrugada en los ángulos.

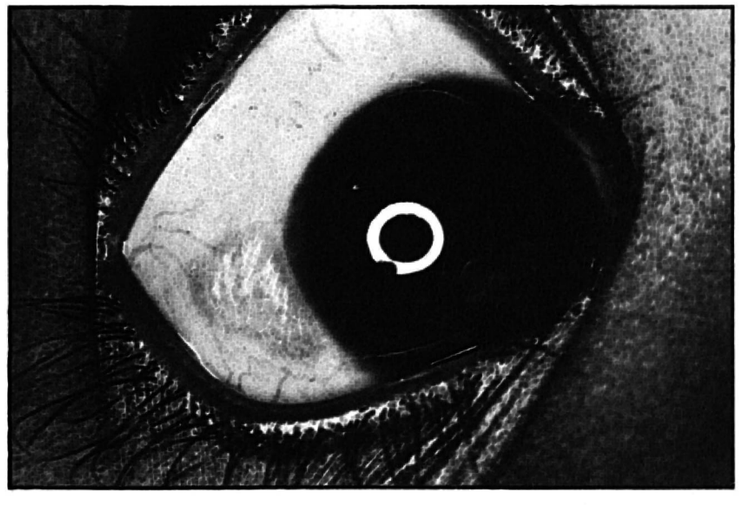


Fig. 3. Niño hindú (Tamil), 4 años de edad (etapa X1). Mancha de Bitot crónica con xerosis localizada e hiperpigmentación expuesta.

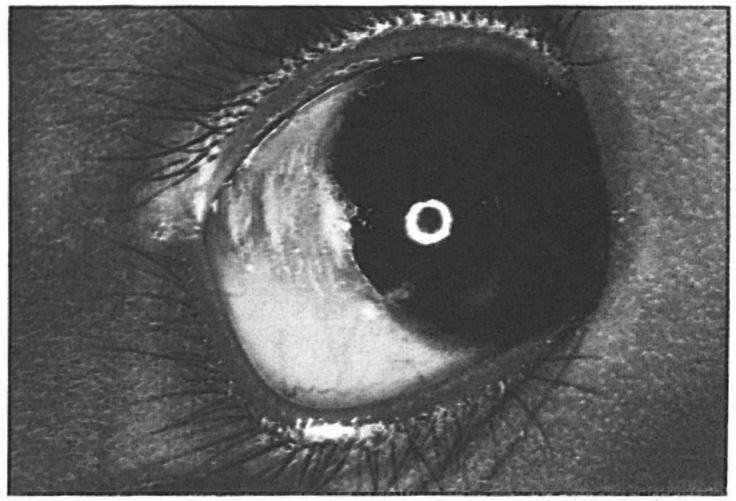


Fig. 4. Niño indonesio, 10 años de edad (etapa XI). Mancha de Bitot como queso suave con hiperpigmentación. Xerosis mostrando el efecto de una dosis de vitamina A administrada 5 días antes.

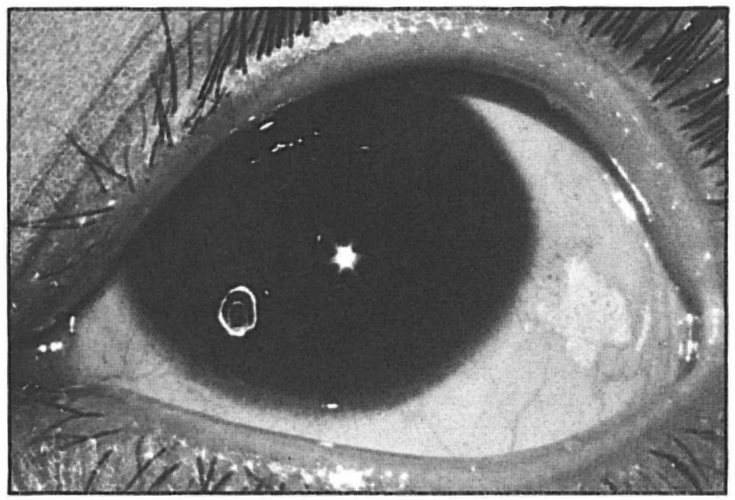


Fig. 5. Niño indonesio, 6 años de edad (etapa X1). Mancha de Bitot espumosa, aislada y circunscrita remanente después de tratamiento con vitamina A.

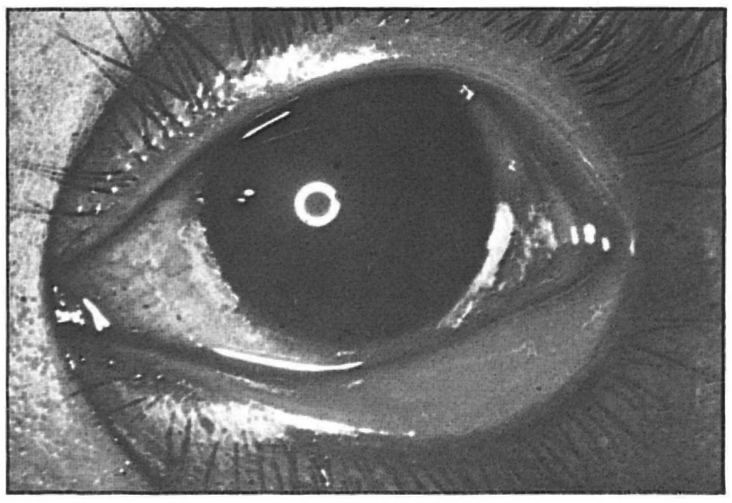


Fig. 6. Niño indonesio, 5 años de edad (etapa X1). Manchas de Bitot, como queso, nasal y temporal. La hiperpigmentación continua en la conjuntiva tarsal. El niño está llorando.

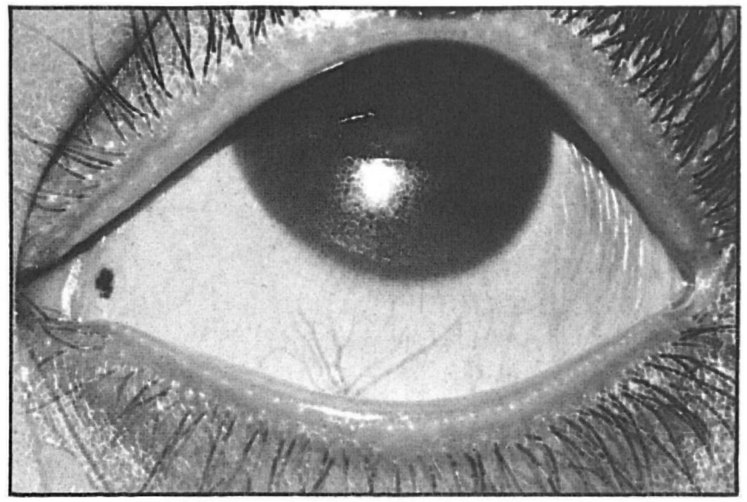


Fig. 7. Niña indonesia, 2 años de edad (etapa X2). Extensa xerosis, arrugamiento y pigmentación de la conjuntiva escleral; córnea seca, despulida y opaca. Caso reincidente.

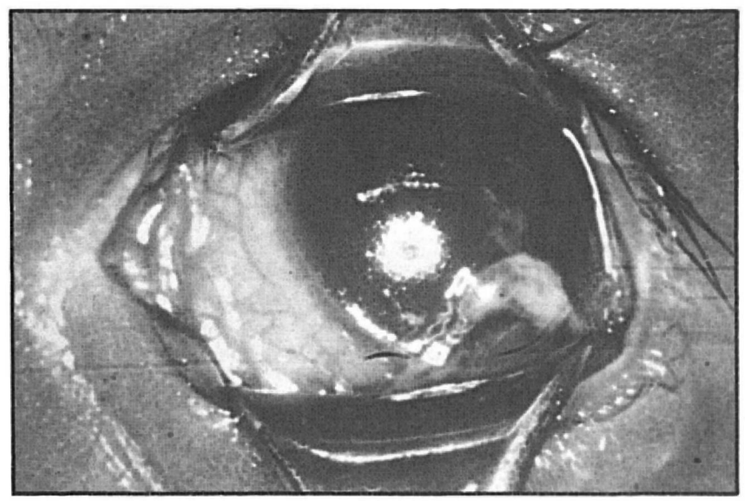


Fig. 8. Niño indonesio, 1 año de edad (etapa X3). Córnea áspera, despulida y opaca, con una pequeña perforación localizada en posición de las 4 horas, que contiene una fina herniación café del iris.

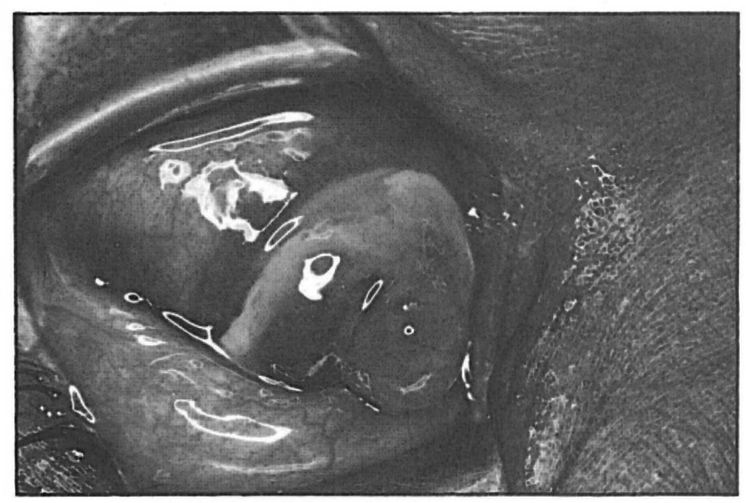


Fig. 9. Niña hindú (Tamil), 3 años de edad (etapa X3). Queratomalacia con una córnea grisácea "rayada", gelatinosa, con una extensa perforación que contiene el iris y el cristalino.



Fig. 10. Niña indonesia, 3 años de edad (etapa X4). Ciega desde hace dos años. Este ojo izquierdo es el arrugado resto de un globo ocular. El ojo derecho tenía un leucoma total.

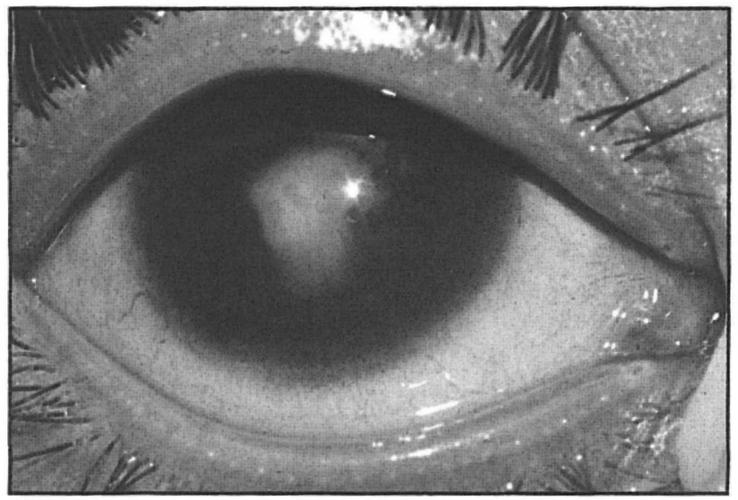


Fig. 11. Niña indonesia, 4 años de edad (etapa X4). Sarampión/xeroftalmia hace un año. Ahora presenta un leucoma central residual del ojo derecho.

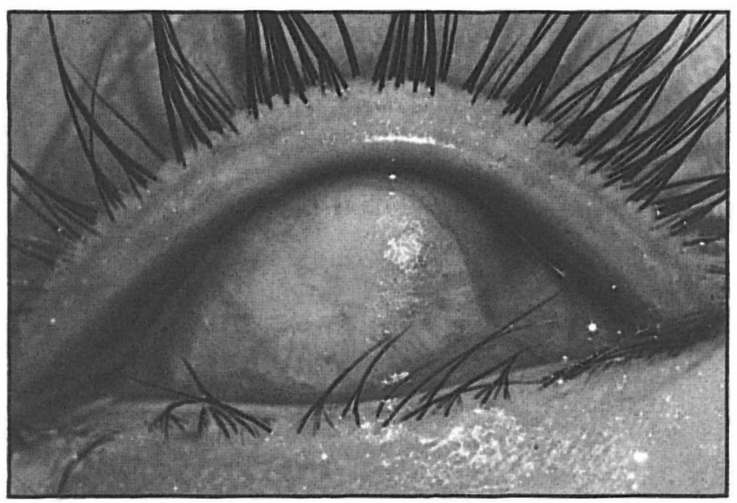


Fig. 12. El mismo sujeto de la Fig. 11. (Etapa X4). Estafiloma protruyente del ojo izquierdo.

desde los reportes de Bloch, en Dinamarca, de 1917 a 1921[8] quien puso de manifiesto que infantes de un orfanato, alimentados con leche descremada desarrollaron xeroftalmia. El año pasado yo encontré dos casos, dos sin lugar a dudas, que habían sido alimentados con leche descremada sin fortificar. Tales casos representan la culminación de una larga cadena de eventos, dietéticos y no dietéticos. Son el resultado de la carencia de vitamina A y de desnutrición proteínico-calórica, ambas frecuentemente precipitadas por una enfermedad infecciosa, combinación que a menudo conduce a la ceguera o la muerte.

Al escuchar la historia referida por la madre resuenan frases conocidas: fiebre, diarrea, aun lombrices. En la realidad, el sarampión, la varicela, la bronconeumonía, diarrea y algunas veces tuberculosis infantil o frecuentemente la combinación de algunas de ellas junto con el inadecuado consumo de alimentos, preceden a los signos oculares.

Las áreas de alta prevalencia en el sudeste asiático son consumidoras de arroz. Se practica la lactancia materna prolongada. La lactancia al pecho durante el primer año de vida usualmente protege de la xeroftalmia... así como del kwashiorkor. El pico más alto de prevalencia ocurre en el tercer o cuarto año. Esta condición está frecuentemente asociada con desnutrición proteínico-calórica (DPC), pero frecuentemente es subestimada por el médico.

Hay una diferencia interesante en la edad del pico de prevalencia de las dos deficiencias. El pico para la DPC sin xeroftalmia acompañante es alrededor de los 18 meses, pero la DPC más xeroftalmia ocurre entre los 30-36 meses de edad.

La asociación de hipoalbuminemia y de niveles séricos bajos de vitamina A en DPC se acompaña de muy bajos niveles de la proteína específica de transporte (RBP).[5] El tratamiento dietético con proteínas sin vitamina A adicional, frecuentemente es seguido por un aumento de la concentración del retinol sérico debido, aparentemente, a la utilización de reservas hepáticas previas que no podían ser movilizadas.[5]

Clínicamente, sin embargo, la carencia de RBP en DPC no siempre se asocia con xeroftalmia, y uno puede observar xeroftalmia por deficiencia de vitamina A en casos de marasmo que no tienen niveles bajos de proteínas plasmáticas. Además, la administración de vitamina A en el momento oportuno cura la xeroftalmia. En el Africa Occidental se atribuye la baja incidencia de xeroftalmia al consumo de aceite rojo de palma africana el cual es rico en beta—caroteno, precursor del retinol.

La variación periódica de la xeroftalmia parece estar influenciada por diversos factores: la aparición estacional de enfermedades infecciosas y diarreas, y la disponibilidad estacional de los alimentos fuentes de vitamina A y carotenos. La posible influencia destructiva de la luz que varía en intensidad estacionalmente es digna de ser estudiada.

período de 15 años. El análisis de estos datos proporciona un buen cuadro epidemiológico de tal condición.

En otros estudios clínicos y epidemiológicos en Bandung, oeste de Java, el Dr. K. H. Teng[3] describió la presencia de pequeños gránulos blancos o amarillentos en la retina, vistos por fundoscopía.

El oftalmólogo holandés Dr. Johanna ten Doesschate trabajó por 20 años en Surabaya, este de Java y escribió una tesis[4] sobre las causas de ceguera, la que incluía un detallado análisis epidemiológico sobre la xeroftalmia.

La información de los casos de xeroftalmia que fueron vistos en los hospitales de Indonesia, en 1972, demostraron la continua carga hospitalaria que ésta constituye. Estos datos permiten una comparación con el tracoma, enfermedad que afecta a todas las edades, mientras que la xeroftalmia es vista entre los más jóvenes.

CASOS DE XEROFTALMIA Y TRACOMA EN INDONESIA EN 1972
(Reportes del Departamento de Salud Ocular del Ministerio de Salud)

Región	Pacientes vistos en la primera consulta	Pacientes con tracoma de cualquier grado	Pacientes con xeroftalmia de cualquier grado	Pacientes con keroftalmia
	Número	Número	Número	%
Java Occidental	49,372	4,211	1,879	3.8
Java Central	140,692	11,574	5,962	4.2
Distrito de Jogjakarta	8,016	123	256	3.2
Lampung (Sumatra)	26,020	1,007	548	2.1
Borneo Occidental	2,568	624	74	2.8
Borneo Sur	12,155	701	162	1.2
Célebes Sur	16,094	877	648	4.0
Bali	11,315	498	316	2.8
Total Indonesia	375,314	24,932	11,600	3.1

Patogénesis

La patogénesis de la xerofmalmia en compleja. El significado de la deficiencia de un factor liposoluble en la patología humana se hizo evidente

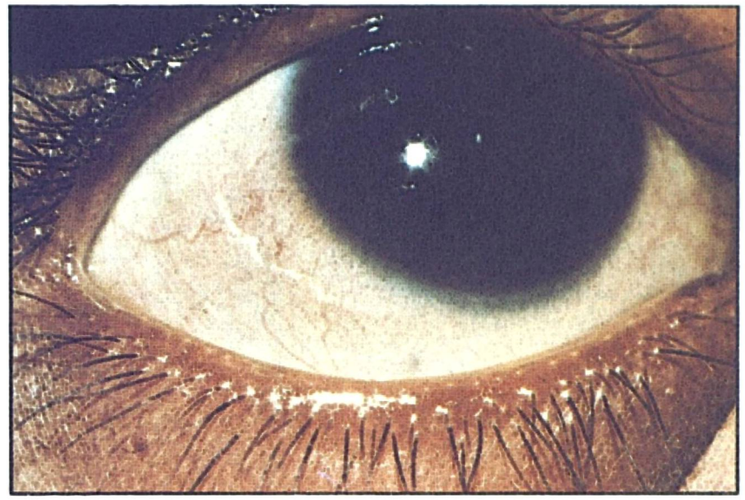


Fig. 1. Niño indonesio, 6 años de edad (etapa X1). Ceguera nocturna de larga duración. Hermano de 8 años también con ceguera nocturna y etapa X1. Fina línea espumosa de restos de Mancha de Bitot ligeramente alejados del limbo. Pigmentación punteada difusa de la conjuntiva.

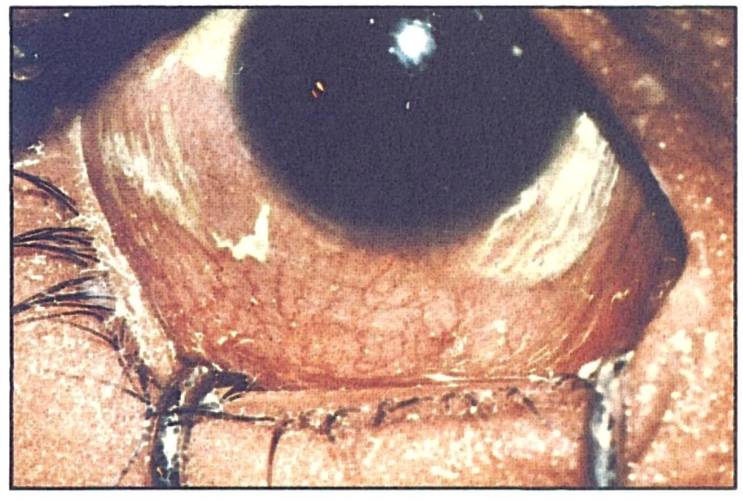


Fig. 2. Niño indonesio, 3 años de edad (etapa X1). Ceguera nocturna y Mancha de Bitot presente por varios meses. Parches xeróticos nasal y temporal cubiertos por nata. Fragmentos de nata dispersos sobre la superficie porque el niño estaba llorando. Conjuntiva arrugada en los ángulos.

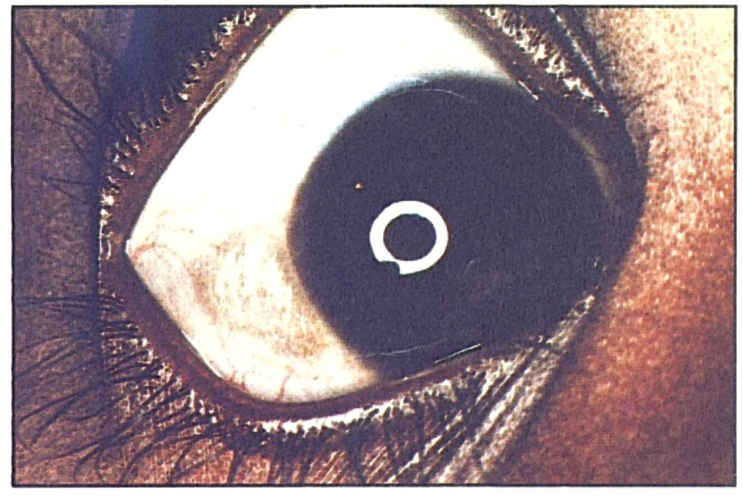


Fig. 3. Niño hindú (Tamil), 4 años de edad (etapa X1). Mancha de Bitot crónica con xerosis localizada e hiperpigmentación expuesta.

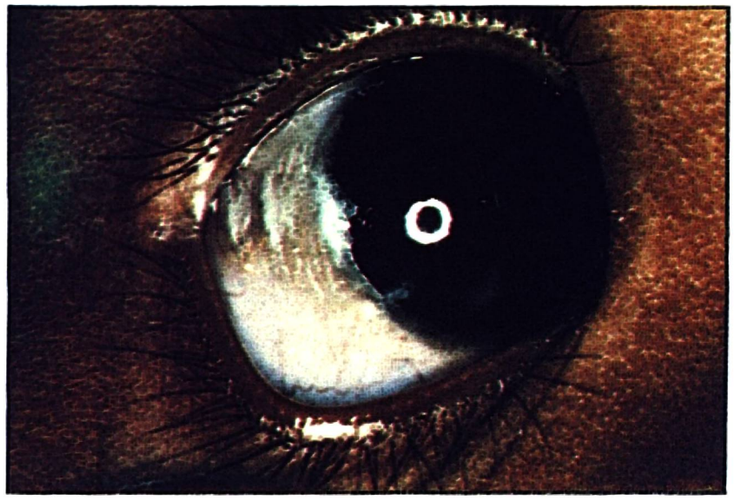


Fig. 4. Niño indonesio, 10 años de edad (etapa XI). Mancha de Bitot como queso suave con hiperpigmentación. Xerosis mostrando el efecto de una dosis de vitamina A administrada 5 días antes.

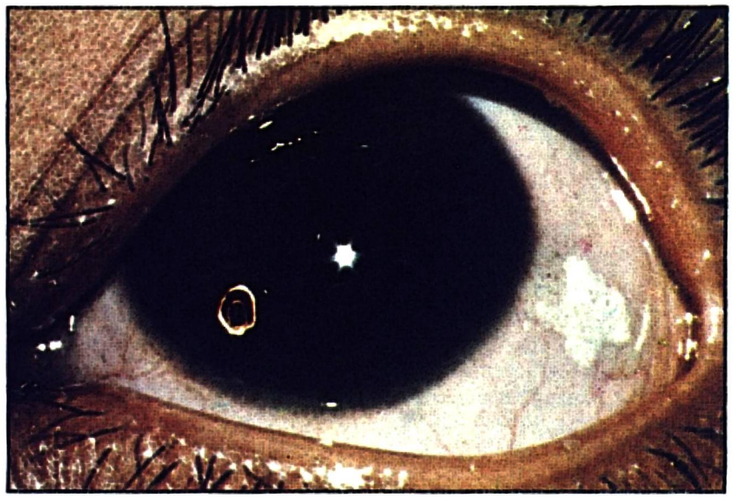


Fig. 5. Niño indonesio, 6 años de edad (etapa X1). Mancha de Bitot espumosa, aislada y circunscrita remanente después de tratamiento con vitamina A.

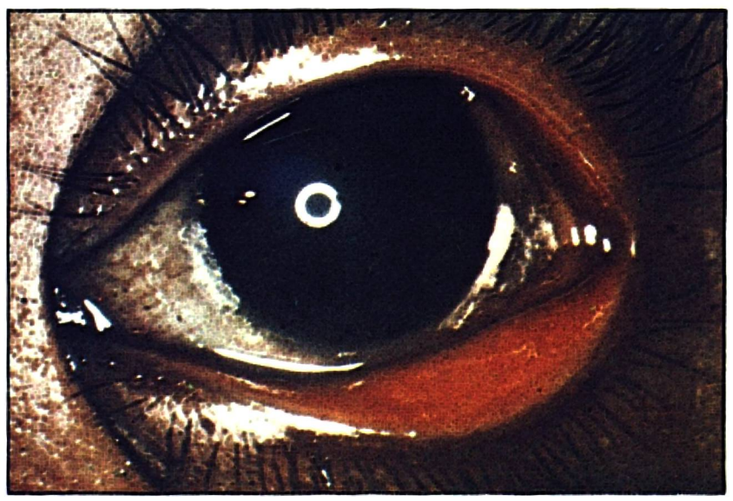


Fig. 6. Niño indonesio, 5 años de edad (etapa X1). Manchas de Bitot, como queso, nasal y temporal. La hiperpigmentación continua en la conjuntiva tarsal. El niño está llorando.

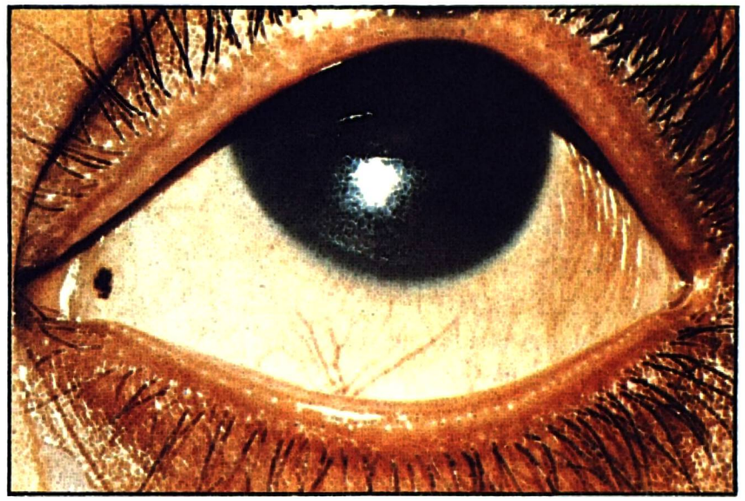


Fig. 7. Niña indonesia, 2 años de edad (etapa X2). Extensa xerosis, arrugamiento y pigmentación de la conjuntiva escleral; córnea seca, despulida y opaca. Caso reincidente.

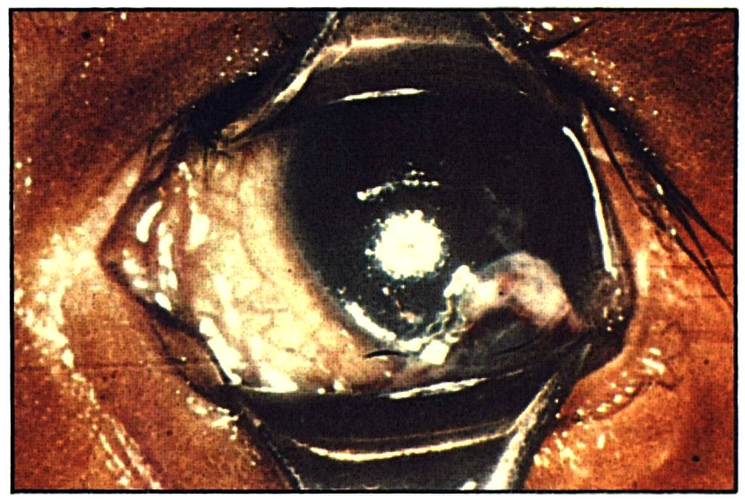


Fig. 8. Niño indonesio, 1 año de edad (etapa X3). Córnea áspera, despulida y opaca, con una pequeña perforación localizada en posición de las 4 horas, que contiene una fina herniación café del iris.

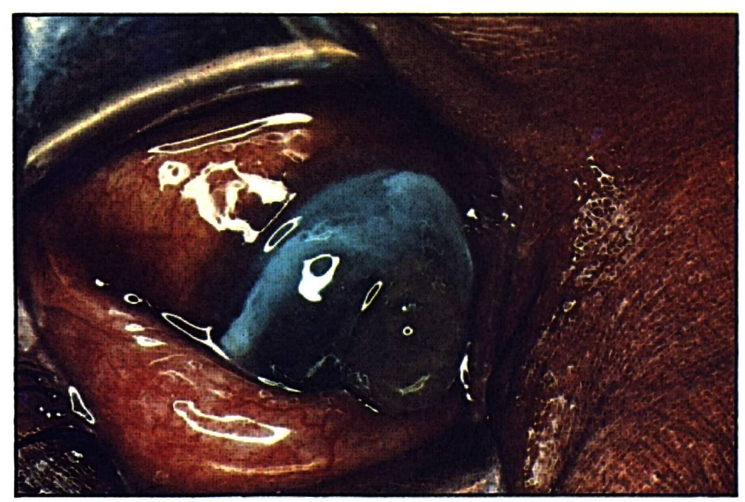


Fig. 9. Niña hindú (Tamil), 3 años de edad (etapa X3). Queratomalacia con una córnea grisácea "rayada", gelatinosa, con una extensa perforación que contiene el iris y el cristalino.

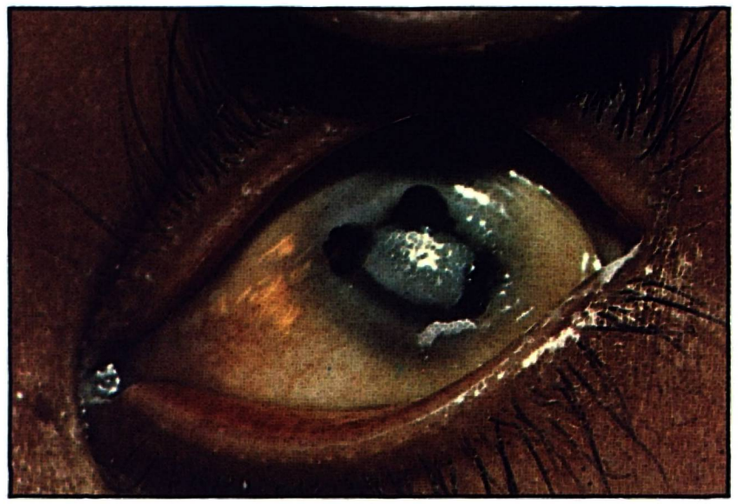


Fig. 10. Niña indonesia, 3 años de edad (etapa X4). Ciega desde hace dos años. Este ojo izquierdo es el arrugado resto de un globo ocular. El ojo derecho tenía un leucoma total.

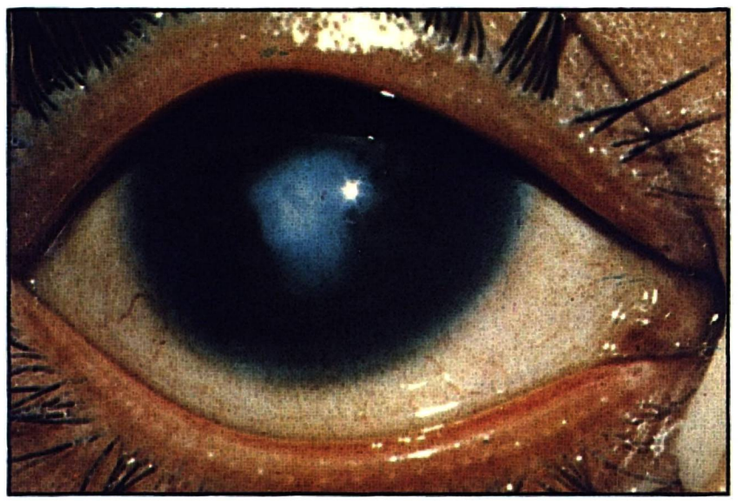


Fig. 11. Niña indonesia, 4 años de edad (etapa X4). Sarampión/xeroftalmia hace un año. Ahora presenta un leucoma central residual del ojo derecho.

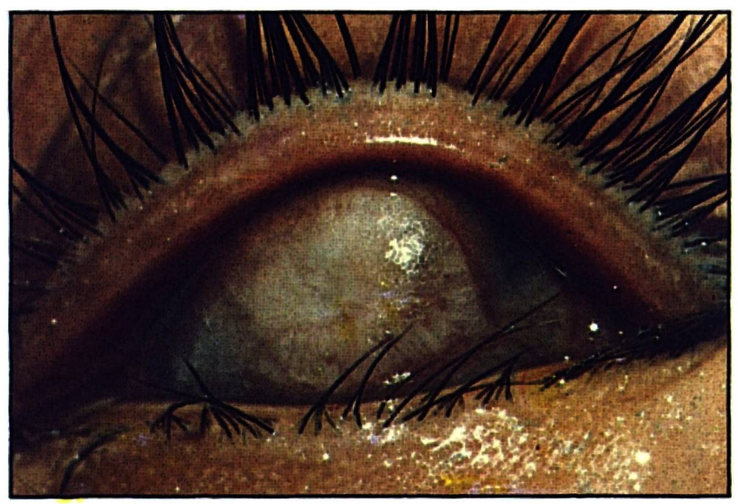


Fig. 12. El mismo sujeto de la Fig. 11. (Etapa X4). Estafiloma protruyente del ojo izquierdo.

desde los reportes de Bloch, en Dinamarca, de 1917 a 1921[8] quien puso de manifiesto que infantes de un orfanato, alimentados con leche descremada desarrollaron xeroftalmia. El año pasado yo encontré dos casos, dos sin lugar a dudas, que habían sido alimentados con leche descremada sin fortificar. Tales casos representan la culminación de una larga cadena de eventos, dietéticos y no dietéticos. Son el resultado de la carencia de vitamina A y de desnutrición proteínico-calórica, ambas frecuentemente precipitadas por una enfermedad infecciosa, combinación que a menudo conduce a la ceguera o la muerte.

Al escuchar la historia referida por la madre resuenan frases conocidas: fiebre, diarrea, aun lombrices. En la realidad, el sarampión, la varicela, la bronconeumonía, diarrea y algunas veces tuberculosis infantil o frecuentemente la combinación de algunas de ellas junto con el inadecuado consumo de alimentos, preceden a los signos oculares.

Las áreas de alta prevalencia en el sudeste asiático son consumidoras de arroz. Se practica la lactancia materna prolongada. La lactancia al pecho durante el primer año de vida usualmente protege de la xeroftalmia... así como del kwashiorkor. El pico más alto de prevalencia ocurre en el tercer o cuarto año. Esta condición está frecuentemente asociada con desnutrición proteínico-calórica (DPC), pero frecuentemente es subestimada por el médico.

Hay una diferencia interesante en la edad del pico de prevalencia de las dos deficiencias. El pico para la DPC sin xeroftalmia acompañante es alrededor de los 18 meses, pero la DPC más xeroftalmia ocurre entre los 30-36 meses de edad.

La asociación de hipoalbuminemia y de niveles séricos bajos de vitamina A en DPC se acompaña de muy bajos niveles de la proteína específica de transporte (RBP).[5] El tratamiento dietético con proteínas sin vitamina A adicional, frecuentemente es seguido por un aumento de la concentración del retinol sérico debido, aparentemente, a la utilización de reservas hepáticas previas que no podían ser movilizadas.[5]

Clínicamente, sin embargo, la carencia de RBP en DPC no siempre se asocia con xeroftalmia, y uno puede observar xeroftalmia por deficiencia de vitamina A en casos de marasmo que no tienen niveles bajos de proteínas plasmáticas. Además, la administración de vitamina A en el momento oportuno cura la xeroftalmia. En el Africa Occidental se atribuye la baja incidencia de xeroftalmia al consumo de aceite rojo de palma africana el cual es rico en beta—caroteno, precursor del retinol.

La variación periódica de la xeroftalmia parece estar influenciada por diversos factores: la aparición estacional de enfermedades infecciosas y diarreas, y la disponibilidad estacional de los alimentos fuentes de vitamina A y carotenos. La posible influencia destructiva de la luz que varía en intensidad estacionalmente es digna de ser estudiada.

Clasificación

Es importante para el personal médico, paramédico, enfermeras y otros, reconocer las etapas o estadíos de la xeroftalmia, el avance de una etapa a otra y la velocidad de progresión hacia el daño permanente. Para delinear el síndrome yo uso la clasificación de etapas propuestas por el Dr. ten Doesschate.[4] Ellas son:

- X0— sólo ceguera nocturna
- X1— xerosis de la conjuntiva, con o sin ceguera nocturna y con o sin manchas de Bitot
- X2— xerosis de la córnea; cambios reversibles del epitelio corneal
- X3— cambios corneales irreversibles que incluyen el estroma corneal y conducen a la pérdida de substancia, perforación y posiblemente queratomalacia (necrosis de coagulación)
- X4— cicatrices en forma de nébula, leucomas totales o parciales, estafilomas o atrofia del globo ocular (Phtisis bulbi).

La ceguera nocturna (X0) refleja la presencia de un defecto funcional de la retina. Su diagnóstico es difícil porque generalmente los sujetos son niños pequeños (1 a 4 años de edad), y en ellos es muy difícil establecer si tienen ceguera nocturna. Usualmente confiamos en la madre, quien está preocupada porque el niño no ve bien después del crepúsculo. Tal como en muchos países del sudeste asiático, en Indonesia existen términos vernáculos para nombrar a la ceguera nocturna y manchas de Bitot. La ceguera nocturna es conocida como "ceguera de pollo" (los pollos tienen ceguera nocturna) y las manchas de Bitot son comparadas con escamas de pescado.

La xerosis de conjuntiva (X1) usualmente es la primera manifestación visible de la xeroftalmia. En la xeroftalmia hay un tipo de sequedad particular que tiene relación con la estabilidad de la película precorneal. Esta sequedad no es causada por una falta de lágrimas. Se observa como una completa alteración de la reflexión de la luz por la conjuntiva. La opacidad, con ausencia de la brillantez usual, es un signo inicial y central del cual uno debe tener cuidado y del cual el niño rara vez se queja. Muy frecuentemente se combina con ceguera nocturna y algunas veces con manchas de Bitot. Las manchas de Bitot son una acumulación de células de descamación y material grasoso que se observan especialmente a los lados de la córnea cerca del limbo corneal. Aunque no constituyen una prueba absoluta de deficiencia de vitamina A, al encontrarse en un niño de uno a seis años de edad, deben ser tenidas en cuenta como evidencia de la deficiencia específica.

La segunda etapa visible de la xeroftalmia es la xerosis misma de la córnea (X2). La película precorneal no cubre la córnea y ésta aparece

opaca y seca. Muy pronto aparecen erosiones o pequeñas perforaciones. Esta etapa es corta y si se permite que progrese sin tratamiento, es seguida del daño irreversible. Sin embargo, si se trata con dosis masivas de vitamina A, dentro de los dos o tres días después de su principio, es reversible, y la xerosis corneal desaparecerá en poco tiempo.

Cuando las capas más profundas de la córnea son afectadas (X3), el daño es irreversible ya sea que afecte parcial o totalmente a la estructura total. En el peor de los casos, la córnea se "licúa" y se desprende causando grandes perforaciones y prolapsos del iris, del cristalino y del humor vítreo. Si en esta etapa la presión intraocular se restablece, el resultado es un feo estafiloma protuberante o un leucoma blanquecino. Si la presión intraocular no se restablece, el globo ocular se atrofia dejando sólo un remanente cicatrizal del órgano.

Los tipos de cicatrices (X4) son variables. Son, sin embargo, para el observador experimentado, la evidencia presente de la xeroftalmia. (El oftalmólogo sin experiencia, cuando se le pide que diagnostique tales cicatrices, probablemente responderá que posiblemente han sido causadas por astillas de bambú o por una úlcera en el ojo). Si las cicatrices se desarrollaron en el tercer o cuarto año de vida, lo más probable es que hayan sido causadas por un episodio de xeroftalmia. Debería esperarse que el grupo de edad que produce la mayor parte de los casos de xeroftalmia, deba ser responsable del mayor número de ciegos. En realidad eso no es así ya que la mortalidad por desnutrición es mayor en los grupos de edad más pequeños. El estudio de Surabaya sugiere que de los sobrevivientes ciegos cerca del 25°/o quedan ciegos en el segundo año de la vida, el 50°/o en el tercero y el 25°/o en el cuarto año. La ceguera es bilateral en un 60°/o en promedio, y en un 40°/o afecta a un solo ojo; la afección no siempre es simétrica.

Prevención

Al considerar la prevención debemos distinguir entre la prevención urgente de la ceguera en un niño con xeroftalmia, y la prevención a largo plazo de los bajos depósitos de vitamina A que pueden evolucionar hacia la xeroftalmia. El primero es un problema agudo que requiere tratamiento inmediato. La búsqueda de casos es económicamente costosa. El segundo tipo de prevención, por otro lado, resulta de una política que asegure una dieta adecuada. El hecho de que el retinol es una vitamina de depósito y su posibilidad de llenarlo por medio de un procedimiento que en raquitis-

mo ha sido llamada "terapia de Stoss", ha probado ser en los años recientes un arma poderosa para reducir la prevalencia de xeroftalmia. La idea fue originalmente sugerida en 1964 por McLaren en "Nutrition Reviews",[7] y consiste en dar por vía oral una dosis de una solución oleosa de retinol de 60 mg (200,000 U.I.) a intervalos de seis meses a cada uno de los niños comprendidos entre 1 y 4 años, que constituyen la población a riesgo.

La experiencia en la India, ha probado que en la mayoría de los casos pueden lograrse y mantenerse niveles séricos satisfactorios por espacio de tres a seis meses. Campañas masivas empleando equipos móviles que utilizan esta técnica, se están llevando a cabo en la India, Indonesia, Bangladesh y en otras partes.

Este enfoque es similar al de la vacunación (no obstante que la dosis debe repetirse) y puede ser integrado en los programas de salud infantil rutinarios.

Este procedimiento, sin embargo, es de tipo pasivo, no estimula a la madre a participar activamente y no contribuye de ninguna otra manera a mejorar la situación del niño vulnerable.

No debe competir, ni menos aún interferir, con los esfuerzos por mejorar la dieta del niño. Debido a que los alimentos ricos en vitamina A preformada generalmente no están disponibles, el esfuerzo de la educación nutricional debe orientarse hacia un incremento en el contenido de carotenos en la dieta. Una de las paradojas de la naturaleza y el hombre, es que los países en el mundo con las más elevadas tasas de xeroftalmia están entre los que se mantienen permanentemente verdes pero las nutritivas hojas verdes no llegan a la boca del niño pequeño.

La dosis masiva única por vía oral tiene otras aplicaciones adicionales; debido a que el niño desnutrido absorbe cantidades significativas de la vitamina y a que la toxicidad es insignificante en estos casos, puede constituir el elemento clave del tratamiento de la xeroftalmia. Hay poca necesidad de debatir los méritos relativos de las preparaciones inyectables hidrodispersables en comparación con las cápsulas sin sabor que se exprimen en la lengua del niño. El uso parenteral de las preparaciones oleosas, hasta ahora populares, es inefectivo y debe abolirse. Además, el hecho de que cualquier persona inteligente puede ser adiestrada en el reconocimiento de los signos de xeroftalmia y que se necesita un mínimo de pericia en el tratamiento oral, hacen el procedimiento sumamente efectivo en los servicios descentralizados.

En los países en donde un alimento dado de primera necesidad es consumido por el niño en cantidades suficientes, la fortificación de dicho alimento con vitamina A puede asegurar una ingesta satisfactoria. Un programa de fortificación de azúcar con vitamina A está siendo implementado en Centro América.

Diagnóstico

Dos etapas en la patogénesis de la xeroftalmia demandan nuestra atención en el diagnóstico y en la acción terapéutica. La primera es el momento en que los signos incipientes son detectables. Esto es importante en el niño muy pequeño; la lesión se desarrolla rápidamente y un tratamiento inmediato asegura el mejor efecto contra la mortalidad y el daño corneal. Sin embargo, el niño no puede quejarse de ceguera nocturna. Es importante entrevistar cuidadosamente a la madre acerca de la conducta del niño después del atardecer. Algunas veces también es posible sospechar la presencia de ceguera nocturna haciendo entrar al niño en un cuarto obscuro. Al interrogatorio, la mayoría de las madres comprenden rápidamente a qué nos estamos refiriendo. Recientemente nosotros encontramos, al seleccionar niños pequeños, que una gran mayoría en quienes habíamos sospechado ceguera nocturna, mostraban alteraciones de la conjuntiva. Observadores expertos rara vez difieren en opinión sobre si la etapa XI es demostrable o no. En niños mayores no desnutridos, la xerosis localizada y las manchas de Bitot no constituyen una emergencia, pero uno no está nunca seguro cuándo el niño volverá a ser visto de nuevo. De aquí que el tratamiento rápido se impone. Las recaídas no son raras.

La segunda etapa crucial sobreviene tan pronto como la córnea es afectada. En los infantes los signos conjuntivales con frecuencia son pasados por alto. Cualquier complicación de la córnea siempre es una emergencia médica y en vista del inminente peligro de ceguera y de la simplicidad del tratamiento, el retardo para la confirmación por un experto es injustificable. Como norma, los casos de lesión corneal ocurren en los más desnutridos que obviamente están más enfermos o cerca de la muerte. En una encuesta reciente en niños de uno a cinco años, cuya edad era conocida y que fueron pesados, la mediana de edad para los casos con lesión X1 fue de 3.6 años y el peso corporal promedio de 73%, en relación con el estándar de Harvard. En contraste, los casos con lesiones X 2—X3 promediaron 2.3 años de edad y tenían 60% en relación al estándar de peso corporal. Una de las conclusiones podría ser que en donde la xeroftalmia es endémica, los niños de bajo peso, encontrados rutinariamente en los centros de salud, deben ser objeto de una atención especial, particularmente en relación al estado del ojo.

Conquista

La conquista de la xeroftalmia, enfermedad por deficiencia, hasta ahora ha sido un esfuerzo sin entusiasmo y sin éxito. La simplificación en la prevención y el tratamiento por el uso de la dosis única por vía oral de

preparaciones oleosas de alta potencia dan un nuevo y vigoroso impulso. Los tratamientos por vía oral deben tener prioridad entre las vitaminas que tan optimísticamente distribuyen las agencias de ayuda y caridad. Deberían estar ampliamente disponibles también en aquellas regiones en donde esporádicamente se encuentran algunos casos, y deberían ser obligatorias en las listas de medicamentos de los Gobiernos.

Hay, sin embargo, otro aspecto esencial que es indispensable en el combate de la ceguera por xeroftalmia. Ello es la vigilancia del problema por los ofatalmólogos, médicos y personal paramédico. Esto puede ser muy estimulado por documentación visual. Aquí radica la importancia del programa de preparación, a bajo costo, de ayudas didácticas para uso individual, que está siendo financiado por la Fundación Americana de la Ceguera ("American Foundation for the Overseas Blind"), con la asesoría de "The Nutrition Foundation, Inc.". Bajo este patrocinio hemos acumulado material documental que empieza a ser utilizado para producir un número limitado de series visuales, bien editadas, para el entrenamiento en nutrición, adaptado a regiones específicas del mundo. Esto constituirá un vínculo esencial en el programa para el control y erradicación de la ceguera prevenible. □

REFERENCIAS

1. W. Kamel, The Nature of Vitamin A Deficiency in Jordan and Bangladesh, in *Vitamin Deficiency and Blindness Prevention*. American Foundation for the Overseas Blind, New York, May 1974
2. H.A.P.C. Oomen: Infant Malnutrition in Indonesia. *Bull. World Health Organization* 9:371-384, 1953
3. K.H. Teng: Beberapa Pengamatan Tentang xerophthalmia dalam masa 10 tahun terachir (Some observations on xerophthalmia during the last decade). *Proc. 1st Nat. Congr. Indonesian Ophthalmol. Assoc.*, pp. 73-100, 1968
4. J. ten Doesschate: *Causes of Blindness in and around Surabaja, East Java, Indonesia*. Thesis, Universitas Indonesia, Jakarta, 1968
5. F R. Smith, D.S. Goodman, M.S. Zaklama, M.K. Gabr, S. El Maraghy and V. N. Patwardhan: Serum Vitamin A, Retinol-binding Protein, and Prealbumin Concentrations in Protein-Calorie Malnutrition. 1. A Functional Defect in Hepatic Retinol Release. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:973-981, 1973
   F.R. Smith, D.S. Goodman, G. Arroyove, and F. Viteri, idem. II. Treatment including supplemental Vitamin A. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:982-987, 1973
   M.S. Zaklama, M.K. Gabr, S. El Maraghy, and V.N. Patwardhan: Serum Vitamin A in Protein-Calorie Malnutrition. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:1202-1206, 1973
6. H A.P.C. Oomen and J. ten Doesschate: The Periodicity of Xerophthalmia in South and East Asia. *Ecol. Food Nutrition* 2:207-218, 1973

7. D.S. McLaren: Xerophthalmia: A Neglected Problem. *Nutrition Reviews* 22:289-291, 1964
8. C.E. Bloch: Clinical Investigation of Xerophthalmia and Dystrophy in Infants and Young Children. *J. Hygiene* 19:283-301, 1921. Excerpts reprinted in *Nutrition Reviews* 32:176-179, 1974

Capítulo **10**

MARK R. HAUSSLER

Vitamina D

POR varias décadas los científicos han reconocido la importancia de la vitamina D como agente antirraquítico. A pesar de que el raquitismo nutricional ha sido eliminado casi totalmente en los Estados Unidos por el agregado de ergosterol irradiado a la leche, existe un número de enfermedades de los huesos que se asemejan al raquitismo o la osteomalacia pero que son resistentes al tratamiento con vitamina D. En los últimos años investigaciones básicas sobre el metabolismo y mecanismo de acción de la vitamina, han conducido al descubrimiento de las causas y posibles curas de varios de estos desórdenes. La información clínica pertinente puede ser mejor entendida revisando las investigaciones que le dieron origen.

Estudios clásicos establecieron que la vitamina D promueve la absorción intestinal del calcio y fósforo y que también interviene en la movilización del calcio óseo. En esta forma, la vitamina D mantiene los niveles sanguíneos de calcio y fósforo que permiten una calcificación normal en la matriz ósea y en el cartílago. Entre 1963 y 1971, la experimentación bioquímica sobre vitamina D estaba dirigida primordialmente a buscar los mecanismos moleculares por los cuales la vitamina D interviene en el transporte intestinal de calcio y en la reabsorción del mineral del hueso, y así prevenir el raquitismo. En lo que fue un período emocionante de descubrimientos en la investigación sobre vitamina D, se reconoció que la vitamina debe ser convertida a una forma activa que opera al nivel del genoma del órgano, induciendo la síntesis de proteínas específicas que luego funcionan para el transporte del calcio. En 1968, Blunt y sus colaboradores[1] aislaron el derivado predominante de la vitamina D_3 en sangre y determinaron su estructura como 25-hidroxivitamina D_3 (25–OH–D_3). Este metabolito es el producto del paso inicial de la activación de la vitamina D y también sirve como el progenitor de otras formas activas

de vitamina D. Al mismo tiempo Haussler y colaboradores[2] detectaron por primera vez un metabolito más polar que el 25–OH–D_3, el cual satisfacía un número de criterios que lo señalaban como la forma tisular activa de vitamina D.[3] Además de la localización específica de este metabolito en los órganos "blanco" de la vitamina D tales como el intestino y los huesos, también resultó ser el más potente y el de más rápida acción.[4] También se encontró asociado selectivamente con una proteína receptora en los cromosomas de la mucosa intestinal,[5] hallazgo que consolidó el concepto de que la vitamina D funciona modificando la expresión genética.[6,7] Este metabolito más polar fue aislado del intestino del pollo e identificado en 1971 como 1,25–dihidroxivitamina D_3 por Holick y colaboradores.[8] El descubrimiento de Fraser y Kodicek[9] de que este esterol se sintetiza en el riñón hizo posible la confirmación de su estructura *in vitro* , partiendo del metabolito 25–OH–D_3 como substrato en homogenizado renal.[10] Se hizo claro entonces, que la vitamina D requiere dos hidroxilaciones enzimáticas antes de ejercer su función como estimulador en el transporte del calcio. La 25–hidroxilación ocurre primordialmente en el hígado[11] y el intermediario 25-OH–D_3 es convertido a 1,25–dihidroxivitamina D_3 exclusivamente en el riñón. En vista de que la síntesis renal del 1,25–dihidroxivitamina D_3 es regulada mediante retroalimentación por las necesidades de calcio,[9,12] este metabolito puede clasificarse como una verdadera hormona esteroidea que controla el movimiento de calcio en los tejidos receptores tales como el intestino y el hueso.

En la actualidad, los estudios sobre vitamina D están enfocados hacia lo siguiente:

1. Elucidación de los detalles de las vías metabólicas de la vitamina D,
2. Caracterización de la regulación endocrina del metabolismo de la vitamina D,
3. Clarificación del modo de acción molecular del 1,25–dihidroxivitamina D_3 en el intestino y en el hueso,
4. Desarrollo de métodos de diagnóstico para los metabolitos de vitamina D. Y
5. Aplicaciones terapéuticas de los metabolitos de vitamina D y sus análogos para el tratamiento de varios trastornos del metabolismo mineral.

Metabolismo de la Vitamina D

La identificación reciente de otros varios metabolitos de la vitamina D sugiere un patrón más complejo para metabolizar esta vitamina.

Las vías metabólicas conocidas al presente están ilustradas en la Figura 1. La enzima inicial en este esquema es la vitamina D_3–25 hidroxilasa (25–hidroxilasa); ésta ha sido recientemente detectada en el intestino, y el riñón, además de en el hígado,[13] sugiriendo que puede estar más ampliamente distribuida de lo que originalmente se creyó. Una vez formado, el 25–OH-D_3 puede ser convertido por lo menos en dos metabolitos además del 1,25–dihidroxivitamina D_3: el 25,26 dihidroxivitamina D_3 (25,26–$(OH)_2$–D_3) y el 24,25 dihidroxivitamina D_3 (24,25–$(OH)_2$–D_3.)[14] El papel de estas dos formas de dihidroxivitamina D no se conoce al presente; parece ser que el 24,25$(OH)_2$–D_3 es el precursor del 1,24,25 trihidroxivitamina D_3,[15] el cual también se origina del 1,25–dihidroxivitamina D_3[16] y exhibe una actividad significativa como estimulador del transporte intestinal del calcio.[17] El 1,24,25 trihidroxivitamina D_3 ha sido aislado e identificado únicamente en incubaciones *in vitro*, y dado que este metabolito no ha sido conclusivamente detectado *in vivo*, existe duda en cuanto a su verdadera importancia fisiológica. Es posible que estos nuevos metabolitos representen intermediarios iniciales en el catabolismo del 25–OH–D_3 y del 1,25–$(OH)_2$–D_3. La enzima 25–OH–D_3–24–hidroxilasa puede tener importancia en situaciones en las cuales la síntesis del 1,25 dihidroxivitamina D_3 está limitada, desviando entonces el 25–OH–D_3 hacia

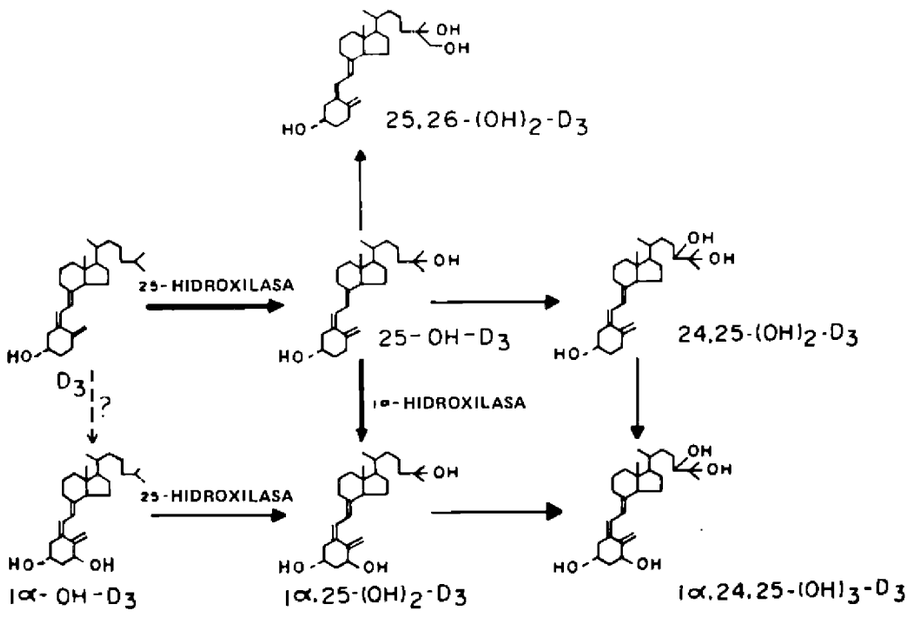


Fig. 1. *Metabolismo de la Vitamina D_3.*

la síntesis del 24,25–$(OH)_2$–D_3.

En la Figura 1 también está incluída la síntesis del análogo 1 alfa–hidroxivitamina D_3. Este esterol posee actividad biológica idéntica a la de la hormona 1,25–dihidroxivitamina D_3[18-20] y es rápidamente convertido *in vivo* a la hormona natural.[21] Recientemente, Semmler y colaboradores[22] y Barton y su grupo[23] han sintetizado químicamente el 1 alfa, 25–dihidroxivitamina D_3 (1 alfa 25–$(OH)_2$–D_3) así como el 1 alfa–OH–D_3, indicando que el hidroxilo en el carbono número 1 de la hormona natural tiene una orientación estereoquímica alfa. De gran importancia clínica es la posibilidad de que la 1 alfa–OH-D_3 que es más fácil y menos cara de sintetizar que la hormona natural, encuentre uso como agente terapéutico en el tratamiento de algunos desórdenes hipocalcémicos, especialmente aquéllos en los que existe un defecto en la 1 alfa–hidroxilasa de la 25–hidroxivitamina D_3 del riñón (1 alfa–hidroxilasa). La 1 alfa–OH–D_3, es especialmente promisoria ya que su activación se lleva a cabo rápida y eficientemente por la ampliamente distribuida enzima 25–hidroxilasa, y de esta manera se hace innecesaria la 1 alfa–hidroxilación en el riñón, la cual es la reacción limitante de la velocidad de síntesis de la 1,25–$(OH)_2$–D_3.

Regulación del Metabolismo de la Vitamina D

Los posibles controles endocrinos y bioquímicos sobre las vías metabólicas ilustradas en la Figura 1, han sido investigados con avidez durante los últimos años. Existe una polémica sobre si el paso inicial de 25–hidroxilación representa el punto de regulación, como fue propuesto inicialmente por DeLuca.[24] El trabajo más reciente de Tucker y su grupo[13] indica que la 25–hidroxilasa del pollo no es inhibida por retroalimentación por el producto 25–OH–D_3 *in vitro*, y no es afectada por el *status* de vitamina D o de calcio del animal. Bhattacharyya y DeLuca[25] han informado de otros experimentos en ratas que sugieren que la enzima es controlada por retroalimentación cuando se trata al animal con vitamina D. Sin embargo, la determinación de 25–OH–D_3 circulante por el método de atrape proteínico competitivo en ratas sometidas a varias dosis de vitamina D, mostró una regulación insignificante al nivel de la 25–hidroxilasa.[26] Es evidente que se necesita más investigación para caracterizar mejor la 25–hidroxilasa y resolver la polémica sobre su posible regulación.

La mayoría de los investigadores en vitamina D están de acuerdo en el hecho de que la 1 alfa–hidroxilasa representa un punto de control importante en el metabolismo de la vitamina. La 1 alfa–hidroxilasa está aparentemente asociada al citocromo P_{450}, siendo una oxidasa

de función mixta localizada en la membrana interna mitocondrial, exclusivamente en el riñón.[27] Se ha presentado evidencia de que la actividad y/o síntesis de la 1 alfa–hidroxilasa es regulada por el estado de vitamina D[9,13] y por el nivel del calcio del organismo.[12] En efecto, animales hechos hipocalcémicos por alimentación con una dieta deficiente ya sea en vitamina D o en calcio, tienen grandemente aumentada la actividad renal de 1 alfa-hidroxilasa. Se presume, que la actividad de esta enzima aumenta con el objeto de producir más 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 y corregir la hipocalcemia movilizando calcio del intestino y del esqueleto. Una escuela de pensamiento[28,29] se inclina en favor de que la concentración de calcio sérico regula indirectamente la enzima 1 alfa–hidroxilasa a través de cambios en la secreción y en los niveles circulantes de hormona paratiroidea (HPT). MacIntyre y colaboradores[30,31] por el contrario, sostienen que el calcio intrarrenal puede controlar directamente la actividad enzimática de la 1 alfa–hidroxilasa. Más aún, Tanaka y DeLuca[32] han demostrado que el fosfato, quizá en respuesta a la HPT, pero también por efecto propio, modula la actividad enzimática de la 1 alfa–hidroxilasa. Por consiguiente, la hipofosfatemia, así como la hipocalcemia, dan la señal para la activación de la síntesis de la hormona 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3. La mayoría de los cambios en la actividad de la 1 alfa–hidroxilasa renal requieren varias horas, sugiriendo que el mecanismo bioquímico que regula la síntesis de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 es parte del sistema de inducción/represión de la enzima. Desafortunadamente, los estudios *in vivo* no han aclarado los papeles de los varios factores en este circuito endocrino, y el significado de la inhibición directa de la enzima *in vitro* por niveles relativamente altos de calcio o de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 aún no es conocido. Al presente, parece ser que la HPT, el fosfato, la vitamina D (metabolitos) y posiblemente el calcio, regulan la síntesis de 1 alfa–hidroxilasa bajo ciertas condiciones. Así pues, el mecanismo por el cual la síntesis y la secreción de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 son controladas, sigue siendo un debate candente en relación al metabolismo de la vitamina D.

Mecanismo de Acción de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3

Evidencia obtenida de muchas fuentes ha conducido a la conclusión de que el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 es la forma activa de la vitamina D. Además de ser la forma más potente de la vitamina, en estudios sobre transporte de calcio, la administración crónica de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 a animales en crecimiento alimentados con una dieta deficiente en vitamina D indican que el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 previene completamente todos los signos radiológicos e histológicos de raquitismo.[20,33] Se deduce, pues, que el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 controla el metabolismo normal del calcio

y el desarrollo del hueso y, aparentemente, lleva a cabo todas las funciones hasta ahora atribuidas a la vitamina D. Los investigadores han ahora dirigido sus esfuerzos a aclarar el modo de acción de este esterol a nivel celular. Se ha encontrado recientemente que la acción de la 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 sobre el transporte intestinal de calcio es sensible a inhibidores transcripcionales tales como la actinomicina D[34] y la alfa–amanitina.[35] Corradino[36] ha desarrollado un proceso para cultivar duodeno de pollo en cultivo de órganos; estos intestinos responden a muy bajas concentraciones de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 con un incremento tanto en la presa de calcio, como en la formación de proteína ligadora de calcio (CaBP). Este sistema aislado provee una verificación impresionante del trabajo pionero de Wasserman y Taylor[37] sobre la existencia de una proteína específica ligadora de calcio cuya síntesis era inducida por la vitamina D. El hecho de que la inducción de la proteína ligadora de calcio y el aumento del atrape de calcio, mediados por el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 en este sistema *in vitro* sean ambos sensibles a inhibidores transcripcionales,[35] sugiere que la función de la hormona está asociada a la síntesis de RNA mensajero. Además, Emtage y colaboradores[38] demostraron que la vitamina D causa la aparición de un RNA mensajero polisomal específicamente "traducido" en la proteína ligadora de calcio (CaBP). También se demostró inequívocamente la formación de proteína ligadora de calcio en un sistema de reticulocitos lisados de conejo, usando un anticuerpo específico para CaBP. Ya que la CaBP se considera como una de las proteínas finales funcionales inducidas por la vitamina D (1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3), este estudio provee evidencia definitiva de primera mano sobre una conexión entre las proteínas que dependen de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 y la transcripción de DNA. Estos datos son consistentes con experimentos anteriores, indicando que el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 opera en el núcleo alterando la expresión del gene.

Trabajos recientes en nuestro laboratorio han confirmado y ampliado la conclusión anterior de que la cromatina intestinal representa un importante sitio de acción del 1 alfa,25-$(OH)_2$–D_3. Usando [^{3}H] 1 alfa, 25–$(OH)_2$–D_3 con alta actividad específica y técnicas de incubación *in vitro*, Brumbaugh y Haussler[39-41] han demostrado que el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 se liga inicialmente en el intestino a una proteína receptora del citosol y es así entonces transportada a la cromatina nuclear. La migración del complejo hormona–receptor hacia la cromatina ocurre mucho más rápidamente de 25° a 37° que a 0° *in vitro* sugiriendo que se requiere una activación o transformación del complejo que depende de la temperatura, previa a su movimiento hacia adentro del nucleo. El receptor del citosol ha sido caracterizado como una proteína con peso molecular cerca de 45,000, con gran afinidad por el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 ($K_d = 2.2 \times 10^{-9}$M) y que específicamente liga a este esterol hormonal. Unicamente

concentraciones muy grandes ($>$ 100X) de análogos muy cercanos como la 5,6–trans–25–hidroxivitamina D_3, el 25–OH–D_3 y el 1 alfa–OH–D_3, pueden desalojar a la hormona de su complejo. Así pues, las propiedades y los eventos metabólicos iniciales en la acción de este receptor hormonal se asemejan a los de las hormonas esteroides como el estradiol 17–beta[42] y la progesterona.[43]

Además de la captación de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 en el núcleo intestinal, otros datos recientes insinúan que el esterol influencia alteraciones transcripcionales en el intestino. Tsai y su grupo[44] observaron que la incorporación de [^{3}H] –uridina en el RNA intestinal de rápida marcación, aumenta *in vivo* por la administración de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3. Zerwekh y colaboradores[45] encontraron que la actividad de la DNA–dependiente polimerasa II del RNA, enzima nucleoplásmica que cataliza la síntesis de mRNA, se incrementa después de tratar pollos raquíticos con 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3. Este estímulo de la polimerasa II del RNA ocurre en concierto con la saturación de la cromatina intestinal con el complejo 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3–receptor y antes de que se observe un aumento significativo en la absorción de calcio. Más aún, el incremento en polimerasa del RNA es evidente cuando la enzima se determina usando un patrón exógeno (DNA de timo de ternero), indicando que la actividad intrínseca de la enzima está aumentada y que los efectos del 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 sobre la transcripción no pueden ser totalmente explicados por una estimulación de la capacidad de réplica de la cromatina intestinal.[46]

La Figura 2 es una representación diagramática de nuestra presente hipótesis de trabajo sobre el modo de acción celular del 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3. La hormona entra en la célula y es transportada hasta la cromatina como un complejo hormona–receptor. Para emigrar dentro del núcleo, el complejo requiere activación o transformación *dependiente de la temperatura*, para dar origen a una especie con la habilidad informativa para asociarse fuertemente con el cromosoma de interfase y facilitar la transcripción incrementada de áreas selectas del genoma. Se presume que ciertos genes específicos son puestos al descubierto y que, concomitante, la actividad de la polimerasa II del RNA aumenta. La interrelación exacta del evento en que se forma el complejo 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3–receptor–cromatina, con la activación de la polimerasa de RNA y el inicio de la transcripción, está aún por esclarecerse, pero el resultado es aparentemente la síntesis de nuevo RNA. Este RNA es probablemente mRNA o su propuesto precursor, RNA nuclear heterogéneo (HnRNA)[47] el cual después de su proceso y transporte al citosol es probablemente traducido a proteínas funcionales como la proteína ligadora de calcio (CaBP). Algunos de los eventos moleculares ilustrados en la Figura 2 necesitan verificación adicional, pero el mecanismo de acción del 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 guarda muy fuerte semejanza con hormonas esteroides estudiadas más

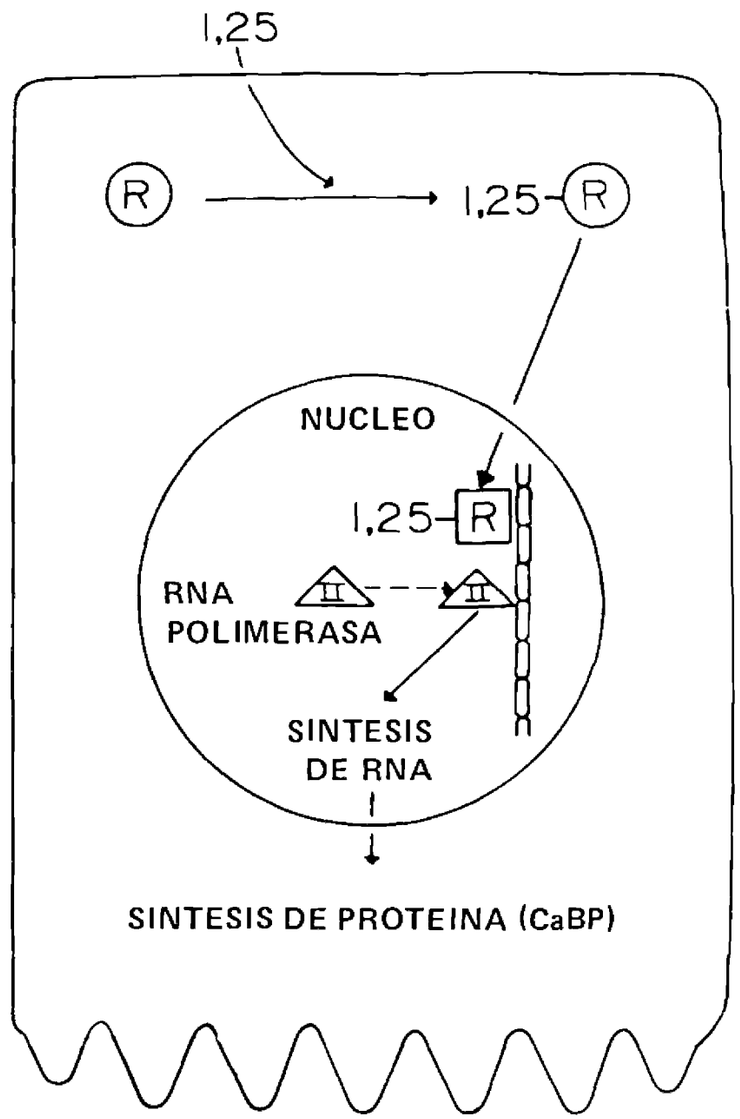


Fig. 2. *Representación esquemática de los eventos iniciales de la acción del = 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 en la célula de la mucosa intestinal. Claves: 1,25 = 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3; ® :proteína receptora del citosol; R : receptor asociado a cromatina; II : polimerasa II de RNA (dependiente de DNA); CaBP: proteína ligadora de calcio*

extensamente. Si este mecanismo es correcto, provee razón adicional para justificar la clasificación del 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 como una hormona de naturaleza esterólica.

Métodos para Determinar los Metabolitos de Vitamina D

Con el descubrimiento del metabolismo obligatorio de la vitamina D, se hizo esencial para los clínicos que se desarrollaran técnicas para determinar los metabolitos activos de la vitamina D. Estas armas de diagnóstico podrían entonces ser usadas para identificar pacientes con defectos en el metabolismo de la vitamina D, y quizás aclarar la etiología de anormalidades del calcio aún no explicadas. Usando una proteína ligadora de alta afinidad por el 25–OH–D_3 que está presente en un gran número de tejidos, Haddad y Chyu[48] desarrollaron una prueba para este esterol precursor. Belsey y colaboradores[49] desarrollaron un ensayo similar, usando una proteína sérica de ratas la cual selectivamente liga 25–OH–D_3. Ambos grupos obtuvieron niveles circulantes de 25–OH–D_3 de 20 a 30 ng/ml ($5x10^{-8}M$) en humanos. La vitamina D_3 también circula a un nivel sérico aproximado de 20 a 30 ng/ml. Un hallazgo clínico importante que resultó de los ensayos de niveles de 25–OH–D_3 en varios desórdenes hipocalcémicos, fue que pacientes epilépticos bajo tratamiento prolongado con dilantina y/o con fenobarbital tenían concentraciones subnormales de 25–OH–D_3 circulante.[50] Estos datos explican la alta incidencia de osteomalacia en personas epilépticas tratadas con anticonvulsivos. Los niveles sanguíneos anormalmente bajos de 25–OH–D_3 pueden corregirse con la administración diaria de suplementos de 25–OH–D_3 o manteniendo a los pacientes con una ingesta de por lo menos 4000 UI de vitamina D por semana.

En vista de que el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 circula a una concentración mucho más baja que sus menos activos precursores, fue necesario el desarrollo de un ensayo que empleara una proteína con gran afinidad específica para el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3. Brumgaugh y Haussler[41] aislaron un receptor del citosol intestinal específico para el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3. Esta proteína, sin embargo, resultó ser extremadamente inestable y no resiste el tratamiento rutinario con carbón para separar la hormona ligada a proteína de la hormona libre (paso necesario en ensayos de atrape competitivo). Por otra parte, la activación del complejo receptor–hormona y su asociación con la cromatina intestinal, estabiliza notablemente la interacción receptor–1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3, lo cual permite aislar el supercomplejo hormona–receptor–cromatina sobre filtros de fibra de vidrio. El lavado de los filtros con detergente no-iónico permite eliminar todo residuo de esterol no ligado. Usando este principio, Brumbaugh y su grupo[51,52] han creado un ensayo radio–receptor para el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 capaz de medir el nivel circulante de esta hormona en humanos. El nivel plasmático en hombres normales es de 3 a 6 ng por 100 ml o sea una concentración de cerca de $1x10^{-10}M$. Esta concentración es 1/500 de la concentración circulante de cualquiera de los esteroles precursores. El nivel normal del 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 es del mismo orden de magnitud que el de otra hormona esteroide, la aldosterona.

Con la disponibilidad de un método para determinar 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 se hará ahora factible determinar el posible papel de niveles circulantes anormales de esta hormona en enfermedades oseas metabólicas y en otros desórdenes idiopáticos del calcio. Puesto que el 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 se originan exclusivamente en el tejido renal en animales experimentales, los autores investigaron el seguimiento de este esterol en pacientes con enfermedades renales. Datos recientes de nuestro laboratorio (Cuadro 1) indican que pacientes con fallo renal sin tratamiento tienen niveles de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 significativamente más bajos de lo normal; la reducción más marcada se observa en casos renales terminales que han estado

CUADRO 1

Niveles Circulantes de 1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 en Pacientes Renales (Determinados por Ensayo Radiorreceptor)

Grupo	Pacientes (tratamiento)	1 alfa,25–$(OH)_2$–D_3 en plasma	
		Valores individuales	Promedio ± D.E.
Normal	16 en total	2.6 - 5.8	4.1 ± 1.0
Fallo renal	1	1.3	
(Sin tratamiento)	2	0.8	1.3 ± 0.5*
	3	1.7	
Fallo renal	4 (4 años)	0.1	
(Hemodiálisis)	5 (2.7 años)	0.3	
	6 (1.6 años)	0.1	0.3 ± 0.2 †
	7 (0.2 años)	0.5	
	8 (1.0 años)	0.6	
Anéfricos	9 (2 meses)	0.8	
	10 (4 meses)	0.2	0.5 ± 0.3 †
Trasplante	11 (1 semana)	0.4	
de riñón	10 (3 semanas después del trasplante)	6.0	

* Diferencia significativa de lo normal ($p < 0.005$).

† Indetectable (diferencia no significativa de 0, ya que el ensayo no mide con exactitud menos de 0.5 ng/100 ml para muestras de 20 ml de plasma).

sometidos a hemodiálisis hasta por 4 años. La concentración circulante de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 en pacientes bajo hemodiálisis es virtualmente cero y lo mismo sucede con individuos anéfricos. Uno de los sujetos anéfricos (No. 10), recibió con éxito un trasplante de riñón, y a las 3 semanas post-cirugía, el nivel plasmático de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 alcanzó valores normales. De estos datos, nosotros concluimos que en humanos, así como en animales experimentales, el riñón es el único sitio de síntesis del 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3. Los pacientes anéfricos tienen niveles circulantes no detectables, pero la concentración de la hormona puede restablecerse a niveles normales con el trasplante de riñón. Más aún, la enfermedad crónica renal aparentemente conduce a un cese en la síntesis de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3, lo cual sugiere fuertemente que la ausencia de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 circulante es una causa primaria de la osteodistrofia renal y del imbalance de calcio en pacientes renales.

Datos preliminares también indican que los niveles de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 en plasma están un poco más bajos de lo normal en casos de hipoparatiroidismo post-cirugía e idiopático, mientras que se elevan en pacientes con hiperparatiroidismo primario.[52] Así pues, la HPT puede ser un factor importante en el control de la síntesis y secreción de 1 alfa, 25−$(OH)_2$−D_3 en el hombre. Otras enfermedades, como la hipercalciuria idiopática, la sarcoidosis, el pseudohipoparatiroidismo, el raquitismo resistente a vitamina D, la hipervitaminosis D, y la hipercalcemia neoplástica, están actualmente siendo investigadas con la ayuda de este método radiorreceptor para el 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3. También es evidente que este método puede ser útil como instrumento para investigar el complejo mecanismo que controla la síntesis renal del 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3.

Metabolitos de Vitamina D y Tratamiento de Enfermedades Oseas Metabólicas

En los últimos años se ha progresado rápidamente en el desarrollo de terapias nuevas para el tratamiento de enfermedades como la osteodistrofia renal. Brickman y colaboradores[53] fueron los primeros que aplicaron con éxito el 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 para tratar la hipocalcemia y el balance negativo de calcio en pacientes con fallo renal crónico. Evidencia más reciente también sugiere que la administración prolongada de este compuesto corrige tanto la osteitis fibrosa cística como la osteomalacia asociadas con enfermedad renal.[54] El análogo 1 alfa−OH−D_3 ha sido también empleado como agente terapéutico en pacientes renales.[55] Es evidente que la disponibilidad de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 u otro análogo apropiado para pacientes con hemodiálisis, especialmente aquéllos en

larga espera de un donador compatible de riñón, ofrece gran esperanza para aliviar la dolorosa y seria enfermedad ósea que comúnmente acompañan al fallo renal crónico.

Otro avance terapéutico fue logrado por Fraser y colaboradores[56] estudiando pacientes con raquitismo familiar dependiente de vitamina D. Estos individuos necesitan dosis más altas de vitamina D o de 25−OH-D_3 que lo requerido por sujetos normales para prevenir lesiones raquíticas, y sin embargo responden a dosis tan bajas como 1 μg de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3. Estos datos indican que esta enfermedad genética está caracterizada por una ausencia total de la enzima renal 1 alfa−hidroxilasa o por un defecto en la regulación de esta enzima. A pesar de que estos investigadores no midieron la concentración circulante de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3, se presume que, como en el caso de enfermedades renales, el nivel sanguíneo es subóptimo en estos pacientes y debe ser mantenido por administración exógena de la hormona. El raquitismo hipofosfatémico resistente a vitamina D, otro trastorno hereditario que conduce a osteomalacia y que es resistente a dosis normales de vitamina D, aparentemente no puede ser corregido por tratamiento con 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3.[57,58] En vista de esto, se ha postulado que el raquitismo hipofosfatémico es el resultado de una lesión primaria en el transporte renal de fosfato, y no de un defecto en la producción de la hormona.[57]

Nosotros hemos obtenido mejoría significativa en los niveles séricos de calcio en pacientes con hipoparatiroidismo post-cirugía o idiopático, mediante la administración de dosis orales de 1 μg diario de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 (Haussler, Lightner y Nugent, datos sin publicar). Estos sujetos eran resistentes a dosis de vitamina D_2 hasta de 400,000 UI al día (10 mg) sugiriendo que el 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 representa un agente mucho más potente para corregir los niveles bajos de calcio sérico y prevenir la tetania en individuos con hipoparatiroidismo severo.

Comentario

Los trastornos hipocalcémicos como la osteodistrofia renal, el raquitismo resistente a vitamina D, y el hipoparatiroidismo, enfermedades previamente tratadas casi sin éxito con dosis masivas de vitamina D, parecen curarse con dosis esencialmente de reemplazo fisiológico de 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3. Descubrimientos básicos en el metabolismo de la vitamina D y su control, condujeron directamente a este nuevo y audaz plan de tratamiento. Los clínicos están ahora ansiosos esperando la síntesis química de análogos posiblemente aún más eficaces que el 1 alfa, 25−$(OH)_2$−D_3, para anadirlos a su arsenal de agentes para el tratamiento de desórdenes metabólicos óseos. Además, la caracterización bioquímica

de las proteínas ligadoras de los metabolitos activos de vitamina D ha permitido desarrollar nuevos métodos para medir los niveles sanguíneos de estos esteroles. Estos ensayos serán seguramente de gran utilidad en el diagnóstico de errores del metabolismo de la vitamina D y en la elucidación de la etiología de ciertos trastornos del metabolismo mineral, hasta la fecha pobremente comprendidos. Las investigaciones sobre el modo de acción molecular del 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 han revelado que este esterol funciona bioquímicamente de una manera muy semejante a las hormonas esteroides. Por consiguiente el 1 alfa,25−$(OH)_2$−D_3 deberá ser incluido con la aldosterona, la dihidrotestosterona, el estradiol 17−beta, la progesterona y el cortisol, como hormonas que regulan eventos específicos celulares afectando la expresión de información genética en los respectivos tejidos donde ejercen su acción. Al presente aún quedan por explicar un cierto número de trastornos óseos y del metabolismo del calcio, tales como la hipercalcemia idiopática, la sarcoidosis, la hipocalcemia neonatal, el raquitismo resistente a la vitamina D, la hipercalcemia neoplástica y la osteoporosis. Se abriga la esperanza de que futuros descubrimientos en el campo de la vitamina D ayudarán a la comprensión y eventualmente a la cura de estas enfermedades del hombre. □

REFERENCIAS

1. J.W. Blunt, H.F. DeLuca and H.K. Schnoes: 25-Hydroxycholecalciferol. A Biologically Active Metabolite of Vitamin D_3. *Biochemistry* 7:3317-3322, 1968
2. M.R. Haussler, J.F. Myrtle and A.W. Norman: The Association of a Metabolite of Vitamin D_3 with Intestinal Mucosa Chromatin In Vivo. *J. Biol. Chem.* 243:4055-4064, 1968
3. A.W. Norman, M.R. Haussler, T.H. Adams, J.F. Myrtle, P. Roberts and K.A. Hibbard: Basic Studies on the Mechanism of Action of Vitamin D. *Am. J. Clin. Nutrition* 22:396-411, 1969
4. M.R. Haussler, D.W. Boyce, E.T. Littledike and H. Rasmussen: A Rapidly Acting Metabolite of Vitamin D_3. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 68:177-181, 1971
5. M.R. Haussler and A.W. Norman: Chromosomal Receptor for A Vitamin D Metabolite. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 62:155-162, 1969
6. J.E. Zull, E. Czarnowska-Misztal and H.F. DeLuca: Actinomycin D Inhibition of Vitamin D Action. *Science* 149:182-184, 1965
7. A W. Norman: Actinomycin D and the Response to Vitamin D. *Science* 149:184-186, 1965
8. M.F. Holick, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, T. Suda and R.J. Cousins: Isolation and Identification of 1,25-Dihydroxycholecalciferol. A Metabolite of Vitamin D Active in Intestine. *Biochemistry* 10:2799-2804, 1971
9. D.R. Fraser and E. Kodicek: Unique Biosynthesis by Kidney of a Biological Active Vitamin D Metabolite. *Nature* (London) 228:764-766, 1970

10. D.E.M. Lawson, D.R. Fraser, E. Kodicek, H.R. Morris and D.H. Williams: Identification of 1,25-Dihydroxycholecalciferol, A New Kidney Hormone Controlling Calcium Metabolism. *Nature* (London) 230:228-230, 1971
11. G. Ponchon, A.L. Kennan and H.F. DeLuca: "Activation" of Vitamin D by the Liver. *J. Clin. Invest.* 48:2032-2037, 1969
12. I.T Boyle, R.W. Gray and H.F. DeLuca: Regulation by Calcium of In Vivo Synthesis of 1,25-Dihydroxycholecalciferol and 21,25-Dihydroxycholecalciferol. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 68:2131-2134, 1971
13. G. Tucker, III, R.E. Gagnon and M.R. Haussler: Vitamin D_3-25-Hydroxylase: Tissue Occurrence and Apparent Lack of Regulation. *Arch. Biochem. Biophys.* 155:47-57, 1973
14. M F Holick, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, R.W. Gray, I.T. Boyle and T. Suda: Isolation and Identification of 24,25-Dihydroxycholecalciferol, A Metabolite of Vitamin D Made in the Kidney. *Biochemistry* 11:4251-4255, 1972
15. I.T. Boyle, J.L. Omdahl, R.W. Gray and H.F. Deluca: The Biological Activity and Metabolism of 24,25-Dihydroxyvitamin D_3. *J. Biol. Chem.* 248:4174-4180, 1973
16. A Kleiner-Bossaller and H.F. DeLuca: Formation of 1,24,25-Trihydroxyvitamin D_3 from 1, 25-Dihydroxyvitamin D_3. *Biochem. Biophys. Acta* 338:489-495, 1974
17. M F. Holick, A. Kleiner-Bossaller, H K. Schnoes, P.M. Kasten, I.T. Boyle and H.F. DeLuca: 1,24,25-Trihydroxyvitamin D_3. A Metabolite of Vitamin D_3 Effective on Intestine *J. Biol. Chem.* 248:6691-6698, 1973
18. M F Holick, E.J Semmler, H.K. Schnoes and H.F. DeLuca: 1α-Hydroxy Derivative of Vitamin D_3. A Highly Potent Analog of 1α,25-Dihydroxyvitamin D_3. *Science* 180.190-191, 1973
19. M R Haussler, J E. Zerwekh, R.H Hesse, E. Rizzardo and M.M. Pechet: Biological Activity of 1 α-Hydroxycholecalciferol, A Synthetic Analog of the Hormonal Form of Vitamin D_3. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70:2248-2252, 1973
20. D.J Cork, M.R. Haussler, M J. Pitt, E. Rizzardo, R.H. Hesse and M M. Pechet: 1-Alpha-Hydroxyvitamin D_3: A Synthetic Sterol Which is Highly Active in Preventing Rickets in the Chick. *Endocrinology* 94.1337-1345, 1974
21. J.E. Zerwekh, D.J. Cork, P.F. Brumbaugh and M.R. Haussler: 1α-Hydroxyvitamin D_3: Biological Activity and Metabolism to 1α, 25-Hydroxyvitamin D_3. *Fed. Proc.* 33:679, 1974
22. E.J. Semmler, M.F.Holick, H.K. Schnoes and H.F. DeLuca: The Synthesis of 1α, 25-Dihydroxycholecalciferol—A Metabolically Active Form of Vitamin D_3. *Tetrahedron Lett.* 40:4147-4150, 1972
23. D.H.R. Barton, R H. Hesse, M.M. Pechet and E. Rizzardo: A Convenient Synthesis of 1-Hydroxy-Vitamin D_3 *J. Am. Chem. Soc.* 95:2748-2749, 1973
24. H.F. DeLuca: The Role of Vitamin D and its Relationship to Parathyroid Hormone and Calcitonin. *Rec. Prog. Horm. Res.* 27:479-516, 1971
25. M.H. Bhattacharyya and H.F. DeLuca: The Regulation of Rat Liver Calciferol-25-Hydroxylase. *J. Biol. Chem.* 248:2969-2973, 1973
26. M.B. Clark, M.J.F. Bernat, R. Belsey, H.F. DeLuca and J.T. Potts: Physiological Significance of Regulation of the Hepatic Hydroxylation of Vitamin D. *Clin. Res.* 21:619, 1973

27. J.G. Ghazarian, C.R. Jefcoate, J.C. Knutson, W.H. Orme-Johnson and H.F. Deluca: Mitochondrial Cytochrome P_{450}. A Component of Chick Kidney 25-Hydroxycholecalciferol-1-α-Hydroxylase. *J. Biol. Chem.* 249:3026-3033, 1974
28. M. Garabedian, M.F. Holick, H.F. DeLuca and I.T. Boyle: Control of 25-Hydroxycholecalciferol Metabolism by Parathyroid Glands. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 69:1673-1676, 1972
29. D.R. Fraser and E. Kodicek: Regulation of 25-Hydroxycholecalciferol-1-Hydroxylase Activity in Kidney by Parathyroid Hormone. *Nature* (New Biol.) 241:163-166, 1973
30. L. Galante, K.W. Colston, I.M.A. Evans, P.G.H. Byfield, E.W. Mathews and I. MacIntyre: The Regulation of Vitamin D Metabolism. *Nature* 244:438-440, 1973
31. K.W. Colston, I.M.A. Evans, L. Galante, I. MacIntyre and D.W. Moss: Regulation of Vitamin D Metabolism: Factors Influencing the Rate of Formation of 1,25-Dihydroxycholecalciferol by Kidney Homogenates. *Biochem. J.* 134:817-820, 1973
32. Y. Tanaka and H.F. DeLuca: The Control of 25-Hydroxyvitamin D Metabolism by Inorganic Phosphorus. *Arch. Biochem. Biophys*. 154:566-574, 1973
33. K.W. McNutt and M.R. Haussler: Nutritional Effectiveness of 1,25-Dihydroxycholecalciferol in Preventing Rickets in Chicks. *J. Nutrition* 103:681-689, 1973
34. H.C. Tsai, R.J. Midgett and A.W. Norman: Studies on Calciferol Metabolism. VII. The Effects of Actinomycin D and Cycloheximide on the Metabolism, Tissue and Subcellular Localization, and Action of Vitamin D_3. *Arch. Biochem. Biophys.* 152:339-347, 1973
35. R.A. Corradino: 1,25-Dihydroxycholecalciferol: Inhibition of Action in Organ-Cultured Intestine by Actinomycin D and α-Amanitin. *Nature* 243:41-42, 1973
36. R.A. Corradino: Embryonic Chick Intestine in Organ Culture. A Unique System for the Study of the Intestinal Calcium Absorptive Mechanism. *J. Cell Biol.* 58:64-78, 1973
37. R.H. Wasserman and A.N. Taylor: Vitamin D-Dependent Calcium-Binding Protein. Response to Some Physiological and Nutritional Variables. *J. Biol. Chem.* 243:3987-3993, 1968
38. J.S. Emtage, D.E.M. Lawson and E. Kodicek: Vitamin D-Induced Synthesis of mRNA for Calcium-Binding Protein. *Nature* 246:100-101, 1973
39. P.F. Brumbaugh and M.R. Haussler: Nuclear and Cytoplasmic Receptors for 1, 25-Dihydroxycholecalciferol in Intestinal Mucosa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 51:74-80, 1973
40. P.F. Brumbaugh and M.R. Haussler: 1-Alpha, 25-Dihydroxycholecalciferol Receptors in Intestine. I. Association of 1-Alpha, 25-Dihydroxycholecalciferol with Intestinal Mucosa Chromatin. *J. Biol. Chem.* 249:1251-1257, 1974
41. P.F. Brumbaugh and M.R. Haussler: 1-Alpha, 25-Dihydroxycholecalciferol Receptors in Intestine. II. Temperature-Dependent Transfer of the Hormone to Chromatin via a Specific Cytosol Receptor. *J. Biol. Chem.* 249:1258-1262, 1974
42. E.V. Jensen and E.R. DeSombre: Estrogen-Receptor Interaction. *Science* 182:126-134, 1973
43. B W. O'Malley and A.R. Means: Female Steroid Hormones and Target Cell Nuclei. *Science* 183 610-620, 1974

44 H C Tsai and A W Norman Studies on the Mode of Action of Calciferol. VI Effect of 1,25-Dihydroxy-Vitamin D_3 on RNA Synthesis in the Intestinal Mucosa *Biochem. Biophys. Res Commun* 54:622-627, 1973
45. J.E Zerwekh, M R Haussler and T.J. Lindell. Rapid Enhancement of Chick Intestinal DNA-Dependent RNA Polymerase II Activity by 1α,25-Dihydroxyvitamin D_3, In Vivo. *Proc Nat. Acad. Sci USA* 71 2337-2341, 1974
46 R B Hallick and H F DeLuca Vitamin D_3-Stimulated Template Activity of Chromatin from Rat Intestine *Proc. Nat. Acad. Sci USA* 63 528-531, 1969
47 J E Darnell, W R Jelinek and G R Molloy Biogenesis of mRNA: Genetic Regulation in Mammalian Cells *Science* 181 1215-1221, 1973
48 J G Haddad and K.J. Chyu. Competitive Protein-Binding Radioassay for 25-Hydroxycholecalciferol *J Clin Endocrinol. Metabol* 33 992-995, 1971
49 R Belsey, H F DeLuca and J T Potts, Jr Competitive Binding Assay for Vitamin D and 25-OH Vitamin D *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 33 554-557, 1971
50. T C B Stamp, J M Round, D J F. Rowe and J.G Haddad. Plasma Levels and Therapeutic Effect of 25-Hydroxycholecalciferol in Epileptic Patients Taking Anticonvulsant Drugs. *Brit. Med J* 4.9-12, 1972
51. P F Brumbaugh, D H Haussler, M.R. Haussler and D A Ogden: Assay for 1α-25 Dihydroxyvitamin D_3. *Clin. Res* 22.205A, 1974
52 P F Brumbaugh, D H Haussler, R Bressler and M R Haussler Radioreceptor Assay for 1α, 25-Dihydroxyvitamin D_3 *Science* 183 1089-1091, 1974
53 A S Brickman, J W. Coburn and A W. Norman Action of 1,25-Dihydroxycholecalciferol, A Potent Kidney-Produced Metabolite of Vitamin D, in Uremic Man *New Engl. J Med.* 287:891-895, 1972
54 R G Henderson, R G.G. Russell, J G G Ledingham, R Smith, D O Oliver, R J Walton, D G Small, C Preston, G.T. Warner and A W Norman Effects of 1,25-Dihydroxycholecalciferol on Calcium Absorption, Muscle Weakness, and Bone Disease in Chronic Renal Failure *Lancet* I.379-384, 1974
55 T M. Chalmers, J O Hunter, M W Davie, K F. Szoz, B Pelc and E Kodicek 1-Alpha-Hydroxycholecalciferol as a Substitute for the Kidney Hormone 1,25-Dihydroxycholecalciferol in Chronic Renal Failure. *Lancet* II 696-699, 1973
56 D Fraser, S W Kooh, H P. Kind, M F Holick, Y Tanaka and H F DeLuca Pathogenesis of Hereditary Vitamin-D-Dependent Rickets *New Engl. J Med* 289 817-822, 1973
57. F H Glorieux, M F Holick, C R. Scriver and H F DeLuca. X-Linked Hypophosphataemic Rickets Inadequate Therapeutic Response to 1,25-Dihydroxycholecalciferol *Lancet* II 287-289, 1973
58 A S Brickman, J W Coburn, K. Kurokawa, J.E Bethune, H.E. Harrison and A W Norman Actions of 1,25 Dihydroxycholecalciferol in Patients with Hypophosphatemic, Vitamin D-Resistant Rickets. *New Engl. J. Med.* 289 495-498, 1973

Capítulo **11**

J. G. BIERI

Vitamina E

NO HACE mucho tiempo la vitamina E era descrita en nutrición humana "como una vitamina en busca de una enfermedad". Aun cuando este concepto no sea válido en la actualidad, la investigación en el humano, en contraste con los estudios efectuados en animales, ha brindado una recompensa relativamente desalentadora. Para entender el por qué de este contraste, es necesario tener una apreciación de las diferencias entre los animales y el hombre en lo concerniente a sus prácticas normales de nutrición y a la forma en que ambos son usados como sujetos experimentales. Los animales consumen un número relativamente limitado de alimentos comparado con la variedad de alimentos que constituyen la mayoría de las dietas humanas, resultando así en mayores oportunidades de desarrollar una deficiencia en los animales. Experimentalmente, es posible alimentar animales recién nacidos o recién destetados con dietas severamente deficitarias en vitamina E, mientras que una situación similar en niños sólo podría ocurrir inadvertidamente y no sería continuada una vez el error fuera descubierto. Como resultado de estas diferencias, un gran número de síntomas de deficiencia han sido producidos en animales domésticos y de laboratorio, pero solamente un número limitado de éstos ha sido observado en el hombre.

La evidencia clínica de deficiencia de vitamina E está casi completamente restringida a infantes prematuros. En varios informes se ha descrito que el uso de fórmulas infantiles con un contenido inadecuado de vitamina E dio lugar a síntomas de irritabilidad y edema,[1-4] acompañados por anemia.[3] El tratamiento con alfa—tocoferol trajo como consecuencia la desaparición de todos los síntomas. Un informe previo de que la vitamina E tenía un efecto curativo sobre la anemia megaloblástica que se manifiesta en la malnutrición proteínico—calórica[5] no ha podido ser confirmado.[6] La información actual indica que la anemia en infantes

prematuros es hemolítica, resultando en una disminución de la vida media del glóbulo rojo.[3]

Es difícil producir una deficiencia de vitamina E en el hombre adulto debido a la considerable cantidad de vitamina almacenada en los tejidos y al consecuentemente extenso período necesario para producir el agotamiento de ésta. En el único estudio de larga duración, hombres adultos privados de vitamina E por tres años no mostraron síntoma alguno, aun cuando los niveles de tocoferoles plasmáticos cayeron a niveles muy bajos.[7] Se encontró una pequeña disminución en la vida media del glóbulo rojo, pero no se observaron manifestaciones de anemia. La deficiencia de vitamina E en forma natural se presenta en un alto porcentaje de individuos que por diversas razones tienen un defecto en la absorción de grasas.[8] La mayoría son niños o adultos jóvenes con fibrosis cística. En estos pacientes, aun cuando los niveles sanguíneos de la vitamina pueden ser muy bajos, no se ha observado ninguna sintomatología que responda a la vitamina E. La vida media de sus glóbulos rojos está a menudo disminuída pero no se observa anemia. Unos pocos casos de daño muscular han sido detectados histológicamente,[9] pero generalmente la función muscular no se encuentra alterada.[10]

Estado Nutricional de Vitamina E

La evaluación del estado nutricional de vitamina E en el humano es todavía inexacta. Se ha puesto en evidencia que los niveles sanguíneos de alfa—tocoferol pueden no reflejar exactamente ni el nivel de ingesta ni el nivel de vitamina E almacenada en los tejidos. El grado de susceptibilidad a hemólisis *in vitro* de los glóbulos rojos es, en el mejor de los casos, una estimación cruda del estado nutricional; una hemólisis extensa indica una alta probabilidad de inadecuación pero una hemólisis baja, sin embargo, no refleja tan claramente niveles adecuados de vitamina E en los tejidos.[11,12] La existencia de otras variables, aparte de la ingesta de vitamina E, que pueden afectar la prueba de hemólisis *in vitro* ha aumentado la inseguridad de este indicador.[13-16]

Los tocoferoles plasmáticos están asociados con las lipoproteínas y se distribuyen de acuerdo al contenido graso de cada fracción.[17,18] Esta bien documentado que los niveles de tocoferol plasmático se correlacionan altamente con los de colesterol o de lípidos totales del plasma.[17,19] También parece ser que los valores de tocoferol plasmático tienen poco significado si no se relacionan a los valores de lípidos.[20] Se ha sugerido que una razón plasmática de 0.8 mg de tocoferoles totales por gramo de lípidos totales indicaría un estado nutricional adecuado; información reciente parece respaldar esta sugerencia.[20] El uso de esta razón puede

indicar que algunos individuos con tocoferoles plasmáticos totales por debajo de 0.5 mg por 100 ml, nivel comúnmente aceptado como mínimo satisfactorio, podrían no estar inadecuados. Al otro lado del espectro, sería interesante evaluar el estado nutricional de vitamina E en individuos con niveles altos de lípidos plasmáticos, pero con una razón menor de 0.8 mg de tocoferoles por gramo de lípidos, si es que dicha combinación ocurre.

La hemólisis de los glóbulos rojos es afectada por el contenido celular de peroxidasa de glutatión,[21] enzima que como recientemente se ha demostrado contiene selenio.[22] Los recién nacidos tienen una actividad reducida de peroxidasa de glutatión en los glóbulos rojos así como niveles bajos de alfa–tocoferol plasmático,[21] pero se desconoce si ésta es una relación causal o meramente un reflejo de inmadurez fisiológica. En sujetos adultos presumiblemente con ingestas dietéticas usuales adecuadas de vitamina E y selenio, la actividad de la peroxidasa de glutatión en los glóbulos rojos se mantuvo notablemente constante a través del tiempo para cada individuo, y un suplemento de alfa–tocoferol no alteró esta actividad.[21] En ratas y pollos, los niveles tisulares de peroxidasa de glutatión están relacionados al contenido de selenio de la dieta.[23-27] En presencia de un nivel adecuado de selenio el nivel nutricional de vitamina E no afectó a la peroxidasa de glutatión del hígado, del riñón y del pulmón, pero sí se encontró una actividad disminuida de la enzima en los tejidos muscular y adiposo de animales deficientes en alfa–tocoferol.[23] Dado que otras enzimas que no contienen selenio se encontraron similarmente disminuidas, los resultados se interpretaron como una respuesta tisular a la peroxidación de los lípidos y no a una interacción entre el selenio y el alfa–tocoferol. Se ha sugerido que el alfa–tocoferol previene el daño a las membranas causado por la peroxidación de los lípidos mientras que el selenio, por ser un componente de la peroxidasa de glutatión, ejerce su protección contra los procesos de peroxidación en el citosol celular.[25] Se ha propuesto la hipótesis de una interacción entre el selenio y el alfa–tocoferol a partir de la observación que el alfa–tocoferol de la dieta aumenta la forma selenuro del selenio en la mitocondria y en los microsomas.[28]

Absorción y Recambio

La absorción intestinal relativamente ineficiente del alfa–tocoferol ha sido confirmada en varios estudios. En el hombre, se encontró una absorción del 20 al 30 por ciento de pequeñas dosis por estudios de canulación linfática;[29] determinaciones de excreción en ratas indicaron una disminución marcada en la eficiencia de absorción conforme la dosis era aumentada de un nivel de microgramos a miligramos.[30] El interés en la absorción de otros tocoferoles, particularmente gama–tocoferol, ha revelado que, contrario a estudios anteriores que indicaban una utilización muy pobre, la absorción de esta forma de vitamina E alcanza cerca de un 85 por ciento de la del alfa–tocoferol.[31] Aun cuando el gama–tocoferol es inicialmente asimilado por los tejidos tan eficientemente como el alfa–tocoferol, su recambio es más rapido, y ésta puede ser la razón de su más baja actividad biológica.[31,32]

Estudios del grado de acumulación del alfa–tocoferol en varios tejidos han demostrado que después de la fase de crecimiento rápido de animales jóvenes, se mantienen concentraciones relativamente constantes para cada tejido, relacionadas en general con el logaritmo de la ingesta.[33] Una excepción fue el tejido adiposo que progresivamente acumuló la vitamina. Cuando la vitamina fue eliminada de la dieta, casi la mitad del alfa–tocoferol del hígado y del corazón se perdió en dos semanas; el resto desapareció más despacio a lo largo de un prolongado período de tiempo. Otros tejidos, excepto el adiposo, también parecían tener dos compartimentos metabólicos de alfa–tocoferol. Se ha sugerido que la fracción relativamente estable (no lábil) puede estar representada por el alfa-tocoferol componente de las membranas celulares.[34]

Función Enzimática

Al nivel molecular, la búsqueda de una participación inequívoca y directa del alfa–tocoferol en función enzimática continúa afanosamente. Recientemente la mayor atención se ha centrado en el posible papel de la vitamina E en la síntesis del heme, en base a la evidencia de que en deficiencia de esta vitamina la actividad de dos enzimas puede estar alterada.[35] En la médula ósea, la sintetasa del ácido del taaminolevulínico (ALA) se encontró disminuida y en el hígado la deshidratasa de ALA también se encontró reducida. Otros investigadores que han explorado esta posible implicación del alfa–tocoferol en la síntesis de heme han sido incapaces de encontrar una relación entre el estado de deficiencia y una reducción en la síntesis de heme o de citocromos.[36,37] Parecería que otras variables aparte del estado nutricional de vitamina E han causado esta discrepancia en los hallazgos; así pues, una evidencia concluyente de la acción reguladora de la vitamina E en estos sistemas aún queda por establecerse. Otro sistema hepático, el complejo enzimático microsomal hidroxilante de drogas, es afectado por el estado nutricional de vitamina E del animal.[38] La actividad reducida de este sistema en ratas deficientes se restaura 12 horas después de una dosis oral de vitamina E. La regulación de este sistema es compleja, siendo afectada por numerosos induc-

tores y por hormonas esteroideas, de manera que el mecanismo mediante el cual la vitamina E se encuentra involucrada es hasta ahora obscuro.[38] La desmetilación oxidativa, otro sistema microsomal metabolizante de drogas, no fue afectada por el estado nutricional de vitamina E, aunque sí se encontró una ligera reducción en la inducción del sistema por las drogas.[39]

En 1953 se demostró en conejos que la oxidasa de la xantina del hígado aumentaba en la deficiencia de vitamina E.[40] Estudios posteriores demostraron que esto no era debido a la pérdida de ningún inhibidor ni a ningún activador, sino a la acumulación de la enzima debido a una síntesis acelerada.[41] En contraste a esta aceleración de la síntesis de esta enzima en conejos, se ha descrito una marcada reducción en la síntesis proteínica en general en los microsomas y los polisomas hepáticos de ratas deficientes en vitamina E.[42] En este último estudio, sin embargo, se indujo una peroxidación anormal de los lípidos de la membrana mediante la administración de altos niveles de ácidos grasos poli-insaturados. Un posible mecanismo mediante el cual la peroxidación de los lípidos puede ocurrir en las membranas es la generación de radicales libres durante la oxidación del TPNH por los microsomas hepáticos.[43] En este modelo de sistema usando membranas de eritrocitos, el daño por radicales libres pudo prevenirse mediante la administración de vitamina E en la dieta del animal donador de los eritrocitos.

Se han encontrado excesos de ácido araquidónico en varios tejidos de ratas deficientes en vitamina E.[44] Buscando una posible explicación, estudios en tejido hepático revelaron que los microsomas de los animales deficientes sintetizaban más ácido araquidónico a partir de ácido gama–linolénico y también más ácido gama–linolénico a partir de ácido linoleico.[45] También se ha mostrado que una variedad de enzimas involucradas en la cadena respiratoria no son afectadas por el estado nutricional de la vitamina E, confirmando estudios anteriores que indicaban que la vitamina E no está directamente implicada en el mecanismo de transporte de electrones.[46] Un estudio detallado del acelerado recambio de la creatinakinasa en el músculo de conejos deficientes en vitamina E no mostró diferencia en la actividad intrínseca de síntesis proteínica con la del músculo normal; pero el músculo de los animales deficientes tenía un mayor número de polisomas.[47] Aún queda por establecerse si alguna reacción enzimática tiene un requerimiento específico por alfa–tocoferol, y muchos de los efectos estimulatorios o inhibitorios debidos al estado nutricional de vitamina E, no han podido ser explicados adecuadamente.

Protección Toxicológica

La evidencia obtenida de estudios en animales llevados a cabo durante muchos años ha demostrado que la vitamina E de la dieta ejerce una acción protectora contra varios tóxicos químicos.[48] Recientemente el interés se ha centrado en la prevención de los efectos tóxicos de contaminantes atmosféricos. Tal como fuera demostrado en 1958 que dosis suplementarias de alfa–tocoferol reducen los efectos tóxicos de una atmósfera demasiado rica en oxígeno,[49] una protección similar también se ha demostrado, contra el ozono y el óxido nitroso.[50-52] Tales oxidantes pueden causar daños por peroxidación de lípidos en la rata, pero la relevancia de estos hallazgos con respecto al hombre todavía no está clara. Se sabe que otros mecanismos protectores existen en el pulmón, ej.: la glucosa–6–fosfato deshidrogenasa, la peroxidasa del glutatión y la dismutasa de superóxidos;[53,54] pero la efectividad relativa del alfa–tocoferol en comparación con estos sistemas enzimáticos todavía permanece obscura.

Dosis Altas

Las proclamas de los beneficios que altas dosis dietéticas de vitamina E puedan tener para la salud aún están por ser comprobadas, y una revisión reciente de este tópico ha llevado a la Junta para la Alimentación y Nutrición ("Food and Nutrition Board" EUA) a declarar que tales aseveraciones no están adecuadamente documentadas.[55] En pollos, suplementos de alfa–tocoferol por encima del nivel dietético normal producen un aumento en la respuesta inmunológica, mientras que el alfa–tocoferol en pruebas *in vitro* tuvo un efecto similar en células normales de bazo de ratón.[56-57] En vista de un efecto similar de la vitamina A sobre la respuesta inmunológica de ratones,[58] la posible acción de la vitamina E sobre el sistema inmunológico requiere más investigación.

Un considerable número de individuos continúan dosificándose a sí mismos regularmente con dosis relativamente altas de vitamina E por varias razones. La posibilidad de efectos tóxicos de tales suplementos ha estimulado la realización de estudios en animales, con resultados variables. En el pollo, se observó depresión del crecimiento, interferencia con la función tiroidea y aumento en los requerimientos de las vitaminas D y K.[59] En la rata, los lípidos totales y el colesterol hepáticos se elevaron con dosis altas de vitamina E; además, los patrones de distribución de los ácidos grasos tisulares se alteraron.[60] En el hombre, se han descrito manifestaciones menores de náusea y malestar intestinal en algunos sujetos que ingerían más de 300 UI por día,[61] y también se ha registrado una variedad de otras quejas no específicas.[62] Informes aislados de otros síntomas pueden

encontrarse en la literatura médica, pero la impresión general es que para la mayoría de individuos, dosis diarias menores de 300 UI son inocuas.

Recomendaciones Dietéticas

La primera recomendación dietética para vitamina E fue propuesta en 1965;[63] en retrospectiva, este esfuerzo inicial proporcionó recomendaciones que eran demasiado altas y la mayoría de las dietas de los Estados Unidos de Norte América, adecuadas en lo que respecta a todos los otros nutrientes, no alcanzaban a llenar esta recomendación. A la luz de estudios posteriores de 1965, la edición de 1974 de Recomendaciones Dietéticas (EUA)[64] redujo considerablemente las ingestas recomendadas para vitamina E. Se señaló que una recomendación fija para cualquier grupo de edad y sexo era poco realista, y se propuso que cantidades de 10 a 20 UI de actividad total de vitamina E debían estar presentes en dietas para adultos que proveen de 1,800 a 3,000 kcal. Los valores tabulados deben tomarse como promedios, los cuales pueden o no ser adecuados dependiendo de los otros componentes de la dieta, principalmente de su contenido de ácidos grasos poli-insaturados (PUFA). En general, sin embargo, al aumentar el contenido de ácidos grasos poli-insaturados de la dieta también aumenta su contenido de vitamina E.

Dado que la recomendación dietética de vitamina E es determinada principalmente por la cantidad de esta vitamina en dietas balanceadas consumidas por individuos sanos, la exactitud con que se determine el contenido de vitamina E en los alimentos o las dietas es de primordial importancia. Al analizar dietas usando los procedimientos analíticos más modernos se encontró que el contenido de vitamina E de las dietas de los Estados Unidos de Norte América y del Canadá no era tan alto como se había informado en 1963.[65] Los resultados de tres estudios demostraron que dietas balanceadas típicas de aproximadamente 2,500 kcal contenían de 6.4 a 9.0 mg (9.5 a 13.4 UI) de alfa–tocoferol.[66-68] Además, las dietas de los Estados Unidos de Norte América ahora contienen una cantidad considerablemente mayor de gama–tocoferol que de alfa–tocoferol,[67] debido a la tendencia en los últimos 30 años de substituir la grasa animal pro aceites y grasas vegetales.[69] El aceite vegetal predominante, aceite de soya, contiene aproximadamente 6 veces más gama–tocoferol que alfa–tocoferol. Aun cuando el gama–tocoferol posee tan solo alrededor de 10% de la actividad biológica del alfa–tocoferol[70] debido a la gran cantidad de gama–tocoferol en las dietas, se estima que éste contribuye hasta el 20 por ciento de la actividad total de vitamina E.[67] Aún más, análisis más detallados de granos de cereal enteros revelaron que la cebada, la avena y el centeno contienen de 0.9 a 1.7 mg por 100 g de

otros compuestos con actividad vitamínica, tales como el alfa–tocotrienol y el beta–tocoferol,[71] los cuales poseen alrededor del 40 por ciento de la actividad del alfa–tocoferol. Las Recomendaciones Dietéticas de 1974 (EUA) especifican que al calcular el contenido de vitamina E en dietas mixtas, los valores de alfa–tocoferol deben multiplicarse por el factor 1.2 para brindar una estimación más exacta de su actividad total de vitamina E, expresada como equivalente de alfa–tocoferol.[64]

Los estudios iniciales en animales revelaron claramente que los requerimientos de vitamina E aumentaban al aumentar la ingesta de ácidos grasos poli–insaturados (PUFA). En un esfuerzo inicial de relacionar estas dos variables dietéticas se sugirió que una relación fija, llamada razón, E:PUFA, podría ser establecida para definir la adecuación dietética de vitamina E.[65] Desafortunadamente, la relación sugerida inicialmente fue aceptada por muchos nutricionistas antes de ser adecuadamente verificada en forma experimental. Posteriormente, a través de estudios con varias especies se ha encontrado que una razón fija E:PUFA no aplica en una variedad de condiciones experimentales y que otros factores dietéticos aparte del contenido de PUFA afectan las necesidades de vitamina E.[72] Por ejemplo, ratas alimentadas con una dieta que contenía 20 por ciento de aceite de cártamo o alazor *(Carthamus tinctorious)* (E:PUFA= 0.34) tenían aproximadamente la misma concentración tisular de alfa–tocoferol que ratas alimentadas con una dieta con 20 por ciento de un aceite de maíz modificado con una razón E:PUFA de 0.25.[73] Parece que mientras no se cuente con más información acerca de los factores dietéticos que afectan los requerimientos de vitamina E, no debería usarse una simple razón como índice de adecuación.[68-72]

Efectos Novedosos

A pesar de que el alfa–tocoferol parece tener la función primaria de estabilizar las estructuras lipídicas en los tejidos animales, observaciones sobre algunos nuevos efectos de la vitamina en el rotífero de agua dulce, *Asplanchna sieboldi* indican una acción metabólica más compleja.[74] El agregado de alfa–tocoferol al medio produjo adultos con un cuerpo significativamente más grande y también causó que las hembras normalmente partenogénicas tuviesen un fenotipo alterado y produjeran crías macho. Estos efectos fueron muy específicos para el alfa–tocoferol, siendo los otros tocoferoles o antioxidantes completamente inactivos. Anteriormente, se había descrito que la vitamina E tenía un efecto estimulador de crecimiento para la larva del insecto *Agria affinis*.[75] La observación que la quinona del alfa–tocoferol fue tan efectiva como el alfa–tocoferol en aumentar la longevidad en nemátodos,[76] sugiere que algunos de estos

efectos en animales inferiores puedan deberse a aspectos estructurales de estos compuestos, que no dependen del grupo hidroxilo funcional del alfa–tocoferol.

Análogos Estructurales

Las relaciones entre la estructura y la función de los tocoferoles recibieron un renovado interés al lograrse la síntesis de varios análogos con grupos amino o amino–substituidos.[77] Cuando el grupo hidroxilo de los tocoferoles fue reemplazado por un grupo amino, las tocoferaminas resultantes mostraron la misma actividad biológica que los tocoferoles correspondientes. Cuando el grupo hidroxilo fue substituido por un grupo metil–amino (CH_3–NH–) los análogos metil–aminados de los tocoferoles alfa y beta resultaron tan activos como el alfa–tocoferol, y fueron almacenados en los tejidos tan bien o mejor que el alfa–tocoferol.[78] Estos estudios indican que es esencial la presencia de tres grupos metílicos alrededor del anillo cromano para máxima actividad, pero que la posición de dichos grupos no es crítica. Estudios anteriores habían mostrado que una cadena lateral más corta o insaturada, reducía la actividad. □

REFERENCIAS

1. H. Hassan, S.A. Hashim, T.B. Van Itallie, and W.H. Sebrell: Syndrome in Premature Infants Associated with Low Plasma Vitamin E Levels and High Polyunsaturated Fatty Acid Diet. *Am. J. Clin. Nutrition* 19:147-157, 1966
2. F.A. Oski and L.A. Barness: Vitamin E Deficiency: A Previously Unrecognized Cause of Hemolytic Anemia in Premature Infants. *J. Pediat.* 70:211-220, 1967
3. J.H. Ritchie, M.B. Fish, V. McMasters, and M. Grossman: Edema and Hemolytic Anemia in Premature Infants. A Vitamin E Deficiency Syndrome. *New Engl. J. Med.* 279:1185-1190, 1968
4. M.A. Chadd and A.J. Fraser: Vitamin E Deficiency in Premature Infants. *Int. Z. Vitaminforsch.* 40:604-609, 1970
5. A.S. Majaj, J.S. Dinning, S.A. Azzam, and W.J. Darby: Vitamin E Responsive Megaloblastic Anemia in Infants with Protein-Calorie Malnutrition. *Am. J. Clin. Nutrition* 12:374-379, 1963
6. S.J. Baker, S.M. Pereira, and A. Begum: Failure of Vitamin E Therapy in the Treatment of Anemia of Protein-Calorie Malnutrition. *Blood* 32:717-725, 1968
7. M.K. Horwitt: Vitamin E and Lipid Metabolism in Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 8:451-461, 1960
8. H.J. Binder and H.M. Spiro: Tocopherol Deficiency in Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 20:594-601, 1967

9. T. Weinberg, H.H. Gordon, E.H. Oppenheimer, and H.M. Nitowsky: Myopathy in Association with Tocopherol Deficiency in Cases of Congenital Biliary Atresia and Cystic Fibrosis of the Pancreas. *Am. J. Path.* 34:565-566, 1958
10. S. Levin, M.H. Gordon, H.M. Nitowsky, C. Goldman, P. di Sant'Agnese, and H.H. Gordon: Studies of Tocopherol Deficiency in Infants and Children. VI. Evaluation of Muscle Strength and Effect of Tocopherol Administration in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 27:578-588, 1961
11. J.G. Bieri and R.K.H. Poukka: Red Cell Content of Vitamin E and Fatty Acids in Normal Subjects and Patients with Abnormal Lipid Metabolism. *Int. Z. Vitaminforsch.* 40:344-350, 1970
12. J.T. Dodge, G. Cohen, H.J. Kayden, and G.B. Phillips: Peroxidative Hemolysis of Red Blood Cells from Patients with Abetalipoproteinemia (Acanthocytosis) *J. Clin. Invest.* 46:357-358, 1967
13. D.K. Melhorn, S. Gross, G.A. Lake, and J.A. Leu: The Hydrogen Peroxide Fragility Test and Serum Tocopherol Level in Anemias of Various Etiologies. *Blood* 37:438-446, 1971
14. J. Stocks and T.L. Dormandy: The Autoxidation of Human Red Cell Lipids Induced by Hydrogen Peroxide. *Brit. J. Haematol.* 20:95-111, 1971
15. J. Stocks, M. Kemp, and T.L. Dormandy: Increased Susceptibility of Red-Blood-Cell Lipids to Autoxidation in Haemolytic States. *Lancet* I 266-269, 1971
16. L.G. Macdougall: Red Cell Metabolism in Iron Deficiency Anemia. 3. The Relationship between Glutathione Peroxidase, Catalase, Serum Vitamin E, and Susceptibility of Iron-Deficient Red Cells to Oxidative Hemolysis. *J. Pediat* 80:775-782, 1972
17. T. Davies, J. Kelleher, and M.S. Losowsky Interrelation of Serum Lipoprotein and Tocopherol Levels. *Clin. Chim. Acta* 24 431-436, 1969
18. I.R. Peake, H.G. Windmueller, and J.G. Bieri: A Comparison of the Intestinal Absorption, Lymph and Plasma Transport, and Tissue Uptake of α- and γ-Tocopherols in the Rat. *Biochem. Biophys. Acta* 260 679-688, 1972
19. H.M. Rubenstein, A.A. Dietz, and R. Srinavasan: Relation of Vitamin E and Serum Lipids. *Clin. Chem. Acta* 23:1-6, 1969
20. M.K. Horwitt, C.C. Harvey, C.H. Dahm, Jr., and M.T. Searcy Relationship between Tocopherol and Serum Lipid Levels for Determination of Nutritional Adequacy *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 203:223-236, 1972
21. P.M. Emerson, D.Y. Mason, and J.E. Cuthbert: Erythrocyte Glutathione Peroxidase Content and Serum Tocopherol Levels in Newborn Infants *Brit. J. Haematol* 22:667-680, 1972
22. J.T. Rotruck, A.L. Pope, H.E. Ganther, A.B. Swanson, D.G Hafeman, and W.G Hoekstra: Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase *Science* 179:588-590, 1973
23. C.K. Chow, K. Reddy, and A L. Tappel: Effect of Dietary Vitamin E on the Activities of the Glutathione Peroxidase System in Rat Tissues. *J Nutrition* 103 618-624, 1973
24. C.K. Chow and A.L. Tappel. Response of Glutathione Peroxidase to Dietary Selenium in Rats. *J. Nutrition* 104.444-451, 1974
25. T Noguchi, A.H Cantor, and M.L Scott Mode of Action of Selenium and Vitamin E in Prevention of Exudative Diathesis in Chicks *J. Nutrition* 103 1502-1511, 1973

26. D.G. Hafeman, R.A. Sunde, and W.G. Hoekstra: Effect of Dietary Selenium on Erythrocyte and Liver Glutathione Peroxidase in the Rat. *J. Nutrition* 104:580-587, 1974
27. S.T. Omaye and A.L. Tappel: Effect of Dietary Selenium on Glutathione Peroxidase in the Chick. *J. Nutrition* 104:747-753, 1974
28. A.T. Diplock, H. Baum, and J.A. Lucy: The Effect of Vitamin E on the Oxidation State of Selenium in Rat Liver. *Biochem.* J. 123:721-729, 1971
29. R. Blomstrand and L. Forsgren: Labelled Tocopherols in Man. Intestinal Absorption and Thoracic-Duct Lymph Transport dl-α-Tocopheryl-3,4-14C2 Acetate dl-αTocopheramine-3,4-14C2, dl-αTocopherol-(5-Methyl-3H) and N-(Methyl-3H)-dl-γ-Tocopheramine. *Int. Z. Vitaminforsch.* 38:328-344, 1968
30. M.S. Losowsky, J. Kelleher, B.E. Walker, T. Davies, and C.L. Smith: Intake and Absorption of Tocopherol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 203:212-222, 1972
31. U.Gloor, J Würsch, U. Schwieter, and O Wiss: Resorption, Retention, Verteilung and Stoffwechsel des D, 1-α-Tocopheramins, D, 1-N-Methyl-γ-Tocopheramins und des γ-Tocopherols in Vergleich zum D, 1-α-Tocopherol bei der Ratte *Helv. Chem. Acta* 49:2303-2312, 1966
32. I.R. Peake and J.G. Bieri: Alpha- and Gamma-Tocopherol in the Rat: In Vitro and In Vivo Tissue Uptake and Metabolism. *J. Nutrition* 101:1615-1622, 1971
33. J G Bieri: Kinetics of Tissue α-Tocopherol Depletion and Repletion. *Ann. N.Y. Acad Sci.* 203:181-191, 1972
34. I. Molenaar, C.E. Hulstaert, and J Vos: Membrane Characteristics in Vitamin E Deficiency and the Assessment of Vitamin E. Status. *Proc. Nutrition Soc.* 32:249-254, 1973
35. P I. Caasi, J W. Hauswirth, and P.P. Nair: Biosynthesis of Heme in Vitamin E Deficiency. *Ann. N Y Acad Sci.* 203:93-102, 1972
36. M.P Carpenter. Vitamin E and Microsomal Drug Hydroxylations. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 203:81-92, 1972
37. A.T Diplock: Possible Stabilizing Effect of Vitamin E on Microsomal, Membrane-Bound, Selenide-Containing Proteins and Drug-Metabolizing Enzyme Systems. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:995-1004, 1974
38. M P. Carpenter and C.N Howard, Jr.: Vitamin E, Steroids, and Liver Microsomal Hydroxylations. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:966-979, 1974
39. K. Bernhard, R. Markstein, and W. Zimmerli: Oxydative Demethylierung durch Leberhomogenat von Ratten nach Vitamin-E-Mangel und nach Tocopherolgaben. *Helv. Chim. Acta* 54:2568-2572, 1971
40 J S. Dinning: An Elevated Xanthine Oxidase in Livers of Vitamin E Deficient Rabbits. *J. Biol Chem.* 202:213-215, 1953
41. G.L Catignani, F. Chytil, and W.J. Darby: Vitamin E Deficiency: Immunochemical Evidence for Increased Accumulation of Liver Xanthine Oxidase. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71:1966-1968, 1974
42. U. Reiss and A.L. Tapel. Decreased Activity in Protein Synthesis Systems from Liver of Vitamin E Deficient Rats. *Biochem Biophys. Acta* 312:608-615, 1973
43. P.M Pfeifer and P.B McCay: Reduced Triphosphopyridine Nucleotide Oxidase-Catalyzed Alterations of Membrane Phospholipids. V. Use of Erythrocytes to Demonstrate Enzyme-Dependent Production of a Component with the Properties of a Free Radical. *J. Biol. Chem* 246 6401-6408, 1971

44. L A. Witting and M.K. Horwitt: The Effect of Antioxidant Deficiency on Tissue Lipid Composition in the Rat. 1. Gastrocnemius and Quadriceps Muscle. *Lipids* 2:89-96, 1967
45. K Bernhard and R. Markstein: Untersuchunge über Enzymaktivitäten der Leberzelle bei Vitamin-E-Mangel *Helv. Chem. Acta* 55:518-526, 1972
46. J Green in *The Vitamins*. W. H. Sebrell, Jr. and R.S. Harris, Editors, vol. 5, pp. 259-272 Academic Press, New York. 1972
47. R.E. Olson: Creatine Kinase and Myofibrillar Proteins in Hereditary Muscular Dystrophy and Vitamin E Deficiency. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:1117-1129, 1974
48. E L. Hove: Anti-Vitamin E Stress Factors as Related to Lipid Peroxides. *Am. J. Clin. Nutrition* 3:328-336, 1955
49. D.W. Taylor: Effects of Tocopherols, Methylene Blue, and Glutathione on the Manifestations of Oxygen Poisoning in Vitamin E-Deficient Rats. *J. Physiol.* 140:37-47, 1958
50 H.V. Thomas, P K Mueller, and R L. Lyman: Lipoperoxidation of Lung Lipids in Rats Exposed to Nitrogen Dioxide *Science* 159.532-534, 1968.
51. B.D Goldstein, R.D Buchley, R. Cardenas, and O.J. Balchum: Ozone and Vitamin E. *Science* 169 605-606, 1970
52 J N Roehm, J.G Hadley, and D.B. Menzel: Antioxidants vs Lung Disease. *Arch. Int Med.* 128.88-93, 1971
53. C.K. Chow and A L Tappel: An Enzymatic Protective Mechanism Against Lipid Peroxidation Damage to Lungs of Ozone-Exposed Rats. *Lipids* 7.518-524, 1972
54. D F Tierney Intermediary Metabolism of the Lung *Fed Proc* 33 2232-2237, 1974
55. Supplementation of Human Diets with Vitamin E. National Academy of Sciences, Washington, D C., 1973
56. R P. Tengerdy and C F. Nockles The Effect of Vitamin E on Egg Production, Hatchability and Humoral Immune Response of Chickens *Poultry Sci* 52 778-783, 1973
57. P A. Campbell, H R. Cooper, R.H Heinzerling, and R P. Tengerdy: Vitamin E Enhances In Vitro Immune Response by Normal and Non-Adherent Spleen Cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146:465-469, 1974
58. B E Cohen and I K. Cohen: Vitamin A Enhancement of Normal and Steroid-Suppressed Immune Reactivity. *Surg Forum* 24 276-278, 1973
59. B.E March, E. Wong, L Seier, J. Sim, and J. Biely: Hypervitaminosis E in the Chick *J Nutrition* 103 371-377, 1973
60 R B. Alfin-Slater, L Aftergood, and S Kishineff Investigations on Hypervitaminosis E in Rats IX International Congress on Nutrition, Abstract, 191, 1972
61. A.B. Vogelsang, E.V. Shute, and W E Shute: Vitamin E in Heart Disease IV General Remarks. *Med Record* 160 279-284, 1947
62 R A. King. Vitamin E Therapy in Dupuytren's Contracture *J Bone Joint Surg.* 31B:443, 1949
63 Recommended Dietary Allowances. Seventh Edition, National Academy of Sciences, Washington, D C 1965
64. Recommended Dietary Allowances Eighth Edition, National Academy of Sciences, Washington, D C., 1974

65 P.L Harris and N D Embree: Quantitative Consideration of the Effect of Polyunsaturated Fatty Acid Content of the Diet upon the Requirements for Vitamin E. *Am J. Clin Nutrition* 13 385-392, 1963
66 R H Bunnell, J. Keating, A. Quaresimo, and G K Parman· Alpha-Tocopherol Content of Foods *Am J Clin. Nutrition* 17:1-10, 1965
67. J G Bieri and R Poukka Evarts: Tocopherols and Fatty Acids in American Diets. *J. Am. Dietet Assn.* 62 147-151, 1973
68 J N. Thompson, J.L. Beare-Rogers, P Erdody, and D C Smith. Appraisal of Human Vitamin E Requirement Based on Examination of Individual Meals and a Composite Canadian Diet *Am. J. Clin Nutrition* 26·1349-1354, 1973
69 J G Bieri and R Poukka Evarts· Gamma Tocopherol Metabolism, Biological Activity and Significance in Human Vitamin E Nutrition *Am. J. Clin. Nutrition* 27.980-986, 1974
70. J G. Bieri and R. Poukka Evarts: Vitamin E Activity of Gamma-Tocopherol in the Rat, Chick and Hamster. *J. Nutrition* 104 850-857, 1974
71 H T. Slover· Tocopherols in Foods and Fats. *Lipids* 6·291-296, 1971
72. F.C. Jager: Linoleic Acid Intake and Vitamin E Requirement in Rats and Ducklings *Ann N Y Acad Sci* 203.199-211, 1972
73. J G. Bieri and R. Poukka Evarts: Vitamin E. Adequacy of Vegetable Oils *J. Am Dietet Assn.* 66 134-139, 1975
74. J J. Gilbert Effect of Tocopherol on the Growth and Development of Rotifers. *Am. J Clin Nutrition* 27.1005-1016, 1974
75 H.L. House Effects of Vitamins E and A on Growth and Development, and the Necessity of Vitamin E for Reproduction in the Parasitoid *Agna affinis* (Fallen) (Diptera, Sarcophagidae) *J Insect Physiol.* 12 409-417, 1966
76 J Epstein and D Gershon: Studies on Ageing in Nematodes IV. The Effect of Antioxidants on Cellular Damage and Life Span *Mech. Age Devel.* 1.257-264, 1972
77 U Schwieter, R Tamm, H Weiser, and O Wiss: Zur Synthese und Vitamin-E-Wirksamkeit von Tocopheraminen und ihren N-Alkyl-Derivaten. *Helv. Chim Acta* 49 2297-2303, 1966
78 J G Bieri in *The Fat-Soluble Vitamins*. H.F. DeLuca and J W. Suttie, Editors, pp. 307-316 University of Wisconsin Press, Madison, Wisconsin, 1969

Capítulo **12**

J. W. SUTTIE

Vitamina K

LA vitamina K fue descubierta por Henrik Dam[1] en la década de 1930, como un factor dietético antihemorrágico para pollos. Por 1939 la vitamina había sido extraída de alfalfa e identificada como 2—metil—3—fitil—1,4—naftoquinona. Este compuesto, comúnmente llamado vitamina K, o filoquinona, ha sido ahora denominado fitilmenaquinona; aquellas formas de la vitamina, no encontradas en las plantas, que contienen una cadena lateral insaturada y que eran llamadas vitamina K_2, se les agrupa actualmente bajo el término multiprenilmenoquinonas.

La condición hemorrágica resultante de la falta de esta vitamina se atribuyó originalmente a una disminución en la concentración de la protrombina plasmática (Factor II). Sin embargo, más tarde fue demostrado que la síntesis de los factores de coagulación IV, IX, y X también está disminuida en estados de deficiencia de esta vitamina. Hasta donde se conoce, la disminución en la síntesis de estos cuatro "factores de coagulación dependientes de K" es el único defecto resultante de la falta de esta vitamina. Debido a que de estas proteínas la protrombina es la mejor caracterizada, y debido también a que se encuentra en el plasma en una concentración mucho mayor que los otros factores, la mayoría de los estudios sobre el mecanismo de acción de la vitamina K se han concentrado hacia esta proteína.

El conocimiento de los pasos bioquímicos involucrados en la producción de la protrombina plasmática por el hígado y la regulación de estos eventos metabólicos, se ha desarrollado en su mayor parte durante la última década. A los inicios de la década de 1940 las cumarinas fueron identificadas como anticoagulantes indirectos que funcionaban antagonizando la acción de la vitamina K. Así ha sido posible regular experimentalmente la producción de protrombina durante los últimos 30 años. Sin embargo, la falta de un entendimiento general del mecanismo de la

biosíntesis proteínica, limitó seriamente los enfoques experimentales para el estudio de los mecanismos celulares o moleculares involucrados, hasta la última década. Inicialmente se creyó que la vitamina K estaba involucrada en la regulación de la transcripción del ácido desoxirribonucleico (DNA), pero esto ha sido refutado adecuadamente. Los investigadores en este campo están de acuerdo, sin embargo, en que la acción de la vitamina se lleva a cabo en algún sitio post-transcripcional, pero hay desacuerdos con respecto a la localización exacta de este sitio de control. Uno de los mayores problemas ha sido el determinar si la vitamina controla la síntesis *de novo* de la protrombina, o si ejerce su función en la conversión a protrombina activa de una proteína precursora, cuya síntesis no está controlada directamente por la vitamina.

La posibilidad de que una proteína precursora estaba involucrada fue inicialmente sugerida por las observaciones de varios laboratorios[2-4] de que la administración de una dosis intravenosa de vitamina K a ratas severamente hipoprotrombinémicas y deficientes en vitamina K restauraba alrededor de la mitad del nivel normal de protrombina plasmática, a través de una súbita síntesis acelerada que ocurría dentro de los 60 minutos posteriores a la administración de la vitamina. Este súbito aumento de protrombina observado después de la administración de la vitamina, es precedido por un aumento transitorio de la protrombina microsomal en el hígado. Además, es tan solo parcialmente inhibido por una dosis de cicloheximida, droga que bloquea casi completamente la incorporación de aminoácidos marcados a las proteínas plasmáticas y tisulares. Estas observaciones que sugieren que la síntesis proteínica no está involucrada en la etapa sensible a la vitamina K, fueron apoyadas aún más cuando se demostró[5] que la protrombina formada en presencia de cicloheximida no contenía proteína recién sintetizada y que por ende debía derivarse de una reserva de precursores previamente existentes. Experimentos posteriores indicaron que cuando se administraban aminoácidos radioactivos a ratas hipoprotrombinémicas antes de la administración de cicloheximida y vitamina K, se encontraba subsecuentemente protrombina radioactiva en el plasma. Esto sugirió que algo de la proteína precursora era inicialmente marcada y luego era convertida a protrombina en un paso que no requería síntesis proteínica. La hipótesis del precursor fue fortalecida por la observación de nuevas proteínas en el plasma de animales que habían recibido anticoagulantes de cumarina. Hay ahora amplia evidencia de que en el plasma humano y bovino aparecen moléculas de protrombina antigénicamente activas pero biológicamente inactivas, cuando se les administra anticoagulantes de cumarina. Este fenómeno fue primeramente observado en el hombre.[6] La mejor caracterizada de estas protrombinas anormales fue la aislada inicialmente de plasma bovino por Stenflo. Esta proteína, la cual ha sido ya purificada y caracterizada,[7-9]

aumenta en el plasma de animales que han recibido dicumarol conforme la concentración de protrombina disminuye. Tiene propiedades inmunoquímicas similares a la protrombina. Su composición de aminoácidos y de carbohidratos, así como sus radicales terminales amino y carboxílico y su peso molecular, originalmente parecían ser idénticos a los de la protrombina. La protrombina anormal puede separarse de la protrombina normal por electroforesis en presencia, pero no en ausencia, de iones de calcio. En contraste con la protrombina normal, no es adsorbida por sales de bario. Esta protrombina anormal carece de los sitios específicos para ligar el calcio[10,11] que sí están presentes en la protrombina normal. Durante la activación de protrombina a trombina se necesitan iones de calcio para unir a la protrombina a una superficie de fosfolípidos; y ahora se ha demostrado [12] que en contraste a la protrombina normal, la protrombina anormal que carece de los sitios específicos ligadores de calcio, no se une a las superficies de fosfolípidos. La aparente inactividad biológica de la protrombina anormal es,pues, causada por la muy baja velocidad de activación debido a que no hay interacción específica proteína-fosfolípidos. El resto de la proteína parece no estar alterado, como lo sugiere el hecho de que una cantidad normal de trombina puede generarse de esta protrombina anormal mediante activación con veneno de serpiente.

Acido Gama–Carboxiglutámico

Estas observaciones sugirieron que la función de la vitamina K era agregar un grupo prostético a un precursor proteínico del hígado para permitir su unión con iones de calcio. La protrombina plasmática anormal podría representar este precursor o bien un metabolito de éste parcialmente alterado. Posteriormente se demostró[13] que podía aislarse un péptido de bajo peso molecular capaz de ligar calcio mediante digestión enzimática de la protrombina normal, pero no de la protrombina anormal. La atención se enfocó entonces hacia la identificación de este grupo prostético que había sido postulado. La caracterización química de este péptido, y de otro péptido aislado de la protrombina que también es capaz de ligar iones de calcio, demostró[14,15] que ambos contenían residuos de ácido gama–carboxiglutámico. Investigaciones posteriores[16] sobre la química de la protrombina demostraron que los diez residuos de ácido glutámico entre los primeros 42 residuos de la molécula de protrombina bovina aparecen modificados a ácido gama-carboxiglutámico. Estos residuos modificados, que son los grupos ligadores de calcio efectivos, son aparentemente formados mediante una modificación postranslacional de una proteína precursora, modificación que depende de la presencia de vitamina K.

A pesar que estos hallazgos sugerían fuertemente la existencia de un precursor hepático de la protrombina, no pudieron considerarse conclusivos. La evidencia directa fue obtenida más tarde mediante otro enfoque. La efectividad del veneno de *Echis carinatus* para liberar trombina de la protrombina anormal bovina, sugirió que este veneno podría también activar al precursor hepático hipotético. Extractos de microsoma hepático de ratas tratadas con warfarina no contienen actividad detectable de protrombina. Sin embargo, cuando estos extractos fueron incubados con veneno de *Echis carinatus*, se generó una actividad de tipo trombina que coagulaba rápidamente al fibrinógeno.[17] Similarmente al tratamiento con warfarina tanto la deficiencia nutricional de vitamina K como el tratamiento con cloro-K, otro antagonista vitamínico, produjeron una disminución en protrombina plasmática y un aumento concomitante en la generación de esta actividad en los microsomas hepáticos. El efecto de warfarina se manifiesta en pocas horas, mientras que el efecto de la deficiencia de vitamina K se nota después de varios días. Esta proteína no se adsorbe en sales de bario y su concentración hepática cae rápidamente cuando se administra vitamina K. Actualmente ha sido purificada y caracterizada parcialmente,[18] como una glicoproteína con un peso molecular indistinguible del de la protrombina de rata. Análisis por electroforesis y por técnicas de enfocado isoeléctrico indican que esta proteína tiene una carga negativa menor que la protrombina. Proteólisis específica del precursor por medio de trombina, venenos de serpiente o el factor de coagulación Xa, dieron fragmentos indistinguibles de aquéllos obtenidos por proteólisis similar de protrombina. El grado de activación de la protrombina a trombina por el factor Xa y Ca^{++} es altamente estimulado por la presencia de fosfolípidos; no así la activación del precursor bajo estas mismas condiciones. Todos los datos obtenidos son consistentes con la hipótesis de que la proteína aislada es un precursor de la protrombina y que, bajo la influencia de la vitamina K, este precursor es convertido a protrombina por la carboxilación de los residuos de ácidos glutámicos en la porción amino-terminal de la proteína.

El progreso en el entendimiento del mecanismo de acción de la vitamina K a nivel molecular ha sido limitado por la falta de un sistema *in vitro* apropiado. Se ha demostrado ya[19] que el sobrenadante por encima de la capa mitocondrial de ratas deficientes en vitamina K responde al agregado *in vitro* de vitamina K produciendo protrombina microsomal. Este sistema no es inhibido por cicloheximida, pero necesita de una fuente de energía, de O_2, y de uno o varios factores presentes en el sobrenadante por encima de la capa microsomal. Estas preparaciones no llevan a cabo síntesis proteínica activa y por consiguiente, estos hallazgos parecen ofrecer evidencia directa de que la acción de la vitamina K se realiza en algún sitio post-tribosomal, y no como un factor[20] que estimule el grado

de síntesis *de novo* de protrombina.

La caracterización química de la protrombina sugiere que el paso dependiente de vitamina K es una carboxilación. Se ha demostrado[21] que los sobrenadantes por encima de la capa mitocondrial de ratas deficientes en vitamina K incorporan $H^{14}CO_3$ a las proteínas microsomales cuando se agrega vitamina K. Esta incorporación depende de la presencia del precursor de protrombina en las preparaciones microsomales y de un factor o factores presentes en el sobrenadante post-microsomal. La mayor parte de la proteína radioactiva que puede obtenerse del precipitado microsomal por extracción con detergente ha sido identificada como protrombina. Puede demostrarse que toda la radioactividad (^{14}C) está localizada en el fragmento de activación amino terminal de la protrombina que, como previamente fuese demostrado, contiene los residuos de ácido gama-carboxiglutámico. Por hidrólisis de la protrombina radioactiva purificada seguida de caracterización del hidrolizado pudo demostrarse que el $H^{14}CO_3$ había sido incorporado en los grupos carboxílicos de los residuos de ácido gama—carboxiglutámico. Por supuesto, estos datos no indican cuál es la naturaleza del papel de la vitamina en esta carboxilación. Sin embargo, el continuo refinamiento del sistema de síntesis de protrombina *in vitro* dependiente de vitamina K, así como del sistema de carboxilación también dependiente de vitamina K, deberá permitir encontrar la muy esperada solución a este problema

2, 3—Epóxido de Vitamina K

Actualmente otro interesante aspecto del problema de la vitamina K ha sido el descubrimiento de un nuevo metabolito hepático de la vitamina, el 2,3—epóxido. Ha sido demostrado[22] que, después del tratamiento con warfarina, mucha de la vitamina en el hígado está presente en forma de este epóxido, pero que pequeñas cantidades están siempre presentes. La warfarina inhibe la acción de una reductasa que convierte al epóxido de nuevo en vitamina K. Se había postulado que la acción de los anticoagulantes del tipo cumarina es mediada a través de la acumulación del epóxido, el cual actúa entonces como un inhibidor de la vitamina, pero más tarde se demostró que esta teoría no es posible.[23] Sin embargo, se ha sugerido recientemente que la interconversión enzimática entre filoquinona y su 2,3—epóxido es parte directa de la actividad biológica de la vitamina.[24] La similitud entre los requerimientos para la epoxidación *in vitro* de la vitamina y los requerimientos para la síntesis *in vitro* de protrombina tienden a apoyar esta hipótesis, la cual, sin embargo, debe aún considerarse una teoría viable pero no probada.

El mecanismo postulado para la acción de la vitamina K que es con-

sistente con la mayoría de las observaciones discutidas anteriormente puede resumirse en la forma siguiente. Una proteína precursora la cual puede ser convertida a protrombina por una reacción de carboxilación que requiere vitamina K es continuamente producida en el hígado. Sin embargo, esta proteína precursora no se acumula si la vitamina está presente. Aún no está claro si la proteína que es carboxilada es el producto primario del gene o es una modificación postribosomal del mismo. Es también posible que ocurran otras modificaciones, además de la carboxilación, resultantes de la acción de la vitamina K. Si éste fuese el caso, la naturaleza química de estos cambios aún queda por elucidarse. En el humano y en el bovino, pero probablemente no en la rata, cantidades apreciables de la proteína precursora hepática, o una modificación de la misma, pueden ser excretadas al plasma como protrombina anormal. Formas anormales de los otros factores de coagulación que dependen de la vitamina K, como son los factores VII, IX y X se han detectado también después del tratamiento con cumarina. Se ha demostrado que el factor X contiene los mismos residuos carboxilados de ácido glutámico que la protrombina. Parecería pues que la acción de la vitamina es la misma en la síntesis de estas otras proteínas que en la síntesis de la protrombina.

Conclusión

No hay evidencia de que la vitamina K tenga otra función en los tejidos de los mamíferos aparte de su papel de cofactor en una reacción de carboxilación todavía no bien caracterizada. A pesar de que la vitamina K fue la última de las vitaminas liposolubles en ser identificada, parece que con los sistemas experimentales disponibles se podrán efectivamente investigar sus acciones bioquímicas, pudiendo llegar a ser la primera de las vitaminas liposolubles, cuya acción a nivel molecular sea completamente comprendida. □

REFERENCIAS

1. H. Dam. International Symposium on Recent Advances in Research on Vitamins K and Related Quinones (Vitamin K, Ubiquinones or Coenzymes Q, Plastoquinones) in Honor of Professor Henrik Dam. Historical Survey and Introduction. *Vitamins Hormones* 24.295-306, 1966
2. R B Hill, S. Gaetani, A.M. Paolucci, P.B RamaRao, R. Alden, G.S. Ranhotra, D.V. Shah, V K Shah, and B.C. Johnson: Vitamin K and Biosynthesis of Protein and Prothrombin *J. Biol. Chem.* 243:3930-3939, 1968

3. R.G. Bell and J.T. Matschiner: Synthesis and Destruction of Prothrombin in the Rat *Arch. Biochem. Biophys*. 135:152-159, 1969
4. J.W. Suttie: The Effect of Cycloheximide Administration on Vitamin K-Stimulated Prothrombin Formation. *Arch. Biochem. Biophys*. 141.571-578, 1970
5. D.V. Shah and J.W. Suttie: Mechanism of Action of Vitamin K: Evidence for the Conversion of a Precursor Protein to Prothrombin in the Rat. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 68:1653-1657, 1971
6. H.C. Hemker, J.J. Veltkamp, A. Hensen, and E.A. Loeliger: Nature of Prothrombin Biosynthesis: Preprothrombinemia in Vitamin K Deficiency. *Nature* (London) 200:589-590, 1963
7. J. Stenflo and P.O. Ganrot: Vitamin K and the Biosynthesis of Prothrombin I. Identification and Purification of a Dicoumarol-Induced Abnormal Prothrombin from Bovine Plasma. *J. Biol. Chem.* 247:8160-8166, 1972
8. J. Stenflo: Vitamin K and the Biosynthesis of Prothrombin. II. Structural Comparison of Normal and Dicoumarol-Induced Bovine Prothrombin. *J. Biol. Chem.* 247:8167-8175, 1972
9. G.L. Nelsestuen and J.W. Suttie: The Purification and Properties of an Abnormal Prothrombin Protein Produced by Dicumarol-Treated Cows. A Comparison to Normal Prothrombin. *J. Biol. Chem.* 247:8176-8182, 1972
10. G.L. Nelsestuen and J.W. Suttie: Mode of Action of Vitamin K. Calcium Binding Properties of Bovine Prothrombin. *Biochemistry* 11:4961-4964, 1972
11. J. Stenflo and P.O. Ganrot: Binding of Ca^{2+} to Normal and Dicumarol-Induced Prothrombin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 50:98-104, 1973
12. C.T. Esmon, J.W. Suttie, and C.M. Jackson: The Functional Significance of Vitamin K Action: Difference in Phospholipid Binding Between Normal and Abnormal Prothrombin. *J. Biol. Chem.* 250:4095-4099, 1975
13. G.L. Nelsestuen and J.W. Suttie: The Mode of Action of Vitamin K. Isolation of a Peptide Containing the Vitamin K-Dependent Portion of Prothrombin. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70:3366-3370, 1973
14. J. Stenflo, P. Fernlund, W. Egan, and P. Roepstorff: Vitamin K Dependent Modifications of Glutamic Acid Residues in Prothrombin *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 71:2730-2733, 1974
15. G.L. Nelsestuen, T.H Zytkovicz, and J B. Howard: The Mode of Action of Vitamin K Identification of γ-Carboxyglutamic Acid as a Component of Prothrombin. *J. Biol. Chem.* 249:6347-6350, 1974
16. S. Magnusson, L. Sottrup-Jensen, T.E. Petersen, H.R. Morris, and A. Dell: Primary Structure of the Vitamin K-Dependent Part of Prothrombin. *FEBS Lett.* 44:189-193, 1974
17. J.W. Suttie: Mechanism of Action of Vitamin K: Demonstration of a Liver Precursor of Prothrombin. *Science* 179:192-194, 1973
18. C.T Esmon, G A. Grant, and J.W. Suttie: Purification of an Apparent Rat Liver Prothrombin Precursor: Characterization and Comparison to Normal Rat Prothrombin. *Biochemistry* 14:1595-1600, 1975
19. D.V. Shah and J.W. Suttie: The Vitamin K Dependent In Vitro Production of Prothrombin. *Biochem Biophys Res. Commun.* 60:1397-1402, 1974
20. R.E. Olson, R.K. Kipfer, J.J Morrissey, and S.R. Goodman: Function of Vitamin K in Prothrombin Synthesis *Thrombos. Diathes Haemorrh.* (Suppl) 57:31-44, 1974

21. C T. Esmon, J.A. Sadowski, and J.W. Suttie: A New Carboxylation Reaction. The Vitamin K-dependent Incorporation of $H^{14}CO_3^-$ into Prothrombin. *J. Biol. Chem.* 250: 4744-4748, 1975
22. J T. Matschiner, R.G. Bell, J.M. Amelotti, and T.E. Knauer: Isolation and Characterization of a New Metabolite of Phylloquinone in the Rat. *Biochim. Biophys. Acta* 201:309-315, 1970
23. J.A Sadowski and J.W. Suttie: Mechanism of Action of Coumarins. Significance of Vitamin K Epoxide. *Biochemistry* 13:3696-3699, 1974
24. A.K. Willingham and J.T. Matschiner: Changes in Phylloquinone Epoxidase Activity Related to Prothrombin Synthesis and Microsomal Clotting Activity in the Rat. *Biochem. J.* 140:435-441, 1974

Capítulo **13**

ROBERT E. HODGES

Acido Ascórbico

LA MAYORIA de los nutricionistas están de acuerdo sobre las cantidades de nutrientes esenciales que deben consumirse diariamente. Esta generalización, sin embargo, no se aplica a la vitamina C o ácido ascórbico, el cual continúa siendo controversial. La controversia gira alrededor de dos tópicos principales. El primero es cuánto ácido ascórbido debe recomendarse para "llenar las necesidades nutricionales conocidas de la mayoría de personas sanas",[1] y el segundo, cuáles son los efectos de consumir grandes cantidades de "ácido ascórbico. Mucho de esta controversia se origina de la diferencia de necesidades entre especies. La gran mayoría de mamíferos y aves (y presumiblemente de los animales inferiores) son capaces de sintetizar suficiente ácido ascórbico para llenar sus requerimientos, pero un pequeño número de especies, incluyendo al hombre, deben contar con una fuente dietética de esta vitamina.[2,3]

Requerimiento de Acido Ascórbico

Como resultado de esta controversia, la mayoría de personas (y un gran número de médicos) no están seguros en cuanto a la recomendación diaria de vitamina C necesaria para mantener una buena salud. En un intento de aclarar esto el autor llama la atención sobre dos conceptos básicos. Primero, en base a la evidencia científica, el Comité de Recomendaciones Dietéticas del Consejo Nacional de Investigación de la Academia Nacional de Ciencias (EUA), establece Recomendaciones Dietéticas (RDA) que a juicio de sus miembros proveen una ingesta adecuada para la mayoría de personas sanas. Segundo, hay que reconocer una gran diferencia entre "cantidades fisiológicas" de un nutriente, y "dosis farmacológicas" que pueden ser administradas por diversas razones médicas. Este concepto se demuestra en el Cuadro 1, donde se comparan las diferentes órdenes de

CUADRO 1
Efecto de Variar la Dosis de Algunos Nutrientes Esenciales

Substancia	Dosis fisiológica	Dosis* farmacológica	Dosis tóxica y manifestaciones de toxicidad
Vitamina A	5,000 UI	50,000-100,000 UI Rx para acné, enfermedad de Darier	100,000-500,000 U.I. Dolor de cabeza, naúsea vómitos, seudotumor cerebri
Vitamina B6	2.0 mg	50 mg - Rx de síntomas tóxicos de contraceptivos orales	10,000 mg - Enzimas hepáticas anormales
Niacina	20 mg	2,000-6,000 mg Rx de hipercolesterolemia	100 mg. Reacción calorigénica y enrojecimiento cutáneo. 1,000 mg. Intolerancia a los carbohidratos. 2,000-6,000 mg. Gastritis, intranquilidad emocional
Beta-tocoferol	15 mg	300-1,200 mg Rx de desórdenes cardiovasculares	1,000 mg/kg (animales experimentales) ↑ Aumento de deposición de colesterol en aorta. ↓ Disminución de la tolerancia hepática al etanol
Vitamina D	400 UI	50,000-100,000 UI Rx de raquitismo con hipofosfatemia	1,000-3,000 UI (niños) - hipercalcemia 150,000 UI (adultos)- Fallo renal
Vitamina C	45 mg	100-2,000 mg. Rx de resfriado	2,000-4,000 mg. Fallo de reproducción [4] Interferencia con pruebas de glucosurias [5] Reversión del efecto de anticoagulantes[6] Puede inducir nefrolitiasis [7] Inducción del síndrome pendencia de vitamina C[9]

* Puede o no ser aceptada como tratamiento adecuado.
Observe que las dosis farmacológicas de los nutrientes esenciales pueden ser iguales o exceder el nivel mínimo de toxicidad.

magnitud para varios nutrientes esenciales. El límite más bajo representa las cantidades necesarias o recomendadas para prevenir signos o síntomas de deficiencia prácticamente en todas las personas sanas y se denomina "dosis fisiológica". Cantidades un tanto más grandes, generalmente en el rango de 10 veces la dosis fisiológica, pueden usarse para tratar enfermedades o condiciones no relacionadas a las manifestaciones generalmente reconocidas de deficiencia de ese nutriente. Una ingesta alta de un nutriente esencial, por ejemplo 100 veces (o más) la dosis fisiológica, puede inducir síntomas o signos tóxicos no deseables. No es poco común que tales dosis farmacológicas produzcan reacciones secundarias adversas.

Algunos expertos aseguran que los requerimientos nutricionales pueden variar ampliamente de un individuo a otro.[10] Sin embargo, algunos estudios han revelado que los requerimientos de ácido ascórbico fueron muy semejantes en un grupo de 9 individuos, a pesar de que los sujetos eran considerablemente diferentes en estatura y peso. Aún más, el tamaño del "pool" corporal y la velocidad catabólica del ácido ascórbico en estos sujetos cayó dentro de límites de variación razonablemente estrechos.[11-14] A pesar de la opinión de algunos investigadores, la mayoría de la evidencia parece indicar que la variabilidad individual con respecto a requerimientos nutricionales es modesta.

En la mayoría de individuos es posible predecir con bastante exactitud no solo los requerimientos de calorías y agua, sino también las necesidades de cada uno de los nutrientes esenciales. Por supuesto estos requerimientos varían con la edad, estatura, peso y actividad física, así como gestación, lactancia o enfermedad. Estos principios generales aparentemente se aplican también a los requerimientos de vitamina C en las poblaciones del mundo. Los estudios realizados en la Gran Bretaña,[15], Sud Africa,[16] la India[17] y los Estados Unidos[11-14] proveen estimaciones de la dosis mínima de ácido ascórbico necesaria para prevenir o curar el escorbuto: alrededor de 15 mg/d o un poco menos. El Consejo Nacional de Investigación (EUA) acordó la recomendación diaria de 45 mg de ácido ascórbico, como la cantidad que mantendría un nivel corporal adecuado en adultos sanos.

Función Bioquímica

Volvamos ahora a la segunda controversia: si dosis altas de vitamina C son necesarias o deseables por la población en general. La divergencia de opiniones es aguda y parece,sin lugar a duda,que un acuerdo unánime no se alcanzará en muchos años. Es suficiente decir que aseveraciones extravagantes se han hecho con respecto a los efectos profilácticos y terapéuticos de dosis altas de vitamina C.[18,19] Las dolencias que se arguye que

son prevenidas, aliviadas o curadas con estas dosis altas, incluyen no sólo el resfriado común, sino también el cáncer, salpullido, tromboflebitis, y hasta el bajo rendimiento escolar.

A pesar del acuerdo general entre los nutricionistas de que el ácido ascórbico previene o cura el escorbuto, el conocimiento del mecanismo de su función es aún incompleto. Su función en la formación de colágeno aparentemente está relacionada con el crecimiento de los fibroblastos, osteoblastos y odontoblastos y con su participación en la hidroxilación de la prolina y la lisina.[20,21]

Esta última función ocurre después que la síntesis de tejido conectivo se ha completado, pero no hay duda de que la vitamina C juega aquí un papel vital. La función de la vitamina C en la cicatrización de heridas fue sugerida hace mucho tiempo, por las ulceraciones agudas que ocurren en el escorbuto.[22] Algunos cirujanos sostienen que dosis fuertes de ácido ascórbico promueven la recuperación de las heridas.[23]

La vitamina C también participa en la formación de algunos neurotransmisores. Por bastante tiempo se ha reconocido que el ácido ascórbico influye en el metabolismo de la tirosina; ahora es evidente que este efecto ocurre solo cuando se dan cantidades anormales de este aminoácido. La vitamina C parece no ser necesaria para mantener la oxidación de la tirosina bajo condiciones dietéticas normales.[24]

La vitamina C participa en la formación de la norepinefrina a partir de la dopamina, y en la conversión del triptofano a 5—hidroxitriptofano, que es el primer paso en la síntesis de la serotonina.[25-30] Ya que dos neurotransmisores importantes dependen del ácido ascórbico, no es sorprendente que pacientes escorbúticos sufran de fatiga, debilidad e inestabilidad vasomotora. La muerte repentina de pacientes escorbúticos podría explicarse sobre estas bases.

Papel en la Aterosclerosis

Por muchos años se ha creído que la vitamina C puede tener un papel curativo o preventivo en las enfermedades ateroscleróticas. A pesar de que muchas publicacionessobre estetópico están deficientemente documentadas, existe evidencia preliminar de que el ácido ascórbico puede afectar el el metabolismo de los lípidos. Kritchevsky,[31] llama la atención sobre el trabajo que indica que los hígados de cobayos escorbúticos no oxidan el colesterol a auna velocidad óptima; sin embargo, el investigador sugiere que el efecto del ácido ascórbico sobre el catabolismo del colesterol podría no ser directo.

Spittle[32] informó que la administración diaria de 1,000 mg de ácido ascórbico resultó en una caída en los niveles séricos de colesterol en

personas jóvenes menores de 25 años, pero el efecto no fue consistente en personas adultas mayores, y en realidad aumentó los niveles en pacientes con aterosclerosis. Esta investigadora sugiere que el aumento en estos pacientes fue el resultado de una mobilización del colesterol de las paredes arteriales, pero falta aún comprobarlo.

Ginter observó que las concentraciones de colesterol aumentaron en el suero e hígado de cobayos con "deficiencia crónica latente de vitamina C" y que la velocidad de conversión del colesterol a ácidos biliares estaba disminuida.[33] Otros estudios indican un efecto diferente sobre los lípidos. Por ejemplo, Vaugh y su grupo, estudiando los factores que influencian la velocidad de lipólisis, observaron que el ácido ascórbico puede inactivar la lipasa en presencia de ATP y $MgCl_2$.[34] El significado de esta observación está todavía oscuro, pero las posibilidades son fascinantes.

Hematopoyesis

La vitamina C participa en varias reacciones relacionadas con la hematopoyesis. Aunque la anemia no es un componente principal del escorbuto clínico, sí se presenta en algunos casos por diversas razones. El ácido ascórbico es un agente reductor fuerte y como tal facilita en el tracto digestivo la absorción del hierro e inhibe la del cobre. También facilita la transferencia del hierro de la transferrina a la ferritina. El ácido ascórbico ayuda a la formación de compuestos activos de los tetrahidrofolatos por unión del N en posición 5 ó 10 a radicales formilo, hidroximetilo, metilo o formimino.[35] Es posible que las dosis masivas de ácido ascórbico tengan un efecto adverso sobre la disponibilidad de vitamina B_{12},[8] pero aún no se ha determinado si esta observación tiene algún significado clínico.

Es bien conocido que el ácido ascórbico tiene un efecto ahorrativo sobre varias vitaminas, incluyendo las del complejo B, la vitamina A y la vitamina E. Esto puede estar relacionado principalmente con su papel de antioxidante.

Por conjeturas y no necesariamente como hecho establecido, se acepta que la vitamina C tiene ciertas otras funciones relacionadas con la hematología. La actividad coagulante de la sangre está obviamente alterada en el escorbuto, lo cual se manifiesta como hemorragias petéquicas y equimosis, encías sangrantes y hemartrosis. A pesar de ciertos informes de que uno u otro de los factores coagulantes sanguíneos puede estar alterado por falta de vitamina C, el autor y su grupo no lograron demostrar alguna anormalidad específica de la coagulación sanguínea en individuos escorbúticos, a pesar de que los pacientes estaban obviamente sangrando. Es cierto, por el contrario, que grandes cantidades de ácido ascórbico pueden invertir los efectos anticoagulantes de la heparina *in vitro* o del

dicumarol *in vivo*.[6]

Una explicación de las hemorragias que se observan en el escorbuto es la falta de "substancia intercelular" conduciendo a un escape de sangre capilar. Biopsias de la piel y del tejido subcutáneo obtenidas de hombres con escorbuto y examinadas por microscopio electrónico no mostraron evidencia para apoyar esta teoría.[11] Más aún, el artículo original de Walbach describiendo substancias intercelulares, se refería probablemente a las fibras de colágeno que descansan entre los fibroblastos y no al "cemento intercelular",[36] a pesar de que él parecía estar de acuerdo con otros investigadores quienes anteriormente acuñaron este término.

Stress

La vitamina C ocupó por algún tiempo una posición prominente con relación al stress. No solo es abundante en la corteza suprarrenal sino que su concentración baja rápidamente después de la administración de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Ratas obligadas a nadar en agua helada parecían sobrevivir más tiempo si se les administraba antes un suplemento de ácido ascórbico. Estudios posteriores fallaron en confirmar la acción "anti–stress" del ácido ascórbico en el hombre. Tropas del ejército llevadas a lo alto de una montaña donde los soldados fueron sometidos no solo a la hipoxia de altitud, sino también al frío y al desvelo, metabolizaron el ácido ascórbico marcado a una tasa normal. Otros estudios mostraron que la aptitud atlética no mejoró con dosis masivas de vitamina C.[37,38]

En estudios sobre escorbuto con humanos, un individuo desarrolló infección respiratoria superior seguida de otitis externa aguda con fiebre, linfadenopatía regional y leucocitosis, y sin embargo, la tasa catabólica del ácido ascórbico marcado con ^{14}C se mantuvo a un nivel normal.[11] Otro sujeto que sufrió de un extremo susto metabolizó el ácido ascórbico a una tasa acelerada pero la duración de esta tasa anormal fue corta.[12] Estudios psicológicos conducidos en hombres que estaban desarrollando escorbuto confirmaron la presencia de decaimiento y lasitud. Específicamente, estos hombres desarrollaron un "tríada neurótica" caracterizado por cambios de personalidad y función psicomotora alterada.[39]

Biosíntesis

Por más de una década se ha especulado sobre la posibilidad de que tanto la placenta humana como las glándulas mamarias en función, puedan

sintetizar cierta cantidad de ácido ascórbico. Esto se basa en la observación de que el escorbuto es muy raro en niños recién nacidos o en niños amamantados al pecho, y que la leche de madres lactantes puede contener más vitamina C que la dieta de la madre. Desafortunadamente no existen datos de estudios enzimáticos o con isótopos que prueben o respalden este concepto. Drogas depresivas administradas a ratas aumentan la velocidad de síntesis del ácido ascórbico, pero estos efectos aún no se han demostrado en el hombre.

Uso Terapéutico y Profiláctico

En la última década se ha manifestado un renovado interés sobre las propiedades anti-infectivas del ácido ascórbico.[40] La publicación de un libro popular[19] estimuló la generalizada automedicación con mega-dosis de ácido ascórbico. Esto a su vez condujo a varios estudios clínicos que han sido sumarizados recientemente por el Departamento de Drogas de la Asociación Médica Americana (AMA) en la siguiente forma:[41]

1. "Una revisión de los estudios controlados con criterios razonables de diseño experimental sobre la eficacia del ácido ascórbico en la profilaxis y terapia del resfriado común, revela *muy poca evidencia convincente que ampare las aseveraciones de eficacia clínica importante.....*"
2. "La evidencia más fuerte es la de Anderson y colaboradores, la cual sugiere que 1 g de ácido ascórbico diario aumenta la proporción de individuos que se mantienen libres de enfermedad del 18 al 26%, y que 4 g de ácido ascórbico diarios tomados durante un catarro pueden reducir el número de días de confinamiento en casa..... aproximadamente en medio día..... En su segundo estudio de este grupo no logró confirmar los hallazgos significativos del primer estudio....."
3. "Aunque en último término transpire que el ácido ascórbico sí reduce la incidencia o gravedad del resfriado común en un grado estadísticamente significativo pero sin importancia clínica, este hallazgo exige estudio adicional...."
4. "Hasta que llegue el momento en que se haya demostrado que dosis farmacológicas de ácido ascórbico tienen un valor clínico obvio e importante en la prevención y tratamiento del resfriado común, y ser inocuas en una población variada y grande, *no podemos advocar su uso irrestricto para tales propósitos*".

Otros pretendidos efectos farmacológicos de dosis altas de vitamina C parecen estar aún menos bien documentadas que los anteriores.

También parece ser bastante improbable que cualquier cantidad de ácido ascórbico pueda tener efecto favorable sobre enfermedades malignas, retardo mental o aterosclerosis, para nombrar solamente unos pocos ejemplos.

En el área de bioquímica y fisiología comparativa también se han hecho aseveraciones realmente sorprendentes.[42] Por ejemplo, si alguien calcula la cantidad de vitamina C diaria que necesita un cobayo recién nacido y luego multiplica esto por un factor basado en la diferencia en peso entre un cobayo y un infante recién nacidos (un factor cerca de 100), erróneamente se puede estimar que el niño se beneficiaría tomando varios gramos de esta vitamina. El error estriba en confundir masa metabólica con masa total.

El Cuadro 2 muestra que las concentraciones de ácido ascórbico en el suero o plasma de animales de granja[43] los cuales sintetizan su propia vitamina C, no exceden aquéllas de los humanos que ingieren la cantidad recomendada de ácido ascórbico (alrededor de 45 mg diarios).

CUADRO 2

Contenido de Acido Ascórbico en el Suero o Plasma de Animales de Granja

	Promedio mg/100 ml	Límites mg/100 ml
Vacas	0.38	0.14 - 0.92
Toros	0.40	0.18 - 0.98
Ovejas	0.34	0.14 - 0.54
Cerdos	0.33	0.16 - 0.58

Nota: Los animales que sintetizan su propia vitamina C tienen niveles en suero o plasma comparables al hombre que consume 30 - 35 mg de ácido ascórbico diario.

Con base en la evidencia existente parece ser que la dosis óptima de ácido ascórbico es aún desconocida. Con toda probabilidad no hay diferencia importante entre ingestas diarias de 30 y 90 mg de ácido ascórbico, a pesar de que las concentraciones sanguíneas resultantes difieren (Fig. 1). Al presente no hay evidencia de un aumento o disminución en la incidencia de ninguna enfermedad o de alteración de ninguna función fisiológica, como resultado de variaciones en la dosis de vitamina C dentro de estos límites. Aquéllos que proponen dosis altas de vitamina C lo hacen en base a datos incompletos y a especulación.

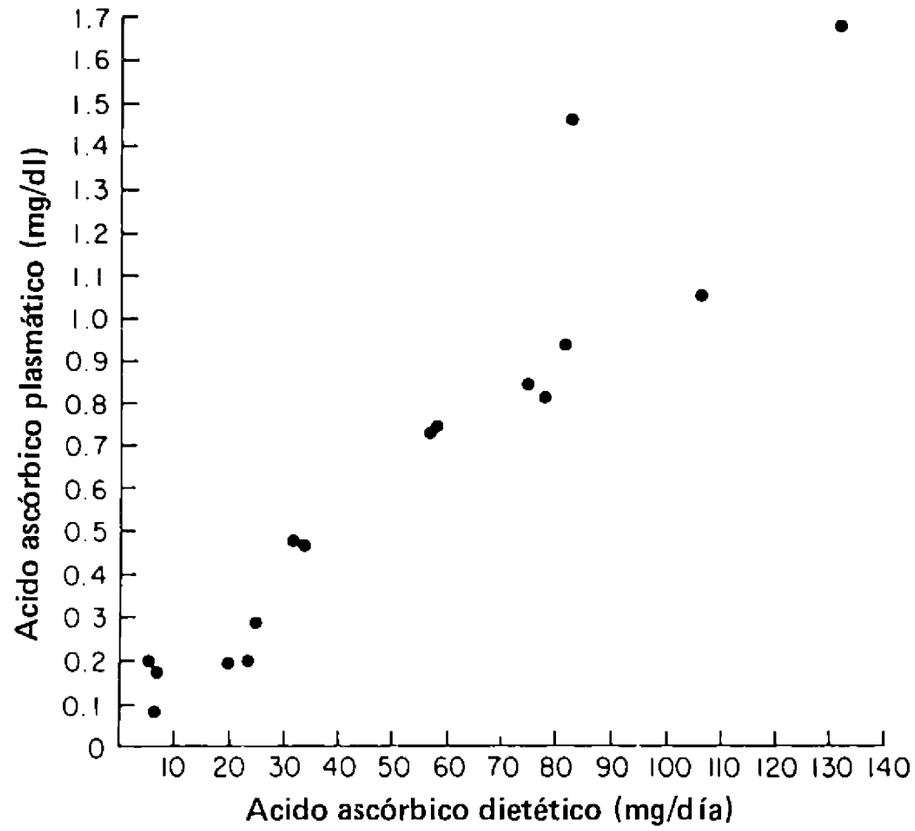


Fig. 1. *Relación entre Acido Ascórbico Dietético y sus Niveles Plasmáticos*

El ácido ascórbico es un factor accesorio alimentario esencial fascinante. A pesar de que la naturaleza provee por lo menos cuatro mecanismos que efectivamente previenen una elevación sostenida del nivel de ácido ascórbico en el suero o plasma del hombre (concentraciones modestas en los alimentos, habilidad limitada del intestino para absorberlo, un umbral tubular renal que resulta en una excreción rápida de ácido ascórbico cuando los niveles de plasma se elevan, y una adaptabilidad de los mecanismos catabólicos), el esfuerzo de producir hiperascorbemia continúa. Para el autor esto parece ser ilógico y tal vez peligroso.

En el futuro, es probable que los estudios sobre vitamina C se orienten hacia esfuerzos por aclarar sus mecanismos de acción y el significado de sus metabolitos tales como el sulfato de ácido ascórbico.[44] Mientras tanto, la ingesta diaria de 45 mg de ácido ascórbico como lo recomienda el Consejo Nacional de Investigaciones (EUA) parece ser razonable y segura. □

REFERENCIAS

1. Recommended Dietary Allowances. Eighth edition. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1974
2. I.B. Chatterjee, N.C., Kar, N.C. Ghosh and B.C. Guha: Aspects of Ascorbic Acid Biosynthesis in Animals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92:36-56, 1961
3. J.J. Burns: Biosynthesis of L-Ascorbic Acid: Basic Defect in Scurvy. *Am. J. Med.* 26:740-748, 1959
4. E.P. Samborskaya and T.D. Ferdman: The Mechanism of Termination of Pregnancy by Ascorbic acid. *Bull. Exp. Biol. Med.* 62:934-935, 1966
5. J.S. Mayson, O. Schumaker and R.M. Nakamura: False-Negative Tests for Urine Glucose. *Lancet* I:780-781, 1973
6. L.T. Sigell and H.C. Flessa: Drug Interactions with Anticoagulants. *J. Am. Med. Assn.* 214:2035-2038, 1970
7. M.P. Lamden: Dangers of Massive Vitamin C Intake. *New Engl. J. Med.* 284:336-337, 1971
8. V. Herbert and E. Jacob: Destruction of Vitamin B_{12} by Ascorbic Acid. *J. Am. Med. Assn.* 230:241-242, 1974
9. D.I. Sorensen, M.M. Devine and J.M. Rivers: Catabolism and Tissue Levels of Ascorbic Acid Following Long-Term Massive Doses in the Guinea Pig. *J. Nutrition* 104:1041-1048, 1974
10. *Biochemical Individuality* by R.J. Williams. Wiley, New York, 1956
11. R.E. Hodges, E.M. Baker, J. Hood, H.E. Sauberlich and S.C. March: Experimental Scurvy in Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 22:535-548, 1969
12. E.M. Baker, R.E. Hodges, J. Hood, H.E. Sauberlich and S.C. March: Metabolism of Ascorbic-1-^{14}C Acid in Experimental Human Scurvy. *Am. J. Clin. Nutrition* 22:549-558, 1969
13. R.E. Hodges, J. Hood, J.E. Canham, H.E. Sauberlich and E.M. Baker: Clinical Manifestations of Ascorbic Acid Deficiency in Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 24:432-443, 1971
14. E.M Baker, R.E. Hodges, J. Hood, H.E. Sauberlich, S.C. March and J.E. Canham: Metabolism of ^{14}C and ^{3}H-Labeled L-Ascorbic Acid in Human Scurvy. *Am. J. Clin. Nutrition* 24:444-454, 1971
15. W. Bartley, H.A. Krebs and J.R.P. O'Brien: Vitamin C Requirements of Human Adults. Medical Research Council Special Report, Series No. 280. Her Majesty's Stationery Office, London, 1953
16. F.W Fox and L.F. Dangerfield: Scurvy and the Requirements of Native Mine Labourers for the Antiscorbutic Vitamin—An Experimental Study. *Proc. Transvaal Mine Med. Officer's Assn.* 19:267-288, 1940
17. S.G Srikantia, M. Mohanram and K. Krishnaswamy: Human Requirements of Ascorbic Acid. *Am. J. Clin. Nutrition* 23:59-62, 1970
18. I. Stone: On the Genetic Etiology of Scurvy. *Acta Genet. Med.* (Roma) 15:345-350, 1966
19. *Vitamin C. and The Common Cold* by L.C. Pauling. W.H. Freeman and Co., San Francisco, 1970

20. M.J. Barnes and E Kodicek: Biological Hydroxylations and Ascorbic Acid with Special Regard to Collagen Metabolism. *Vitamins Hormones* 30.1-43. 1972
21. E. Mussini, J.J. Hutton, Jr and S. Udenfriend: Collagen Proline Hydroxylase in Wound Healing, Granuloma Formation, Scurvy and Growth. *Science* 157.927-929. 1967
22. *On Scurvy. The Medical and Surgical History of the War of the Rebellion*. Part III, chpt. VIII, pp. 683-715. U.S. Printing Office, Washington, D.C. 1888.
23. T.V. Taylor, S. Rimmer, B. Day, J. Butcher and I.W. Dymock: Ascorbic Acid Supplementation in the Treatment of Pressure-Sores. *Lancet* II:544-546, 1974
24. B.N. LaDu and V.G. Zannoni: The Role of Ascorbic Acid in Tyrosine Metabolism *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 92:175-191, 1961
25. N.B. Thoa and W M Booker: Cardiovascular Dynamics in Normal and Scorbutic Guinea Pigs Infused with Dopamine and Norepinephrine. *Fed. Proc.* 22.448, 1963
26. D.F. Sulkin and N.M. Sulkin. An Electron Microscopic Study of Antonomic Ganglion Cells of Guinea Pigs During Ascorbic Acid Deficiency and Partial Inanition *Lab. Invest.* 16:142-152, 1967
27. B. Bhagat, W.L. West and I.M Robinson Sensitivity to Norepinephrine of Isolated Atria from Scorbutic Guinea Pigs. *Biochem. Pharmacol.* 15:1637-1639, 1966
28. N.B. Thoa, R.J. Wurtman and J. Axelrod: A Deficient Binding Mechanism for Norepinephrine in Hearts of Scorbutic Guinea Pigs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 121.267-270, 1966
29. F.M. Abboud, J. Hood, R.E. Hodges and H.E. Mayer: Antonomic Reflexes and Vascular Reactivity in Experimental Scurvy in Man. *J. Clin. Invest.* 49:298-307, 1970
30. J.R. Cooper: The Role of Ascorbic Acid in the Oxidation of Tryptophan to 5-Hydroxytryptophan. *Ann. N.Y Acad. Sci* 92.208-211, 1961
31. D.Kritchevsky: Vitamin C and Cholesterol Catabolism *Nutrition Reviews* 32 39, 1974
32. C.R. Spittle. Atherosclerosis and Vitamin C. *Lancet* II 1280-1281, 1971
33. E.Ginter: Cholesterol. Vitamin C Controls Its Transformation to Bile Acids. *Science* 179:702-704, 1973
34. S.C. Tsai, H.M. Fales and M. Vaughan. Inactivation of Hormone-Sensitive Lipase from Adipose Tissue with Adenosine Triphosphate, Magnesium, and Ascorbic Acid. *J. Biol Chem.* 248:5278-5281, 1973
35. P.L. Stokes, V. Melikian, R L. Leeming, H. Portman-Graham, J.A. Blair and W.T. Cooke: Folate Metabolism in Scurvy *Am. J. Clin. Nutrition* 28:126-129, 1975
36. S.B. Wolback and P.R. Howe Intercellular Substances in Experimental Scorbutus. *Arch. Path* 1 1-24, 1926
37. R. Ryer, III, M.I. Grossman, T E. Friedemann, W R Best, C.F Consolazio, W J Kuhl, W. Insull, Jr. and F T Hatch: The Effect of Vitamin Supplementation on Soldiers Residing in A Cold Environment. Part I. Physical Performance and Response to Cold Exposure *J Clin Nutrition* 2 97-132, 1954
38. R. Ryer, III, M.I Grossman, T.E Friedemann, W. R. Best, C.F. Consolazio, W J Kuhl, W. Insull, Jr. and F T Hatch The Effect of Vitamin Supplementation on Soldiers Residing in a Cold Environment Part II Psychological, Biochemical and Other Measurements *J Clin Nutrition* 2 179-194, 1954

39. R A Kinsman and J Hood. Some Behavioral Effects of Ascorbic Acid Deficiency *Am. J Clin. Nutrition* 24.455-464, 1971
40 A.F. Abt and C J Farmer: Vitamin C Pharmacology and Therapeutics *J. Am Med. Assn* 111:1555-1565, 1938
41 M H M Dykes and P. Meier. Ascorbic Acid and the Common Cold. Evaluation of Its Efficacy and Toxicity. *J. Am Med. Assn* 231 1073-1079, 1975
42. M -L.S. Yew Recommended Daily Allowances for Vitamin C *Proc. Nat Acad Sci. USA* 70:969-972, 1973
43. M M. Sheahan The Ascorbic Acid Content of the Blood Serum of Farm Animals *J Comp. Path.* 57 28-35, 1947
44. E M. Baker, III, D.C Hammer, S C. March, B M Tolbert and J.L Canham Ascorbate Sulfate A Urinary Metabolite of Ascorbic Acid in Man *Science* 173 826-827, 1971

Capítulo **14**

DONALD B. MCCORMICK

Riboflavina

LOS ESTUDIOS sobre riboflavina (vitamina B_2) llevados a cabo durante el segundo cuarto de este siglo han establecido la amplia distribución de esta vitamina en los alimentos, las cantidades necesarias en la dieta de numerosas especies y las reacciones esenciales de óxido—reducción en las que toman parte las coenzimas fisiológicamente activas, o sea el mononucleótido de flavina (FMN) y el dinucleótido de flavina—adenina (FAD)[1]. Investigaciones más recientes elucidaron la mayor parte de los aspectos importantes de la biosíntesis de la riboflavina en ciertos organismos inferiores, elaboraron los detalles del mecanismo enzimático bajo control hormonal de la interconversión de la vitamina y sus coenzimas y cuantificaron el destino metabólico de las flavinas en organismos superiores.[2] Sin embargo, la identificación relativamente reciente de formas unidas por enlaces covalentes de las coenzimas que contienen flavina, dentro de los sistemas enzimáticos que son necesarios para catalizar reacciones metabólicas esenciales para el hombre y para otros organismos, ha conducido a una completa comprensión de la diversidad de las reacciones dependientes de las flavinas.[3]

Numerosos artículos de revisión escritos en 1960 y principios de la década del 70 cubren adecuadamente mucho del conocimiento que se tiene sobre el comportamiento químico y bioquímico de las flavinas.[4-8] El interés sobre los aspectos relacionados con flavinas y flavoproteínas se evidencia por los simposios que se publican periódicamente sobre este tema.[9-12] Es más, un tratado muy completo sobre el tópico, incluyendo información médica, nutricional, fisiológica y bioquímica sobre la riboflavina ha sido publicado en un libro reciente.[2]

Algunos de los últimos hallazgos relacionados con la utilización normal de la vitamina por los mamíferos y la aparición de diversas formas coenzimáticas dentro de las flavoproteínas son los tópicos de la presente revisión.

Absorción

La riboflavina y su 5'—fosfato se absorben del tracto gastrointestinal del hombre a través de un proceso especializado de transporte que es saturable y que tiene un sitio de acción específico en la mucosa intestinal, y no a través de un proceso pasivo de difusión.[13,14] En el humano así como en otros mamíferos, parte de la vitamina circula por el sistema entero—hepático.

El uso de riboflavina marcada radiactivamente ha permitido calcular con bastante exactitud el destino de la vitamina en los mamíferos, especialmente en la rata.[15] Como es típico en todas las vitaminas solubles en agua, la administración aun de dosis fisiológicamente normales por vía oral o parentérica resulta en una excreción urinaria relativamente rápida de una considerable proporción de la dosis administrada. La forma predominantemente excretada es la vitamina libre, aunque cantidades significativas de metabolitos degradados de la cadena de ribitilo, especialmente el 10—(2'—hidroxietil—) y 10—formilmetilflavina han sido encontrados en la orina y leche de rumiantes en los cuales la actividad de la flora microbiana sobre la vitamina es apreciable.[16] Se ha demostrado que la 10—formilmetilflavina proviene de la escisión, por acción bacteriana, entre los carbonos 2' y 3' de la cadena de ribitilo de la vitamina. Este catabolito puede entonces ser reducido en los tejidos a hidroxietilflavina, como se ha demostrado por inyección subcutánea de 10—formilmetilflavina en cabras jóvenes en las cuales la microflora del rumen no se había establecido todavía. Tanto la hidroxietilflavina como la formilmetilflavina y otros metabolitos de la riboflavina se han encontrado en orina humana.[17]

Degradación y Excreción

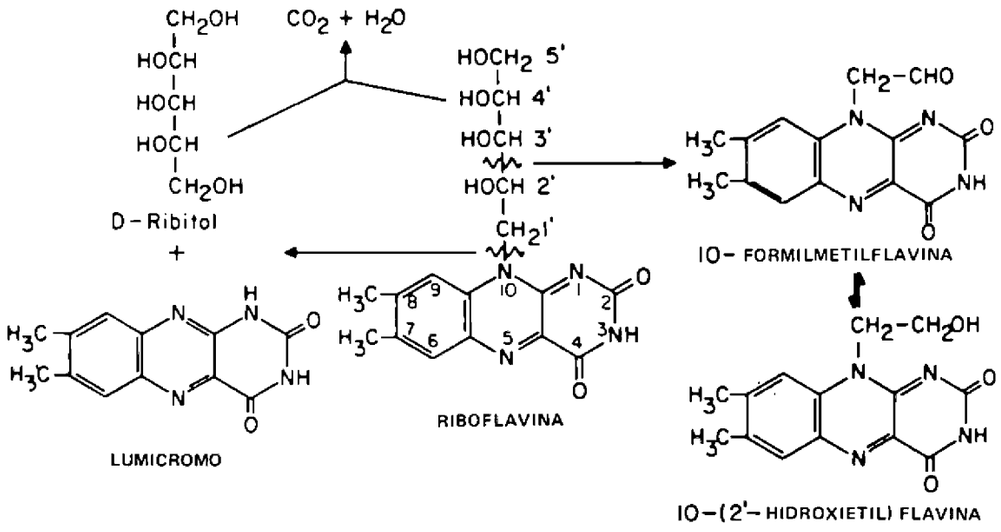
Otro catabolito que resulta de la acción bacteriana sobre la cadena lateral de la flavina es el lumicromo.[18,19] El sistema riboflavina—hidrolasa del *Pseudomonas riboflavina* libera la cadena de ribitilo como ribitol, el cual es subsecuentemente oxidado.[20] El sistema en este organismo aeróbico exhibe una especificidad de substrato para varias flavinas, pero en todos los casos es liberado el anillo intacto del lumicromo o de un análogo suyo.[21]

El lumicromo se ha identificado también como el producto final principal del metabolismo de la riboflavina en una especie de *Nocardia*.[22] Por otra parte, ciertas bacterias presentes en el intestino de los animales pueden producir lumicromo o compuestos fácilmente convertibles a éste.[23] Cuando se suministró a ratas cantidades altas de riboflavina, se encontró en las heces, usando cromatografía en papel, alrededor de seis

compuestos fluorescentes formados por acción bacteriana sobre la vitamina.[24] Se encontró también que la vitamina se descomponía después de ser incubada *in vitro* con heces fecales.

La degradación y excreción de cantidades un tanto más fisiológicas de 2—^{14}C—riboflavina inyectada intraperitonealmente en ratas se ha determinado tanto en animales normales y deficientes, como en animales tratados con succinilsulfatiazol para deprimir la actividad de la flora intestinal.[23] El conteo en las muestras se hizo no solo directamente sino también después de acidificadas y extraídas con cloroformo para obtener los catabolitos radiactivos menos polares, principalmente lumicromo, determinados por mobilidad cromatográfica y por sus espectros de absorción y fluorescencia. la distribución de ^{14}C en la orina, las heces y el carcás está relacionada al peso corporal así como a la cantidad de riboflavina administrada. Generalmente se observan más altas retenciones en animales de mayor tamaño y con dosis a niveles menores. En ratas albinas macho de 170 g de peso alimentadas con una ración corriente de laboratorio, se retuvo en el cuerpo durante las primeras 24 horas aproximadamente el 81% de una dosis de 55 µg de ^{14}C—riboflavina inyectada. Alrededor del 10% del total de ^{14}C se excretó en la orina y 3% en las heces fecales. La mayor parte de la radiactividad excretada, particularmente la de la orina, estaba en forma de la vitamina intacta. La cantidad de $^{14}CO_2$ exhalada era detectable pero menor del 1% de la dosis de ^{14}C administrada. La radiactividad soluble en cloroformo varió en las heces entre el 2 y el 5%, mientras que en muestras de orina y carcás los valores fueron similares a los de un extracto control de cloroformo de una solución de ^{14}C—riboflavina. En la fase acuosa de las muestras de orina, heces y carcás no se detectó producto degradativo alguno. La fracción de ^{14}C de las heces fecales soluble en cloroformo aumentó hasta un 10% cuando la dieta fue suplementada con riboflavina (15 µg por gramo), pero disminuyó a menos de la mitad cuando se agregó 1% de sulfa a la dieta. Una relación similar fue observada en el contenido del ciego y del intestino grueso. En los homogenizados de tejidos no se pudo observar ninguna degradación de la vitamina. Estos hallazgos sugieren fuertemente que el origen de los catabolitos de flavina reside en la microflora intestinal. Los catabolitos de riboflavina excretados por los mamíferos reflejan la estabilidad metabólica del sistema de anillos de la vitamina y la labilidad de la parte ribitil de la cadena lateral, como se muestra en la Figura 1.

Es importante reconocer, sin embargo, que en realidad las cantidades de riboflavina catabolizadas por la microflora de la mayor parte de los animales, incluyendo al hombre, es una pequeña porción del total ingerido. El requerimiento de mantenimiento depende en gran parte de las pérdidas por excreción, más bien que por descomposición de la vitamina.



Como sucede con otras vitaminas hidrosolubles, una gran parte de la riboflavina ingerida se pierde, aun cuando las ingestas son solamente suficientes para el crecimiento normal. Esto ha sido mejor cuantificado en la rata, en la cual la administración de análogos que no pueden ser convertidos a coenzimas de flavina pero que sí pueden ser excretados por la orina, resulta en ahorro parcial de la vitamina.[25] Como era de esperarse, y dentro de ciertos límites, el recambio de riboflavina en el cuerpo es afectado por el nivel de ingestión. En ratas se ha determinado una vida media de 16 días para esta vitamina bajo condiciones fisiológicas normales, en las que los animales excretan diariamente de 15 a 20 μg de riboflavina y sus metabolitos.[23] Cuando se alimenta a los animales con una dieta alta en riboflavina, se observa una vida media más corta.

Almacenamiento en los Tejidos

Cuando se inyectaron subcutáneamente en ratas cantidades relativamente grandes (alrededor de 6 veces el requerimiento diario) de ^{14}C–riboflavina, la radiactividad más alta se encontró en los riñones, intestino delgado e hígado, después de una hora.[26] La inyección intra-abdominal resultó en la misma distribución, pero la flavina radiactiva en el hígado alcanzó niveles especialmente altos. La radiactividad de las flavinas extraídas de los tejidos reflejó una biosíntesis activa de FMN en el intestino delgado. El riñón y el hígado demostraron además, ser muy importantes para la biosíntesis de FAD. Las actividades específicas relativas siguieron

el orden riboflavina > FMN > FAD, lo cual era de esperar de acuerdo a las conversiones biosintéticas conocidas, cuya secuencia sigue el mismo orden. Se confirmó, al mismo tiempo, la existencia de una circulación enterohepática de la vitamina.

Subsecuente a la inyección intraperitoneal de una dosis más moderada (alrededor del doble del requerimiento diario) de ^{14}C–riboflavina, la radiactividad específica más alta se encontró en el hígado y el riñón, mientras que un nivel más moderado se encontró en el intestino, menor aún en el carcás y el menor nivel en la sangre.[23] La alta cantidad en el hígado mostró, de nuevo, estar predominantemente en la forma de coenzimas de flavina, principalmente FAD. La radiactividad específica alta del riñón puede atribuirse parcialmente a las funciones excretorias y de reabsorción de este órgano.

La inyección subcutánea de una cantidad normal de ^{14}C–riboflavina (aproximadamente el requerimiento diario) condujo a una acumulación máxima de 17% de esta radiactividad en el hígado en un período de 90 minutos.[27] Más del 80% de la radiactividad total del hígado estaba presente como FAD, asociada principalmente con las mitocondrias y los núcleos. Los nucleótidos de flavina del citosol se asociaron *in vivo* progresivamente con macromoléculas.

Enlace Peptídico

Aunque se sabe que la deficiencia de riboflavina resulta en la disminución a diferentes grados en diversas enzimas que requieren flavinas,[28] la diversidad de flavinas en enlace peptídico que no tienen un recambio tan rápido como las predominantes coenzimas ligadas por enlaces no covalentes, ha empezado a reconocerse últimamente. Hace 20 años ya se sabía que fragmentos de la cadena respiratoria mitocondrial liberan cantidades apreciables de material flavínico que no es extraíble por acidificación o ebullición.[29] La fuente de la mayor parte de esta flavina fuertemente ligada resultó ser la dehidrogenasa succínica, ya que reparaciones de esta enzima de una gran variedad de tejidos vegetales y animales liberaron flavina únicamente por digestión proteolítica.[30,31] Dependiendo del grado de proteólisis de la dehidrogenasa succínica, se liberan péptidos de FAD de cadenas de diferente longitud.[32,33]

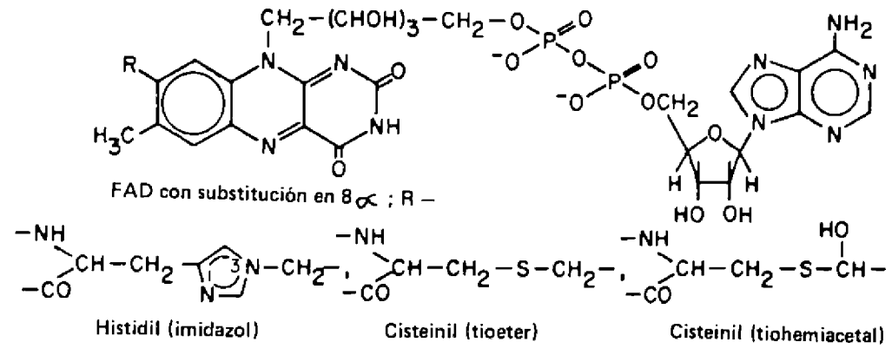
El punto de enlace del péptido con la flavina del FAD de la dehidrogenasa succínica fue determinado mediante los esfuerzos de diferentes grupos de investigadores. El hecho de que por fotólisis alcalina que resulta en la remoción de la cadena lateral del N(10), no se libera el péptido de la flavina,[33] demuestra que el punto de enlace tiene que estar en el anillo de isoalloxasina. La hidrólisis alcalina quita urea más bien que un péptido

ureido.[34] Por lo tanto, la substitución no puede estar en la posición uno, dos o tres de la flavina; las posiciones 4 y 5 pueden ser excluídas en base a su labilidad. Una investigación de las estructuras superfinas del espectro de resonancia electrónica de la semiquinona de la flavina de la dehidrogenasa succínica hidrolizada con ácido y de su fotoderivado alcalino, permitió llegar a la conclusión que la unión del péptido era en la posición 8 alfa de la flavina; es decir, la unión del FAD a la proteína era a través de un grupo metileno que correspondía a la función 8–metilo en la flavina original.[35] La unión de la proteína se lleva a cabo a través del N(3) de un residuo imidazol de la histidina, como fue verificado por la síntesis química de la histidil–8 alfa–riboflavina,[36] que es espectroscópicamente idéntica a la natural.[37] Se ha establecido que la secuencia del pentapéptido que contiene el residuo histidil unido a la flavina del centro activo de la dehidrogenasa succínica es ser–his(FAD)–treo–val–ala,[38] y su síntesis ha sido ya llevada a cabo.[39]

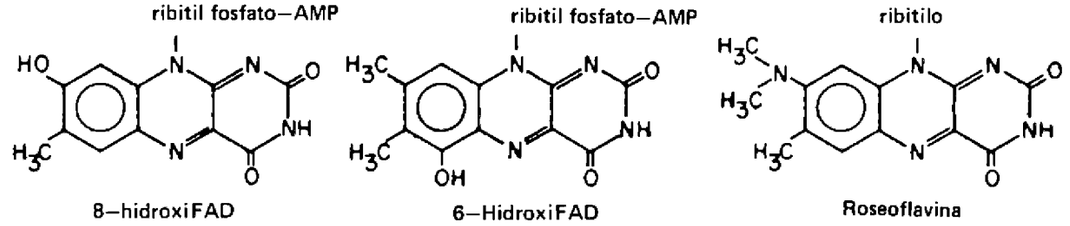
Se han encontrado otras flavoproteínas en las cuales el FAD está ligado covalentemente al anillo de imidazol de radicales histidínicos dentro de la estructura polipeptídica. La sarcosina oxidasa, tanto de bacterias[40] como de mitocondrias de hígado de rata,[41] parece contener el grupo prostético 8 alfa–(N_3–histidil)FAD, al igual que la D–6–hidroxinicotina oxidasa del *Arthrobacter oxidans*,[42] con una secuencia asn–pro–asp–his(FAD)–tir en el sitio de la flavina.[43] La unión del FAD a un residuo de histidina también ocurre en una tiamina dehidrogenasa de origen bacteriano[44] y en la β–ciclopiazonato oxidociclasa del *Penicillium cyclopium*,[45] pero la naturaleza del enlace al grupo 8–alfa de la flavina es diferente.

En la monoamino oxidasa de las mitocondrias hepáticas, la unión del FAD a través del grupo 8–alfa–metileno es a la función tioéter de lo que era un residuo cisteinílico[46] dentro de una secuencia peptídica ser–gli–gli–cis(FAD)–tir.[47] La porción del flavinil tripéptido de esta enzima ya ha sido también sintetizada.[48] Otro ejemplo más en el que se ha encontrado que un residuo de cisteína interacciona con el FAD a través de una posición 8–alfa es la unión tiohemiacetal en el citocromo de *Chromatium* C_{552},[49] donde la secuencia es tri–treo–cis (FAD)–tir.[50]

Así pues, aunque la mayor parte de la riboflavina se encuentra en numerosos organismos incluyendo al hombre, como FAD unido por enlace no covalente en las flavoproteínas operacionales, existe una fracción significativa de FAD unido covalentemente en enzimas tales como la dehidrogenasa succínica y la monoamino oxidasa. Se ha estimado que hasta un 7 por ciento del contenido total de flavina de materiales tan diversos como hígado de cerdo, levadura, propionobacterias y trigo se encuentra en forma de péptidos de flavina.[2] Las fórmulas estructurales del FAD covalente se muestran en la Figura 2.



Recientemente han aparecido informes sobre otras coenzimas de flavina. Tal es el caso del 8–hidroxi FAD no–covalente del *Peptostreptococcus elsdenii*[51] y de las formas 6–hidroxi en este microorganismo y en la glicolato oxidasa del hígado.[52] Además se han descrito formas alteradas de riboflavina, tales como la 8–dimetilamino roseoflavina del *Streptomyces davawensis*.[53] Las estructuras abreviadas de estas flavinas menos corrientes se muestran en la Figura 3.



Ante el hecho de que se continúan encontrando nuevas formas de estos compuestos, no es de extrañar que nuestro conocimiento de la función específica o aun de la biosíntesis de las diferentes flavinas sea todavía incompleto. □

REFERENCIAS

1. *The Vitamins*. W.H. Sebrell, Jr. and R.S. Harris, Editors, vol. III, pp. 229-402. Academic Press, New York, 1954
2. *Riboflavin*. R.S. Rivlin, Editor. Plenum Press, New York, 1975
3. T.P. Singer and D.E. Edmondson: 8α-Substituted Flavins of Biological Importance. *FEBS Lett*. 42-1-14, 1974
4. P. Hemmerich, C. Veeger, and H.C.S. Wood: Progress in the Chemistry and Molecular Biology of Flavins and Flavocoenzymes. *Angew. Chem.* (Eng.) 4:671-687, 1965
5. G.R. Penzer and G.K. Radda: The Chemistry and Biological Function of Isoalloxazines (Flavines). *Quart. Rev. Chem. Soc*. XXI: 43-65, 1967

6. *Biological Oxidations*. T.P. Singer, Editor. Interscience Publishers, New York, 1968
7. P. Hemmerich, G. Nagelschneider, and C. Veeger: Chemistry and Molecular Biology of Flavins and Flavoproteins. *FEBS Lett.* 8:69-83, 1970
8. P. Cerletti: Riboflavina e Coenzimi Flavinici. *Acta Vitaminol. Enzymol.* (Milano) 25:169-200, 1971
9. *Flavins and Flavoproteins*. E.C. Slater, Editor. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1966
10. *Flavins and Flavoproteins*. K. Yagi, Editor. Second International Symposium, University Park Press, Baltimore, 1968
11. *Flavins and Flavoproteins*. H. Kamin, Editor. Third International Symposium, University Park Press, Baltimore, 1971
12. Workshop on Flavins and Flavoproteins. *Z. F. Naturfosch*. 27b:1011-1100, 1972
13. G. Levy and W.J. Jusko: Factors Affecting the Absorption of Riboflavin in Man. *J. Pharm. Sci.* 55:285-289, 1966
14. W.J. Jusko and G. Levy: Absorption, Metabolism, and Excretion of Riboflavin 5'-Phosphate in Man. *J. Pharm. Sci*. 56:58-62, 1967
15. D.B. McCormick: The Fate of Riboflavin in the Mammal. *Nutrition Reviews* 30:75-79, 1972
16. E.C. Owen and D.W. West: Metabolites of Riboflavine in Milk, Urine and Tissues of Animals in Relation to Alimentary Symbiotic Bacteria. *Brit. J. Nutrition*. 24:45-60, 1970
17. D.W. West and E.C. Owen: The Urinary Excretion of Metabolites of Riboflavine by Man. *Brit. J. Nutrition* 23:889-898, 1969
18. J.W. Foster: Microbiological Aspects of Riboflavin. I. Introduction. II. Bacterial Oxidation of Riboflavin to Lumichrome. *J. Bact.* 47:27-41, 1944
19. J.W. Foster: Microbiological Aspects of Riboflavin. III. Oxidation Studies with Pseudomonas riboflavina. *J. Bact.* 48:97-111, 1944
20. T. Yanagita and J.W. Foster: A Bacterial Riboflavin Hydrolase. *J. Biol. Chem*. 221:593-607, 1956
21. C.S. Yang and D.B. McCormick: Substrate Specificity of Riboflavin Hydrolase from Pseudomonas riboflavina. *Biochim. Biophys. Acta* 132:511-513, 1967
22. E.R. Stadtman: The Biosynthesis and Degradation of Riboflavin. Symposium XI, Vitamin Metabolism. Proc. 4th Internat. Congr. Biochem., Vienna, 1958.
23. C.S. Yang and D.B. McCormick: Degradation and Excretion of Riboflavin in the Rat. *J. Nutrition* 93:445-453, 1967
24. S. Innami, T. Kawachi, and H. Oizumi: Decomposition of Riboflavin the Rat Intestine. *Japanese J. Nutrition* 23:117-122, 1965
25. B.K. Ogunmodede and D.B. McCormick: Sparing of Riboflavin in Rats by 6,7-Dimethyl-9-(ω-hydroxyalkyl)isoalloxazines. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 122:845-847, 1966
26. K. Yagi, T. Nagatsu, I. Nagatsu-Ishibashi, and A. Ohashi: Migration of Injected C^{14}-Labelled Riboflavin into Rat Tissues. *J. Biochem*. (Tokyo) 59:313-315, 1966
27. A.G. Fazekas and T. Sandor: Studies on the Biosynthesis of Flavin Nucleotides from 2-^{14}C-Riboflavin by Rat Liver and Kidney. *Canad. J. Biochem*. 51:772-782, 1973

28. H.B. Burch, O.H. Lowry, A.M. Padilla, and A.M. Combs: Effects of Riboflavin Deficiency and Realimentation on Flavin Enzymes of Tissues. *J. Biol. Chem*. 223:29-45, 1956
29. D.E. Green, S. Mii, and P.M. Kohout: Studies on the Terminal Electron Transport System. I. Succinic Dehydrogenase. *J. Biol. Chem*. 217:551-567, 1955
30. E.B. Kearney and T.P. Singer: On the Prosthetic Group of Succinic Dehydrogenase. *Biochim. Biophys. Acta* 17:596-597, 1955
31. V.N. Boukine in *Résumes des Communications*, 3 éme Congr. intern. biochim., Brusseles, p. 61, 1955
32. T.Y. Wang, C.L. Tsou, and Y.L. Wang: Studies on Succinic Dehydrogenase. I. Isolation, Purification, and Properties. *Scientia Sinica* 5:73-90, 1956
33. E.B. Kearney: Studies on Succinic Dehydrogenase. XII. Flavin Component of the Mammalian Enzyme. *J. Biol. Chem*. 235:865-877, 1960
34. T.F. Chi, Y.L. Wang, C.L. Tsou, Y.C. Fang, and C.H. Wu: Studies on Succinic Dehydrogenase. V. The Linking between the Flavin Prosthetic Group and the Apoenzyme. *Scientia Sinica* 14:1193-1204, 1965
35. P. Hemmerich, A. Ehrenberg, W.H. Walker, L.E.G. Eriksson, J. Salach, P. Bader, and T.P. Singer: On the Structure of Succinic Dehydrogenase Flavocoenzyme. *FEBS Lett*. 3:37-40, 1969
36. W.H. Walker, T.P. Singer, S. Ghisla, and P. Hemmerich: Studies on Succinate Dehydrogenase. 8α-Histidyl-FAD as the Active Center of Succinate Dehydrogenase. *Europ. J. Biochem*. 26:279-289, 1972
37. J. Salach, W.H. Walker, T.P. Singer, A. Ehrenberg, P. Hemmerich, S. Ghisla, and U. Hartman: Studies on Succinate Dehydrogenase. Site of Attachment of the Covalently-Bound Flavin to the Peptide Chain. *Europ. J. Biochem*. 26:267-278, 1972
38. W.C. Kenney, W.H. Walker, E.B. Kearney, E. Zeszotek, and T.P. Singer: Amino Acid Sequence at the Active Center of Succinate Dehydrogenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 41:488-491, 1970
39. M.V. Marshall and J.L. Fox: Solid Phase Synthesis of Succinic Acid Dehydrogenase Flavin Bound Pentapeptide. International Congress of Biochemistry (Colloquium D, Abst. Dc10), Stockholm, 1973
40. D.R. Patek, C.R. Dahl, and W.R. Frisell: Isolation of Acid-Nonextractable Flavins from a Bacterial Sarcosine Oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46:885-891, 1972
41. D.R. Patek and W.R. Frisell: Purification and Characterization of the Flavin Prosthetic Group of Sarcosine Dehydrogenase. *Arch. Biochem. Biophys*. 150:347-354, 1972
42. H. Möhler, M. Brühmüller, and K. Decker: Covalently Bound Flavin in D-6-Hydroxynicotine Oxidase from *Arthrobacter oxidans*. Identification of the 8α-(N-3-Histidyl)-Riboflavin-Linkage between FAD and Apoenzyme. *Europ. J. Biochem*. 29:152-155, 1972
43. M. Brühmüller and K. Decker: Covalently Bound Flavin in D-6-Hydroxynicotine Oxidase from *Arthrobacter oxidans*: Amino-Acid Sequence of the FAD-Peptide. *Europ. J. Biochem*. 37:256-258, 1973

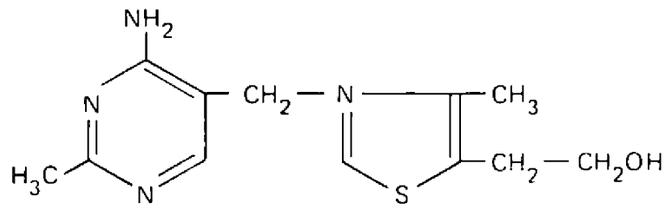
44. W.C. Kenney, D.E. Edmondson, and T.P. Singer: A Novel Form of Covalently Bound Flavin from Thiamine Dehydrogenase *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 57:106-111, 1974
45. W.C. Kenney, D.E. Edmondson, T.P. Singer, D.J. Steenkamp, and J.C. Schabort: The Covalently Bound Flavin Prosthetic Group of β-Cyclopiazonate Oxidocyclase. *FEBS Lett.* 41:111-114, 1974
46. W.H. Walker, E.B. Kearney, R.L. Seng, and T.P. Singer: The Covalently-bound Flavin of Hepatic Monoamine Oxidase. 2. Identification and Properties of Cysteinyl Riboflavin. *Europ. J. Biochem.* 24:328-331, 1971
47. E.B. Kearney, J.I. Salach, W.H. Walker, R.L. Seng, W. Kenney, E. Zeszotek, and T.P. Singer: The Covalently-Bound Flavin of Hepatic Monoamine Oxidase 1 Isolation and Sequence of a Flavin Peptide and Evidence for Binding at the 8α Position. *Europ. J. Biochem.* 24:321-327, 1971
48. M.C. Falk and D.B. McCormick: Synthesis and Properties of Flavinyl-Peptides Related to the Active Site of Mitochondrial Monoamine Oxidase. *Fed. Proc.* 34: 590, 1975
49. W.H. Walker, W.C. Kenney, D.E. Edmondson, T.P. Singer, J.C Cronin, and R Hendriks: The Covalently Bound Flavin of *Chromatium* Cytochrome c_{552} 1 Evidence for Cysteine Thiohemiacetal at the 8α Position. *Europ. J. Biochem* 48:439-448, 1974
50. W.C. Kenney, D.E. Edmondson, and T.P. Singer: The Covalently Bound Flavin of *Chromatium* Cytochrome c_{552}. 2. Sequence of Flavin Peptides and Flavin-Tyrosine Interaction. *Europ. J. Biochem.* 48:449-453, 1974
51 S. Ghisla and S.G. Mayhew: Identification and Structure of a Novel Flavin Prosthetic Group Associated with Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Dehydrogenase from *Peptostreptococus elsdenii J. Biol. Chem.* 248:6568-6570, 1973
52. S.G. Mayhew, C.D. Whitfield, S. Ghisla, and M. Schuman-Jörns: Identification and Properties of New Flavins in Electron-Transferring Flavoprotein from *Peptostreptococcus elsdneii* and Pig-Liver Glycolate Oxidase. *Europ. J. Biochem.* 44:579-591, 1974
53. R. Miura, K. Matsui, K. Hirotsu, A. Shimada, M. Takatsu, and S Otani: X-Ray Crystallographic Determination of a Derivative of a New Flavin Compound, Roseoflavin. *Chem. Commun.* 703-704, 1973

Capítulo **15**

VICHAI TANPHAICHITR

Tiamina

LA identificación química y la síntesis de la tiamina fueron llevadas a cabo por Williams y Cline.[1] La molécula está constituida por un anillo de pirimidina y una molécula de tiazol ligados por un puente de metileno (Figura 1).



El intestino delgado absorbe la tiamina mediante dos mecanismos.[2] Con altas concentraciones, la tiamina se absorbe por difusión pasiva; mientras que en concentraciones bajas se absorbe por un proceso activo. El mecanismo activo de transporte no ha sido elucidado enteramente. La tiamina es fosforilada a sus ésteres tan pronto como entra a las células intestinales y una falta de Na^+ o la inhibición de la ATPasa con ouabaina bloquea la toma de tiamina por las células intestinales. Estos hallazgos sugieren que la entrada de tiamina a las células de la mucosa está ligada a un mecanismo acarreador que depende ya sea del acoplamiento de la fosforilación-desfosforilación de la tiamina o de algunos mecanismos metabólico-energéticos, posiblemente activados por el Na^+ . Estudios sobre el mecanismo de la salida de tiamina de las células intestinales indican que el proceso es dependiente de la concentración normal de Na^+ en estas células y de una función inalterada de la ATPasa.

Absorción

Thomson y Leevy[3] mostraron que en el hombre la absorción intestinal de la tiamina se ajusta a la kinética de Michaelis-Menten con una Vmax de 8.3 ± 2.4 mg y una Km de 12.0 ± 2.4 mg. Los alcohólicos malnutridos tienen una disminución significativa en la Vmax la cual aumenta después de corregida la malnutrición, y esto se relaciona con una deficiencia de folato.[4] En las ratas deficientes en folato, no solamente hay una depresión en los niveles de folato en el suero y en el hígado sino también están bajas las concentraciones de tiamina en la sangre y en el hígado, aun con suplementación con tiamina.[5] Estudios subsecuentes han mostrado que hay un defecto en la absorción intestinal de la tiamina en estas condiciones.[6]

La cantidad total de tiamina en el cuerpo humano es aproximadamente de 30 mg. Concentraciones altas se encuentran en el músculo esquelético, en el corazón, en el hígado, en los riñones y en el cerebro. Aproximadamente el 50% de la tiamina total está distribuida en los músculos.[7]

Metabolismo

El metabolismo de la tiamina en las bacterias, en los animales experimentales y en el hombre, ha sido estudiado por varios investigadores, particularmente por el grupo de Pearson y Neal.[8] Por lo menos 25 a 30 metabolitos han sido detectados en la orina de ratas que se les ha administrado tiamina marcada. Los metabolitos que se han identificado son: ácido 2–metil–4–amino–5–pirimidino-carboxílico (ácido pirimidino carboxílico), 2–metil–4–amino–5–hidroximetilpirimidina, ácido 4–metiltiazol–5–acético (ácido tiazol acético), ácido 3–(2'–metil 4'–amino–5'–pirimidil metil)–4–metiltiazol–5–acético (ácido tiaminoacético), 2–metil–4–amino–5–formilaminometilpirimidina, y 5–(2–hidroxietil)–4–metiltiazol (tiazol). De éstos, el ácido pirimidino carboxílico, el ácido tiazol acético y el ácido tiamino acético, son los principales metabolitos excretados en la orina de las ratas y del hombre. La dehidrogenasa alcohólica del hígado de la rata está implicada en la conversión metabólica *in vivo* de la tiamina y su molécula de tiazol a sus ácidos correspondientes. Los experimentos *in vitro* indican que aunque la tiamina en sí es un substrato pobre para la enzima, su molécula de tiazol se oxida a una tasa más rápida que el etanol.[9]

Del total de la tiamina en el cuerpo, casi 80% es pirofosfato de tiamina (TPP), cerca de 10% es trifosfato de tiamina (TTP), y el resto es monofosfato de tiamina (TMP) y tiamina.[10] Tres enzimas distintas participan en la formación de los fosfatos de tiamina, las cuales han sido aisladas y parcialmente purificadas de los tejidos de la rata. La pirofosfokinasa de tiamina cataliza la formación de TPP a partir de tiamina y ATP, la TPP-ATP fosforil transferasa cataliza la formación de TTP a partir de TPP y ATP, y la pirofosfatasa de tiamina cataliza la hidrólisis de TPP a la forma TMP.[11]

Función

El papel de la TPP como una coenzima está bien establecido.[1,12] En el sistema de los mamíferos, la TPP se requiere para la descarboxilación oxidativa de los ácidos alfa-queto incluyendo el piruvato, el alfa-quetoglutarato y análogos queto de la leucina, la isoleucina y la valina, así como para la transquetolasa que funciona en la vía metabólica del fosfato de la pentosa. La TPP también sirve como cofactor en la condensación del glioxilato con el alfa-quetoglutarato para formar 2-hidroxi-3-quetoadipato.[13] Se ha acumulado evidencia que apoya el argumento original de von Muralt de que la tiamina tiene un papel específico en neurofisiología independiente de su función como coenzima. El efecto de los antagonistas de la tiamina en la conducción nerviosa de los nervios periféricos, la localización de la tiamina y la pirofosfatasa de tiamina en las membranas de los nervios periféricos en vez de en el axoplasma, la liberación de tiamina de las preparaciones nerviosas por estímulo eléctrico o por agentes conocidos que afectan los movimientos de los iones en el tejido nervioso, la asociación de la tiamina liberada con los fragmentos de membrana del cerebro, de la espina dorsal y de los nervios ciáticos, y la asociación de la necrotización subaguda de la encefalomielopatía con una deficiencia del TTP en el cerebro, todo confirma el punto de vista antes mencionado.[14] Sin embargo, aún no está claro si la TPP o la TTP es la forma activa neurofisiológicamente hablando, puesto que los dos fosfatos de tiamina son rápidamente interconvertibles. Itokawa y Cooper[14] postularon que la TTP (o la TPP) ocupan un sitio en la membrana que es ya sea un canal de sodio o algo muy parecido. La iniciación de un impulso nervioso activa la desfosforilación del fosfato de tiamina y quizás causa un desplazamiento tal que el Na^+ puede libremente atravesar la membrana.

Las manifestaciones clínicas del beriberi varían con la edad y con el sistema involucrado. Esta variabilidad es la base de la clasificación de la enfermedad en diversos subtipos.[1,7,12] Pacientes con beriberi infantil pueden presentar una forma cardíaca (fulminante aguda), afónica, o seudomeningítica, y como una combinación de estas tres formas. Pacientes con beriberi del niño mayor o del adulto pueden presentar la forma seca (paralítica o nerviosa) o la forma húmeda, cerebral (encefalopatía de Wernicke), o subclínica. La mejoría se logra más rápidamente en la forma húmeda que en el beriberi seco. Los cambios notables durante la terapia

del beriberi húmedo son diuresis, disminución en el ritmo del corazón y aumento en la presión sanguínea. Una reducción en el tamaño del corazón así como el despejamiento de la congestión pulmonar aparecen dentro de las 24 horas después del tratamiento con tiamina. En el beriberi seco, sin embargo, es difícil usar la respuesta a la administración de tiamina como un criterio para un diagnóstico inmediato porque transcurre mucho más tiempo antes que se observe una mejoría.[15]

Evaluación Bioquímica

Varias pruebas bioquímicas basadas en el metabolismo de la tiamina o en las funciones bioquímicas del TPP han sido desarrolladas para detectar la deficiencia de tiamina y establecer la adecuación de tiamina en el hombre.[12] Estas incluyen la determinación en sangre de tiamina, piruvato, alfa-quetoglutarato, lactato y glioxilato; la excreción urinaria de tiamina y sus metabolitos, pruebas de sobre carga de tiamina y medida del metilglioxal urinario. Al presente el método más confiable y factible para evaluar la adecuación de la tiamina en el hombre es la medida de la actividad de la transquetolasa de los eritrocitos o en sangre total (ETKA) desarrollada por Brin y colaboradores.[11] El aumento de la actividad enzimática que resulta al agregar TPP se denomina "efecto del TPP" (expresado en porcentaje). Generalmente, un valor del efecto del TPP mayor de 16% indica un estado de deficiencia.[12,15] Esta prueba es un índice mejor que la excreción urinaria de tiamina para diagnosticar beriberi.[15] Sin embargo, en estudios controlados en humanos existe una relación entre las dos medidas.[12]

Aunque el defecto bioquímico preciso responsable de las manifestaciones clínicas de la deficiencia de tiamina no está bien establecido, la evidencia experimental indica que la tiamina juega tres papeles importantes a nivel celular. El primero se relaciona con el metabolismo energético y concierne a la descarboxilación oxidativa de los alfa-queto ácidos. El segundo concierne a mecanismos sintéticos representado por la reacción de la transquetolasa de la vía metabólica del fosfato de pentosas, con producción de NADPH y pentosa. El tercero se relaciona con la función de las membranas y la conducción nerviosa. En la encefalopatía de Wernicke la falla del metabolismo energético afecta predominantemente las neuromas y su función, en áreas selectas del sistema nervioso central. Ciertos cambios en la neuroglia pueden ser causados por lesiones bioquímicas que afectan el metabolismo de la transquetolasa y de los ácidos nucleicos. Las estructuras membranosas están alteradas de manera visible, presentándose una demielinización secundaria.[16] La deficiencia de tiamina tiene un efecto directo pequeño sobre el corazón, y cualquier falla del corazón en

deficiencia avanzada de tiamina parece ser debida a un aumento crónico en el débito cardíaco causado por un aumento en el flujo de sangre a los varios órganos deprivados de tiamina. Sin embargo, hay también evidencia que sugiere que un factor adicional en la falla del corazón por deficiencia de tiamina puede estar relacionada con un efecto directo sobre el corazón, que resulta en una producción energética alterada en el miocardio.[17] Información hemodinámica obtenida de seis pacientes con beriberi húmedo revela que cuatro de ellos tenían un débito cardíaco alto y baja resistencia vascular, tanto pulmonar como periférica. Dentro de 30 minutos después de 100 mg de tiamina administrados intravenosamente, el débito cardíaco se redujo y la resistencia vascular aumentó así como también la presión sanguínea. Los otros dos pacientes mostraron un débito cardíaco normal o bajo que aumentó con la administración de tiamina, mientras que la resistencia fue variable. El bajo débito cardíaco puede ser explicado por un daño miocardial causado por episodios repetidos de deficiencia de tiamina.[18]

Antitiaminas

Factores antitiamínicos (ATF) que pueden ocurrir en los alimentos alteran la estructura de la tiamina y pueden así reducir su actividad biológica.[7,19,20] Los factores antitiamínicos pueden dividirse en dos grupos, los termolábiles y los termoestables. El grupo de los termolábiles incluye la tiaminasa I y II.[7] La tiaminasa I se encuentra en las vísceras de pescados de agua dulce, mariscos, *Bacillus thiaminolyticus* y *Clostridium thiaminolyticus*, y cataliza la descomposición de tiamina por una reacción de intercambio de base involucrando un desplazamiento nucleofílico en el grupo metilénico de la pirimidina; mientras que la tiaminasa II, encontrada en varios microorganismos, tales como el *Bacillus aneurinolyticus* y *Candida aneurinolytica*, cataliza directamente la hidrólisis de la tiamina. La actividad antitiamínica termoestable encontrada en verduras y otros productos vegetales está relacionada con el ácido 3, 4 dihidroxicinámico (ácido cafeico),[19] y con el ácido tánico, mientras que aquélla encontrada en tejidos animales está relacionada con la mioglobina, la hemoglobina y la hemina.[20]

Causas de las Deficiencias

Estudios en Tailandia indican que el beriberi es todavía una enfermedad nutricional observada comúnmente en las poblaciones pequeñas, y que no todos los casos llegan a los hospitales.[15] Las causas se derivan de que la

ingesta energética viene principalmente de arroz pulido, del consumo de alimentos que contienen factores antitiamínicos y de la precipitación de la enfermedad por infecciones, trabajo físico pesado, o embarazo y lactancia. Vimokesant y colaboradores[21] demostraron que el pescado crudo fermentado consumido diariamente (promedio = 56 g) por los tailandeses del noroeste contiene alrededor de 225 U de tiaminasa I termolábil. Aproximadamente 1,000 U de esta enzima pueden causar deficiencia de tiamina en ratas normales en un período de 10 días. En los alimentos vegetales consumidos por estas poblaciones se encuentra una actividad alta de factores antitiamínicos termostables. Las hojas fermentadas de té son masticadas continuamente por los tailandeses del norte como un estimulante. Se ha demostrado que el beber té y masticar las hojas de té tienen un efecto significativamente deteriorante en el estado nutricional de tiamina de sujetos humanos, a juzgar por el efecto de TPP.[22] Sin embargo, los organismos aislados de cultivos de heces de niños tailandeses no eran ni *B. thiaminolyticus* ni *B. aneurinolyticus*, sino más bien una cepa local; ninguno de los niños portadores de bacilos eran deficientes en tiamina.[21] Así, el consumo de alimentos o bebidas con factores antitiamínicos puede causar deficiencia de tiamina, especialmente en aquéllos que tienen ingestas bajas de la vitamina.

Múltiples factores están involucrados en la etiología de la deficiencia de tiamina en los alcohólicos crónicos. Estos incluyen una ingesta baja de tiamina, absorción intestinal deteriorada de la vitamina relacionada con deficiencia de folatos, un defecto en la fosforilación de la tiamina y una deficiencia de apotransquetolasa.[12]

Varios derivados de la tiamina han sido sintetizados por investigadores japoneses y ensayados en el tratamiento de la deficiencia de tiamina.[7] Aquéllos usados ampliamente en países asiáticos son: el disulfuro propil tiamínico (TPD) y el disulfuro de tetrahidrofurfural y tiamina (TTFD). Son escasamente solubles en agua y sólo mínimamente descompuestos por la tiaminasa. Aún por vía oral, producen un nivel significativamente más alto de tiamina en la sangre, los tejidos y el líquido cafalorraquídeo, que el clorhidrato de tiamina, ya que el transporte intestinal de estos compuestos, a diferencia del clorhidrato de tiamina, no tiene tasa limitada.[7,23] En individuos alcohólicos, el TPD oral es efectivo en corregir la evidencia de laboratorio y clínica de deficiencia de tiamina que no responde a la administración oral de clorhidrato de tiamina.[23] Un informe preliminar sobre encefalomielopatía necrótica subaguda (SNE) indica que el TPD y el TTFD fueron más eficaces que el clorhidrato de tiamina en elevar el nivel de tiamina en el líquido cefalorraquídeo.[24] Ya que las recuperaciones de encefalopatía necrotizante subaguda correlacionan bien con altos niveles de tiamina en el líquido cefalorraquídeo, el TPD

o el TTFD deberían ser considerados para el tratamiento de estos pacientes.

La recomendación dietética usual de los Estados Unidos para la tiamina es de 0.5 mg por 1,000 kcal.[25] Esta está basada en la relación entre niveles variables de tiamina dietética con signos clínicos de deficiencia o la excreción de tiamina y sus metabolitos, así como en datos sobre ETKA y el efecto de TPP.

Los pacientes con deficiencia simple de tiamina pueden ser tratados con dosis fisiológicas de la vitamina. Sin embargo, hay un número de pacientes con defectos congénitos del metabolismo asociados a respuesta anormal a la tiamina, quienes necesitan dosis farmacológicas.[26] Estas condiciones incluyen un tipo de anemia megaloblástica cuyo mecanismo aún se desconoce, la acidosis láctica que responde a la tiamina y que se debe a baja actividad de carboxilasa de piruvato en el hígado, la quetoaciduria de cadena ramificada, que es debida a la baja actividad de la dehidrogenasa de quetoácidos de cadena ramificada, y la encefalomielopatía necrótica subaguda que se relaciona a una falta de TTP en el tejido neural.[24,26] Estudios en tales pacientes han llevado no sólo a mejorar los tratamientos de los pacientes sino también han permitido una mejor comprensión del papel metabólico de la tiamina en el hombre. □

REFERENCIAS

1. R.R. Williams in *Toward the Conquest of Beriberi* Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1961
2. G. Rindi and U. Ventura: Thiamine Intestinal Transport *Physiol Rev* 52:821-827, 1972
3. A.D. Thomson and C.M. Leevy: Observations on the Mechanisms of Thiamin Hydrochloride Absorption in Man. *Clin. Sci.* 43:153-163, 1972
4. A.D. Thomson, H. Baker, and C.M. Leevy: Folate-Induced Malabsorption of Thiamin. *Gastroenterology* 60:756, 1971
5. A D. Thomson, O. Frank, B DeAngelis, and H Baker Thiamin Depletion Induced by Dietary Folate Deficiency in Rats *Nutrition Rep Int* 6 107-110, 1972
6. L Howard, C Wagner, and S. Schenker: Malabsorption of Thiamin in Folate-Deficient Rats *J Nutrition* 104:1024-1032, 1974
7. Review of Japanese Literature on Beriberi and Thiamin N Shimazono and E. Katsura, Editors Vitamin B Research Committee of Japan, 1965
8. Catabolites of Thiamin from the Rat. *Nutrition Reviews* 29 119-121, 1971
9. R R. Dalvi, H E. Sauberlich, and R A Neal An Examination of the Metabolism of Thiamin by Rat Liver Alcohol Dehydrogenase *J Nutrition* 104 1476-1483, 1974
10. G Rindi and L de Giuseppe A New Chromatographic Method for the Determination of Thiamin and its Mono-, Di-, and Tri-Phosphates in Animal Tissues *Biochem J* 78 602-606, 1961

11 *Methods in Enzymology, Vitamins and Coenzymes Part A*. D.B. McCormick and L D. Wright, Editors, vol XVIII, pp 73-266. Academic Press, New York, 1970
12 H E Sauberlich. Biochemical Alterations in Thiamin Deficiency—Their Interpretation. *Am J Clin. Nutrition* 20.528-546, 1967
13 Glyoxylate Metabolism in the Rat. *Nutrition Reviews* 28:295-298, 1970
14. Y Itokawa and J R. Cooper: Ion Movements and Thiamin. II. The Release of the Vitamin from Membrane Fragments. *Biochim. Biophys. Acta* 196:274-284, 1970
15. V. Tanphaichitr, S.L. Vimokesant, S Dhanamitta, and A. Valyasevi: Clinical and Biochemical Studies of Adult Beriberi. *Am. J. Clin. Nutrition* 23:1017-1026, 1970
16. P.M. Dreyfus: Thoughts on the Pathophysiology of Wernicke's Disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 215:367-369, 1973
17. C. Phornphutkul, W.J. Gamble, and R.G. Monsoe: Ventricular Performance, Coronary Flow, and Myocardial Oxygen Consumption in Rats with Advanced Thiamin. Deficiency. *Am. J. Clin. Nutrition* 27.136-143, 1974
18. V. Thongmitr, Y. Sukumalchantra, V. Tanphaichitr, and B. Jumbala: Hemodynamic Studies in Adult Beriberi. *J. Med. Assn. Thailand* 56:703-712, 1973
19 D M Hilker, K-C Chan, R Chen, and R.L. Smith: Antithiamine Effects of Tea. I. Temperature and pH Dependence. *Nutrition Rep. Int.* 4:223-227, 1971
20. J.C. Somogyi and H. Kündig: Inaktivierung des Thiamins durch Substanz K und andere Hämuerbindungen sowie durch verschiedene Eisensalze. *Int. Z. Vitaminforsch* 38:503-507, 1968
21. S. Vimokesant, N. Nimitmongkol, P. Phuwastien, S. Nakornchai, S. Sripojanart, S. Dhanamitta, and D. M. Hilker in Proceedings of the IX International Congress of Nutrition. Pp. 233. S. Karger, Basel, 1973
22 S L. Vimokesant, S. Nakornchai, S.Dhanamitta, and D.M Hilker: Effect of Tea Consumption on Thiamin Status in Man. *Nutrition Rep. Int.* 9:371-376, 1974
23. A.D. Thomson, O. Frank, H. Baker, and C.M. Leevy: Thiamine Propyl Disulfide: Absorption and Utilization. *Ann. Int. Med.* 75:529-534, 1971
24. J H Pincus, J R. Cooper, J.V. Murphy, E.F. Rabe, D. Lonsoale, and H.G. Dunn. Thiamine Derivatives in Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy. A Preliminary Report. *Pediatrics* 51:716-721, 1973
25. Recommended Dietary Allowances. 8th edition, pp. 65-68 National Academy of Science/National Research Council, Washington, D.C., 1974
26. C.R Scriver: Vitamin-Responsive Inborn Errors of Metabolism. *Metabolism* 22:1319-1344, 1973

Capítulo **16**

STANLEY N. GERSHOFF

Vitamina B_6

DURANTE los últimos doce años ha habido un enorme interés en relación a la vitamina B_6. Esto ha resultado en un gran número de simposios y publicaciones de muchas revisiones sobre varios aspectos de la química y el metabolismo de la vitamina B_6. Algunas de éstas[1-3] cubren el tema en forma extraordinariamente completa; otras[4-12] se relacionan principalmente con la química y fisicoquímica de la vitamina B_6 y sus análogos, las reacciones de piridoxal fosfato con enzimas dependientes de vitamina B_6, y los mecanismos de acción de las enzimas dependientes de esta vitamina. La metodología para la determinación de la vitamina B_6,[3,13] y la relación de la vitamina B_6 con el metabolismo del sistema nervioso[14,15] son temas de gran interés, como lo es también la determinación de los requerimientos humanos de este nutrimento.[15,16-18]

No es el objetivo de esta revisión el discutir en forma exhaustiva todo el conocimiento que se tiene al presente sobre la vitamina B_6. Al lector se le refiere a las revisiones antes citadas sobre la bioquímica y la química de esta vitamina, su papel en el metabolismo del sistema nervioso central, en los fenómenos inmunológicos, la producción de cálculos renales, la aterosclerosis, la caries dental, o para discusión de los problemas de la determinación de vitamina B_6. En esta revisión se discuten las funciones metabólicas y los requerimientos humanos de este nutriente y algunas consideraciones especiales sobre la interrelación de la vitamina B_6 y el metabolismo endócrino.

Funciones Metabólicas

La vitamina B_6, generalmente en la forma de fosfato de piridoxal, pero ocasionalmente como fosfato de piridoxamina, actúa como cofactor para

un número excepcionalmente grande de diferentes tipos de enzimas involucradas en varios aspectos del metabolismo de los aminoácidos. Estas incluyen aminotransferasas (transaminasas), descarboxilasas, racemasas, deshidrasas, sintetasas e hidroxilasas. En una forma u otra las enzimas que contienen vitamina B_6 están involucradas en la síntesis y catabolismo de todos los aminoácidos. De particular importancia para los nutricionistas es el efecto que esta vitamina tiene sobre el metabolismo del triptofano, la glicina, la serina, el ácido glutámico y los aminoácidos sulfurados.

El fosfato de piridoxal se requiere para la síntesis de ácido delta—aminolevulínico, un precursor del grupo heme. Una parte considerable del pozo metabólico total de la vitamina B_6 se encuentra en la fosforilasa, la enzima que convierte el glucógeno a glucosa—1—fosfato. En el músculo la mayor parte de la vitamina B_6 se encuentra en la fosforilasa. Se ha sugerido que en esta enzima la vitamina actúa no como un cofactor catalítico, sino como un estabilizador de la estructura de la enzima. Aunque desde su descubrimiento se sugirió una relación entre la vitamina B_6 y el metabolismo de los ácidos grasos, parece que existen pocas relaciones primarias entre esta vitamina y el metabolismo de los lípidos.[19]

Requerimientos Humanos

No debe sorprender, dada la naturaleza de sus funciones metabólicas, que el requerimiento de la vitamina B_6 aumente al incrementar la ingestión de proteína dietética. Este efecto de las dietas altas en proteínas se debe principalmente a su contenido de aminoácidos sulfurados y particularmente metionina.[19] En forma similar, es comprensible que las deficiencias de vitamina B_6 en el hombre y los animales se caractericen por un gran número de anormalidades en el metabolismo proteínico y de los aminoácidos, las cuales pueden manifestarse en signos clínicos como retardo en el crecimiento, convulsiones, anemia, una disminución en la formación de anticuerpos, así como en lesiones renales, hepáticas y dérmicas.

Consideraciones Generales

En la mayoría de los casos las estimaciones de los requerimientos humanos de vitamina B_6 se basan en la producción y curación de signos clínicos de deficiencia, en la excreción de ciertos metabolitos de triptofano después de la administración de sobrecargas de triptofano, en la determinación de la actividad de la transferasa de aminoácidos en el plasma y los glóbulos rojos, y en la excreción de la vitamina B_6, o de su metabolito el ácido piridóxico.

Probablemente debido a su relativa facilidad, el índice más comúnmente empleado en los estudios nutricionales respecto a la vitamina B_6 ha sido la determinación de los metabolitos de triptofano, principalmente el ácido xanturénico, después de la administración de una sobrecarga de triptofano.

Recientemente, la determinación de la actividad de la transaminasa en eritrocitos se ha popularizado bastante. Cinnamon y Beaton[20] concluyeron que tales determinaciones son superiores a la prueba de sobrecarga de triptofano para evaluar estudios de larga duración sobre vitamina B_6 en el hombre. Estos investigadores están particularmente entusiasmados con la determinación de la transaminasa glutámico—pirúvica del glóbulo rojo *in vitro* con estimulación con fosfato de piridoxal. Los resultados obtenidos por Park y Linkswiler[21] indican que el nivel urinario de cistationina, con o sin sobrecarga de metionina, se encuentra significativamente más alto en deficiencia de vitamina B_6. Los resultados también sugieren la posibilidad de que éste pudiera ser un método bioquímico sensible para la evaluación nutricional de la vitamina B_6 en el hombre.

Aunque la determinación de la vitamina B_6 en sangre y otros tejidos se ha empleado comúnmente en estudios sobre requerimientos de esta vitamina en animales, la poca disponibilidad de muestras de tejido humano y las dificultades técnicas en la realización de los ensayos, aún en sangre o plasma, han sido la causa de que se tienda a descontinuar su uso.

Tomando en cuenta la metodología disponible y el número de estudios que se han realizado sobre los efectos de depleción o suplementación en el hombre, es descorazonador que haya tan poca evidencia firme sobre los requerimientos nutricionales humanos de vitamina B_6. La recomendación diaria de vitamina B_6 varía desde 0.3 mg al día para los infantes hasta 2 mg para el adulto en ambos sexos. Estas recomendaciones se basan principalmente en unos pocos estudios realizados con adultos jóvenes y en varias observaciones hechas en infantes de meses, quienes hace alrededor de 20 años, por error recibieron una fórmula dietética comercial deficiente en dicha vitamina.

Debido a que los estudios empleados para establecer los estándares nutricionales de vitamina B_6 se basaron casi exclusivamente en pruebas de sobrecarga de triptofano y en determinaciones de transaminasas en sangre, lo lógico es preguntarse si en realidad existe un estado de deficiencia de vitamina B_6 en individuos que bajo diversas condiciones especiales muestran un incremento en la excreción de metabolitos de triptofano o una disminución en las transaminasas circulantes. Esta pregunta es particularmente apropiada en los casos en que las alteraciones bioquímicas observadas son corregidas con la administración de la vitamina B_6. Gyorgy[22] ha presentado una convincente argumentación que inclina a pensar en una respuesta afirmativa a la pregunta.

Embarazo

Se ha demostrado en muchos laboratorios durante los últimos 25 años que hay un significativo aumento en la excreción de metabolitos de triptofano durante el embarazo. Este aumento puede prevenirse mediante la administración de vitamina B_6.[23] Aunque algunos estudios[24,25] indican que los niveles de vitamina B_6 circulante y de transaminasas se encuentran disminuídos durante el embarazo, otros no han encontrado diferencias significativas.[23] Algunos investigadores han comunicado que la piridoxina es efectiva en el tratamiento de la náusea y vómitos del embarazo, pero el uso de la vitamina para prevenir los "malestares matutinos" no es en general aceptado por los obstetras. Los esfuerzos por demostrar efectos beneficiosos de la suplementación con piridoxina en relación a problemas más serios del embarazo han sido impresionantes.

Drogas Anticonceptivas Orales

Con decenas de millones de mujeres ingiriendo píldoras anticonceptivas por vía oral diariamente en todo el mundo, el efecto que éstas puedan tener sobre el estado nutricional de vitamina B_6 ha despertado un enorme interés. Se ha demostrado en forma contundente que la administración de anticonceptivos orales resulta en un metabolismo anormal del triptofano tanto en la mujer como en el hombre, lo cual puede prevenirse por la suplementación con piridoxina.[26,27] Esto parece ser debido al contenido de estrógeno de la píldora, ya que la progesterona tiene muy poco efecto.[27] Luhby *et al.*[28] sugirieron que deben tomarse 30 mg de piridixona diariamente con objeto de normalizar el metabolismo del triptofano de los consumidores de agentes anticonceptivos orales. Esta dosis de piridoxina es mayor que la que puede suplir una dieta ordinaria. En dicho estudio, que involucró un número limitado de personas, 10 mg de piridoxina diarios normalizaron el metabolismo del triptofano en 75 por ciento de los sujetos.

Investigadores de Wisconsin[29,30] concluyeron que los esteroides estrogénicos afectan en forma selectiva la función del fosfato de piridoxal en el metabolismo del triptofano, no pudiendo demostrar más que un efecto muy leve sobre otros sistemas dependientes del fosfato de piridoxal; ellos opinan que hay muy poca evidencia de deficiencia de vitamina B_6 en la mayoría de los consumidores de anticonceptivos orales. Se cree que los estrógenos afectan directamente el metabolismo del triptofano estimulando la producción de corticosteroides que inducen la formación de un número de enzimas que contienen fosfato de piridoxal, entre ellas la oxigenasa del triptofano.[31,32] También se ha sugerido que los estrógenos

y otros esteroides pudieran competir con el fosfato de piridoxal por su sitio de unión en algunas enzimas, resultando en una redistribución del fosfato de piridoxal entre las apoenzimas.[33]

La pregunta a plantear es, si el uso de agentes anticonceptivos puede resultar perjudicial para las mujeres que no toman suplementos de vitamina B_6. Existe poca evidencia de que un estado inducido de deficiencia de vitamina B_6 haya constituido un problema clínico serio en tales mujeres. Sin embargo, queda aún lugar para cierta preocupación. Baumblatt y Winston[34] informaron que en un grupo de 58 mujeres que ingerían pastillas anticonceptivas, todas las cuales presentaban por lo menos 3 síntomas de malestar general, la administración de piridoxina resolvió en forma definitiva los problemas de 18 y produjo considerable mejoría en 26. Una posible explicación bioquímica de los episodios de depresión de las mujeres que ingieren anticonceptivos orales basada en una disminución de la síntesis de serotonina, ha sido propuesta.[30] Existe también preocupación en relación a efectos a largo plazo, ya que se ha demostrado en experimentación animal que el ácido xanturénico es diabetógeno y que algunos metabolitos del triptofano son cancerígenos.[22]

Antagonistas de la Vitamina B_6

Existe cierto número de antagonistas de la vitamina B_6 tanto de importancia práctica como experimental. En el laboratorio, el más comúnmente empleado es la desoxipiridoxina. A menudo, los investigadores no parecen apreciar el hecho de que la producción de una deficiencia empleando un antagonista de la vitamina no necesariamente resulta en una réplica simple de las manifestaciones de deficiencia producidas por una dieta deficitaria. En gran parte, el efecto de la desoxipiridoxina sobre el crecimiento y la producción de anticuerpos se debe a que interfiere con la disponibilidad de glicina y serina,[35,36] condición que no ocurre en una deficiencia simple de vitamina B_6.[37]

La droga más comúnmente empleada en el tratamiento de la tuberculosis es la isoniacida (hidrazina del ácido isonicotínico). Al principio, el empleo de esta droga resultó en varios artículos que describían la producción de neuritis periférica. Se acepta en la actualidad que esta neuropatía puede prevenirse mediante la suplementación con vitamina B_6 durante el período que dure el tratamiento con isoniacida. Se ha demostrado que otros "agentes atrapadores" de grupos carboxilo, además de la isoniacida, interfieren con el metabolismo de la vitamina B_6.[38] Al parecer, las hidrazinas se combinan con piridoxal o fosfato de piridoxal para formar hidrazonas. Las hidrazonas se pueden excretar en la orina pero también pueden actuar como convulsivantes; inhiben las enzimas que contienen fosfato de

piridoxal y disminuyen la producción de fosfato de piridoxal mediante la inhibición de la kinasa de piridoxal.

La cicloserina, una eficaz droga contra la tuberculosis, no se emplea muy frecuentemente debido a sus efectos neurológicos y psicológicos. La mayor parte de la toxicidad neurológica se puede prevenir administrando grandes dosis de piridoxina.[39] El empleo de la cicloserina se caracteriza por un incremento significativo en la vitamina B_6 urinaria. Se piensa que la droga produce un complejo con el fosfato de piridoxal y compite con éste por las apoenzimas.

Otra droga clínicamente útil es la penicilamina (beta-dimetil cisteína) empleada en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Wilson, cistinuria y artritis reumatoidea, la cual también actúa como antagonista de la vitamina B_6.[40] La penicilamina inactiva al fosfato de piridoxal presumiblemente por la formación de derivados tiazolidínicos. Los pacientes que se someten a tratamiento con penicilamina muestran un metabolismo anormal de triptofano. Se han informado convulsiones en pacientes y en animales tratados con dicha droga. Estos síntomas pueden prevenirse completamente por medio de la suplementación con vitamina B_6 .

Errores Congénitos del Metabolismo

Se conocen algunas condiciones genéticas en las cuales ocurren anormalidades del metabolismo de la vitamina B_6. El número de personas afectadas por estas condiciones, no parece ser muy grande. Existen individuos con alta dependencia de vitamina B_6, a quienes si no se les administra diariamente grandes dosis suplementarias desde el nacimiento, desarrollan convulsiones y daño cerebral, y mueren.[41] Se cree que estos niños presentan dificultad en la síntesis de ácido gama–amino butírico (un compuesto de gran importancia en el metabolismo del cerebro), debido a que la apoenzima de la descarboxilasa del ácido glutámico es anormal y su capacidad para ligarse al fosfato de piridoxal está alterada.

Otro síndrome cuyo tratamiento depende de la suplementación con piridoxina es una anemia crónica acompañada de hiperferremia y metabolismo anormal del triptofano. Una revisión de 72 casos ha sido publicada.[42] Aunque la suplementación con piridoxina en tales casos resulta en una respuesta hematológica rápida y en la corrección de las alteraciones en el metabolismo del triptofano, no permite una completa normalización de las características morfológicas de los eritrocitos, y en algunos casos los valores séricos de hierro se mantienen altos.

La síntesis de cistationina a partir de homocisteína y serina la cataliza la sintetasa de cistationina. El desdoblamiento de la cistationina en cisteína y homoserina lo cataliza la cistationasa. Ambas enzimas funcionan

con fosfato de piridoxal. Se han descrito ya individuos deficientes en una u otra de estas dos enzimas. Las alteraciones bioquímicas que ocurren en estas dos enfermedades y en otra enfermedad genética que responde a la piridoxina - aciduria xanturénica producida por una deficiencia de kinureninasa - han sido también revisadas.[43] Algunos pacientes con aciduria xanturénica o cistationinuria que responden a la vitamina B_6 tienen una apoenzima mutante, la cual interactúa anormalmente con el fosfato de pirodoxal en forma tal que el defecto puede ser compensado por concentraciones elevadas del cofactor. En contraste, la respuesta a la vitamina B_6 en los pacientes con homocistinuria causada por deficiencia de la sintetasa de cistationina no se debe al restablecimiento de la actividad de la enzima afectada a valores normales, sino más bien a un pequeño aumento en la actividad residual de la enzima. Alteraciones en la síntesis y el catabolismo de la cistationina pueden resultar en serias manifestaciones clínicas. La cistationinuria puede acompañarse de retraso mental, discrasias sanguíneas y enfermedad cardíaca.[44] Se ha informado, sin embargo, que la cistationinemia que responde a vitamina B_6 puede presentarse sin ninguna anormalidad física o mental. Una deficiencia de sintetasa de cistationina resulta en homocisteinemia, homocistinemia, homocistinuria e hipermetioninemia. Esta condición se caracteriza por deficiencia mental, enfermedad colágena severa que resulta en muchas deformaciones, dilatación y trombosis de arterias y venas de tamaño mediano, problemas oculares y osteoporosis.[46] Se ha comunicado que la homocisteína interfiere con la formación de enlaces intermoleculares que ayudan a la estabilización de la red macromolecular de colágeno por medio de sus uniones reversibles con grupos aldehídicos funcionales.[46] Se cree que la homocisteína bloquea los radicales aldehido. Hace 26 años se informó que monos deficientes en vitamina B_6 desarrollaban arteriosclerosis. La homocistinuria provocada en niños y en conejos por inyecciones de homocisteína resultó en lesiones arterioscleróticas, lo cual sugiere otro posible enfoque en los estudios sobre la etiología de la arteriosclerosis.[22]

Existen muchos informes sobre un metabolismo anormal de la vitamina B_6 en los mongoloides. Aun cuando ninguno de los estudios aisladamente provee pruebas suficientemente conclusivas de un desajuste importante, tomándolos juntos aportan evidencia sugestiva de un metabolismo anormal de la vitamina B_6 en el mongolismo.[47]

Los Ancianos

Desafortunadamente, los nutricionistas por lo general descuidan los estudios sobre los requerimientos nutricionales de los ancianos. Los estudios realizados en tres laboratorios que investigaron los niveles de

excreción de metabolitos de triptofano y los niveles sanguíneos de fosfato de piridoxal y de actividad de transaminasa sugieren que los requerimientos de vitamina B_6 aumentan con la edad.[48-50]

Consideraciones Adicionales sobre la Relación entre la Vitamina B_6 y el Metabolismo Endócrino

En 1963 apareció una última revisión muy completa sobre las interrelaciones entre la vitamina B_6 y las hormonas.[51] El interés en este tema aumentó en los últimos años debido a que muchos de los parámetros medidos en estudios de vitamina B_6 se afectan por cambios endócrinos. También se ha hecho obvio que el estado del organismo en relación a vitamina B_6 tiene una profunda influencia en el metabolismo endócrino. Ya se han mencionado algunos efectos de la administración de estrógenos y corticosteroides sobre el metabolismo de la vitamina B_6. Aunque la deficiencia de vitamina B_6 en la rata se asocia con hipertrofia adrenal, existe poca evidencia que sugiera que las suprarrenales de los animales deficientes en vitamina B_6 no son capaces de responder a estímulos de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o de producir cantidades normales de esteroides adrenales.

Debido a que el fosfato de piridoxal es la coenzima de la carboxilasa de dihidroxifenilalanina (DOPA) y a que su actividad se encuentra disminuída en los tejidos de animales deficientes en vitamina B_6, podría esperarse que la deficiencia de la vitamina repercuta en los niveles de catecolaminas de los tejidos. En contra de la anterior expectación, esto no ocurre en la rata.[52] En la enfermedad de Parkinson, el efecto benéfico de la administración de L—dopa puede bloquearse mediante la administración de piridoxina. Esto se atribuye a un incremento en la descarboxilación de dopa, haciéndola menos disponible para el cerebro.

A pesar de que existe evidencia de que hay cierta disminución en la actividad tiroidea en deficiencia de vitamina B_6, parece poco probable que los efectos bioquímicos de la deficiencia se deban a un desajuste de la función de la glándula tiroides. Por otro lado, se ha demostrado en animales experimentales que en el hipertiroidismo la actividad de un gran número de enzimas dependientes del fosfato de piridoxal está disminuida. Se ha sugerido que esto pueda deberse tanto a un incremento en el requerimiento de esta vitamina, como a alteraciones en las apoenzimas. En pacientes con tirotoxicosis parece que la necesidad de vitamina B_6 está aumentada.[53] Dichos pacientes presentan niveles disminuidos de fosfato de piridoxal en el plasma, eritrocitos y leucocitos. También presentan una disminución de la actividad de transaminasa del glóbulo rojo, un incremento de la actividad de la kinasa del piridoxal y prueba anormal de

sobrecarga de triptofano.

La vitamina B_6 es necesaria para una adecuada función reproductiva. Algunos estudios demuestran que la administración de estrógenos y progesterona o de gonadotropinas permite el mantenimiento del embarazo en hembras depletadas de vitamina B_6. En ratas macho deficientes en la vitamina se presenta una considerable degeneración testicular, la cual puede prevenirse mediante la administración de testosterona o gonadotropina.[54] Parece probable que la inadecuada función reproductiva de las ratas deficientes en vitamina B_6, se debe en parte, al efecto de la deficiencia sobre el complejo pituitario hipotalámico.

A través de los años se ha acumulado considerable evidencia de que el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, así como el de las proteínas, se presentan anormales en ratas deficientes en vitamina B_6. Es evidente ahora que muchas de las observaciones estaban relacionadas con alteraciones del metabolismo de la insulina y de la hormona de crecimiento. Se han descrito cambios degenerativos en las células beta de los islotes de Langerhans en deficiencia de vitamina B_6. En muchos aspectos, la rata deficiente en vitamina B_6 se asemeja metabólicamente al clásico animal hipofisectomizado-depancreatizado de "Houssay". Presenta niveles circulantes bajos de insulina y de hormona de crecimiento, tiene una tendencia a la hipoglicemia, sin presentar glucosuria o cetonuria, muestra sensibilidad aumentada a la insulina y curva anormal de tolerancia de glucosa, y crece si se le administra insulina u hormona de crecimiento.[55,56] La administración de insulina revierte parcialmente muchos de los cambios metabólicos que se observan en ratas deficientes en vitamina B_6, incluyendo las alteraciones en composición de ácidos grasos y en los niveles de algunas deshidrogenasas tisulares.[57] Se ha sugerido que el aumento en la sensibilidad a la insulina que exhiben los tejidos de ratas deficientes en vitamina B_6 puede relacionarse con una alteración en el metabolismo de la hormona de crecimiento.[58]

Cierto número de investigadores ha descrito un aumento en la excreción de ácido xanturénico en diabéticos, particularmente en los casos de diabetes inadecuadamente controlados. Sin embargo, la evidencia de que en la diabetes se requiere vitamina B_6 adicional para lograr mejoría clínica no es substancial, aunque existe por lo menos un estudio no confirmado que describe una marcada mejoría clínica en diábeticos sometidos a tratamiento con grandes dosis de fosfato de piridoxal por un período largo de tiempo.[59] □

REFERENCIAS

International Symposium on Vitamin B_6 in Honor of Professor Paul György. *Vitamins Hormones* 22:359-885, 1964

2. *The Vitamins*. W.H. Sebrell, Jr. and R.S. Harris, Editors, vol. II, pp. 1-117. Academic Press, New York, 1968
3. H.E. Sauberlich and J.E. Canham in *Modern Nutrition in Health and Disease*. R.S. Goodhard and M.E. Shils, Editors, fifth edition, pp. 210-220. Lea and Febiger, Philadelphia, 1973
4. P. Fasella: Pyridoxal Phosphate. *Ann. Rev. Biochem*. 36:185-210, 1967
5. *Symposium on Pyridoxal Enzymes*. K. Yamada, N. Katunuma and H. Wada, Editors. Maruzen Co., Ltd., Tokyo, 1968
6. *Pyridoxal Catalysis: Enzymes and Model Systems*. E.E. Snell, A.E. Braunstein, E.S. Severin and Y.M. Torchinsk, Editors. J. Wiley and Sons, Inc., New York, 1968
7. P. Fasella and C. Turano: Catalytic Role of the Functional Groups of Aspartate Aminotransferase. *Vitamins Hormones* 28:157-194, 1970
8. O. Hayaishi and Y. Shizuta: Binding of Pyridoxal Phosphate to Apoenzymes as Studied by Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism. *Vitamins Hormones* 28:245-302, 1970
9. *Methods in Enzymology*. D.B. McCormick and L.D. Wright, Editors, vol. 18, part A, pp. 431-658. Academic Press, New York, 1970
10. E.E. Snell and S.J. DiMari in *The Enzymes*. P. Boyer, Editor, vol. 11, pp. 335. Academic Press, New York, 1970
11. E.E. Snell and B.E. Haskell in *Comprehensive Biochemistry*. M. Florkin and E.H. Stotz, Editors, vol. 21, pp. 47-71. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1971
12. E.E. McCoy and C. Colombini: Interconversions of Vitamin B_6 in Mammalian Tissue. *J. Agr. Food Chem*. 20:494-498, 1972
13. H.E. Sauberlich in *The Vitamins*. P. György and W.N. Pearson, Editors, vol. VII, pp. 169-208. Academic Press, New York, 1967
14. Vitamin B_6 in Metabolism of the Nervous System. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 166:1-364, 1969
15. Role of Vitamin B_6 in Neurobiology. *Adv. Biochem. Psychopharmacol*. 4:1-238, 1972
16. H. Linkswiler: Biochemical and Physiological Changes in Vitamin B_6 Deficiency. *Am. J. Clin. Nutrition* 20:547-557, 1967
17. H.E. Sauberlich, J.E. Canham, E.M. Baker, N. Raica, Jr. and Y.F. Herman: Biochemical Assessment of the Nutritional Status of Vitamin B_6 in the Human. *Am. J. Clin. Nutrition* 25:629-642, 1972
18 R R Brown Normal and Pathological Conditions Which May Alter the Human Requirement for Vitamin B_6 *J. Agr Food Chem* 20:498-505, 1972
19 S N Gershoff Effect of Dietary Levels of Macronutrients on Vitamin Requirements. *Fed Proc* 23 1077-1082, 1964
20. A.D Cinnamon and J R. Beaton: Biochemical Assessment of Vitamin B_6 Status in Man. *Am. J Clin Nutrition* 23:696-702, 1970
21 Y K Park and H Linkswiler Effect of Vitamin B_6 Depletion in Adult Man on the Excretion of Cystathionine and Other Methionine Metabolites. *J Nutrition* 100 110-116, 1970
22. P György Developments Leading to the Metabolic Role of Vitamin B_6. *Am. J. Clin. Nutrition* 24 1250-1256, 1971

23 M Wachstein Evidence for a Relative Vitamin B_6 Deficiency in Pregnancy and Some Disease States *Vitamin Hormones* 22 705-719, 1964
24 A Hamfelt and L Hahn Pyridoxal Phosphate Concentration in Plasma and Tryptophan Load Test During Pregnancy. *Clin. Chim. Acta* 25 91-96, 1969
25. S.F Contractor and B Shane Blood and Urine Levels of Vitamin B_6 in the Mother and Fetus Before and After Loading of the Mother with Vitamin B_6. *Am J. Obstet Gynec* 107 635-640, 1970
26. J M. Price, M.J. Thornton and L.M Mueller Tryptophan Metabolism in Women Using Steroid Hormones for Ovulation Control. *Am. J. Clin. Nutrition* 20.452-456, 1967
27. H Wolf, J M. Price, R R Brown and P O Madsen: Studies on Tryptophan Metabolism in Male Subjects Treated with Progestational Agents. *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest* 25 237 249, 1970
28. A L Luhby, M Brin, M Gordon, P Davis, M Murphy and H. Spiegel Vitamin B_6 Metabolism in Users of Oral Contraceptive Agents. 1 Abnormal Urinary Xanthurenic Acid Excretion and Its Correction of Pyridoxine. *Am. J. Clin Nutrition* 24 684-693, 1971
29 R R Brown, D P. Rose, J E Leklem, H Linkswiler and R Anand. Urinary 4-Pyridoxic Acid, Plasma Pyridoxal Phosphate, and Erythrocyte Aminotransferase Levels in Oral Contraceptive Users Receiving Controlled Intakes of Vitamin B_6 *Am. J Clin. Nutrition* 28:10-19, 1975
30 J E Leklem, R R Brown, D P. Rose, H Linkswiler and R A Arend Metabolism of Tryptophan and Niacin in Oral Contraceptive Users Receiving Controlled Intakes of Vitamin B_6 *Am J Clin. Nutrition* 28 146-156, 1975
31 D P Rose and I P Braidman Excretion of Tryptophan Metabolites as Affected by Pregnancy, Contraceptive Steroids, and Steroid Hormones *Am J. Clin. Nutrition* 24 673-683, 1971
32 M Brin Abnormal Tryptophan Metabolism in Pregnancy and with the Oral Contraceptive Pill 1 Specific Effects of an Oral Estrogenic Contraceptive Steroid on the Tryptophan Oxygenase and Two aminotransferase Activities in Livers of Ovariectomized-Adrenalectomized Rats *Am. J. Clin Nutrition* 24 699-703. 1971
33 M Mason, J. Ford and H.L.C Wu Effects of Steroid and Nonsteroid Metabolites on Enzyme Conformation and Pyridoxal Phosphate Binding. *Ann. N.Y. Acad Sci*. 166. 170-183, 1969
34. M J. Baumblatt and F. Winston Pyridoxine and the Pill *Lancet* I:832-833, 1970
35 S N. Gershoff and F F. Faragalla. Endogenous Oxalate Synthesis and Glycine, Serine, Deoxypyridoxine Interrelationships in Vitamin B_6-Deficient Rats. *J. Biol. Chem*. 234:2391-2393, 1959
36. S.N. Gershoff, T.J. Gill, III, S.J. Simonian and A.I. Steinberg: Some Effects of Amino Acid Deficiencies on Antibody Formation in the Rat. *J. Nutrition* 95:184-190, 1968
37. T.J. Runyan and S.N. Gershoff: Glycine Metabolism in Vitamin B_6-Deficient and Deoxypyridoxine-Treated Rats. *J. Nutrition* 98:113-118, 1969
38. H.H. Cornish: The Role of Vitamin B_6 in the Toxicity of Hydrazines. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 166:136-145, 1969
39. A.C. Cohen: Pyridoxine in the Prevention and Treatment of Convulsions and Neurotoxicity due to Cycloserine. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 166:346-349, 1969

40. I.A. Jaffe: The Antivitamin B_6 Effect of Penicillamine: Clinical and Immunological Implications. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 4:217-226, 1972
41. C.R. Scriver and D.T. Whelan: Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) in Mammalian Tissue Outside the Central Nervous System, and Its Possible Relevance to Hereditary Vitamin B_6 Dependency with Seizures. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 166:83-96, 1969
42. J.W. Harris and D.L. Horrigan: Pyridoxine-Responsive Anemia—Prototype and Variations on the Theme. *Vitamins Hormones* 22:721-753, 1964
43. S.H. Mudd: Pyridoxine-Responsive Genetic Disease. *Fed. Proc.* 30:970-976, 1971
44. G.W. Frimpter, W.F. George and R.J. Andelman: Cystathioninuria and B_6 Dependency. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 166:109-115, 1969
45. C.R. Scott, S.W. Dassell, S.H. Clark, C. Chiang-Teng and K.R. Swedberg: Cystathianinemia: A Benign Genetic Condition. *J. Pediat.* 76:571-577, 1970
46. A.H. Kang and R.L. Trelsted: A Collagen Defect in Homocystinuria. *J. Clin. Invest.* 52:2571-2578, 1973
47. E.E. McCoy, C. Colombini and M. Ebadi: The Metabolism of Vitamin B_6 in Down's Syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 166:116-125, 1969
48. E. Ranke, S.A. Tauber, A. Horonick, B. Ranke, R.S. Goodhart and B.F. Chow: Vitamin B_6 Deficiency in the Aged. *J. Gerontol.* 15:41-44, 1960
49. A. Hamfelt: Age Variation of Vitamin B_6 Metabolism in Man. *Clin. Chim. Acta* 10:48-54, 1964
50. A Jacobs, I.A.J. Cavill and J.N.P. Hughes: Erythrocyte Transaminase Activity. Effect of Age, Sex, and Vitamin B_6 Supplementation. *Am. J. Clin. Nutrition* 21:502-507, 1968
51. J.M. Hsu: Interrelations between Vitamin B_6 and Hormones. *Vitamins Hormones* 21:113-134, 1963
52. T.L. Sourkes: Influence of Specific Nutrients on Catecolamine Synthesis and Metabolism. *Physiol. Rev.* 24:349-359, 1972
53. A. Hamfelt and A. Parrow: Vitamin B_6 Metabolism in Thyreotoxicosis. *Acta Soc. Med. Uppsal.* 72:1-11, 1967
54. P. Delost and T. Terroine: Origin of Sexual Disturbances in the Male in Pyridoxine Deficiency. Hormonal and Vitamin Treatment. *Arch. Sci. Physiol.* 20:65-82, 1966
55. A.M. Huber, S.N. Gershoff and D.M. Hegsted: Carbohydrate and Fat Metabolism and Response to Insulin in Vitamin B_6-Deficient Rats. *J. Nutrition* 82:371-378, 1964
56. A.M. Huber and S.N. Gershoff: The Effects of Vitamin B_6 Deficiency on Pituitary Glands. *J. Nutrition* 87:407-411, 1965
57. D.J. Sabo, R.P. Francesconi and S.N. Gershoff: Effect of Vitamin B_6 Deficiency on Tissue Dehydrogenases and Fat Synthesis in Rats. *J. Nutrition* 101:29-34, 1971

Capítulo **17**

WILLIAM J. DARBY
KRISTEN W. MCNUTT
E. NEIGE TODHUNTER

Niacina

EN 1867 se sintetizó por oxidación de la nicotina un compuesto que más tarde se denominó ácido nicotínico.[1,2] En 1912 se descubrió su presencia en un concentrado antiberibérico preparado de desechos del pulido del arroz,[3] y durante el período comprendido entre los años 1913 a 1937, Casimiro Funk y otros investigadores asociaron reiteradamente su acción con la de las vitaminas.[4-7] En 1937 se le identificó como el factor preventivo de la pelagra (factor anti—lengua negra del perro).[8-12] Concomitantemente se había demostrado que la nicotinamida formaba parte de las coenzimas I[13] y II[14] (di y trifosfopiridina nucleótidos, respectivamente), y que el ácido nicotínico era un factor de crecimiento para el *streptococcus*.[5] Las dos coenzimas de nicotinamida participan en la glicólisis, la síntesis de grasas y la respiración tisular.

Nomenclatura

El término *niacina* comprende "la descripción genérica del ácido piridín 3—carboxílico y sus derivados, que tienen una actividad biológica (nutricional) cualitativamente igual a la del ácido nicotínico. Así, algunas expresiones como "actividad de niacina" y "deficiencia de niacina" son utilizadas habitualmente. El ácido piridin 3—carboxílico, conocido también como niacina o vitamina PP, debería ser denominado ácido nicotínico.[16,17] La nicotinamida es la amida del ácido nicotínico o "niacinamida". El término "equivalente de nicotinamida" se refiere a la contribución a la ingesta dietética de todas las diferentes formas nutricionalmente activas como niacina (incluyendo la conversión de triptofano a niacina) y es expresada en términos de miligramos (o microgramos) de equivalentes de nicotinamida.[16-18].

Pelagra

Actualmente se sabe que la deficiencia de niacina produce la pelagra; esta enfermedad apareció en Europa[19] cuando el maíz *(Zea mays)*, proveniente del Nuevo Mundo, se constituyó en el mayor alimento básico de ciertas regiones que circundan el Mediterráneo - España, Francia, Italia - así como hacia el este de esos países. Ya en el año 1730 fue descrita por Gaspar Casal como una enfermedad endémica en las regiones de Asturias y Oviedo, y recibió diferentes nombres[20] tales como "mal de la rosa", "mal del sol", "insolación de primavera", "fiebre del pan de maíz", y "pelagra" *(pelle*, piel, y *agra*, áspero). Al inicio de este siglo fue reconocida en Estados Unidos de América, donde causó cientos de miles de enfermos y muertos en el Medio-Oeste y en el Sur, desde Illinois a Carolina del Sur. Las víctimas sufrían la sintomatología conocida como las "3· D's" — Dermatitis de las áreas expuestas al sol; Diarrea, y Demencia. Varias instituciones de tratamiento de enfermos mentales de Estados Unidos, Europa y Egipto se dedicaron fundamentalmente a la atención de los pelagrosos.

En 1914 Joseph Goldberger, un bacteriólogo del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, recibió la tarea de identificar la causa de la enfermedad. En estudios epidemiológicos que se han convertido en clásicos,[21] observó la asociación de la enfermedad con la pobreza, y con el consumo de dietas en base a maíz, grasa y melazas. Observó también que individuos bien alimentados no contraían la enfermedad. En convictos de Mississippi, reprodujo la condición patológica alimentándolos con una dieta pelagragénica. El mismo, su esposa y 14 colegas voluntarios decidieron constituirse en un "quinto grupo experimental", ingerir e inyectarse con materiales biológicos y/o excretas de pelagrosos, y de esta manera demostraron la naturaleza no infecciosa de la pelagra. En orfanatos, prisiones e instituciones para enfermos mentales demostraron el valor terapéutico de una buena dieta. Sometieron alimentos a ensayos en humanos para evaluar su acción antipelagrosa, y su actividad preventiva fue probada en perros con el modelo animal de "lengua negra canina".

Triptofano Como Precursor de la Niacina

El esclarecimiento del metabolismo del triptofano, su conversión a metabolitos de niacina, así como los estudios clásicos de Grace Goldsmith y colaboradores[22-27] y de Horwitt y asociados[28] en humanos, establecieron las bases cuantitativas de la interrelación del triptofano con la niacina. En un sentido amplio, estos estudios en humanos indicaron que 60 mg de triptofano tienen una equivalencia promedio de 1 mg de nicotinamida. De acuerdo a esta observación, las estimaciones de los requerimientos humanos de niacina, deben tomar en cuenta no sólo el contenido de ácido nicotínico y nicotinamida de las dietas, sino que también el de triptofano. Puede ser que esta relación no se aplique a dietas carentes de niacina o con cantidades limitadas de triptofano.[29] Vivian y colaboradores[30,31] observaron que la excreción urinaria de los metabolitos de niacina o aquéllos de la vía metabólica triptofano—niacina no disminuía a un valor de cero, aún con ingestas muy bajas de triptofano. Al incrementar las cantidades de triptofano en la dieta, éste se utiliza primero para restaurar el balance nitrogenado, luego para restaurar los niveles de piridín—nucleótidos de la sangre, y por último para formar productos que se excretan como metabolitos de niacina.

En el embarazo, no se conoce en forma precisa la conversión cuantitativa de triptofano o niacina. La información experimental[32] obtenida de la excreción urinaria de metabolitos del triptofano ha sido interpretada como indicadora de que la conversión de este aminoácido a niacina es más eficiente en la embarazada y por lo tanto, su equivalencia de niacina sería mayor.

Esta conclusión podría deberse a una mala interpretación de la observación de que el inicio del embarazo se caracteriza por un pronunciado incremento de la excreción urinaria de N—metilnicotinamida.[33] Se ha sugerido también que una mayor cantidad de triptofano se canalice por esta vía metabólica, o que la metilación de la niacina esté aumentada durante el embarazo, y por esta razón el requerimiento dietético realmente esté elevado.

En la página 166 se presentan las estructuras de 13 metabolitos conocidos de la niacina.

Formas Combinadas de la Niacina

Las evidencias actuales indican que en algunos alimentos, especialmente en los cereales, la niacina se encuentra en formas combinadas, que impiden su disponibilidad nutricional.[34,38] La evidencia preliminar se obtuvo de la discrepancia que se observaba entre los contenidos de niacina determinados colorimétricamente antes y después de hidrólisis con NaOH diluida. Ensayos microbiológicos demostraron también que se obtenía alrededor de un 20%/o más de niacina al hacer las determinaciones en extractos alcalinos de cereales que en extractos acuosos o ácidos. Estos resultados apoyaron la interpretación de que en los cereales la niacina se encontraba ligada. Estudios posteriores demostraron que la niacina ligada era inefectiva en el tratamiento de la deficiencia de niacina en la rata, el pollo, el pato o el cerdo. En el hombre la evidencia no es tan clara, aunque Dann[39] señaló las discrepancias que se observaron en el contenido de niacina de las

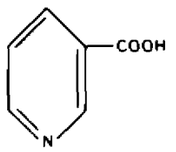


Fig. 1. *Acido nicotínico*

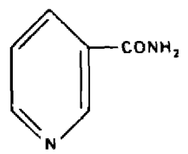


Fig. 2. *Nicotinamida*

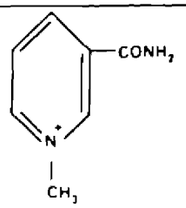
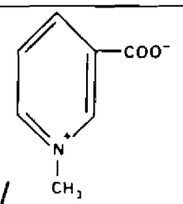
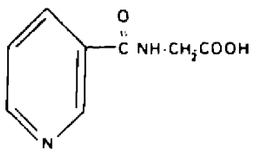


Fig. 3. *N'—Metilnicotinamida*



Trigonelina
Fig. 4. *(betaína del ácido N'-metilnicotínico)*



Acido nicotinúrico
Fig. 5. *(nicotiniglicina)*

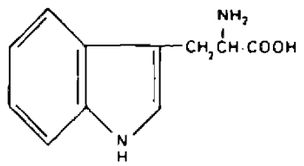


Fig. 6. *Triptofano*

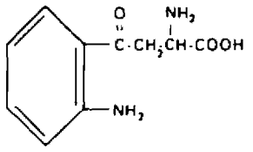


Fig. 7. *L-Kinurenina*

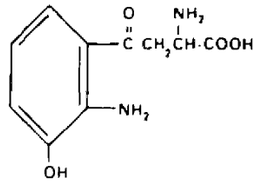


Fig. 8. *L-3-Hidroxikinurenina*

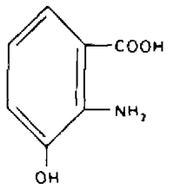


Fig. 9. *Acido 3-Hidroxiantranílico*

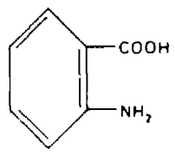


Fig. 10. *Acido antranílico*

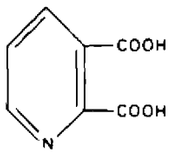


Fig. 11. *Acido quinolínico*

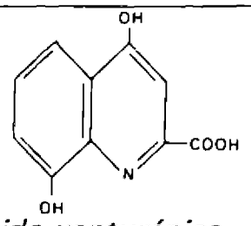


Fig. 12. *Acido xanturénico*

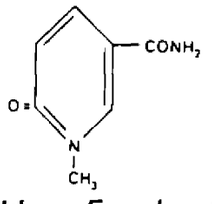


Fig. 13. *N'metil-2-piridona-5-carboxilamida (2-piridona)*

dietas con alta contenido de maíz utilizado por Goldberger para inducir pelagra experimental, y las ingestas más bajas de las poblaciones sanas de Carolina del Norte.[9]

Inicialmente se describieron dos tipos de niacina ligada:[34-38] 1) una forma llamada niacinógeno que es un péptido de peso molecular de 12,000 a 13,000; y 2) un complejo con hidratos de carbono, con un peso molecular de 2,370. A este último producto encontrado en el afrecho del trigo se le denominó niacitina. Actualmente se cree que en el trigo existen varios complejos que contienen niacina[40] y que las preparaciones de niacitina contienen péptidos, hexosas y pentosas. El esclarecimiento de cuál es la actividad relativa de los diferentes precursores, y de la disponibilidad biológica de las distintas formas en que se encuentra la niacina en los alimentos requiere todavía especial atención.

Efectos de la Leucina

Otro concepto nutricional que es preciso considerar en función de los requerimientos de niacina, se derivó de las observaciones sobre la precipitación de la pelagra por ingestas altas de leucina, descrita por algunos autores. Inicialmente el efecto fue observado y atribuido al consumo de una dieta a base de sorgo. El sorgo *(Sorghum vulgare)*, contiene probablemente más niacina disponible que otros cereales y no es especialmente pobre en triptofano, pero tiene concentraciones muy altas de leucina. Belavady y Gopalan [41] observaron que al alimentar a perros con una dieta constituida por un 65% de sorgo, los animales desarrollaban el síntoma de lengua negra. El mismo laboratorio comunicó[42] que en la rata, el agregado de leucina a una dieta de caseína, aumentó la excreción urinaria de ácido quinolínico (un metabolito del triptofano), y que el agregado de 1 mg de niacina por 100 gramos de ración, redujo parcialmente este aumento en excreción; en cambio el agregado de 100 mg de triptofano no la redujo. Los mismos autores informaron que después de administrar leucina a sujetos humanos normales se produjo un aumento similar en ácido quinolínico urinario, acompañado de una disminución en la excreción de N—metilnicotinamida y 6—piridona.[43,44] Posteriormente describieron que sujetos normales y pelagrosos a los que se proporcionó un suplemento diario de 10 g de L—leucina redujeron la capacidad de sus eritrocitos incubados con niacina para sintetizar nucleótidos de nicotinamida. Sin embargo, no encontraron diferencias entre los nucleótidos de los eritrocitos de sujetos normales y pacientes con pelagra.

Recomendaciones Dietéticas

A pesar de los problemas descritos, las actuales estimaciones de las

necesidades de niacina del adulto son probablemente correctas debido a que se fundamentan en la observación sobre las ingestas, en análisis de dietas, y en evidencias bioquímicas de individuos que desarrollaron pelagra bajo condiciones endémicas o experimentales, y además porque toman en cuenta una contribución razonable de los equivalentes de niacina del triptofano.

La recomendación dietética (RDA, 1974)[45] para adultos, expresada como niacina, es de 6.6 mg por 1,000 kcal, pero no menos de 13 mg diarios con ingestas energéticas inferiores a 2,000 kcal. Las estimaciones de FAO/OMS (1974)[46-48] son esencialmente las mismas. Las recomendaciones dietéticas de los Estados Unidos (RDA)[45] señalan que: "No existen datos sobre los requerimientos de niacina de niños, desde la infancia hasta la adolescencia. Existe la posibilidad de que la eficiencia de la conversión del triptofano a niacina en niños en rápido crecimiento podría diferir de la observada en adultos... La leche humana contiene aproximadamente 0.17 mg de niacina y 22 mg de triptofano por 100 ml ó 70 kcal.[49] La recomendación para los lactantes hasta los 6 meses de 8 mg por 1,000 kcal, alrededor de dos tercios de los cuales normalmente provienen del triptofano; y en niños mayores de 6 meses y adolescentes es de 6.6 mg por 1,000 kcal, pero no menor de 8 mg por día.

No existe información sobre los requerimientos de niacina en la mujer embarazada y la nodriza. La recomendación señala un aumento por día de 2 mg de niacina durante el embarazo, debido al incremento de la ingesta energética. Durante la lactancia, es necesario proporcionar 4 mg por día más de niacina, concordante con un aumento de 500 kcal en la ingesta energética".

Estas recomendaciones se presentan en el Cuadro 1. Las cifras para los niños y las embarazadas se fundamentan en evidencia menos directa, pero en la práctica se ha demostrado convincentemente que conllevan una adecuada protección contra déficit de niacina.

Enfermedad de Hartnup

La enfermedad de Hartnup es un síndrome clínico de naturaleza congénita (homozigótica) que produce una alteración del metabolismo niacina–triptofano y que se presenta con una sintomatología clínica similar a la pelagra[50] (originalmente se le denominó enfermedad H). Se caracteriza por una fotosensibilidad y dermatitis, ataxia, cambios psíquicos y aminoaciduria masiva de ácidos monoaminomonocarboxílicos.[51] Los pacientes presentan una disminución en la absorción intestinal y en la reabsorción tubular de estos aminoácidos lo que provoca un aumento en la degradación intestinal del triptofano. La ingestión oral de este amino-

CUADRO 1

Recomendaciones Dietéticas de Niacina

	Edad en años	RDA* (mg)
Lactantes	0.0–0.5	5
	0.5–1.0	8
Niños	1–3	9
	4–6	12
	7–10	16
Hombres	11–14	18
	15–18	20
	19–22	20
	23–50	18
	51+	16
Mujeres	11–14	16
	15–18	14
	19–22	14
	23–50	13
	51+	12
Embarazadas		+2
Lactantes		+4

* Recomendación dietética para los Estados Unidos.

ácido produce una elevada excreción urinaria de indoxil sulfato (indicó), de ácido indolilacético y de indolilacriloglicina productos de la acción de las bacterias intestinales sobre el triptofano. Los pacientes tienen disminuída la capacidad de convertir triptofano a quinurenina y a nicotinamida, debido en parte al defecto de absorción. En general responden satisfactoriamente a la administración de niacina (nicotinamida). El estudio de esta enfermedad, conocida con el nombre de la familia en que se identificó por primera vez en el año 1952, consolidó aún más el reconocimiento de la importancia del triptofano como precursor de la niacina en el hombre.

Efectos Farmacológicos

Dosis masivas de ácido nicotínico (pero no de la amida) producen una

dilatación vascular con sensación de calor, de ardor y de picazón de la cara y manos. Este efecto farmacológico varía de una persona a otra y se asevera que éste se reduce al ingerir simultáneamente glicina. Se le ha utilizado en forma terapéutica para inducir dilatación cerebro-vascular en la ataxia senil y como un placebo "inocuo" en el manejo de algunos individuos hipocondríacos. Dosis altas de ácido nicotínico en niños con Kwashiorkor (equivocadamente llamado "pelagra infantil") probaron ser inefectivas y aún perjudiciales,[52] probablemente debido a que la niacina sobrecarga el sistema de metilación bajo condiciones de una deficiencia proteínica que a menudo se acompaña de severo daño hepático.

Una propiedad farmacológica de la niacina que ha sido extensamente estudiada es el efecto depresor sobre las concentraciones séricas de colesterol y de lipoproteínas producido por dosis orales masivas de ácido nicotínico (generalmente 3 ó más gramos).[53,54] La nicotinamida no posee este efecto. La reducción involucra los niveles de colesterol libre y esterificado, así como de la fracción beta–lipoproteína–colesterol. Se pueden identificar dos efectos metabólicos distintos de las dosis altas de ácido nicotínico: una disminución en la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo en individuos en ejercicio[55] y el aumento en la utilización de los depósitos de glucógeno de reserva.[56] Se han descrito efectos similares en el metabolismo del músculo cardíaco humano; o sea, una inhibición en la utilización de los ácidos grasos libres como sustratos acompañada de depleción del glucógeno y de la grasa muscular causada por el aumento de su utilización en el miocardio.[57] Estas observaciones, junto a otras anteriores[53,54] que sugieren que la terapia con dosis altas y prolongadas de ácido nicotínico se asocian en algunas oportunidades con la aparición de evidencias de laboratorio de diabetes y de daño hepático, así como la activación de úlceras pépticas (por el uso del ácido en ausencia de "buffer") señalan que estos efectos son producidos por dosis no fisiológicas.

El Grupo de Investigación del Proyecto sobre Drogas Coronarias[58] estudió la eficacia e inocuidad de varias drogas que actúan sobre el metabolismo de los lípidos y que se utilizan en la terapia prolongada de las enfermedades coronarias del corazón en sujetos que han sufrido de infarto del miocardio. Cincuenta y tres centros clínicos reclutaron 8,341pacientes y compararon la acción de los agentes terapéuticos mediante un diseño "doble ciego", utilizando un placebo de lactosa. Un grupo de 1,119 sujetos recibieron una dosis de 3 gramos de niacina por día. Los períodos de tratamiento comprendieron desde su inicio, en marzo 1966 a octubre 1969, hasta su terminación en agosto de 1974. El tiempo promedio de terapia fue de 74 meses. Las conclusiones del proyecto en lo que concierne a niacina fueron:[58]

". . . no hay evidencia de un efecto de la niacina sobre la mortalidad total. Durante cinco años de observación la mortalidad total fue ligeramente más alta en el grupo con niacina que en el grupo con placebo (21.2%/o vs 20.9%/o). En el período total de seguimiento de la experiencia, el grupo con niacina presentó una mortalidad más baja (24.4%/o) que el grupo con placebo (25.4%/o), pero la diferencia no fue significativa. No se identificó ningún subgrupo en el cual la niacina demostrara un efecto beneficioso con respecto a la mortalidad total en los cinco años. El grupo con niacina sí mostró una incidencia significativamente más baja de infartos del miocardio, definitivos pero no fatales. Las tasas de 5 años fueron de 8.4%/o para el grupo con niacina y 12.2%/o para el grupo con placebo, mientras la incidencia para el período total de seguimiento fue de 10.2%/o para la niacina y 13.8%/o para el placebo. . . Los datos de este estudio confirmaron los hallazgos previos de incidencia aumentada de problemas gastrointestinales y niveles séricos elevados de enzimas, ácido úrico y glucosa plasmática en individuos tratados con niacina. No se conoce la significación clínica a largo plazo que estas alteraciones químicas puedan tener.

En conclusión, la información del Proyecto sobre Drogas Coronarias no proporcionó evidencia de que la niacina tenga influencia sobre la mortalidad de los pacientes que sobreviven a infarto del miocardio; es posible que sí proteja en cierto grado a los pacientes contra la recurrencia de infartos del miocardio no mortales. Sin embargo, debido al exceso de incidencias de arritmias y problemas gastrointestinales, y a los hallazgos químicos anormales en el grupo con niacina, debe tenerse gran cuidado y precaución en el uso de la droga para el tratamiento de personas con enfermedad cardíaca coronaria".

Terapia Megavitamínica

En los últimos 20 años, algunos han recomendado la terapia megavitamínica para el tratamiento de ciertos problemas psiquiátricos.[59] Esto se originó con el empleo de dosis masivas de niacina (llamada por los promotores vitamina B_3) en el tratamiento de la esquizofrenia. Más tarde, los partidarios de la terapia megavitamínica agregaron a su arsenal una variedad de otras vitaminas y derivados en cantidades masivas con el propósito de prevenir y tratar una amplia variedad de enfermedades de obscuro origen. Este régimen o concepto terapéutico ha sido ahora denominado "tratamiento ortomolecular".

El Grupo de Trabajo de la Asociación Americana de Psiquiatría sobre la Terapia Vitamínica en la Psiquiatría examinó la evidencia relacionada con esta materia y concluyó que:[59] ". . .los resultados y conclusiones de

los partidarios de la terapia megavitamínica no han sido confirmados por las investigaciones de varios grupos de psiquiatras y psicólogos expertos en psico-farmacología. . . Se han analizado las bases teóricas del tratamiento megavitamínico, especialmente con ácido nicotínico, y se ha concluido que son inconsistentes. . . bajo estas circunstancias el Grupo de Trabajo considera deplorable la propaganda masiva realizada a través de la radio, prensa y libros populares, utilizando términos engañosos como "terapia megavitamínica" y "tratamiento ortomolecular".

Evaluación Bioquímica del Estado Nutricional

La excreción de dos metabolitos de la niacina[60] la N^1—metilnicotinamida y la N^1—metil—2—piridona—5—carboxilamida (2—piridona) sirve de base metabólica para la evaluación bioquímico-clínica del estado nutricional en relación a esta vitamina. Normalmente los adultos excretan entre un 20 y un 30% de la niacina como N—metil y entre un 40 y un 60% como 2—piridona. Sauberlich y colaboradores[60] consideran que la relación de la excreción urinaria de 2—piridona/N^1—metilnicotinamida es el procedimiento de evaluación más promisorio; normalmente la relación tiene valores de 1.3 a 4.0. Durante el desarrollo del estado de deficiencia la 2—piridona desaparece de la orina varias semanas antes de que se presenten los signos clínicos, mientras que la excreción de N^1—metilnicotinamida cae a un mínimo hasta el momento en que se evidencias los signos clínicos. Sobre esta base, DuPlessis[61] y de Lange y Joubert[62] sugieren que un valor menor de 1.0 para la retención 2—piridona/N^1—metilnicotinamida es indicativo de una deficiencia latente de niacina. En encuestas del estado nutricional se ha utilizado más ampliamente la determinación de N^1—metilnicotinamida principalmente en razón de su mayor factibilidad. Sin embargo, este método adolece de una baja reproductibilidad en manos de ciertos laboratorios, y además, los resultados son frecuentemente afectados por la presencia en la orina de substancias interferentes. Aunque imperfectos, estos procedimientos permiten el seguimiento de los sucesivos estados en el desarrollo de la deficiencia y, en estudios bien diseñados, refuerzan la evidencia obtenida de las encuestas dietéticas de grupos de población.[63] En la práctica, el análisis de la 2—piridona generalmente se considera laborioso y tedioso. Las estimaciones de los nucleótidos de nicotinamida en el suero sanguíneo y en las células no han probado ser útiles para evaluar el estado nutricional. La validez y el refinamiento de los indicadores bioquímicos dependerán en gran parte del mejoramiento de la metodología analítica y de un mejor conocimiento de las variaciones en los metabolitos de niacina en relación a distintos niveles del estado nutricional. □

REFERENCIAS

1. H. Weidel, *Annal. der Chemie u. Pharmacie* 165:328, 1873
2. C. Huber, *Annal. der Chemie u Pharmacie* 141.271, 1867
3. U. Suzuki, T. Shimamura and S Odake: Über Oryzanin ein Bestandteil der Reiskleie und seine physiologische Bedeutung *Biochem. Zeitschr.* 43 89-153, 1912
4. C Funk: Studies of Beri-Beri. VII. Chemistry of the Vitamine-Fraction from Yeast and Rice-Polishings *J Physiol.* 46 173-179, 1913
5. C. Funk and I.C Funk: The Value of Pyridine Derivatives in Nutrition. *J. Biol. Chem* 119 xxxv-xxxvi, 1937
6. J C Drummond and C Funk: The Chemical Investigation of the Phosphotungstate Precipitate from Rice-Polishings. *Biochem. J.* 8 598-615, 1914
7. H.B. Vickery Simpler Nitrogenous Constituents of Yeast I Choline and Nicotinic Acid *J. Biol Chem* 68 585-592, 1926
8. C.A. Elvehjem, R.J. Madden, F.M. Strong and D.W. Woolley: Relation of Nicotinic Acid and Nicotinic Acid Amide to Canine Black Tongue *J. Am. Chem Soc.* 59 1767-1768, 1937
9. P J. Fouts, O M Helmer, S Lepkovsky and T.H. Jukes Treatment of Human Pellagra with Nicotinic Acid *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* 37:405-407, 1937
10. D.T Smith, J M Ruffin and S G Smith: Pellagra Successfully Treated with Nicotinic Acid. A Case Report. *J. Am. Med. Assn.* 109.2054-2055, 1937
11. L J. Harris and A. Hassan: Nicotinic Acid and the Pellagra-Preventing ("P P.") Vitamin. *Lancet* II:1467, 1937
12. D W Woolley, F.M Strong, R J. Madden and C.A. Elvehjem: Anti-Black Tongue Activity of Various Pyridine Derivatives. *J. Biol. Chem.* 124.715-723, 1938
13. H. von Euler, H. Alhers and F. Schlenk: Chemische Untersuchungen an hochgereinigter Co-Zymase *Hoppe Seyler's J. Physiol. Chem.* 240:113-126, 1936
14. O.Woburg and W. Christian. Co-Ferment Problem. *Biochem. Zeitschr.* 274 112-116, 1934 275 112, 464.,1935
15. B.C J.G Knight The Nutrition of *Staphylococcus aureus*; Nicotinic Acid and Vitamin B1 *Biochem. J.* 31:731-737, 1937
16. AIN Committee on Nomenclature Nomenclature Policy: Generic Descriptors and Trivial Names for Vitamins and Related Compounds. *J. Nutrition* 105:134-140, 1975
17. E.N Todhunter in *A Guide to Nutrition Terminology for Indexing and Retrieval*. P. 270 U.S. Government Printing Office, Washington, D C , 1970
18. IUNS Committee on Nomenclature: Tentative Rules for Generic Descriptors and Trivial Names for Vitamins and Related Compounds. *Nutrition Abst. Rev.* 40:395-400, 1970
19. A Hirsch *Handbook of Geographical and Historical Pathology* Translated from the second German Edition by C Creighton. Pp 217-253, vol II The Sydenham Society, London, 1885
20. G.M. Niles. *Pellagra, An American Problem*. Pp. 253, W.B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1912
21. M Terris. *Goldberger on Pellagra* Pp 395. Louisiana State University Press, Baton Rouge, 1964

22. H P. Sarett and G A. Goldsmith: The Effect of Tryptophane on the Excretion of Nicotinic Acid Derivatives in Humans. *J. Biol Chem.* 167:293-294, 1947
23 G.A. Goldsmith, H P. Sarett, U.D Register and J Gibbens: Studies of Niacin Requirement in Man. I. Experimental Pellagra in Subjects on Corn Diets Low in Niacin and Tryptophan. *J. Clin. Invest.* 31:533-542, 1952
24. G.A. Goldsmith, H L. Rosenthal, J. Gibbens and W.G. Unglaub: Studies of Niacin Requirement in Man. II Requirement on Wheat and Corn Diets Low in Tryptophan. *J. Nutrition* 56.371-386. 1955
25 G.A. Goldsmith, J. Gibbens, W G. Unglaub and O.N. Miller: Studies of Niacin Requirement in Man. III. Comparative Effects of Diets Containing Lime-Treated and Untreated Corn in the Production of Experimental Pellagra. *Am. J. Clin Nutrition* 4.151-160, 1956
26. G.A. Goldsmith: Experimental Niacin Deficiency. *J. Am. Dietet. Assn.* 32.312-316, 1956
27. E.Z. Moyer, G A. Goldsmith, O.N. Miller and J. Miller: Metabolic Patterns in Pre-adolescent Children. VII. Intake of Niacin and Tryptophan and Excretion of Niacin or Tryptophan Metabolites. *J. Nutrition* 79:423-430, 1963
28. M.K. Horwitt, C.C. Harvey, W.S. Rothwell, J L. Cutler and D Haffron: Tryptophan-Niacin Relationships in Man. *J. Nutrition* 60:(Suppl. 1)1-43, 1956
29. Conversion of Tryptophan to Niacin in Man. *Nutrition Reviews* 32:76-77, 1974
30. V.M. Vivian, M M Chaloupka and M S. Reynolds: Some Aspects of Tryptophan Metabolism in Human Subjects. I. Nitrogen Balances, Blood Pyridine Nucleotides and Urinary Excretion of N^1-Methylnicotinamide and N^1-Methyl-2-Pyridone-5-Carboxamide on a Low-Niacin Diet *J Nutrition* 66 587-598, 1958
31. R.R. Brown, V.M Vivian, M.S. Reynolds and J.M Price: Some Aspects of Tryptophan Metabolism in Human Subjects II Urinary Tryptophan Metabolites on a Low-Niacin Diet. *J. Nutrition* 66.599-606, 1958
32. A.E. Wertz, M E. Lojkin, B.S. Bouchard and M.B. Derby: Tryptophan-Niacin Relationships in Pregnancy *J. Nutrition* 64 339-353, 1958
33. W J. Darby, W.J. McGanity, M.P. Martin, E. Bridgforth, P M Densen, M M. Kaser, P.J. Ogle, J.A. Newbill, A. Stockell, M E. Ferguson, O. Touster, G S. McClellan, C. Williams and R. O. Cannon: The Vanderbilt Cooperative Study of Maternal and Infant Nutrition. IV Dietary, Laboratory and Physical Findings in 2129 Delivered Pregnancies. *J. Nutrition* 51:565-597, 1953.
34. Free and "Bound" Niacin for Pigs *Nutrition Reviews* 15:11-12, 1957
35. Bound Niacin. *Nutrition Reviews* 19.240-242, 1961
36. Effect of Cooking on the Free Niacin Content of Foods. *Nutrition Reviews* 23:286-287, 1965
37. Trigonelline as a Major Urinary Metabolite of Niacytin in the Rat. *Nutrition Reviews* 29:260-262, 1971
38 Forms of Bound Niacin in Wheat. *Nutrition Reviews* 32:124-125, 1974
39. W.J. Dann: The Human Requirement for Nicotinic Acid. *Fed. Proc.* 3:159-161, 1944
40. J B. Mason, N Gibson and E. Kodicek: The Chemical Nature of the Bound Nicotinic Acid of Wheat Bran: Studies of Nicotinic Acid-Containing Macromolecules. *Brit. J. Nutrition* 30:297-311, 1973

41. B. Belavady and C. Gopalan: Production of Black Tongue in Dogs by Feeding Diets Containing Jowar (Sorghum vulgare) *Lancet* II:1220-1221, 1965
42. N. Raghuramulu, B.S. Narasinga Rao and C. Gopalan: Amino Acid Imbalance and Tryptophan-Niacin Metabolism. I. Effect of Excess Leucine on the Urinary Excretion of Tryptophan-Niacin Metabolites in Rats. *J. Nutrition* 86 100-106, 1965
43. N. Raghuramulu, S.G. Srikantia, B.S. Narasinga Rao and C Gopalan: Nicotinamide Nucleotides in the Erythrocytes of Patients Suffering from Pellagra. *Biochem. J.* 96.837-839, 1965
44. B. Belavady, S G. Srikantia and C. Gopalan: The Effect of the Oral Administration of Leucine on the Metabolism of Tryptophan. *Biochem. J.* 87:652-655, 1963
45. *Recommended Dietary Allowances*. Eighth edition. Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1974
46. R. Passmore, B.M. Nicol and M.N Rao in collaboration with G.H Beaton and E.M. DeMayer in *Handbook on Human Nutritional Requirements* FAO and WHO. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 1974
47. *Recommended Daily Nutrient Intakes, Health and Welfare Canada*. Committee for Revision of the Canadian Dietary Standard, Bureau of Nutritional Sciences, revised 1974
48. FAO/WHO Handbook on Human Nutritional Requirements, 1974. *Nutrition Reviews* 33:147-157, 1975
49. K. U. Toverud, G. Stearns and I G. Macy: *Maternal Nutrition and Child Health*. NRC Bulletin, pp. 174. National Academy of Sciences, Washington, D C., 1950
50. D.N. Baron, C E. Dent, H. Harris, E W Hart and J.B. Jepson: Hereditary Pellagra-Like Skin Rash with Temporary Cerebellar Ataxia, Constant Renal Amino Aciduria, and other Bizarre Biochemical Features. *Lancet* II:421-428, 1956
51. J.B. Jepson in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. J B. Stanbury, J.B. Wyngaarden and D S. Fredrickson, Editors, pp 1486-1503, third edition. McGraw-Hill, New York, 1972
52. H.C. Trowell, J.N.P. Davies and R.F.A. Dean. *Kwashiorkor*. Pp. 308. Edward Arnold, London, 1954
53. The Effect of Nicotinic Acid on Serum Lipids. *Nutrition Reviews* 17:168-169, 1959
54. Treatment of Hypercholesterolemia with Nicotinic Acid. *Nutrition Reviews* 19:325-328, 1961
55. L.A. Carlson, R.J. Havel, L G Ekelund and A. Holmgren: Effect of Nicotinic Acid on the Turnover Rate and Oxidation of the Free Fatty Acids of Plasma in Man during Exercise. *Metabolism* 12:837-845, 1963
56. J. Bergstrom, E. Hultman, L Jorfeldt, B Pernow and J. Wahren: Effect of Nicotinic Acid on Physical Working Capacity and on Metabolism of Muscle Glycogen in Man. *J Appl. Physiol.* 26:170-176, 1969
57. Niacin and Myocardial Metabolism. *Nutrition Reviews* 31 80-81, 1973
58. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease. *J. Am. Med. Assn.* 321 360-381, 1975
59. *Megavitamin and Orthomolecular Therapy in Psychiatry*. American Psychiatric Association Task Force on Vitamin Therapy in Psychiatry. Publications Services Division, American Psychiatric Association, Washington, D.C , 1973
60 H E. Sauberlich, J.H. Skala and R.P. Dowdy: *Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status*. CRC Press, Inc , Cleveland, 1974.

61. J.P. DuPlessis *An Evaluation of Biochemical Criteria for Use in National Nutrition Surveys*. Council for Scientific and Industrial Research, Report No. 261, National Nutrition Research Institute, Pretoria, South Africa, 1967
62 D.J. de Lange and C.P. Joubert: Assessment of Nicotinic Acid Status of Population Groups. *Am. J Clin. Nutrition* 15:169-174, 1964
63. *Manual for Nutrition Surveys*. Second edition, Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1963

Capítulo **18**

C. L. KRUMDIECK

Acido Fólico

WILLS y Mehta[1] publicaron en 1930 un informe sobre "la anemia perniciosa" del embarazo y la anemia macrocítica frecuentemente fatal observada en mujeres de Bombay. Estos autores distinguieron este cuadro del de la anemia perniciosa verdadera o la anemia de Addison y concluyeron que "..... la causa de la 'anemia del embarazo' va a ser encontrada siguiendo las líneas de la investigación nutricional". Posteriormente ellos produjeron la enfermedad en monos y demostraron los efectos curativos de extractos de levadura y de hígado. El aislamiento y la identificación del principio activo en estos extractos necesitó diez años de investigación. Finalmente, se encontró que un "factor de crecimiento" bacteriano que se encontraba presente en hojas de espinaca[2] y en hígado[3] tenía muchas propiedades en común con el factor presente en hígado y levadura que era necesario para prevenir la anemia en polluelos[4] y monos.[5] Finalmente se aisló el principio activo y se determinó su estructura por degradación y síntesis en 1948.[6-8] Se le llamó "ácido fólico" por Mitchell y colaboradores[2] y "ácido pteroil–glutámico" por los químicos que determinaron su estructura.[8] Es un derivado de pteridina (Figura 1) unido, a través de un puente de metileno (C^9), a una molécula de ácido para–amino–benzoil–glutámico. El ácido fólico es el precursor nutricionalmente esencial de una gran familia de compuestos (a los cuales se les da el nombre trivial de "folatos")[9] que sirven como coenzimas para las reacciones de transferencia de fragmentos de un carbón en la mayoría de los animales. Estas coenzimas se encuentran virtualmente en todos los sistemas vivientes, abarcando desde los virus y bacterias hasta el hombre. Aun cuando su carencia es probablemente incompatible con la vida, una serie de substancias que interfieren con ciertos aspectos de su metabolismo o biosíntesis se encuentran entre los mejores agentes antitumorales, antimaláricos y antibacterianos conocidos. Por consiguiente, el estudio de esta vitamina

explora un vasto horizonte que trasciende en mucho el campo de las enfermedades por deficiencias nutricionales.

Formas Naturales

La conversión del ácido fólico (la vitamina) a las coenzimas de folatos requiere modificaciones en 3 partes de la molécula: primero, la reducción del anillo de pirazina; segundo, la elongación de la cadena peptídica por el agregado de varios residuos de ácido glutámico por medio de uniones peptídicas gamma; y tercero, la adquisición de un fragmento de un carbono a nivel de N^5 y/o N^{10}. Dado que existen seis posibles sustitutos de fragmentos de un carbono (grupos R en la Figura 1), por lo menos dos estados de reducción (Y), y hasta más de 6 residuos de ácido glutámico en los poliglutamatos (X), un gran número de folatos pueden existir y en realidad existen en la naturaleza. Este hecho en sí complica grandemente el estudio de los folatos naturales.[10] Aún más, muchos de estos compuestos son bastante inestables y todos se encuentran presentes en las células en concentraciones tan bajas (nanomoles por gramo) que, hasta recientemente, eran medibles únicamente por ensayos microbiológicos. Ninguno de los organismos empleados en estos análisis puede utilizar los pteroil-poliglutamatos que tienen más de 3 residuos de ácido glutámico. Por consiguiente es necesario degradar los poliglutamatos mayores por medio de digestión enzimática con una de las enzimas no bien caracterizadas llamadas "conjugasas". Estas son peptidasas de muy amplia distribución que degradan la cadena de poli–gamma–glutamatos en forma completa o a pteroil–di–glutamatos.[11] La necesidad de destruir parcialmente los poliglutamatos para poderlos detectar es una razón para explicar el conocimiento limitado disponible, referente a la estructura, longitud de la cadena y papel biológico de estos compuestos. Sin embargo, ha sido bien establecido que la mayor parte de los folatos en las células vivas ocurren como derivados poliglutámicos.[10] En años recientes la síntesis de poliglutamatos marcados radiactivamente en porciones específicas de la molécula[12,13] junto con técnicas analíticas mejoradas[14-17] han agregado mucho al conocimiento de los folatos presentes en la naturaleza. Ahora ya se cuenta con datos sobre la longitud de la cadena de los poliglutamatos presentes en bacteriófagos,[18] hígado de rata,[19] bacterias,[20,21] hígado de oveja[14] y tejidos del mono.[22] Como consecuencia, está surgiendo rápidamente un mejor concepto del papel biológico de los folatos naturales.

Biosíntesis

La síntesis *de novo* de los folatos parece llevarse a cabo únicamente en

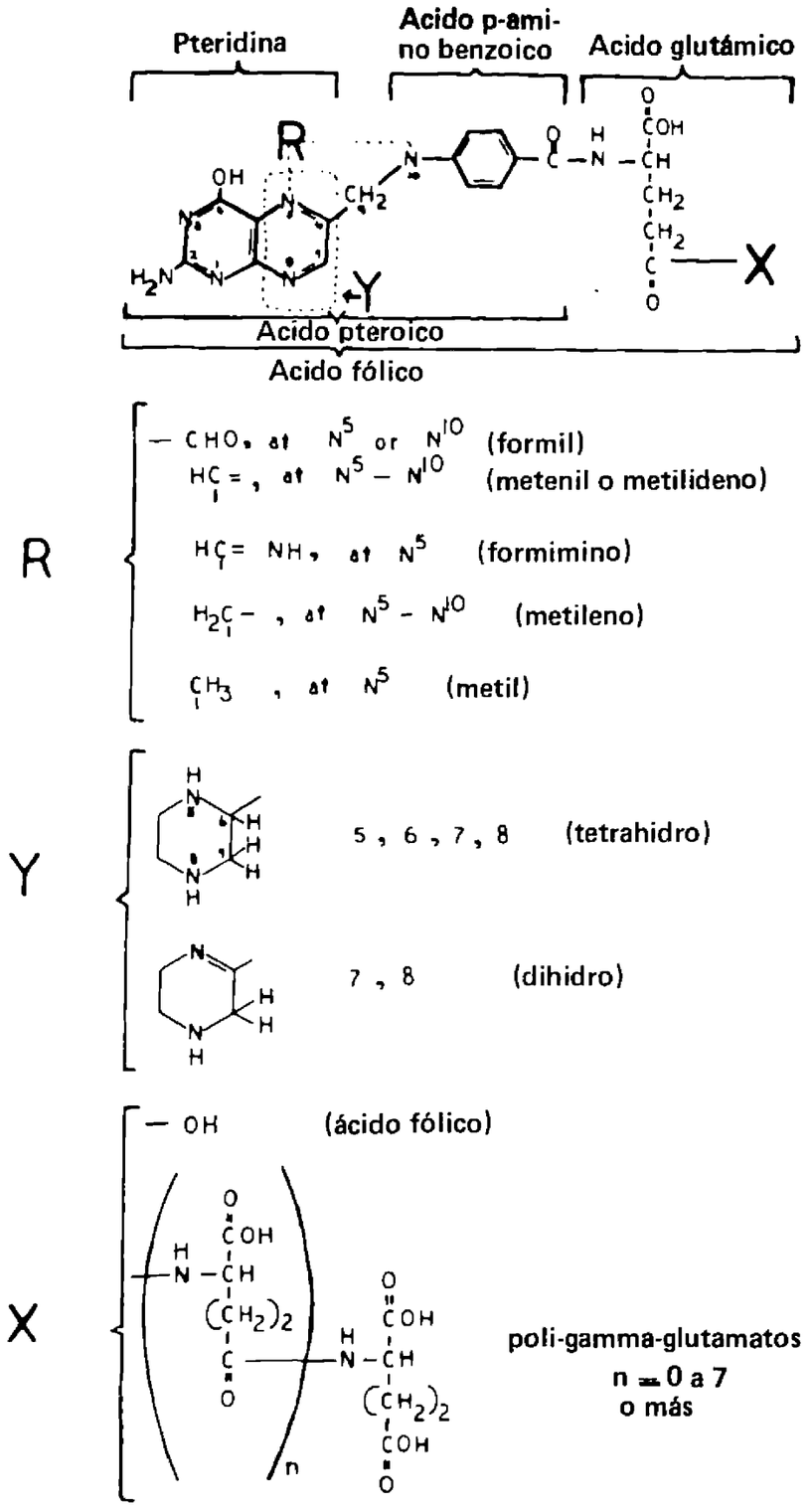


Fig. 1. *Estructura química de folatos.*

bacterias y plantas. La vía biosintética se muestra en la Figura 2. Los aspectos más importantes de esta vía son:

a) las reacciones que involucran la expansión anular en la conversión del nucleótido purínico guanosina-trifosfato (I) a trifosfato de 7,8—dihidroneopterina (IV) el cual se cree es el precursor de todas las pteridinas. Es importante notar que este compuesto se origina como el derivado dihidro para dar a su vez origen a ácido dihidrofólico. El ácido fólico totalmente oxidado no aparece en la secuencia y debe ser considerado como un producto de la oxidación fortuita de los compuestos naturales o como un artificio de aislamiento.
b) el acoplamiento del pirofosfato de 7,8—di—hidro—6—hidroximetilpteridina (VI) con el ácido para—amino—benzóico (VII) (pABA). Las sulfonamidas actúan en este punto, puesto que son análogos estructurales de pABA y son inhibidores potentes de la enzima acopladora. En presencia de sulfas no ocurre síntesis de ácido dihidropteroico (VIII) o bien ocurre una síntesis letal que da origen a

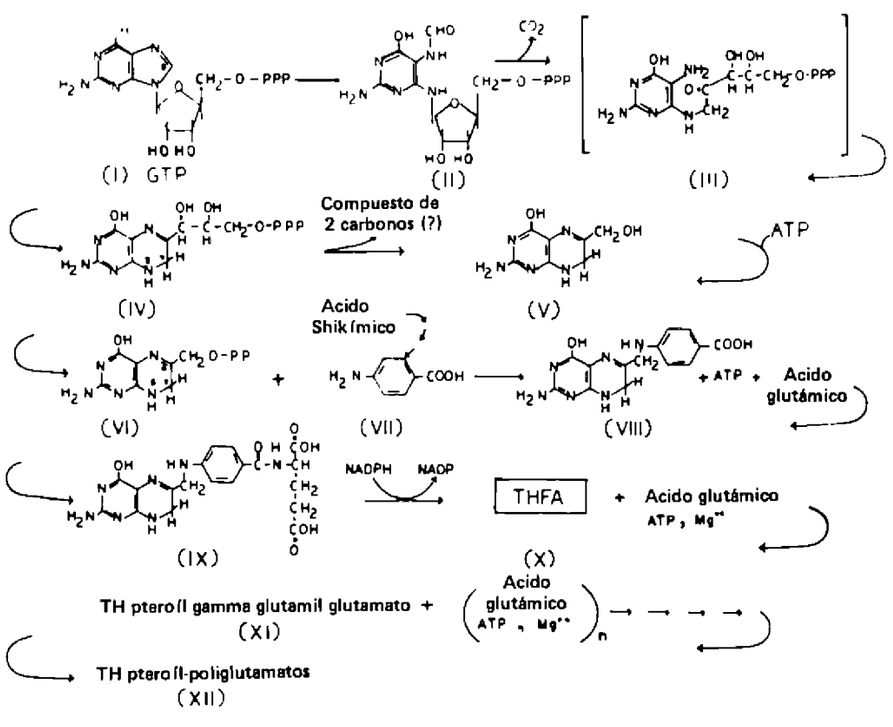


Fig. 2. *Biosíntesis de folatos (ver revisión por Brown*[23] *para discusión* detallada).

un análogo que contiene sulfonamida en lugar de pABA.[24] Unicamente los organismos capaces de llevar a cabo esta reacción (entre los cuales hay muchas bacterias patogénicas) son afectados adversamente por las sulfonamidas. Por el contrario, no son afectados el hombre, los animales y los microorganismos que requieren folatos preformados.

c) la adición secuencial de residuos de ácido glutámico en uniones peptídicas gamma a ácido tetrahidrofólico (X) (THFA) ha sido demostrada en *Escherichia coli*.[23] Trabajo reciente sugiere, sin embargo, que los residuos de ácido glutámico pueden ser agregados al ácido fólico oxidado y a metotrexato,[25] tanto por células animales[26] como por bacterias.[27] Es muy posible que más de un mecanismo de biosíntesis de poliglutamato esté involucrado. La habilidad de sintetizar derivados poliglutámicos se ha preservado aún en aquellos organismos que han perdido la maquinaria bioquímica para la síntesis *de novo* de ácido dihidrofólico. La pérdida de la vía biosintética de poliglutamatos parecería, por lo tanto, constituir un obstáculo serio para sobrevivencia; esto podría explicar teleológicamente la existencia de más de una vía biosintética.

Funciones Metabólicas

La Figura 3 resume las reacciones más importantes que requieren de coenzimas de folatos. Una discusión detallada de este tópico está fuera del alcance de este capítulo; el lector interesado puede consultar el trabajo de Brown[23] y otros.[28] Hay que hacer énfasis en los siguientes puntos: la participación de las coenzimas de folato en la biosíntesis de purinas (reacciones 9 y 11) y de timidilato (reacción 2) así como en el metabolismo de diversos aminoácidos (reacciones 3, 4, 6 y 7). Dentro de estas últimas reacciones, la re-metilación de homocisteína a metionina es de gran significado metabólico, ya que la metionina (después de convertirse a adenosil—metionina) sirve en forma cíclica como el donador de grupos metilo para un gran número de reacciones de metilación. A pesar del hecho de que los poliglutamatos constituyen la forma predominante del folato celular, se encuentran conspicuamente ausentes de la Figura 3. Esto se debe a que los poliglutamatos no son generalmente disponibles para experimentación y la mayor parte de nuestros conocimientos sobre las reacciones mediadas por folato han sido obtenidos usando monoglutamatos, a los cuales se refiere Rabinowitz[29] como "análogos útiles de los cofactores naturales". En efecto, cuando se comparan los derivados monoglutámicos y poliglutámicos con respecto a su actividad de cofactores, los últimos son generalmente preferidos. Así, la sintetasa de N^{10}

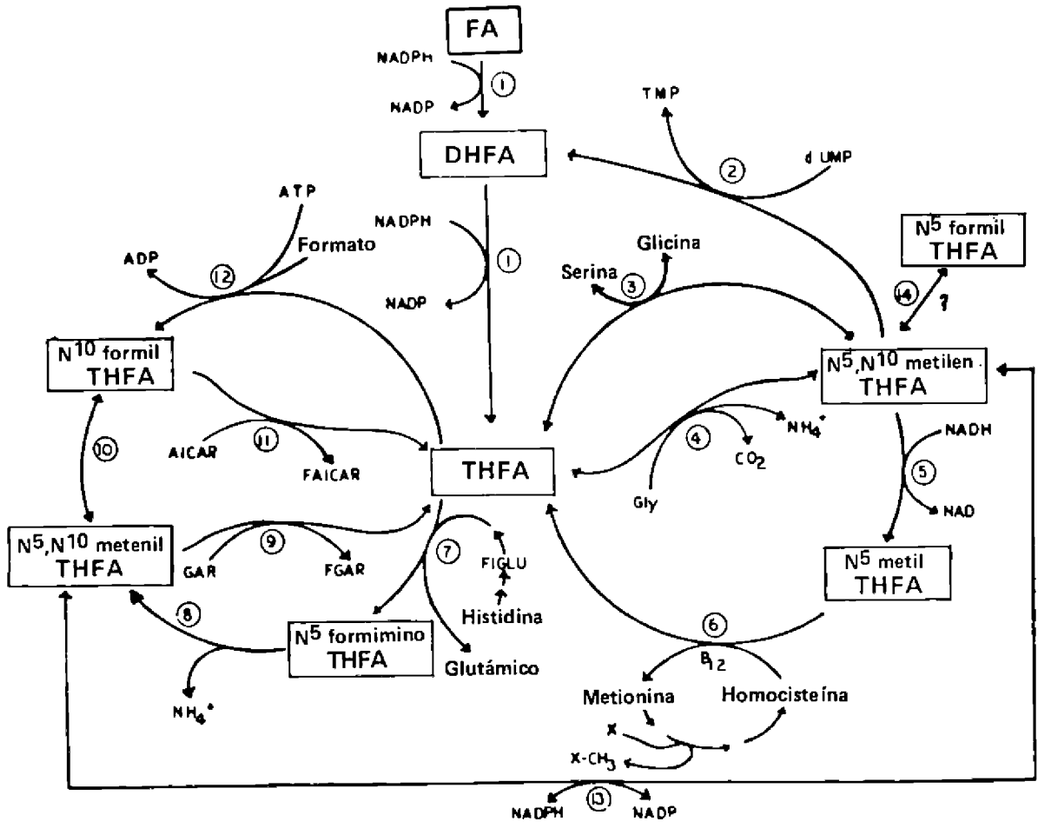


Fig. 3. *Reacciones que requieren folatos.*

Reacción	Enzima	Notas
1	Reductasa de ácido dihidrofólico	Substrato preferido: DHFA
2	Sintetasa de timidilato	Observe formación de THFA*
3	Transferasa de serina hidroximetilo	*
4	Decarboxilasa de glicina	
5	Reductasa de N^5, N^{10} metilen-THFA	
6	Homicisteinmetil: N^5 metil-THFA transferasa	2 clases: a) dependiente de B_{12} b) independiente de B_{12} - dependiente de poliglutamato
7	Acido fromimino glutámico: THFA formimino transferasa	
8	Ciclo deaminasa de N^5 formimino-THFA	
9	Transformilasa de glicinamida ribonucleótido	C^8 en biosíntesis de Purinas
10	Ciclohidrolasa de N^5, N^{10} metenil THFA	
11	5-Amino-4-imidazol-carboxamida	C^2 en biosíntesis de Purinas*
12	Sintetasa de N^{10} formil-THFA	*
13	Dehidrogenasa de N^5, N^{10} metileno THFA	
14	Ciclodehidrasa de N^5 formil-THFA	Se forma primero N^5, N^{10} metenil-THFA seguido por 13?

* La velocidad depende de los poliglutamatos.

formil–tetrahidrofolato (la enzima que cataliza la reacción 12 en la Figura 3) obtenida de diversas fuentes, funciona a una mayor velocidad con triglutamatos[30] que con THFA, o bien es inhibida por este último compuesto.[31] Una hidroximetilasa de serina (reacción 3), obtenida de hígado de conejo, funciona mejor con derivados poliglutámicos reducidos sugiriendo que ....."la cadena peptídica prolongada de residuos de ácido glutámico aumenta le velocidad de reacción de la coenzima con la enzima para formar un complejo activo".[32] Dos mecanismos para la remetilación de homocisteína a metionina (reacción 6) son ya conocidos. Uno, que se encuentra en animales, requiere una forma de B_{12} y puede usar N^5–metil–THFA como donador del grupo metilo. La otra, que se encuentra en bacterias y plantas,[33] no requiere B_{12} pero muestra un requerimiento absoluto de un poliglutamato y es inhibida por THFA. Trabajos recientes con sintetasa de timidilato (reacción 2) de origen bacteriano han demostrado que el tri y el hexa glutamato sintéticos (L, l) de tetrahidropteroilo son utilizados mejor que el THFA. Aún más, el tri y el hexa glutamato de dihidropteroilo mostraron ser inhibidores a concentraciones muy bajas sugiriendo fuertemente un papel regulador.[34] Resultados tales como los anteriormente descritos, dan apoyo a la hipótesis de que la cadena lateral de residuos poliglutámicos de los folatos juega un papel regulador en el metabolismo de compuestos de un carbono.[35]

Determinación del Estado Nutricional

Sauberlich y colaboradores revisaron recientemente este tópico.[36] Estos autores indican que las anomalías morfológicas observadas en la sangre y en la médula ósea en estados de deficiencia de folato no son patognomónicas; las mismas se observan en la deficiencia de vitamina B_{12}. La necesidad de una prueba bioquímica específica que detecte los cambios tempranos debido a una deficiencia de folatos y que sea aplicable en forma automatizada a estudios en poblaciones, continúa estimulando una gran cantidad de investigación. De las pruebas disponibles actualmente, la más ampliamente usada es la determinación de folatos en suero (o en plasma). La forma predominante de folatos en plasma es el ácido N^5–metil–tetrahidrofólico;[37] no existen poliglutamatos. Los niveles de folato plasmático eran determinados exclusivamente por ensayo microbiológico con *Lactobacillus casei*,[38] hasta que aparecieron métodos de difusión isotópica. Este organismo es el único que responde a la presencia de ácido N^5–metiltetrahidrofólico. Los valores normales en el adulto se encuentran entre 3.0 y 12.0 ng por mililitro, con un promedio de aproximadamente 6.0 ng por mililitro. En 1970 se introdujo un método automatizado que emplea una cepa de *L. casei* resistente al

cloranfenicol.[39,40] Este procedimiento ha sido criticado debido a que ocurren alteraciones espontáneas en el requerimiento de folato para el crecimiento del *L. casei* adaptado al cloranfenicol.[41] Recientemente se han desarrollado algunos métodos radioisotópicos empleando diversos ligadores de folato y diversas formas de folato marcado radiactivamente.[42,43] Esta nueva metodología está todavía siendo evaluada y se requerirá más experiencia y ciertos refinamientos metodológicos antes de que pueda reemplazar a los métodos microbiológicos.

Los glóbulos rojos contienen derivados poliglutámicos los cuales deben ser degradados por conjugasas antes de su ensayo microbiológico. Usualmente un lisado de sangre completa se incuba bajo las condiciones apropiadas para permitir que la conjugasa del plasma degrade los folatos en los glóbulos rojos.[44] Los valores promedio normales de folatos en glóbulos rojos son de 160 ng por mililitro. Sauberlich y colaboradores[36] consideran que valores abajo de 140 ng por mililitro son indicativos de deficiencia.

Los niveles plasmáticos de folatos caen por debajo de lo normal 3 a 6 semanas después de instituir una dieta deficiente en folatos.[45] La concentración de folato en glóbulos rojos cae más lentamente y parece ser un mejor indicador de las reservas tisulares. Por lo tanto, es posible encontrar folatos séricos bajos en presencia de niveles normales en glóbulos rojos y en ausencia de anemia megaloblástica; mientras que la presencia conjunta de niveles bajos tanto en suero como en glóbulos rojos es indicativa de una deficiencia de larga duración y generalmente es acompañada de anemia obvia. De particular interés es el hallazgo de niveles séricos normales (o elevados) con niveles bajos en glóbulos rojos. Esta situación ocurre en deficiencia de vitamina B_{12} y ha llevado recientemente a sugerir que la vitamina B_{12} puede, en alguna forma, ser requerida para la síntesis de poliglutamatos de folato.[46]

Niveles urinarios elevados de ácido formiminoglutámico (FIGLU) con o sin una carga previa de histidina (ver reacción 7, Fig. 3) se observan en deficiencia de folatos.[36] Similarmente, se han descrito excreciones urinarias aumentadas de amino—imidazol—carboxamida (reacción 11 en Fig. 3) y de formato (reacción 12). Es importante hacer énfasis sobre el hecho de que estas alteraciones reflejan una falla funcional que puede estar limitada a uno o varios pasos específicos del metabolismo de los folatos. Como consecuencia, pueden encontrarse situaciones paradójicas en las cuales coexisten niveles elevados de FIGLU urinario con niveles elevados de folatos séricos. Tal es el caso en la deficiencia de vitamina B_{12} en donde se postula un "atrape" de folatos como N^5—metil—THFA. Resultados similares se observan en algunos errores congénitos del metabolismo poco usuales, caracterizados por una actividad muy elevada de ácido fólico en suero. En una de estas alteraciones, la deficiencia de la formiminotransferasa del ácido formiminoglutámico a THFA (reacción 7 en la Fig. 3), se observan marcadas elevaciones de FIGLU urinario. La situación opuesta, o sea folatos sanguíneos bajos (y aún megaloblastosis) coexistentes con bajas excreciones urinarias de FIGLU, se observa con frecuencia durante terapia crónica con anticonvulsivantes y en el embarazo.[47,48] Esta "paradoja del FIGLU" puede proveer una indicación importante para la mejor comprensión de las relaciones entre la ingestión de anticonvulsivantes y el metabolismo de folatos.[49]

La prueba de supresión de deoxiuridina[50,51] utiliza cultivos de médula ósea de corta duración que, si son normales, convierten eficientemente el ácido deoxiuridílico agregado (dUMP) a ácido timidilico (TMP reacción 2 de la Fig. 3), el cual es incorporado al ácido deoxirribonucleico (DNA). TMP marcado con tritio agregado más tarde no será necesario para la síntesis de DNA excepto si existe una deficiencia de folatos o de vitamina B_{12}. Bajo estas circunstancias, el timidilato tritiado va a ser incorporado al DNA en cantidades condicionadas por la severidad de la deficiencia. El agregado *in vitro* de ácido pteroilglutámico normaliza la prueba si la deficiencia es de folatos, pero no la corregirá si la deficiencia es de vitamina B_{12}.[52]

Otros métodos nuevos parecen prometedores y podrían en un futuro cercano encontrar aplicaciones amplias. Tal es la estimación de la conversión de ^{14}C—formato a serina por los linfocitos,[53] y la medida de la producción de $^{14}CO_2$ a partir de 3—^{14}C serina.[54]

Absorción

Los folatos de la dieta son en su mayoría poliglutamatos, los cuales no pasan como tales a la circulación sanguínea. Trabajos de este laboratorio demostraron que los pteroilpoliglutamatos marcados con ^{14}C en el segundo (o más distante) residuo de ácido glutámico distal a la fracción pteroil, cuando se administran oralmente, son degradados a ácido pteroilmonoglutámico durante la absorción. Esto se documentó por la presencia de $^{14}CO_2$ en el aire expirado y por la ausencia de radiactividad en los folatos séricos. Por otra parte, si el ^{14}C se encuentra en la fracción de folil, incluyendo el primer ácido glutámico, no se recupera ^{14}C en el aire expirado y todo aparece en el plasma como pteroilmonoglutamato.[55] Resultados esencialmente idénticos se obtienen en perros usando asas intestinales aisladas entre pinzas.[56] Para la absorción de los pteroilglutamatos estudiados no se requiere ni metilación ni reducción previas.

La ruptura de la cadena de residuos de ácido glutámico parece ocurrir en el interior de la célula epitelial intestinal.[57] No existe evidencia de actividad de conjugasa intraluminal, ni se ha encontrado esta enzima en

fracciones aisladas del borde en cepillo.[58,59] Al igual que en otros tejidos examinados, las conjugasas se encuentran en los lisosomas.[10] Todavía no se conoce el mecanismo por el cual los poliglutamatos dietéticos pasan a través de la membrana luminal de la célula intestinal y se ponen en contacto con las conjugasas intracelulares. Estudios recientes[60] han demostrado que la glucosa aumenta la captación de ^{3}H—pteroilmonoglutamato por células intestinales aisladas, lo que sugiere que el proceso es dependiente del metabolismo energético de la célula. El hecho de que los dos diastereoisómeros del ácido 5—metiltetrahidrofólico, el hombre absorba preferencialmente la forma natural (L, l), ha sido tomado como evidencia de que la absorción ocurre por un proceso en el cual interviene un acarreador.[61]

Deficiencia de Folato

Herbert[62] reconoce 5 causas fundamentales de todas las deficiencias nutricionales; tres son inadecuaciones: de ingesta, de absorción y de utilización; y dos son incrementos: de requerimientos y de pérdidas. Cualquiera que sea la causa, la consecuencia metabólica principal de una deficiencia de folatos es un trastorno en la síntesis de DNA resultando en un paro o una prolongación de las fases S y G2 del ciclo celular.[63] Este efecto es fácilmente comprendido en vista del papel esencial de los folatos en la biosíntesis de timidilato y de purinas. El resultado es una serie de cambios característicos en la morfología nuclear. Los tejidos que tienen la mayor velocidad de multiplicación celular son afectados más tempranamente. Estas alteraciones predominantemente nucleares se reconocen como "megaloblásticas", un término aplicado generalmente - pero correctamente no con exclusividad - a cambios en los precursores nucleados de glóbulos rojos en la médula ósea. Cambios morfológicos son también observados en los núcleos de los leucocitos así como en las células epiteliales del estómago, intestino delgado, vagina y cuello uterino.

Se piensa que la deficiencia de folatos consecutiva a una ingesta inadecuada constituye la hipovitaminosis más común en el hombre afectando sobretodo, pero en ninguna forma exclusivamente, a la población pobre del mundo.[64] Esta deficiencia ha sido producida experimentalmente por Herbert.[65] El requerimiento mínimo diario de folato (aproximadamente 50 microgramos de ácido pteroilglutámico[9]) ha sido estimado en base a la cantidad mínima necesaria para corregir un estado de deficiencia nutricional pura. Las recomendaciones dietéticas vigentes (RDA, EUA) indican una ingestión de 400 microgramos por día para los adultos.[66] Cualquier circunstancia fisiológica o patológica que conlleve aumentos en la velocidad de multiplicación celular resultará en requerimientos más altos. Así, el embarazo (especialmente durante el tercer trimestre y sobre todo si es múltiple), la lactancia, la infancia temprana y la adolescencia[67] son estados fisiológicos particularmente vulnerables al desarrollo de deficiencia de folatos. Otras condiciones que también resultan en elevaciones en los requerimientos de folato son las anemias de diversos orígenes (sobre todo hemolíticas), procesos malignos, parasitismo, infecciones, y aún abscesos asépticos. En la enteropatía producida por gluten y en el sprue tropical[62] se presenta malabsorción de folatos dietéticos, pero el mecanismo responsable todavía no se conoce.

Un cierto número de substancias interfieren con la absorción normal de folato; entre ellas el etanol es tal vez el más importante debido a la alta prevalencia de alcoholismo crónico.[68] El alcohol parece afectar no sólo la absorción de folatos sino también su metabolismo. Se ha sugerido que interfiere con la entrega de ácido N^5—metil- tetrahidrofólico de las áreas de almacenamiento.[69] Existe también evidencia de que los anticonvulsivantes, en particular la difenilhidantoína[70] interfieren con la absorción de ácido fólico libre; sin embargo, el concepto de que estas substancias son inhibidoras de la conjugasa intestinal ha sido descartado.[71,72]

La utilización inadecuada de los folatos se debe con la mayor frecuencia a la ingestión de drogas que interfieren con algunos aspectos de su metabolismo. El metotrexato y otros análogos del 4—amino—4—deoxifolato ejercen su efecto antitumoral por su potente acción inhibidora sobre la reductasa del ácido dihidrofólico (reacción 1 en la Fig. 3). El bloqueo en esta etapa temprana del metabolismo de los folatos conduce eventualmente a la muerte celular. El margen entre las dosis terapéuticas y las dosis tóxicas es muy estrecho y con frecuencia es sobrepasado voluntariamente. Este enfoque ha sido propugnado en esquemas terapéuticos diseñados a dar dosis masivas de la droga contre el tumor, seguidas de dosis de "rescate" de ácido N^5—formil—tetrahidrofólico (reacción 14, Fig. 3) que actúa como un antídoto protector para las células normales.[73] Debe tenerse presente que estas drogas se utilizan no sólo en el tratamiento de tumores malignos sino también en el tratamiento de soriasis y como agentes inmunosupresores, aumentando así enormemente el número de individuos a riesgo de una deficiencia inducida por drogas.[74] Otras drogas antagonistas que pueden inducir deficiencia de folatos y que son de uso común, son la droga antimalárica pirimetamina (una 2,4—diaminopirimidina), el antibacteriano trimetoprim, y el diurético triamtereno, los cuales son potencialmente peligrosos.[62]

Recientemente se ha revisado la evidencia que sugiere que la interferencia en algún aspecto del metabolismo de folatos (todavía no bien determinado) parece ser esencial en el mecanismo de acción de los anticonvulsivantes.[49] Diversos informes indican que los agentes anticonceptivos

orales alteran el metabolismo del folato[75] afectando primordialmente los órganos receptores mismos, como lo indican la presencia de cambios megaloblásticos limitados al epitelio cérvico-vaginal.[76]

Finalmente, la anemia megaloblástica del escorbuto está claramente asociada con un defecto en la utilización de los folatos, defecto cuya naturaleza exacta aún permanece desconocida.[77] □

REFERENCIAS

1. L. Wills and M.M. Mehta: Studies in "Pernicious Anaemia" of Pregnancy. Part I. Preliminary Report. *Indian J. Med. Res.* 17:777-792, 1930
2. H.K. Mitchell, E.E. Snell, and R.J. Williams: Concentration of "Folic Acid." *J. Am. Chem. Soc.* 63:2284, 1941
3. E.L.R. Stokstad: Some Properties of a Growth Factor for Lactobacillus casei. *J. Biol. Chem.* 149:573-574, 1943
4. A.G. Hogan and E.M. Parrott: Anemia in Chicks Caused by a Vitamin Deficiency. *J. Biol. Chem.* 132:507-517, 1940
5. P.L. Day, V. Mims, J.R. Totter, E.L.R. Stokstad, B.L. Hutchings, and N.H. Sloane: The Successful Treatment of Vitamin M. Deficiency in the Monkey with Highly Purified Lactobacillus casei Factor. *J. Biol. Chem.* 157:423-424, 1945
6. E.L.R. Stokstad, B.L. Hutchings, and Y. Subbarow: The Isolation of the Lactobacillus casei Factor from Liver. *J. Am. Chem. Soc.* 70:3-5, 1948
7. J.H. Mowat, J.H. Boothe, B.L. Hutchings, E.L.R. Stokstad, C.W. Waller, R.B. Angier, J. Semb, D.B. Cosulich, and Y. Subbarow: The Structure of the Liver L. casei Factor. *J. Am. Chem. Soc.* 70:14-18, 1948
8. C.W. Waller, B.L. Hutchings, J.H. Mowat, E.L.R. Stokstad, J.H. Boothe, R.B. Angier, J. Semb, Y. Subbarow, D.B. Cosulich, M.J. Fabrenbach, M.E. Hultquist, E. Kuh, E.H. Northcy, D.R. Seeger, J.P. Sickels, and J.M. Smith, Jr.: Synthesis of Pteroylglutamic Acid (Liver L. casei Factor) and Pteroic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* 70:19-22, 1948
9. Requirements of Ascorbic Acid, Vitamin D, Vitamin B_{12}, Folate, and Iron. World Health Organization Technical Report Series No. 452, 1970
10. C.M. Baugh and C.L. Krumdieck: Naturally Occurring Folates. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 186:7-28, 1971
11. R.L. Blakley in *The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines*. Pp. 30-32. North-Holland Publishing Co., Inc., Amsterdam, 1969
12. C.L. Krumdieck and C.M. Baugh: The Solid-Phase Synthesis of Polyglutamates of Folic Acid. *Biochemistry* 8:1568-1572, 1969
13. H.A. Godwin, I.H. Rosenberg, C.R. Ferenz, P.M. Jacobs, and J. Meienhter: The Synthesis of Biologically Active Pteroyloligo-γ-L-Glutamates (Folic Acid Conjugates). Evaluation of [^{3}H]-Pteroylheptaglutamates for Metabolic Studies. *J. Biol. Chem.* 247:2266-2271, 1972
14. W.S. Osborne-White and R.M. Smith: Identification and Measurement of the Folates in Sheep Liver. *Biochem. J.* 136:265-278, 1973

15. Y.S. Shin, K.U. Buehring, and E.L.R. Stokstad: Separation of Folic Acid Compounds by Gel Chromatography on Sephadex G-15 and G-25. *J. Biol. Chem.* 247:7266-7269, 1972
16. J.P. Brown, G.E. Davidson, and J.M. Scott: Thin-Layer Chromatography of Pteroylglutamates and Related Compounds. Application to Transport and Metabolism of Reduced Folates in Blood. *J. Chromatogr.* 79:195-207, 1973
17. O.D. Bird, V.M. McGlohon, and J.W. Vaitkus: A Microbiological Assay System for Naturally Occurring Folates. *Canad. J. Microbiol.* 15:465-472, 1969
18. L.M. Kozloff, M. Lute, and L.K. Crosby: Bacteriophage Tail Components. III. Use of Synthetic Pteroyl Hexaglutamate for T4D Tail Plate Assembly. *J. Virol.* 6:754-759, 1970
19. Y.S. Shin, M.A. Williams, and E.L.R. Stokstad: Identification of Folic Acid Compounds in Rat Liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 47:35-43, 1972
20. J.P. Brown, F. Dobbs, G.E. Davidson, and J.M. Scott: Microbial Synthesis of Folate Polyglutamates from Labelled Precursors. *J. Gen Microbiol.* 84:163-172, 1974
21. K.U. Buehring, T. Tamura, and E.L.R. Stokstad: Folate Coenzymes of Lactobacillus casei and Streptococcus faecalis. *J. Biol. Chem.* 249:1081-1089, 1974
22. J.P. Brown, G.E. Davidson, and J.M. Scott: The Identification of the Forms of Folate Found in the Liver, Kidney and Intestine of the Monkey and their Biosynthesis from Exogenous Pteroylglutamate (Folic Acid). *Biochim. Biophys. Acta* 343 78-88, 1974
23. G.M. Brown in *Metabolic Pathways*. D.M. Greenbert, Editor, vol. IV, pp. 383-410. Academic Press, New York, 1970
24. L. Bock, G.H. Miller, K.J. Schaper, and J.K. Seydel: Sulfonamide Structure-Activity Relationships in a Cell-Free System. 2. Proof for the Formation of a Sulfonamide-Containing Folate Analog. *J. Med. Chem.* 17:23-28, 1974
25. R. Corrocher and A.V. Hoffbrand: Subcellular Localization of Folate and Effect of Methotrexate on the Incorporation of Radioactive Folic Acid into Guinea-Pig Liver Folate. *Clin. Sci.* 43.815-822, 1972
26. C.M. Baugh, C.L. Krumdieck, and M.G. Nair: Polygammaglutamyl Metabolites of Methotrexate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 52:27-34, 1973
27. E.L. Martin and B.W. Koft: The Formation of Rhizopterin and Formylated Folate Polyglutamates during the Growth of Staphylococcus epidermis. *Canad. J. Microbiol.* 18:833-839, 1972
28. *The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines*. Pp. 139-362. North-Holland Publishing Co., Inc., Amsterdam, 1969
29. J.C. Rabinowitz in *The Enzymes*. P.D. Boyer, H. Lardy, and K. Myrback, Editors, vol. 2, pp. 185-252. Academic Press, New York, 1960
30. N.P. Curthoys and J.C. Rabinowitz: Formyltetrahydrofolate Synthetase. Binding of Folate Substrates and Kinetics of the Reverse Reaction. *J. Biol Chem.* 247:1965-1971, 1972
31. P.J. Large and J.R. Quayle: Microbial Growth on C_1 Compounds 5 Enzyme Activities in Extracts of Pseudomonas AM1. *Biochem. J.* 87.386-396, 1963
32. R.L. Blakley: The Interconversion of Serine and Glycine: Some Further Properties of the Enzyme System. *Biochem. J.* 65:342-348, 1957
33. D.D. Woods, M.A. Foster, and J.R. Guest in *Transmethylation and Methionine Biosynthesis*. S.K. Shapiro and F. Schlenk, Editors, pp. 138-154. University of Chicago Press, Chicago, 1965

34. R.L. Kisluik, Y. Gaumont, and C.M. Baugh: Polyglutamyl Derivatives of Folate as Substrates and Inhibitors of Thymidylate Synthetase. *J. Biol. Chem.* 249:4100-4103, 1974
35. C.L. Krumdieck, L.R. Boots, P.E. Cornwell, and C.E. Butterworth, Jr.: Cyclic Variations in Folate Composition and Pteroylpolyglutamyl Hydrolase (Conjugase) Activity of the Rat Uterus. *Am. J. Clin. Nutrition* 29:288-294, 1976
36. H E. Sauberlich, R.P. Dowdy, and J.H. Skala: Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 4:263-274, 1973
37. V. Herbert, A.R. Larrabee, and J.M. Buchanan: Studies on the Identification of a Folate Compound of Human Serum. *J. Clin. Invest.* 41:1134-1138, 1962
38. A.H. Waters and D.L. Mollin: Studies on the Folic Acid Activity of Human Serum. *J. Clin. Path.* 14:335-344, 1961
39. R.E. Davis, D.J. Nicol, and A. Kelly: An Automated Method for the Measurement of Folate Activity. *J. Clin. Path.* 23:47-53, 1970
40. I. Chanarin, R. Kyle, and J. Stacey: Experience with Microbiological Assay for Folate Using a Chloramphenicol-Resistant L. casei strain. *J. Clin. Path.* 25:1050-1052, 1972
41. B.A. Cooper and E. Jonas: Superiority of Simplified Assay for Folate with Lactobacillus casei ATCC 7469 over Assay with Chloramphenicol-Adapted Strain. *J. Clin. Path.* 26:963-967,.1973
42. V. Herbert in *Annual Nuclear Medicine Seminar*. A. Gilson and W. Smoak, Editors, pp. 95-108. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1972
43. S.P. Rothenberg: Application of Competitive Ligand Binding for the Radioassay of Vitamin B_{12} and Folic Acid. *Metabolism* 22:1075-1082, 1973
44. N. Grossowicz, F. Mandelbaum-Shavit, R. Davidoff, and J. Aronovitch: Microbiologic Determination of Folic Acid Derivatives in Blood. *Blood* 20:609-616, 1962
45. V. Herbert: Biochemical and Hematologic Lesions in Folic Acid Deficiency. *Am. J. Clin. Nutrition* 20:562-569, 1967
46. I. Chanarin, J. Perry, and M. Lumb: The Biochemical Lesion in Vitamin B_{12} Deficiency in Man. *Lancet* I:1251-1252, 1974
47. E.H. Reynolds: Mental Effects of Anticonvulsants, and Folic Acid Metabolism. *Brain* 91:197-214, 1968
48. T. Arakawa, T. Yoshida, Y. Honda, K. Narisawa, H. Hirono, T. Hayashi, S. Tsuchida, S. Chida, and A. Kuwabara: Effect of Diphenylhydantoin Therapy on Folate Metabolism of Mentally Retarded Epileptics. *Tohoku J. Exp. Med.* 110:59-68, 1973
49. L.T. Ch'ien, C.L. Krumdieck, C.W. Scott, Jr., and C.E. Butterworth, Jr.: Harmful Effect of Megadoses of Vitamins: Electroencephalogram Abnormalities and Seizures Induced by Intravenous Folate in Drug-Treated Epileptics. *Am. J. Clin. Nutrition* 28:51-58, 1975
50. S.A. Killmann: Effect of Deoxyuridine on Incorporation of Tritiated Thymidine: Difference between Normoblasts and Megaloblasts. *Acta Med. Scandinav.* 175:483-488, 1964
51. J. Metz, A. Kelly, V.C. Swett, S. Waxman, and V. Herbert: Deranged DNA Synthesis by Bone Marrow from Vitamin-B_{12}-Deficient Humans. *Brit. J. Haematol.* 14:575-592, 1968

52. S.N. Wickramasinghe and J.E. Longland: Assessment of Deoxyuridine Suppression Test in Diagnosis of Vitamin B_{12} or Folate Deficiency. *Brit. Med. J.* 3:148-152, 1974
53. H. Sölling, J. Ellegaard, and V.A. Esmann: A Clinical Evaluation of a Rapid Method for Determination of Folate Deficiency by ^{14}C-Formate Incorporation into Serine of Lymphocytes. *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest.* 31:453-457, 1973
54. J.A. DeGrazia, M.B. Fish, M. Pollycove, R.O. Wallerstein, and L. Hollander: The Oxidation of the Beta Carbon of Serine in Human Folate and Vitamin B_{12} Deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 80:395-404, 1972
55. C.E. Butterworth, Jr., C.M. Baugh, and C. Krumdieck: A Study of Folate Absorption and Metabolism in Man Utilizing Carbon-14-Labeled Polyglutamates Synthesized by the Solid Phase Method. *J. Clin. Invest.* 48:1131-1142, 1969
56. C.M. Baugh, C.L. Krumdieck, H.J. Baker, and C.E. Butterworth, Jr.: Studies on the Absorption and Metabolism of Folic Acid. I. Folate Absorption in the Dog after Exposure of Isolated Intestinal Segments to Synthetic Pteroylpolyglutamates of Various Chain Lengths. *J. Clin. Invest.* 50:2009-2021, 1971
57. C.M. Baugh, C.L. Krumdieck, H.J. Baker, and C.E. Butterworth, Jr.: Absorption of Folic Acid Poly-γ-Glutamates in Dogs. *J. Nutrition* 105:80-89, 1975
58. A.V. Hoffbrand and T.J. Peters: Subcellular Localization of Folate Conjugase in Guinea-Pig Intestinal Mucosa. *J. Physiol.* (London) 202:40P, 1969
59. C.H. Halsted, A.M. Reisenauer, and J.J. Corcino: Studies of Human Folate Conjugase. *Clin. Res.* 23:250A, 1975
60. S. Momtazi and V. Herbert: Intestinal Absorption Using Vibration-Obtained Individual Small Bowel Epithelial Cells of the Rat: Folate Absorption. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:23-29, 1973
61. D.G. Weir, J.P. Brown, D.S. Freedman, and J.M. Scott: The Absorption of the Diastereoisomers of 5-Methyltetrahydropteroylglutamate in Man: A Carrier-Mediated Process. *Clin. Sci.* 45:625-631, 1973
62. V. Herbert: The Five Possible Causes of all Nutrient Deficiency. Illustrated by Deficiencies of Vitamin B_{12} and Folic Acid. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:77-88, 1973
63. R.C. Menzies, P.E. Crossen, P.H. Fitzgerald, and F.W. Gunz: Cytogenetic and Cytochemical Studies on Marrow Cells in B_{12} and Folate Deficiency. *Blood* 28:581-594, 1966
64. *The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines*. Pp. 411-423. North-Holland Publishing Co., Inc., Amsterdam, 1969
65. V. Herbert: Experimental Nutritional Folate Deficiency in Man. *Trans. Assn. Am. Physicians* 75:307-320, 1962
66. Recommended Dietary Allowances. Eighth Revised Edition. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1974
67. W.A. Daniel, Jr., E.G. Gaines, and D.L. Bennett: Dietary Intakes and Plasma Concentrations of Folate in Healthy Adolescents. *Am. J. Clin. Nutrition* 28.363-370, 1975
68. C H Halsted, R.C. Griggs, and J.W. Harris: The Effect of Alcoholism on the Absorption of Folic Acid (H^3-PGA) Evaluated by Plasma Levels and Urine Excretion. *J. Lab Clin. Med.* 69:116-131, 1967
69. E R Eichner and R.S. Hillman: Effect of Alcohol on Serum Folate Level. *J. Clin. Invest.* 52:584-591, 1973

70. C.D. Gerson, G.W. Hepner, N. Brown, N. Cohen, V. Herbert, and H.D. Janowitz: Inhibition by Diphenylhydantoin of Folic Acid Absorption in Man. *Gastroenterology* 63:246-251, 1972
71. C.M. Baugh and C.L. Krumdieck: Effects of Phenytoin on Folic Acid Conjugases in Man. *Lancet* II:519-521, 1969
72. C.M. Houlihan, J.M. Scott, P.H. Boyle, and D.G. Weir: The Effect of Phenytoin on the Absorption of Synthetic Folic Acid Polyglutamate. *Gut* 13:189-190, 1972
73. N. Jaffe, E. Frei, III, D. Traggis, and Y. Bishop: Adjuvant Methotrexate and Citrovorum-Factor Treatment of Osteogenic Sarcoma. *New Engl. J. Med.* 291:994-997, 1974
74. J. Ellegaard, V. Esmann, and L. Henriksen: Deficient Folate Activity during Treatment of Psoriasis with Methotrexate Diagnosed by Determination of Serine Synthesis in Lymphocytes. *Brit. J. Dermatol.* 87:248-255, 1972
75 R C. Theuer: Effect of Oral Contraceptive Agents on Vitamin and Mineral Needs: A Review. *J. Reprod. Med.* 8:13-19, 1972
76. N Whitehead, F. Reyner, and J. Lindenbaum: Megaloblastic Changes in the Cervical Epithelium. Association with Oral Contraceptive Therapy and Reversal with Folic Acid. *J. Am. Med. Assn.* 226:1421-1424, 1973
77. E.V. Cox, M.J. Meynell, B.E. Northam, and W.T. Cooke: The Anaemia of Scurvy. *Am. J. Med.* 42:220-227, 1967

Capítulo **19**

VICTOR HERBERT

Vitamina B_{12}

UNA ANEMIA fatal debida a "algún desorden de los órganos de la digestión y de la asimilación", o sea a una nutrición defectuosa, fue primeramente descrita por Combe en 1824.[1] Durante siglos esta anemia fue invariablemente fatal, de ahí el nombre "anemia perniciosa" aplicado a la enfermedad, el cual continuó usándose aún después de dos valiosos descubrimientos: el de Minot y Murphy en 1926, merecedor del Premio Nobel, que mostraba que la enfermedad podía ser curada mediante la ingestión de grandes cantidades de hígado, y el de Castle[3] que indicaba que el mecanismo causante de la anemia era "una inhabilidad de llevar a cabo alguno de los pasos esenciales en el proceso de digestión gástrica". El trabajo de Castle fue crucial en cuanto a que ayudó a desarrollar el concepto de que todas las deficiencias de vitamina B_{12}[4] (o de hecho de cualquier vitamina) podían derivarse en una de seis causas fundamentales: tres de ellas por insuficiencia (de ingesta, de absorción, o de utilización), y las otras tres por incrementos (de requerimientos, de excreción, o de destrucción). Irónicamente, Castle no compartió el Premio Nobel con Minot y Murphy, sino que el premio fue compartido con Whipple quien en colaboración con Robscheit-Robbins mostró que el hígado de res mejoraba la formación de hemoglobina en perros que habían sido sometidos a hemorragia crónica.[5] En 1936, dos años después de que el Premio Nobel en Medicina había sido adjudicado por el hallazgo de la terapia de hígado para la anemia perniciosa, se hizo aparente que la razón por la cual los perros respondieron al hígado fue por su contenido de hierro, y no por el de B_{12}.[6]

La búsqueda del principio activo presente en el hígado culminó en 1948 con el aislamiento de la vitamina roja pura, por un grupo de científicos investigadores de la industria farmacéutica de la Compañía Merck[7] en los Estados Unidos, quienes se adelantaron al grupo británico de los

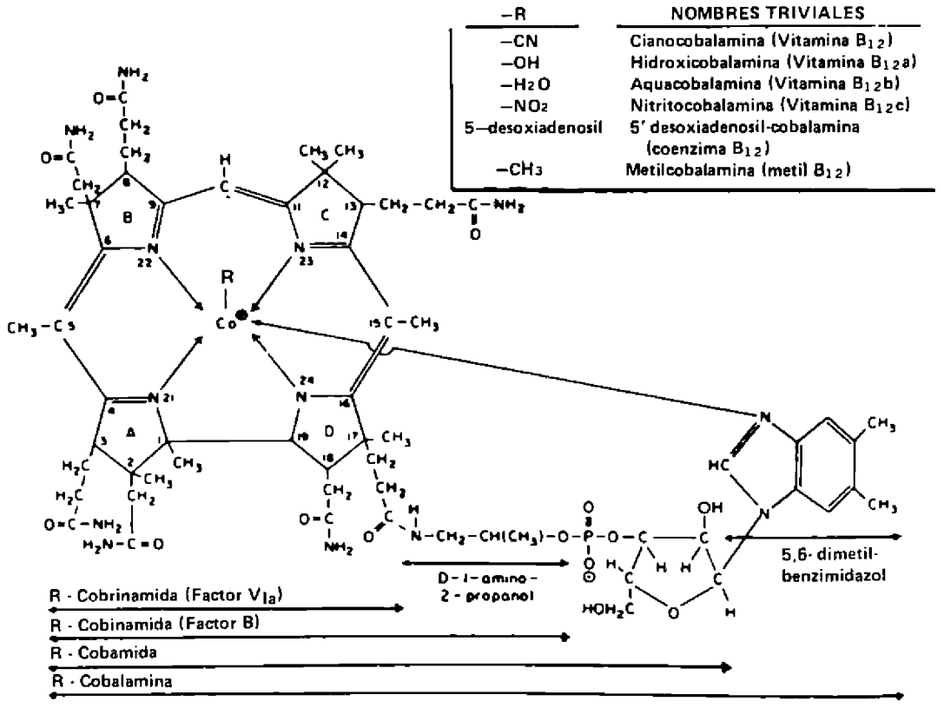


Fig. 1. *Fórmula estructural de la vitamina B_{12}. El sistema numérico para el núcleo "corrina" está hecho para corresponder al del núcleo "porfina" mediante la omisión del número 20. El núcleo "corrina" está en el plano de la página. El grupo R está encima; el resto de la molécula está por debajo de dicho plano.*

Laboratorios Glaxo en Inglaterra[8] en publicar el descubrimiento idéntico por un estrecho margen de tres semanas. Un Premio Nobel más (Química, 1964) fue adjudicado muy merecidamente en el campo de la vitamina B_{12} a Dorothy Hodgkin por la dilucidación de la estructura química de la vitamina B_{12} por medio de la cristolografía de rayos-x.

Nomenclatura

La Figura 1 presenta la nomenclatura usada en el área de la vitamina B_{12}[9-12]. Los cuatro anillos pirrólicos reducidos y ligados entre sí, forman un anillo macrocíclico al cual se le da el nombre de "corrina", por ser el núcleo ("core") de la molécula de vitamina B_{12}; la sílaba "co" no alude a la presencia de cobalto en la molécula. A todos los compuestos que contengan este anillo se les designa con el término de "corrinoides". El

prefijo "cob" se aplica a los compuestos que contienen cobalto. En la Figura 1 se puede apreciar la estructura completa correspondiente a las cobalaminas en general, pero el término trivial (semisistemático) "cobalamina" (o B_{12}), es usado para designar la molécula de vitamina B_{12} sin el grupo cianuro (−CN). Al término cobalamina, se le agrega como prefijo el nombre correspondiente al grupo aniónico R, ligado al cobalto. Los nombres triviales son más sencillos de aplicar que los nombres sistemáticos, y por lo tanto, son más usados. Por ejemplo, el nombre sistemático para la vitamina B_{12} es cianuro de alfa−(5, 6−dimetilbenzimidazolil)−cobamida. El nombre trivial es cianocobalamina y el término " vitamina B_{12}" sin calificativo, se refiere exclusivamente a la cianocobalamina.

Sin embargo, en la práctica, el término "vitamina B_{12}" tiene dos acepciones. Para los químicos es solamente la cianocobalamina. En la literatura farmacológica y nutricional, se aplica como un término genérico a todas las cobamidas activas en el hombre. Hasta el momento, todas las cobamidas que se sabe juegan un papel en el metabolismo humano, son cobalaminas. De éstas las dos conocidas al presente como formas coenzimáticas activas para el hombre son la metilcobalamina y la 5−desoxiadenosil cobalamina (también conocida como "coenzima B_{12}", aunque es solamente una de las dos coenzimas de B_{12} activas en el hombre).

Fuentes Alimentarias[9, 13]

Toda vitamina B_{12} encontrada en la naturaleza es sintetizada por microorganismos. Por consiguiente, está ausente en los vegetales, excepto cuando éstos se encuentran contaminados con microorganismos, como sucede con algunas leguminosas que contienen pequeñas cantidades de vitamina B_{12} en los nódulos de sus raíces, debido a que en esas zonas proliferan normalmente ciertos microorganismos.

Las frutas, los vegetales, los granos y sus productos están exentos de vitamina B_{12}, a menos que no hayan sido lavados y estén contaminados con materias fecales usadas como fertilizantes.

Las heces son una rica fuente de B_{12} debido a que los microorganismos del colon la sintetizan en grandes cantidades. Esta vitamina no es absorbida del colon y por consiguiente los vegetarianos estrictos siempre desarrollan deficiencia de vitamina B_{12}, aunque muy lentamente durante un período de muchos años. En niños estrictamente vegetarianos el desarrollo de deficiencia de vitamina B_{12} es lento y tardío, debido probablemente a la falta de higiene; mientras menos se laven las manos concienzudamente después de defecar, y entre más frecuentemente se chupen los dedos, mejor se protegen contra desarrollar deficiencia de B_{12}. Callender mostró al final de la década de 1950, que un extracto acuoso de heces de un

individuo contenía una buena cantidad de B_{12}, tanta, que este extracto podría ser usado para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B_{12}, cuando se ingería en presencia de factor intrínseco. Individuos normales y pacientes recaídos de anemia perniciosa, excretan ambos alrededor de 4 µg de vitamina B_{12} diariamente por las heces.

Las fuentes dietéticas usuales de vitamina B_{12} son la carne y sus productos (incluyendo, moluscos, pescados, aves y huevos), y en menor escala la leche y sus productos. La leche de búfalo (alimento básico importante en la India), es mucho más bajo en contenido de B_{12} que la leche de vaca. Los animales son fuentes de B_{12} debido a que ingieren microorganismos que la contienen, o microorganismos que la sintetizan en las partes altas del tracto digestivo, y por lo tanto la vitamina es absorbida y almacenada en los tejidos del animal. Entre las fuentes ricas de vitamina B_{12} (más de 10 µg por 100 g de peso húmedo) están los órganos tales como el hígado de res y de cordero, los riñones, el corazón, y los moluscos bivalvos como las almejas y ostras, las cuales ingieren del mar grandes cantidades de microorganismos que sintetizan vitamina B_{12}. Cantidades bastante grandes (3 a 10 µg por 100 g de peso neto) se encuentran en leche en polvo descremada, en algunos mariscos (cangrejos, "rockfish", salmón, sardinas) y en yema de huevo. Cantidades moderadas (1 a 3 µg por 100 g de peso húmedo) se encuentran en carnes de músculos, en algunos mariscos (como langostas, lenguado, "haddock", pes espada, atún) y en quesos fermentados del tipo Camembert y Limburger. Cantidades menores de 1 µg de B_{12} por 100 g de peso húmedo se detectan en productos líquidos de leche, y en quesos de crema, descremados, y tipo Cheddar.

La molécula de vitamina B_{12} no es destruida por la mayoría de las técnicas culinarias, ya que es estable a temperaturas menores de 250°C. Darby y colaboradores demostraron, sin embargo, que la carne cocinada sobre una parrilla caliente puede perder algo de la vitamina B_{12} presente en la superficie de contacto con la parrilla, pero no ocurre lo mismo con la vitamina que queda en las partes profundas del trozo de carne. Alrededor del 8 por ciento de la vitamina del hígado se pierde por ebullición a 100°C por 5 minutos. La vitamina de la carne se destruye en un 30 por ciento cuando es hervida a 170°C por 45 minutos.

Cuando la leche es pasteurizada por 2 a 3 segundos, pierde 7 por ciento de la vitamina disponible; ebullición por 2 a 5 minutos destruye el 30 por ciento; esterilización en botella por 13 minutos a 119-120°C causa una pérdida del 77 por ciento; esterilización rápida (3 a 4 segundos) con vapor supercalentado a 143°C destruye solamente alrededor del 10 por ciento de la vitamina.[17]

Efectos de Mega-C sobre la Vitamina B_{12}

Se ha informado recientemente que megadosis (500 mgs) de vitamina C pueden destruir cantidades sustanciales de la vitamina B_{12} presente en los alimentos,[14] y que los pacientes que toman incluso mayores megadosis de vitamina C (1 g con cada comida) pueden desarrollar deficiencia de vitamina B_{12}.[15] Sin embargo, el grupo de Roche,[16] usando una metodología que garantizaba la extracción esencialmente total de la vitamina presente en las comidas (probablemente una extracción total mayor que la que podrían realizar el estómago o intestino humanos), fueron incapaces de demostrar destrucción de la vitamina B_{12} presente en los alimentos por acción de la vitamina C. Mientras no se aclare con certeza si las megadosis de vitamina C destruyen o no la vitamina B_{12} presente en las comidas y/o en el cuerpo humano, los nutricionistas deberán advertir a sus pacientes que estén sometidos a dichas megadosis, la necesidad de controlar regularmente su sangre, para poder detectar cualquier evidencia que indique estado de deficiencia de B_{12}. El informe de Hines[15] sugiere que aun la ingestión adicional de B_{12} puede no proteger contra la deficiencia de B_{12}, cuando se está sometido a megadosis de vitamina C.

Requerimientos Nutricionales[13, 17-20]

Los requerimientos de vitamina B_{12} se han estimado usando como referencia tres diferentes tipos de estudio: 1) Estudios que indican la cantidad mínima de vitamina B_{12} que al ser inyectada pueda producir y mantener una respuesta hematológica en individuos con deficiencia de vitamina B_{12} no complicada. Los resultados obtenidos muestran que la mínima cantidad es alrededor de 0.1 µg diarios. Dosis de 0.5 a 1 µg producen respuestas hematológicas máximas y cantidades similares son capaces de mantener un estado normal. 2) Estudios que correlacionan los niveles séricos y hepáticos de vitamina B_{12} en sujetos sanos y deficientes. En individuos con deficiencia moderada se encuentran valores en el hígado de 0.16 µg por gramo de peso húmedo, lo cual está asociado con niveles séricos comprendidos entre 80 y 130 pg por mililitro, y con un promedio de vitamina B_{12} total corporal de aproximadamente 250 µg. Individuos con menor grado de deficiencia quienes aún no manifiestan evidencia morfológica de daño hematológico, tienen un promedio de vitamina hepática de alrededor de 0.28 µg por gramo de peso húmedo, asociado con niveles séricos entre 130 y 200 pg por mililitro y con un contenido corporal total de aproximadamente 525 µg. 3) Estudios que correlacionan las reservas corporales y la velocidad de recambio de B_{12} medida por medio de dosis trazadoras de la vitamina radiactiva. Estos indican

que el recambio de radiactividad es entre 0.1 y 0.2 por ciento diario, independientemente de si las reservas están normales o reducidas.

Basados en tales hallazgos, el grupo de expertos[17] FAO/OMS, recomienta una ingesta diaria de 2 μg de vitamina B_{12} para el adulto normal lo que permite un margen adecuado por encima de los requerimientos fisiológicos normales. El Comité de Alimentos y Nutrición del Consejo Nacional de Investigaciones (EUA) sugiere 3 μg como su recomendación dietética diaria (RDA) para adultos, permitiendo un margen aún mayor por encima de los requerimientos normales.

Durante la segunda mitad del embarazo el feto toma de las reservas maternas aproximadamente 0.2 μg de vitamina B_{12} diariamente. Para compensar esta necesidad adicional el grupo FAO/OMS recomienda aumentar la ingesta total diaria durante el embarazo a 3 μg. Las RDA de los Estados Unidos también agregan un margen extra sobre las necesidades, recomendando 4 μg.

En infantes cuya dieta total consiste en leche materna proveniente de una madre sana, la cual proporciona 0.3 μg de vitamina B_{12} por día, no se desarrolla deficiencia de esta vitamina. En vista de eso, esta cifra ha sido adoptada por las RDA de los Estados Unidos y por FAO/OMS como recomendación diaria para los lactantes alimentados artificialmente. Evidencia disponible sugiere que aun la leche de madres marginalmente deficientes en B_{12} cuyos sueros contienen concentraciones cercanas al límite inferior de lo normal (por ejemplo 200 pg por mililitro es adecuada).

Evaluación Bioquímica del Estado Nutricional de Vitamina B_{12}

Como regla general se considera que valores séricos de vitamina B_{12} por debajo de 100 pg por mililitro diagnostican por sí solos deficiencia[4] de la vitamina. Pacientes con desórdenes mieloproliferativos o enfermedades hepáticas severas constituyen excepciones, ya que producen niveles altos de proteínas ligadoras de B_{12}, la cual retiene a la vitamina en circulación. Esto, por ende, hace que los niveles séricos sean normales o altos, pero los niveles tisulares bajos (así, hay deficiencia en los tejidos, a pesar de haber niveles normales en el suero).[13]

Los niveles de vitamina B_{12} en glóbulos rojos son de menor valor que los séricos como elementos de diagnóstico de deficiencia de B_{12}, ya que en individuos sanos y deficientes esos valores frecuentemente se traslapan.[21] Sin embargo, la mayoría de individuos que sufren deficiencia clínica de vitamina B_{12}, tienen valores en glóbulos rojos por debajo de 100 pg por mililitro, lo cual ocurre en menos del 5 por ciento en sujetos normales. Otra desventaja de los niveles en glóbulos rojos comparado con el de niveles séricos, es que también tienden a ser bajos en deficiencia de folatos[22]

y de hierro.[23] Sin embargo, es necesario realizar más estudios al respecto. Durante el embarazo, cuando frecuentemente se observa deficiencia de folatos, ocurre una caída gradual en los niveles séricos de B_{12}[9], pero éstos retornan a la normalidad cuando la paciente es tratada con folatos.

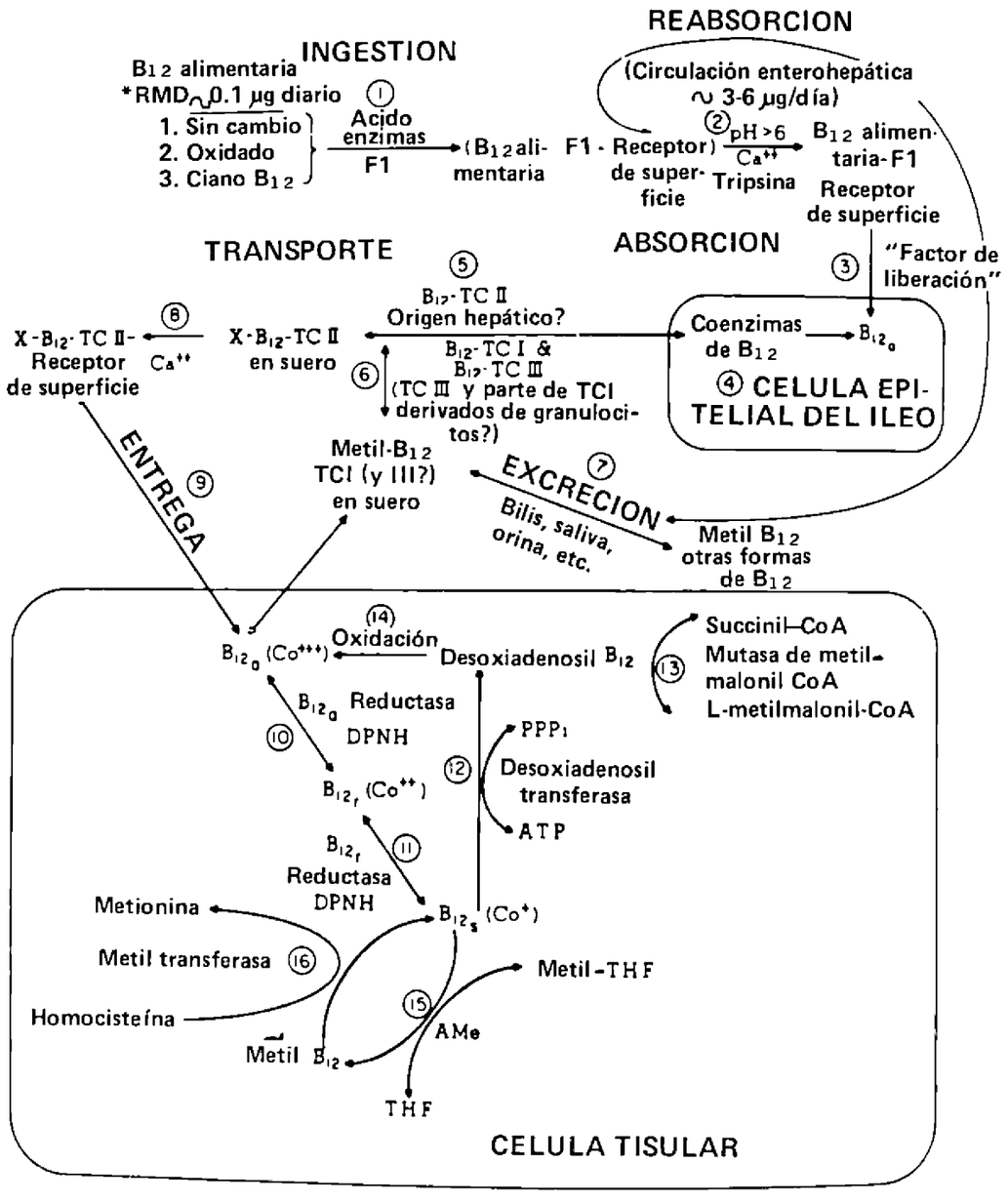
Los niveles de vitaminas B_{12} en suero y en glóbulos rojos pueden ser medidos ya sea por ensayos microbiológicos o por radioanálisis; ambos métodos dan esencialmente resultados idénticos.

Pacientes con deficiencia de B_{12} frecuentemente excretan por la orina grandes cantidades de metilmalonato, (300 mg o más en 24 horas) comparado con las cantidades traza que se excretan normalmente de alrededor de 1.5 a 2 mg por 24 horas. Esta elevación ocurre porque la vitamina B_{12} es requerida para el metabolismo normal del metilmalonato, tal como lo indica la Figura 2. Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes con deficiencia de vitamina B_{12} presentan aciduria metilmalónica,[25-27] alrededor del 25 por ciento no lo hacen,[28] aun después de administrarles dosis de sobrecarga de valina y/o isoleucina. Además, existen pacientes esporádicos que presentan ese tipo de aciduria como un defecto metabólico congénito.[29] Por las razones anteriores y debido a que el ensayo para medir aciduria metilmalónica no es fácil, es que este parámetro no es rutinariamente usado como índice bioquímico en el diagnóstico de la deficiencia de vitamina B_{12}.

El "Test de supresión de dU" (desoxiuridina) probó ser particularmente válido en la evaluación bioquímica del estado nutricional de B_{12}.[30-33] Esta prueba consiste en incubar en un tubo de ensayo células de la médula ósea,[30, 31] o linfocitos de sangre periférica[32] con un precursor radiactivo del DNA. Según la cantidad de radiactividad incorporada al DNA de las células, en ausencia o presencia de vitamina B_{12} agregada al tubo de ensayo, es posible determinar si existe una deficiencia de vitamina B_{12} corregible por la administración de dicha vitamina. Los hallazgos más recientes[33] relativos a este test indican que puede ser usado para detectar deficiencias pasadas, aún despúes de iniciado el tratamiento, ya que los linfocitos en reposo reflejan el estado nutricional del paciente en el momento que estas células se formaron (los linfocitos pueden circular por meses a años).

Metabolismo

En la Figura 2 se presenta un diagrama de flujo del metabolismo de la vitamina B_{12} en el hombre[4] y en la Figura 3 uno de la interrelación entre vitamina B_{12} y folato.[34] Como se indica en la Figura 3, una enzima que contiene vitamina B_{12} quita el grupo metilo del metilfolato, regenerándose por consiguiente el tetrahidrofolato (THF), a partir del cual se forma



* RMD: Requerimiento mínimo diario para adultos, de fuentes exógenas para mantener un estado de normalidad.

Fig. 2. *Esquema de flujo del metabolismo de vitamina B_{12} en el hombre*

el 5, 10—metilen-THF necesario para la síntesis de timidilato. El metilfolato es la forma predominante en el suero y en el hígado humanos, y solamente puede regresar al pozo corporal de folatos por la vía metabólica

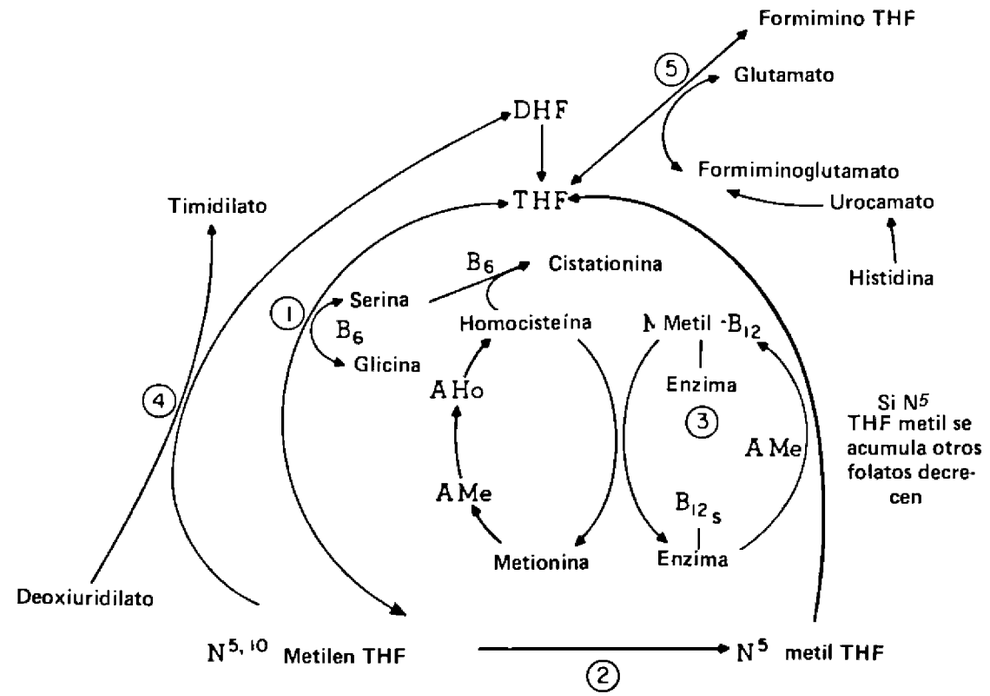


Fig. 3. *Interrelaciones entre vitamina B_{12} y folato (y vitamina B_6) en el hombre.*

dependiente de vitamina B_{12}. Por este motivo una deficiencia de B_{12} trae como consecuencia que el folato sea "atrapado" como metilfolato y así quedarse metabólicamente inútil. La hipótesis del "atrape de folato"[35,36] explica por qué, el daño hematológico causado por deficiencia de vitamina B_{12} es indistinguible del causado por deficiencia de folatos, ya que en ambas situaciones, la síntesis defectuosa de DNA deviene de una misma falla en la vía metabólica común y final, específicamente en que la cantidad de 5, 10—metilen—THF resulta insuficiente para la síntesis adecuada de DNA. La hipótesis ha servido de base para muchas fructíferas investigaciones. Aunque algunos investigadores la han atacado,[37,38] otros por el contrario la han propugnado,[39-42] presentando datos fehacientes en favor de la hipótesis. Dos hallazgos importantes relacionados con la hipótesis del "atrape de folato" son: por un lado el hecho de que la vitamina B_{12} es requerida para el proceso de captación de folatos para las células,[34] y por otro, el papel que esta vitamina desempeña en la síntesis de poliglutamato, papel que consiste, no en el paso de monoglutamato (THF) a poliglutamato, sino en permitir la conversión de metil—THF a THF, el cual es el precursor

preferido para la síntesis de los poliglutamatos.[39,40] Como se indica en la Figura 2, para una absorción normal de B_{12} se necesita: un estómago normal (ya que la acidez gástrica ayuda a liberar a la B_{12} de los fuertes enlaces que la ligan a las proteínas de los alimentos y además, las células parietales secretan una glucoproteína llamada factor intrínseco (FI) el cual es esencial para que la vitamina sea absorbida en el íleo; un páncreas normal (ya que la tripsina y el bicarbonato facilitan su absorción); y un íleo normal (el sitio a través del cual la B_{12} es absorbida). Para determinar cual de esos tres órganos pueda estar involucrado en un caso específico de absorción subnormal de vitamina B_{12}, se cuenta con el recurso de una prueba apropiada, que consiste en administrar oralmente una pequeña dosis de la vitamina radiactiva.[43]

La vitamina B_{12} es llevada hacia los tejidos hematopoyéticos por medio de una proteína sérica de transporte, la transcobalamina II,[4,9,44] y hacia el hígado por una glucoproteína ligadora de B_{12}. La metilcobalamina (metil-B_{12}) es la forma de la vitamina involucrada en aportar una unidad metilo o la homocisteína para convertirla en metionina. La coenzima B_{12} (desoxiadenosil B_{12}) es la forma de la vitamina que participa en la izomerización succinato—metilmalonato.[9,13,38] Las formas de la vitamina B_{12} que intervienen en otros procesos metabólicos son desconocidas.[13]

La Vitamina B_{12} y el Sistema Nervioso

La deficiencia de vitamina B_{12} produce una desmielinización progresiva, difusa y en parches. El cuadro clínico resultante de la irregularmente difusa desmielinización, corresponde a una neuropatía insidiosamente progresiva, que comienza casi siempre en los nervios periféricos, progresando centralmente hasta involucrar a las columnas laterales y posteriores de la médula espinal (produciendo una "degeneración combinada subaguda" también llamada "enfermedad sistémica combinada" y "esclerosis posterolateral" o "degeneración funicular") y finalmente al cerebro ("demencia megaloblástica").[45] El grupo de Frenkel[46] describió defectos de estructura en los ácidos grasos de la mielina de pacientes con deficiencia de B_{12}, pero se desconoce si esto juega un papel en el proceso de la desmielinización.

Terapia y Megaterapia con B_{12}

El único uso terapéutico establecido de la vitamina B_{12} es en el tratamiento de la deficiencia de la vitamina.[9] Cuando la deficiencia es debida

a una ingesta inadecuada de la vitamina (por ejemplo en los pacientes estrictamente vegetarianos), 1 µg diario de vitamina por vía oral suministrada como líquido o en tabletas, constituye un tratamiento idóneo. Cuando la deficiencia es producto de una absorción deficiente, 1 µg de vitamina inyectado diariamente es una terapia adecuada. Una sola dosis parenteral de 100 µg o más producirá curación completa en pacientes con deficiencia no complicada con enfermedades sistémicas u otros factores. La normalidad puede ser sostenida de por vida inyectando mensualmente 100 µg de vitamina B_{12}.[9,13]

Los únicos pacientes que necesitan legítimamente de una megaterapia con vitamina B_{12} son aquéllos que presentan algún raro defecto congénito del metabolismo de esa vitamina, tal como la acidemia metilmalónica que responde a ese tratamiento.[47,48] De hecho es posible administrar a la madre terapia prenatal[49] en grandes cantidades para controlar la acidemia metilmalónica, pero no se sabe con certidumbre si esta terapia es realmente efectiva.[50]

De lo anterior se deduce que el uso de la vitamina B_{12} en varios desórdenes neurológicos (con la posible excepción altamente debatible de la ambliopía por tabaco) no tiene valor conocido. El color rojo de la vitamina y su total carencia de toxicidad[9] hacen de ella un placebo ideal usado como tal por muchos médicos. Desafortunadamente también es usada por comerciantes inescrupulosos quienes buscando grandes ventajas económicas venden tabletas orales con megacantidades de la vitamina, proclamando un sinmúmero de efectos inexistentes. □

REFERENCIAS

1. J S. Combe History of a Case of Anaemia. *Trans. Med-Chirurg. Soc Edinburg* 1 194-204, 1821-1823
2. G R Minot and W P. Murphy: Treatment of Pernicious Anemia by Special Diet. *J. Am Med. Assn.* 87:470-476, 1926
3. W B Castle and W C Townsend. Observations on the Etiologic Relationship of Achylia Gastrica to Pernicious Anemia II The Effect of the Administration to Patients with Pernicious Anemia of Beef Muscle after Incubation with Normal Human Gastric Juice *Am. J. Med. Sci* 178:764-777, 1929
4. V Herbert in *Textbook of Medicine* P.B Beeson and W. McDermott, Editors, 14th edition, pp 1404-1413. W B. Saunders, Philadelphia, 1975
5. G H. Whipple and F.S. Robscheit-Robbins Blood Regeneration in Severe Anemia, Favorable Influence of Liver, Heart and Skeletal Muscle in Diet. *Am. J. Physiol.* 72 408-418, 1925
6. G.H. Whipple and F S. Robscheit-Robbins: I. Iron and its Utilization in Experimental Anemia. *Am. J. Med. Sci* 191:11-24, 1936
7. E L Rickes, N G. Brink, F R Koniuszy, T.R. Wood and K. Folkers: Crystalline Vitamin B_{12} *Science* 107 396-397, 1948

8 E L Smith and L F J Parker: Purification of Anti-Pernicious Anaemia Factor. *Biochem J* 43 viii-ix, 1948
9 V. Herbert in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. L S. Goodman and A. Gilman, Editors, fifth edition, pp 1324-1349 Macmillan, New York, 1975
10. *Cobalamin Biochemistry and Pathophysiology*. B.M Babior, Editor, pp. 453-468; 469 John Wiley & Sons, New York, 1975
11. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature: The Nomenclature of Corrinoids (1973 Recommendations) *Biochemistry* 13 1555-1560, 1974
12 J M Pratt in *Inorganic Chemistry of Vitamin B12* Academic Press, New York, 1972
13. V. Herbert in *Modern Nutrition in Health and Disease*. R.S. Goodhart and M.E. Shils, Editors, fifth edition, pp. 221-244. Lea & Febiger, New York, 1973
14. V. Herbert and E. Jacob: Destruction of Vitamin B12 by Ascorbic Acid. *J. Am. Med. Assn.* 230:241-242, 1974
15. J.D. Hines: Ascorbic Acid and Vitamin B12 Deficiency. *J. Am. Med. Assn.* 234:24, 1975
16. H.L. Newmark, J. Scheiner, M. Marcus and M. Prabhude sai: Stability of vitamin B12 in the presence of ascorbic acid. *Clin. Res.* 24:503A, 1976
17. *Requirements of Ascorbic Acid, Vitamin D, Vitamin B12, Folate and Iron.* World Health Organization Technical Report Series No. 452, 1970
18. *Recommended Dietary Allowances* Eighth edition. National Research Council, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1974
19. W.J. Darby in *Present Knowledge in Nutrition*. Third edition, pp. 73-75. The Nutrition Foundation, New York, 1967
20. R.M. Heyssel, R.C. Bozian, W.J. Darby and M.C. Bell: Vitamin B12 Turnover in Man. The Assimilation of Vitamin B12 from Natural Foodstuffs by Man and Estimates of Minimal Daily Dietary Requirements *Am. J. Clin. Nutrition* 18:176-184, 1966
21. V. Herbert in *The Red Blood Cell* D M Surgenor, Editor, second edition, volume, 2, pp. 1231-1245, Academic Press, New York, 1975
22. R.J. Harrison: Vitamin B12 Levels in Erythrocytes in Anaemia due to Folate Deficiency. *Brit. J. Haematol.* 20:623-628, 1971
23. R.J. Harrison: Vitamin B12 Levels in Erythrocytes in Hypochromic Anaemia. *J. Clin. Path.* 24:698-700, 1971
24. V. Herbert in *Proceedings, Symposium on Nutritional Disorders of American Women*. M. Winick, Editor. John Wiley & Sons, New York (in press)
25. E.V. Cox and A.M. White: Methylmalonic Acid Excretion: An Index of Vitamin B12 Deficiency. *Lancet* II: 853-856, 1962
26. S.B. Kahn, W.J. Williams, L.A. Barness, D. Young, B. Shafer, R.J. Vicacqua and E.M. Beaupre: Methylmalonic Acid Excretion, A Sensitive Indicator of Vitamin B12 Deficiency in Man. *J. Lab. Clin. Med.* 66:75-83, 1965
27. H.V. Bashir, H. Hinterberger and B.P. Jones: Methylmalonic Acid Excretion in Vitamin B12 Deficiency. *Brit. J. Haematol.* 12:704-711, 1966
28. I. Chanarin, J.M. England, C. Mollin and J. Perry: Methylmalonic Acid Excretion Studies. *Brit. J. Haematol.* 25:45-53, 1973
29. M.J. Dillon, J.M. England, D. Gompertz, P.A. Goodey, D.B. Grant, H.A–A. Hussein, J.C. Linnell, D.M. Matthews, S.H. Mudd, G.H. Newns, J.W.T. Seakins, B.W. Uhlendorf and I.J. Wise: Mental Retardation, Megaloblastic Anaemia, Methylmalonic Aciduria and Abnormal Homocysteine Metabolism due to an Error in Vitamin B12 Metabolism. *Clin. Sci. Mol. Med.* 47:43-61, 1974

30. J. Metz, A. Kelly, V.C. Swett, S. Waxman and V. Herbert: Deranged DNA Synthesis by Bone Marrow from Vitamin B12-Deficient Humans. *Brit. J. Haematol.* 14:575-592, 1968
31. V. Herbert, G. Tisman, L.T. Go and L. Brenner: The dU Suppression Test Using 125 I-UdR to Define Biochemical Megaloblastosis. *Brit. J. Haematol.* 24:713-723, 1973
32. K.C. Das and A.V. Hoffbrand: Lymphocyte Transformation in Megaloblastic Anaemia. Morphology and DNA Synthesis. *Brit. J. Haematol.* 19:459-468, 1970
33. K.C. Das and V. Herbert: Use of the Lymphocyte Deoxyuridine (dU) Suppression Test and Lymphocyte Chromosone Study for Retrospective Diagnosis of Vitamin B12 and/or Folate Deficiency Despite "Shotgun" Treatment. *Clin. Res. 24:480A, 1976*
34. V. Herbert in *The Cobalamins*. H.R.V. Arnstein and R.J. Wrighton, Editors, pp. 2-16. Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1971
35. V. Herbert and R. Zalusky: Interrelations of Vitamin B12 and Folic Acid Metabolism: Folic Acid Clearance Studies. J. Clin. Invest. 41:1263-1276, 1962
36. J.M. Noronha and M. Silverman in *Vitamin B12 and Intrinsic Factor*. Second European Symposium, p. 728. Stuttgart, Enke, 1962
37. I Chanarin in *The Megaloblastic Anaemias*. Blackwell, Oxford, 1969
38. W.S. Beck in *Cobalamin Biochemistry and Pathophysiology*. B.M. Babior, Editor, pp. 403-450. John Wiley & Sons, New York, 1975
39. A. Lavoie, E. Tripp, K. Parsa and A.V. Hoffbrand: Polyglutamate Forms of Folate in Resting and Proliferating Mammalian Tissues. *Clin. Sci.* 48:67-73, 1975
40. Y.L. Shin, K.U. Buehring and E.L.R. Stokstad: The Relationships Between Vitamin B12 and Folic Acid and the Effect of Methionine on Folate Metabolism. *Mole. Cell Biochem.* 9:97-108, 1975
41. J S. Robertson, Y.E. Hsia and K.J. Scully: Defective Leukocyte Metabolism in Human Cobalamin Deficiency: Impaired Propionate Oxidation and Serine Biosynthesis Reversible by Cyanocobalamin Therapy. *J. Lab. Clin. Med.* 87:89-97, 1976
42. K.C. Das and V. Herbert in *Clinics in Haematology*. A.V. Hoffbrand, Editor. W.B. Saunders, London (in press)
43. V. Herbert: Detection of Malabsorption of Vitamin B12 due to Gastric or Intestinal Dysfunction. *Semin. Nucl. Med.* 2:220-234, 1972
44. R.H Allen, *Prog. Hematol.* 9:57-84, 1975
45. V. Herbert and G. Tisman in *Biology of Brain Dysfunction*, Vol. 1. G. Gaull, Editor, pp. 373-392. Plenum Press, New York and London, 1973
46. E.P. Frenkel: Abnormal Fatty Acid Metabolism in Peripheral Nerves of Patients with Pernicious Anemia. *J. Clin. Invest.* 52:1237-1245, 1973
47. M.J. Mahoney and L.E. Rosenberg: Inherited Defects of B12 Metabolism. *Am. J. Med.* 48:584-593, 1970
48. V. Herbert in *Proceedings, Western Hemisphere Nutrition Congress IV*. P L. White and N. Selvey, Editors, pp. 84-91. Publishing Sciences Group, Acton Mass , 1975
49. M.G. Ampola, M.J. Mahoney, E. Nakamura and K. Tanaka: Prenatal Therapy of a Patient with Vitamin-B12-Responsive Methylmalonic Acidemia. *New Engl. J. Med.* 293:313-317, 1975
50. W.L. Nyhan: Prenatal Treatment of Methylmalonic Acidemia. *New Engl. J. Med.* 293:353-354, 1975
51. J. Wilson, J.C. Linnel and D.M. Matthews: Plasma-Cobalamins in Neuro-Ophthalmological Diseases. *Lancet* I:259-261, 1971

Capítulo **20**

E.L.R. STOKSTAD

Vitamina B_{12} y Acido Fólico

LA RELACION entre el ácido fólico y la vitamina B_{12} se hizo aparente cuando se encontró que tanto el ácido fólico como la vitamina B_{12} eran capaces de producir una respuesta hematológica en la anemia perniciosa. La similitud entre las anemias megaloblásticas por deficiencia de folatos en animales experimentales y la observada en las deficiencias clínicas de vitamina B_{12} y de folatos, junto con la efectividad de los folatos en producir una respuesta hematológica completa en la anemia perniciosa, señalan fuertemente hacia un defecto en el metabolismo de folatos como la característica básica de la deficiencia clínica de vitamina B_{12}. Este tópico ha sido discutido en revisiones previas.[1-4]

Las principales reacciones enzimáticas[5] que involucran ya sea el ácido fólico o la vitamina B_{12}, y que parecen ser afectadas por deficiencia de cobalamina en el organismo de los mamíferos son las siguientes:

1. Acido desoxiuridílico + 5, 10−CH_2 = H_4PteGlu ⟶ ácido timidílico + H_2PteGlu
2. Ribótido de aminoimidazolcarboxamida + 10−CHO−H_4PteGlu ⟶ H_4PteGlu + ácido inosínico
3. Glicina + 5,10−CH_2 = H_4PteGlu ⟶ serina + H_4PteGlu
4. Acido formiminoglutámico + H_4PteGlu ⟶ ácido glutámico + 5CHNH−H_4PteGlu
5. 10−CHO-H_4PteGlu + $NADP^+$ ⟶ CO_2 + H_4PteGlu + NADPH + H^+
6. 5, 10−CH = H_4PteGlu $\xrightarrow{FADH_2}$ 5−CH_3−H_4PteGlu + FAD
7. 5−CH_3−H_4PteGlu − homocisteína $\xrightarrow[B12]{\text{S-adenosilmetionina}}$ metionina + H_4PteGlu

Un punto directo de unión en el metabolismo entre la vitamina B_{12} y el ácido fólico se reveló inicialmente por la observación de que la excreción

de ácido fomiminoglutámico (FIGLU), la cual está aumentada en la deficiencia de ácido fólico,[6] también se encuentra aumentada en la deficiencia de vitamina B_{12}.[7,8] Además se encontró que la excreción de formato[9-11] y de aminoimidazolcarboxamida[12,13] se encontraban elevadas en las deficiencias tanto de folato como de vitamina B_{12}. Estos tres compuestos son substratos para reacciones folato-dependientes y no existe evidencia de que la vitamina B_{12} se encuentra directamente involucrada en ninguna de ellas. También se encontró en animales experimentales que el agregado de metionina a una dieta deficiente en vitamina B_{12} disminuía la excreción de FIGLU,[7,8,14] formato[11] y aminoimidazolcarboxamida.[12]

En la deficiencia clínica de ácido fólico existe un aumento en la excreción de FIGLU[15] la cual es incrementada aún más por una dosis de carga (2-20 g) de histidina.[16-19] Cuando se usan pequeñas dosis de histidina o se divide la dosis, no se produce excreción urinaria de FIGLU en la anemia perniciosa.[16,18,19] Sin embargo, cuando se administra una dosis única grande de histidina (15 a 20 g), sí se observa excreción de FIGLU en anemia perniciosa.[20,21]

La administración de metionina tiene el mismo efecto de disminuir la excreción de FIGLU en la deficiencia clínica de vitamina B_{12}[18,22] que el que se observa en animales. La excreción de aminoimidazolcarboxamida (AIC) se encuentra aumentada tanto en la deficiencia clínica de ácido fólico como en la de vitamina B_{12}.[23-25] La incorporación de formato ^{14}C a serina por los linfocitos se encuentra disminuida en ambas, la deficiencia clínica de folatos[26] y la de vitamina B_{12}.[27] Igualmente, la oxidación del carbono beta de la serina a CO_2 respiratorio se encuentra disminuída marcadamente (85%) en la deficiencia clínica de folatos y en menor grado (50%) en la deficiencia de vitamina B_{12}.[28]

Estos efectos de la vitamina B_{12} y de la metionina sobre el metabolismo del FIGLU, del formato y de la aminoimidazolcarboxamida, sugieren que la deficiencia de la vitamina B_{12} causa un impedimiento en el metabolismo de folatos y que el efecto protector de la vitamina B_{12} está relacionado a su efecto sobre la síntesis de metionina a partir de homocisteína.

Teoría del Atrape de Metilo

La teoría hasta ahora más factible para explicar el efecto de la vitamina B_{12} sobre el metabolismo de folato es la propuesta por Noronha y Silverman[29] y por Herbert y Zalusky.[30] Esta teoría postula que el defecto en la deficiencia de B_{12} consiste en una acumulación de CH_3−CH_4 PteGlu y en una reducción concomitante en H_4PteGlu el cual sirve como cofactor en la mayoría de las reacciones folato−dependientes. El

esquema metabólico por el cual este mecanismo funcionaría se muestra en la Figura 1. Esta teoría también se basa en el hecho de que el equilibrio de la reacción de reducción de 5, 10—CH_2 = H_4Pte Glu a 5—CH_3—H_4PteGlu (reacción 6) es muy alto[31,32] y por lo tanto sería esencialmente irreversible bajo condiciones fisiológicas. La única manera como los metilfolatos pueden ser convertidos a formas no metiladas es reaccionando con homocisteína para dar origen a metionina en la reacción mediada por la metil—transferasa, que es cobalamino—dependiente. En hígado de ratas[29,33] y de ovejas[34] deficientes en vitamina B_{12} se han encontrado proporciones aumentadas de metifolatos en relación a las formas no metiladas; esta desproporción se corrige cuando se administra metionina. Este efecto que tiene la metionina de disminuir la proporción relativa de metifolatos y aumentar la proporción de formas no metiladas es compatible con la observación de que la metionina disminuye la eliminación aumentada de FIGLU, de formato y de aminoimidazolcarboxamida observadas en la deficiencia de vitamina B_{12}.

El efecto de la deficiencia de vitamina B_{12} sobre el metabolismo de folatos puede ser fácilmente explicado por la disminución en la reacción de CH_3—H_4PteGlu con homocisteína, reacción que requiere metil—transferasa, enzima cobalamino—dependiente. Esto sin embargo, no explica

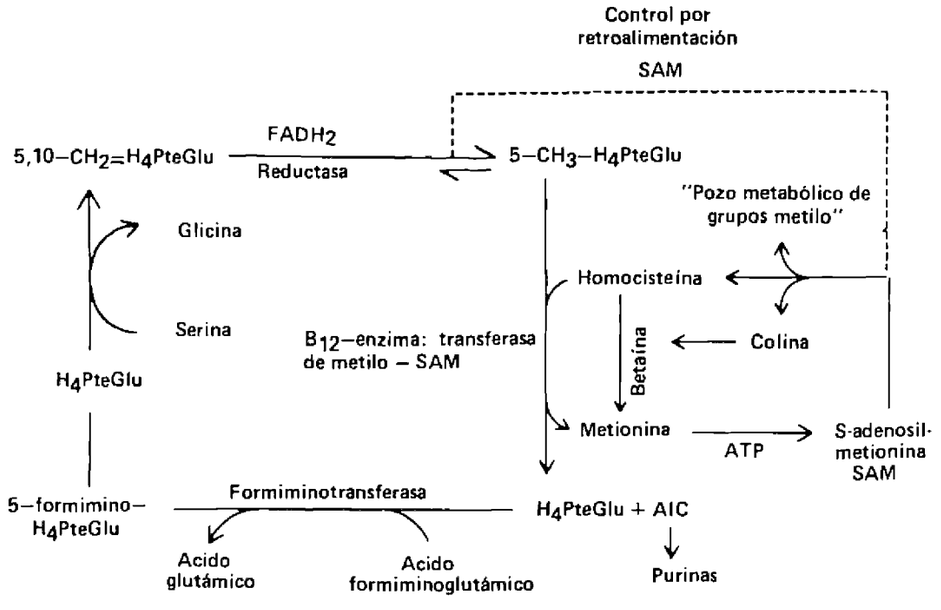


Fig. 1. Interrelación entre ácido fólico, vitamina B_{12} y metionina

Abreviaturas: Acido formiminoglutámico = FIGLU; aminoimidazolcarboxamida = AIC; S-adenosilmetionina = SAM.

fácilmente la acción de la metionina, la cual podría esperarse que redujera la reacción de los metilfolatos con la homocisteína por su acción inhibidora como producto final. En *Escherichia coli*[31] y en *Saccharomyces cerevisiae*.[35] la metionina deprime el nivel de actividad de la reductasa del metileno—tetrahidrofolato. Esto podría representar un método para el control regulatorio de la formación de metionina. Sin embargo, tal depresión de actividad no ha sido observada en tejidos de mamíferos. Kutzbach y colaboradores[36] encontraron que la reductasa de metilen—tetrahidrofolato hepática no era afectada por los niveles dietéticos de vitamina B_{12} y de metionina; *in vitro* sí era inhibida por S-adenosilmetionina (SAM) y no por metionina.[32,37] Se encontró en estos experimentos que se alcanzaba el 50% de inhibición de la reductasa en hígado de rata con niveles de SAM desde 2.8 hasta 58.0 micromoles. Es de notar como dato de referencia, que los niveles de SAM en hígado variaron entre 33 y 110 nanomoles por gramo de tejido hepático, variación que dependía del nivel de ingesta de metionina del animal.[38] Estudios similares en ovejas, sin embargo, arrojaron niveles menores de SAM en hígado (10 a 35 nanomoles por gramo) y las concentraciones de SAM necesarias para alcanzar el nivel de inhibición del 50% de la reductasa eran mucho mayores (>500 nanomoles por mililitro).[39]

Buehring y colaboradores[40] encontraron apoyo para esta teoría en estudios de perfusión hepática. Cuando hígados de ratas deficientes en vitamina B_{12} se perfunden con histidina, se acumula FIGLU en el fluído de perfusión. Agregando metionina al líquido de perfusión se disminuye el acúmulo de FIGLU y aumenta la conversión de 2—^{14}C—histidina a $^{14}CO_2$ respiratorio. Cuando se agrega folato marcado con tritio al líquido de perfusión, una gran parte (80%) es convertido a 5—CH_3—H_4PteGlu, pero si se agrega al mismo tiempo metionina la proporción de 5—CH_3—H_4PteGlu disminuye a aproximadamente 5% y la proporción de H_4PteGlu aumenta. La etionina tiene el mismo efecto que la metionina en el hígado perfundido, observación que es compatible con su efecto en disminuir la excreción de FIGLU en la rata deficiente en vitamina B_{12}[14] y con el efecto inhibidor de la reductasa de metilenotetrahidrofolato por la S-adenosiletionina.[37]

Este mecanismo de regulación provee un método de control de la síntesis *de novo* de grupos metilo. Dado que la S-adenosilmetionina (SAM) constituye el agente metilante activo en la mayoría de las reacciones de metilación, un incremento en las necesidades de grupos metilo disminuye el nivel de SAM, lo cual elimina la inhibición de la reductasa de metileno y permite una síntesis mayor de 5—CH_3—H_4PteGlu para la metilación de homocisteína. Esto está de acuerdo con las observaciones de du-Vigneaud y colaboradores[41] de que la incorporación *de novo* de deuterio en los grupos metilo es incrementada cuatro veces por la administración

de una dieta libre de grupos metilo lábiles.

Estos datos sugieren que uno de los efectos principales de la metionina es el aumentar la proporción de folatos metabólicamente activos tales como $H_4PteGlu$, los cuales pueden funcionar en el metabolismo de FIGLU, formato, etc. Un ejemplo de esto lo ofrecen los estudios en ovejas[42] que demostraron que el nivel combinado de todos los tetrahidrofolatos no metilados en el hígado era 0.04 microgramos por gramo sin vitamina B_{12} y 1.04 microgramos con vitamina B_{12}. Los niveles correspondientes de tetrahidrometilfolatos eran de 0.25 y 3.30 microgramos,respectivamente. Los folatos totales del hígado eran 0.29 y 4.34 microgramos respectivamente. Estos datos demuestran que mientras que la vitamina B_{12} o la metionina inyectada aumentaron la proporción de folatos no metilados también aumentaron la cantidad absoluta de formas metiladas. Esto es debido al gran incremento en los folatos totales del hígado producido por la vitamina B_{12} dietética.

Efecto de la Vitamina B_{12} sobre los niveles tisulares de folatos

Otro posible mecanismo de acción de la vitamina B_{12} consiste en su efecto en aumentar los niveles de folatos hepáticos. La deficiencia de vitamina B_{12} disminuye los niveles de folatos hepáticos en un 50% en la rata[36,43] y en un 90% en la oveja.[42]. La captación hepática de una dosis única endovenosa de ^3H–folato se encuentra disminuida en la deficiencia de vitamina B_{12} en un 75% del nivel normal observado en ratas[43] y en ovejas.[34] Cuando se administra metionina, ya sea por boca o inyectada, al mismo tiempo que se administra el folato, la captación hepática de éste aumenta a niveles normales. La excreción urinaria también aumenta después de la administración intraperitoneal de una dosis de ^3H–folato en casos de deficiencia de vitamina B_{12}.[38] El incremento se debe sobre todo a una elevada proporción de 5–CH_3–$H_4PteGlu$. La administración de metionina o de etionina disminuye la excreción y reduce la proporción de 5–CH_3–$H_4PteGlu$. Es importante notar que después de la administración intraperitoneal de una dosis de ^3H–folato, únicamente una pequeña cantidad (aproximadamente 4%) del folato urinario está en forma de PteGlu no reducido, independientemente de si se administra o no vitamina B_{12}. Esto demuestra que cuando el ^3H–folato se administra intraperitonealmente es muy rápidamente atrapado por el hígado. En el animal deficiente en vitamina B_{12} únicamente el 4% de la dosis intraperitoneal de folato fue retenido por el hígado en las 24 horas después de la inyección, pero el 61% había sido excretado; prácticamente todo el excretado había sido reducido y convertido a las formas metil y tetrahidroformil reducidas. Esta conversión a las formas reducidas muy probablemente

ocurre en el hígado. Así pues, la absorción hepática disminuida de folatos en animales con deficiencia de vitamina B_{12} pareciera no ser debida a una captación hepática disminuida sino más que todo a una falla en la retención en el hígado del folato captado. Debe también notarse que la etionina es más activa que la metionina, ya que la etionina es totalmente activa a la dosis de 12.5 miligramos por inyección[38] mientras que se requirieron 225 miligramos de metionina para lograr una captación hepática máxima.[43] Esto está de acuerdo con el hecho de que la etionina es convertida rápidamente a S–adenosiletionina que es mucho más estable que la S–adenosilmetionina;[44] por consiguiente, con etionina se alcanzan niveles tisulares aproximadamente 10 veces mayores de derivados S–adenosil, que los obtenidos con la misma cantidad de metionina.

Dos teorías han sido propuestas para explicar el efecto de la metionina de aumentar el folato hepático incrementando la captación de folato por el hígado:

1. La metionina o la vitamina B_{12} aumentan la formación de poliglutamatos mediante un aumento en la proporción de derivados no metilados de folatos que son los substratos para la producción de poliglutamatos. Estos poliglutamatos representan formas no transportables y permiten a la célula acumular niveles más altos de folato.
2. La metionina o la vitamina B_{12} aumentan el transporte de folato hacia dentro de la célula.

La primera teoría se basa en la observación de que la deficiencia de vitamina B_{12} produce una disminución relativamente mayor en la fracción de poliglutamatos en el hígado que en la fracción de monoglutamatos.[33,36,42] También se basa en la premisa de que los poliglutamatos se forman más rápidamente a partir de $H_4PteGlu$ que a partir de CH_3–$H_4PteGlu$. Esta premisa encuentra apoyo en sistemas bacterianos tales como los de *E. coli*[45] y Neurospora[46] en los cuales únicamente el $H_4PteGlu$ puede servir como substrato. La evidencia en sistemas de mamíferos, sin embargo, no es del todo clara. Spronk[47] utilizando una enzima hepática de rata parcialmente purificada obtiene síntesis de poliglutamatos con $H_4PteGlu$ pero no con CH_3–$H_4PteGlu$. Gawthorne y colaboradores[39,48] usaron una variedad de fracciones subcelulares de hígado de oveja y hallaron aproximadamente igual actividad para la sintetasa de los poliglutamatos con $H_4PteGlu$ que con 5–CHO–$H_4PteGlu$, y 5–CH_3–$H_4PteGlu$ como substratos. También existe evidencia en cobayos de que los poliglutamatos de PteGlu no reducido pueden ser formados cuando se administra el antagonista de ácido fólico metotrexato. Este compuesto inhibe la reductasa del ácido dihidrofólico.[49] Estos datos indican que bajo ciertas condiciones los sistemas mamíferos, en contraste al *E. coli*, pueden sintetizar poliglutamatos sin reducción previa y que

existen algunos sistemas hepáticos que pueden sintetizar poliglutamatos a partir de $CH_3-H_4PteGlu$.

El papel específico de los poliglutamatos en los sistemas de los mamíferos todavía no ha sido claramente identificado. Algunas enzimas bacterianas tales como la serina transhidroximetilasa[50] y la metiltransferasa no-dependiente de cobalamina,[51,52] requieren $CH_3-H_4PteGlu_3$; la coenzima en forma de monoglutamato es inactiva en este proceso. La metiltransferasa dependiente de cobalamina funciona con la coenzima monoglutamato o triglutamato, tanto con la enzima de origen bacteriana[51] como con la de los mamíferos.[53] En tejidos de mamíferos, las formas conjugadas penta y hexaglutamatos son las predominantes.[34,54-57] En estudios en mamíferos con reductasa de ácido dihidrofólico,[58] transmetilasa[59] y reductasa del ácido metilentetrahidrofólico[59] la coenzima en forma de pentaglutamato mostró valores de Km de aproximadamente una quinta parte del Km de la coenzima en forma de monoglutamato. Aunque los valores de Vmax para los pentaglutamatos también fueron ligeramente menores, éstos parecen ser substratos un poco mejores que los monoglutamatos. Parecería, sin embargo, que su particularidad es su capacidad de ser almacenados dentro de las células.

La segunda teoría para explicar los niveles disminuidos de folatos hepáticos en deficiencia de vitamina B_{12} propone la existencia de un impedimiento en la membrana para el transporte de folatos. Esta teoría encuentra apoyo en la observación de que la captación de metotrexato por rodajas de hígado de oveja esta reducida en un 60% en casos de deficiencia combinada de vitamina B_{12} y de metionina.[48] El metotrexato es estructuralmente similar al ácido fólico y hay evidencia de que es absorbido por el mismo sistema de transporte de membrana utilizado por el ácido fólico.[60] Sin embargo, el hecho de que una inyección de metionina previa al sacrificio del animal únicamente restaura parcialmente la absorción de metotrexato mientras que logra restaurar a la normalidad los niveles de folato hepático,[39] arguye en contra de que el transporte a nivel de membrana sea el único factor en la regulación de los niveles hepáticos de folatos. En apoyo de la teoría de transporte de membrana, está el hallazgo de que la captación de $5-CH_3-H_4PteGlu$ por células de la médula ósea está disminuida en individuos con anemia perniciosa[61] y que dicha captación puede restaurarse a lo normal agregando vitamina B_{12} *in vitro*. Sin embargo, la absorción de PteGlu no fue afectada por la inclusión de vitamina B_{12} en el cultivo de médula ósea.

Efecto de la Deficiencia de Vitamina B_{12} sobre los Niveles de Folatos en Eritrocitos y en Suero

En deficiencia clínica de vitamina B_{12} se observa una disminución en los niveles eritrocíticos de folatos[62] la cual se debe primordialmente a una disminución de los poliglutamatos de ácido fólico con pequeño cambio en los niveles de monoglutamato.[63,64] La administración de vitamina B_{12} causa un incremento a lo normal de los niveles de folatos conjugados del eritrocito dentro de 6 a 15 días,[62,63] lo que corresponde aproximadamente al pico reticulocitario.

Los niveles de folatos séricos se encuentran aumentados en deficiencia de vitamina B_{12}. Ratas mantenidas con una dieta deficiente en vitamina B_{12} y metionina muestran una elevación de 60% en los folatos plasmáticos.[43] Por lo tanto, en las deficiencias combinadas de vitamina B_{12} y metionina existe una reducción en los folatos hepáticos y un aumento en los folatos plasmáticos. La realimentación con metionina, con o sin vitamina B_{12}, produce una rápida caída en los folatos plasmáticos y una elevación más lenta en los folatos hepáticos.[43] En la deficiencia clínica de vitamina B_{12}, los niveles de folatos séricos se encuentran elevados en 15 a 25% de los casos;[2,30] cuando se administran grandes cantidades de cobalamina (100 a 1,000 microgramos)[30] ocurre una caída rápida de cerca del 50%, alcanzando niveles normales o subnormales dentro de las primeras 24 horas. Esto puede compararse con la rápida caída de los folatos plasmáticos en experimentos en ratas realimentadas con vitamina B_{12} y metionina.

Efecto de la Deficiencia de Vitamina B_{12} en la Médula Osea

En la médula ósea de pacientes con anemia perniciosa se presenta una incorporación disminuida de desoxiuridina al DNA.[65-67] Esto ha sido demostrado midiendo los efectos de pre-incubación con desoxiuridina sobre la incorporación de timidina marcada con tritio al DNA. La síntesis *de novo* de ácido timidílico a partir de desoxiuridina inhibe la incorporación de timidina tritiada al DNA por la vía de "ahorro" (Figura 2).

Esta conversión anormal de desoxiuridina a timidina puede ser restaurada por el ácido fólico[65,66] o la vitamina B_{12}.[65-68] En la médula ósea de casos deficientes en ácido fólico se observa una síntesis disminuida de timina para formar DNA, pero ésta puede ser restaurada por el agregado ya sea de PteGlu o de $5-CH_3-H_4PteGlu$. En la médula ósea de casos con deficiencia de cobalamina, el agregado de $5-CH_3-PteGlu$ es inefectivo[66] demostrando el bloqueo en la utilización de derivados metilados de folatos. La metionina disminuye la síntesis *de novo* de timina mientras

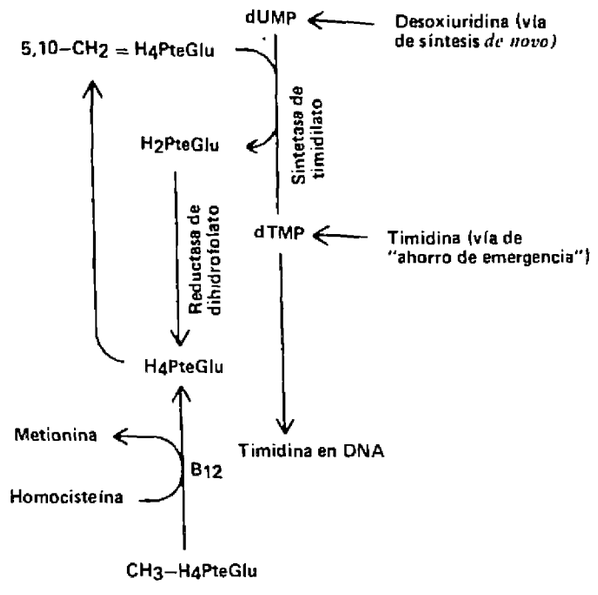


Fig. 2. Reacciones del ácido fólico y de la vitamina B_{12} en la síntesis de DNA en la médula oséa.

que la homocisteina la promueve. Así, en la médula ósea, la metionina tiene un efecto que por similitud ha sido llamado "efecto anti–ácido fólico". Esto está en contraste a lo observado en perfusión de hígado en donde la metionina tiene un "efecto pro–ácido fólico" al facilitar las reacciones folato–dependientes.[40] Este efecto de la metionina indica que funciona en la médula ósea por efecto de acumulación de producto final inhibiendo la conversión de CH_3–H_4PteGlu a H_4PteGlu. Resultados similares han sido observados con metionina en la médula ósea de ratas deficientes en B_{12}.[69] El agregado de metionina a cultivos de médula ósea de ratas deficientes en cobalamina aumenta la proporción de metilfolatos y disminuye la proporción de las formas no metiladas después de una dosis de ^{3}H–ácido fólico. Esto es consistente con su efecto inhibidor sobre la síntesis *de novo* de timina. También está en contraste con los hallazgos en hígado perfundido en donde el agregado de metionina disminuye la proporción de las formas metiladas de folatos. La deficiencia de cobalamina en la rata no disminuye los niveles de folatos en la médula ósea[69] aunque sí disminuye los niveles hepáticos de folatos.[36,43] Así pues, el mecanismo regulador de la metionina en el metabolismo de los folatos en la médula ósea es muy diferente que en el hígado. La reductasa del metilen–tetrahidrofolato está presente en la médula ósea de la rata y es inhibida por SAM[69] de manera similar a como inhibe la enzima hepática.[32,37] Sin embargo parece que la inhibición por producto final debida a la

metionina es el mecanismo regulador predominante, más que el efecto de SAM sobre la reductasa de metilen–tetrahidrofolato.

Este efecto inhibidor de la metionina sobre la síntesis *de novo* de timina en la médula ósea deficiente en cobalamina, es consistente con la incapacidad de la metionina de producir una respuesta reticulocitaria en anemia perniciosa.[70] Esta diferencia entre el efecto regulador de la vitamina B_{12} y de la metionina en el hígado y en la médula ósea, ayuda a explicar por qué la metionina puede tener un efecto "pro–ácido fólico" en la anemia perniciosa produciendo una reducción en la excreción urinaria de FIGLU,[17] y tener al mismo tiempo el efecto opuesto sobre el proceso hematopoyético. □

REFERENCIAS

1. R L Blakley in *The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines*. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1969
2. P F Nixon and J R Bertino: Interrelationships of Vitamin B_{12} and Folate in Man. *Am J. Med.* 48:555-561, 1970
3. L Jaenicke: Vitamin and Coenzyme Function Vitamin B_{12} and Folic Acid *Ann. Rev Biochem* 33:287-312, 1964
4. I Chanarin. *The Megaloblastic Anaemias*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969
5. E L R. Stokstad and J Koch: Folic Acid Metabolism *Physiol Rev* 47 83-116, 1967
6. M. Silverman, R.C. Gardiner, and H. Bakerman: The Nature of the Glutamic Acid Excreted in Folic Acid Deficiency. *J. Biol Chem*. 194 815-821, 1952
7. M. Silverman and A J. Pitney: Dietary Methionine and the Excretion of Formiminoglutamic Acid by the Rat *J. Biol. Chem* 233:1179-1182, 1958
8. J C Rabinowitz and H. Tabor: The Urinary Excretion of Formic Acid and Formiminoglutamic Acid in Folic Acid Deficiency *J Biol. Chem* 233 252-255, 1958
9. G.W E. Plaut, J Betheil, and H A. Lardy: The Relationship of Folic Acid to Formate Metabolism in the Rat. *J Biol Chem* 184:795-805, 1950
10. B Friedmann, H.I. Nakada, and S Weinhouse: A Study of the Oxidation of Formic Acid in the Folic Acid-Deficient Rat *J Biol. Chem*. 210:413-421, 1954
11. E L R Stokstad, R E. Webb, and E. Shah: Effect of Vitamin B_{12} and Folic Acid on the Metabolism of Formiminoglutamate, Formate, and Propionate in the Rat *J. Nutrition* 88:225-232, 1966
12. S M. Oace, K. Tarczy-Hornoch, and E L.R. Stokstad Urinary Aminoimidazolecarboxamide in the Rat as Influenced by Dietary Vitamin B_{12}, Methionine and Thyroid Powder. *J. Nutrition* 95:445-451, 1968
13. P L McGeer, N P. Sen, and D.A. Grant: Excretion of 4(5)-Amino-5(4)-Imidazolecarboxamide and Formimino-L-Glutamic Acid in Folic Acid and Vitamin B_{12} Deficient Rats. *Canad. J. Biochem.* 43.1367-1374, 1965
14. D D Brown, O L. Silva, R.C. Gardiner, and M. Silverman: Metabolism of Formiminoglutamic Acid by Vitamin B_{12} and Folic Acid-Deficient Rats Fed Excess Methionine *J Biol Chem* 235.2058-2062, 1960

15 H P Broquist. Evidence for the Excretion of Formiminoglutamic Acid Following Folic Acid Antagonist Therapy in Acute Leukemia. *J. Am. Chem. Soc.* 78 6205-6206, 1956
16 A L Luhby, J C Cooperman, and D N. Teller. Histidine Metabolic Loading Test to Distinguish Folic Acid Deficiency from Vitamin B_{12} in Megaloblastic Anemias *Proc. Soc Exp Biol. Med.* 101 350-352, 1959
17. R Zalusky and V Herbert: Urinary Formiminoglutamic Acid as a Test of Folic Acid Deficiency. *Lancet* I:108, 1962
18. I. Chanarin: Urocanic Acid and Formimino-Glutamic Acid Excretion in Megaloblastic Anaemia and Other Conditions: The Effect of Specific Therapy. *Brit. J. Haematol.* 9:141-157, 1963
19. J. Metz, K. Stevens, and V. Brandt: Urinary Formiminoglutamic Acid in Megaloblastic Anemias Associated with Pregnancy and Malnutrition. *Brit. Med. J.* 2:1440-1441, 1962
20. R. Zalusky and V. Herbert: Failure of Formiminoglutamic Acid (FiGlu) Excretion to Distinguish Vitamin B_{12} Deficiency from Nutritional Folic Acid Deficiency. *Am. Soc. Clin. Invest.* 40:1091, 1961
21. A.L. Luhby and J.M. Cooperman: Histidine Metabolic Loading and Folic Acid Deficiency in Pernicious Anemia. *Am. J. Clin. Nutrition* 16:394, 1965
22. V. Herbert and L.W. Sullivan: Formiminoglutamic Aciduria in Humans with Megaloblastic Anemia: Diminution by Methionine or Glycine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 112.304-305, 1963
23. A.L. Luhby and J.M. Cooperman: Aminoimidazolecarboxamide Excretion in Vitamin-B_{12} and Folic-Deficiencies. *Lancet* II:1381-1382, 1962
24. J E Middleton, R.F. Coward, and P. Smith: Urinary Excretion of AIC in Vitamin-B_{12} and Folic-Acid Deficiencies. *Lancet* II:258-259, 1964
25. V. Herbert, R.R. Streiff, L.W. Sullivan, and P.L. McGeer: Deranged Purine Metabolism Manifested by Aminoimidazolecarboxamide Excretion in Megaloblastic Anemias, Haemolytic Anaemia and Liver Disease. *Lancet* II:45-46, 1964
26. J. Ellegaard and V. Esmann: Folate Activity of Human Lymphocytes Determined by Measurement of Serine Synthesis. *Scandinav. J. Clin. Lab. Invest.* 31:9-19, 1973
27. J. Ellegaard and V. Esmann: Folate Deficiency in Pernicious Anaemia Measured by Determination of Decreased Serine Synthesis in Lymphocytes. *Brit. J. Haematol.* 24:571-577, 1973
28. J.A. DeGrazia, M.B. Fish, M. Pollycove, R.O. Wallerstein, and L. Hollander: Oxidation of the Beta Carbon of Serine in Human Folate and B_{12} Deficiencies. *Nuclear Med.* 10:329, 1969
29. J.M. Noronha and M. Silverman in *Vitamin B_{12} and Intrinsic Factor.* Second European Symposium. H.C. Heinrich, Editor, p. 728. F. Enke Verlag, Stuttgart, 1962
30. V. Herbert and R. Zalusky: Interrelations of Vitamin B_{12} and Folic Acid Metabolism: Folic Acid Clearance Studies. *J. Clin. Invest.* 41:1263-1276, 1962
31. H.M. Katzen and J.M. Buchanan: Enzymatic Synthesis of the Methyl Group of Methionine. VIII. Repression-Derepression, Purification and Properties of 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase from *Escherichia coli. J. Biol. Chem.* 240:825-835, 1965

32. C. Kutzbach and E.L.R. Stokstad: Mammalian Methylenetetrahydrofolate Reductase. Partial Purification, Properties, and Inhibition by S-Adenosylmethionine. *Biochim. Biophys. Acta* 250:459-477, 1971
33. S.W. Thenen and E.L.R. Stokstad: The Effect of Methionine on Specific Folate Coenzyme Pools in Vitamin B_{12} Deficient and Supplemented Rats. *J. Nutrition* 103:363-370, 1973
34. R.M. Smith and W.S. Osborne-White: Folic Acid Metabolism in Vitamin B_{12}-Deficient Sheep. Depletion of Liver Folates. *Biochem. J.* 136:279-293, 1973
35. G. Combepine, E.H. Cossins, and K.L. Lor: Regulation of Pteroylglutamate Pool Size by Methionine in *Saccharomyces cerevisiae. FEBS Lett.* 14:49-53, 1971
36. C. Kutzbach, E. Galloway, and E.L.R. Stokstad: Influence of Vitamin B_{12} and Methionine on Levels of Folic Acid Compounds and Folate Enzymes in Rat Liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 124:801-805, 1967
37. C. Kutzbach and E.L.R. Stokstad: Feedback Inhibition of Methylenetetrahydrofolate Reductase in Rat Liver by S-Adenosyl Methionine. *Biochim. Biophys. Acta* 139:217-220, 1967
38. A.J. Vidal and E.L.R. Stokstad: Urinary Excretion of 5-Methyltetrahydrofolate and Liver *S*-Adenosylmethionine Levels of Rats Fed a Vitamin B_{12}-Deficient Diet. *Biochim. Biophys. Acta* 362:245-257, 1974
39. J.M. Gawthorne and R.M. Smith: Folic Acid Metabolism in Vitamin B_{12} Deficient Sheep. Effects of Injected Methionine on Methotrexate Transport and the Activity of Enzymes Associated with Folate Metabolism in Liver. *Biochem. J.* 142:119-126, 1974
40. K.U. Buehring, K.K. Batra, and E.L.R. Stokstad: The Effect of Methionine on Folic Acid and Histidine Metabolism Perfused Rat Liver. *Biochim. Biophys. Acta* 279:498-512, 1972
41. V. du Vigneaud, J.M. Kinney, J.E. Wilson, and J.R. Rachele: Effect of the Presence of Labile Methyl Groups in the Diet on Labile Methyl Neogenesis. *Biochim. Biophys. Acta* 12:88-91, 1953
42. R.M. Smith, W.S. Osborne-White, and J.M. Gawthorne: Folic Acid Metabolism in Vitamin B_{12}-Deficient Sheep. Effects of Injected Methionine on Liver Constituents Associated with Folate Metabolism. *Biochem. J.* 142:105-117, 1974
43. J.M. Gawthorne and E.L.R. Stokstad: The Effect of Vitamin B_{12} and Methionine on Folic Acid Uptake by Rat Liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136:42-46, 1971
44. J.A. Stekol in *Transmethylation and Methionine Biosynthesis*. S.K. Shapiro and F. Schlenk, Editors, p. 231. University of Chicago Press, Chicago, 1965
45. M.J. Griffin and G.M. Brown: The Biosynthesis of Folic Acid. III. Enzymatic Formation of Dihydrofolic Acid from Dihydropteroic Acid and of Tetrahydropteroylpolyglutamic Acid Compounds from Tetrahydrofolic Acid. *J. Biol. Chem.* 239:310-316, 1964
46. W. Sakami, S.J. Ritari, C.W. Black, and J. Rzepka: Polyglutamate Synthesis by *Neurospora crassa. Fed. Proc.* 32:471, 1973
47. A.M. Spronk: Tetrahydrofolate Polyglutamate Synthesis in Rat Liver. *Fed. Proc.* 32:471, 1973
48. J.M. Gawthorne and R.M. Smith: The Synthesis of Pteroylpolyglutamates by Sheep Liver Enzymes In Vitro. *Biochem. J.* 136:295-301, 1973

49. R. Corrocher and A.V. Hoffbrand: Subcellular Localization of Folate and Effect of Methotrexate on the Incorporation of Radioactive Folic Acid into Guinea-Pig Liver Folate. *Clin. Sci.* 43:815-822, 1972
50. B.E. Wright: The Role of Polyglutamyl Pteridine Coenzymes in Serine Metabolism. II. A Comparison of Various Pteridine Derivatives. *J. Biol. Chem.* 219:873-883, 1956
51. J.R. Guest, S. Friedman, and M.A. Foster: Alternative Pathways for the Methylation of Homocysteine by *Escherichia coli*. *Biochem. J.* 84:93P-94P, 1962
52. J.R. Guest and K.M. Jones: Tetrahydropteroyltriglutamate as a Cofactor of Methionine Synthesis. *Biochem. J.* 75:12P-13P, 1960
53. R.E. Loughlin, H.L. Elford, and J.M. Buchanan: Enzymatic Synthesis of the Methyl Group of Methionine. VII. Isolation of a Cobalamin-Containing Transmethylase (5-Methyltetrahydro-Folate-Homocysteine) from Mammalian Liver. *J. Biol. Chem.* 239:2888-2895, 1964
54. Y.S. Shin, M.A. Williams, and E.L.R. Stokstad: Identification of Folic Acid Compounds in Rat Liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 47:35-43, 1972
55. Y.S. Shin, K U. Buehring, and E.L.R. Stokstad: Studies of Folate Compounds in Nature. Folate Compounds in Rat Kidney and Red Blood Cells. *Arch. Biochem. Biophys* 163:211-224, 1974
56 C.M. Houlihan, G E Davidson, J.M. Scott, and J P. Brown: Distribution of Pteroylpoly-γ-L-Glutamates in Rat Liver. *Biochem. Soc. Trans.* 1:297-299, 1973
57. G.I. Leslie and C M Baugh: The Uptake of Pteroyl[^{14}C]Glutamic Acid into Rat Liver and its Incorporation into the Natural Pteroyl Poly-γ-Glutamates of that Organ. *Biochemistry* 13 4957-4961, 1974
58. J K. Coward, K.N Parameswaran, A.R. Cashmore, and J.R. Bertino: 7,8-Dihydropteroyl Oligo-γ-L-Glutamates: Synthesis and Kinetic Studies with Purified Dihydrofolate Reductase from Mammalian Sources. *Biochemistry* 13:3899-3903, 1974
59 F.W. Cheng, B Shane, and E L R. Stokstad: Pentaglutamate Derivatives of Folate as Substrates for Rat Liver Tetrahydropteroylglutamate Methyltransferase and 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Canad. J. Biochem.* 53:1020-1027, 1975
60. I.D. Goldman: The Characteristics of the Membrane Transport of Amethopterin and the Naturally Occurring Folates. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 186:400-422, 1971
61. G. Tisman and V. Herbert: B_{12} Dependence of Cell Uptake of Serum Folate: An Explanation for High Serum Folate and Cell Folate Depletion in B_{12} Deficiency. *Blood* 41:465-469, 1973
62. B.A. Cooper and L. Lowenstein: Relative Folate Deficiency of Erythrocytes in Pernicious Anemia and its Correction with Cyanocobalamin. *Blood* 24:502-521, 1964
63. K.N Jeejeebhoy, S.M Pathare, and J M Noronha: Observations on Conjugated and Unconjugated Blood Folate Levels in Megaloblastic Anemia and the Effects of Vitamin B_{12} *Blood* 26:354-359, 1965
64 I Chanarin, J. Perry, and M. Lumb: The Biochemical Lesion in Vitamin B_{12} Deficiency in Man. *Lancet* I: 1251-1252, 1974

65. S A Killmann Effect of Deoxyuridine on Incorporation of Tritiated Thymidine: Difference between Normoblasts and Megaloblasts. *Acta Med. Scandinav.* 175 483-488, 1964
66. J. Metz, A. Kelly, V C. Swett, S Waxman, and V. Herbert: Deranged DNA Synthesis by Bone Marrow from Vitamin-B_{12}-Deficient Humans. *Brit J. Haematol.* 14.575-592, 1968
67. S. Waxman, J Metz, and V. Herbert: Defective DNA Synthesis in Human Megaloblastic Bone Marrow: Effects of Homocysteine and Methionine. *J. Clin. Invest.* 48.284-289, 1969
68. M B. Van Der Weyden, M Cooper, and B G Firkin. Defective DNA Synthesis in Human Megaloblastic Bone Marrow: Effects of Hydroxy-B_{12} 5'-Deoxyadenosyl-B_{12} and Methyl-B_{12} *Blood* 41.299-308, 1973
69. F.W Cheng, B Shane, and E L R Stokstad The Anti-Folate Effect of Methionine on Bone Marrow of Normal and Vitamin B_{12} Deficient Rats. *Brit. J. Haematol.* 31:323-336, 1975
70 R W Rundles and S S Brewer, Jr: Hematologic Responses in Pernicious Anemia to Orotic Acid. *Blood* 13 99-115, 1958

Capítulo **21**

DONALD B. MCCORMICK

Biotina

DURANTE los años siguientes al reconocimiento de la biotina como una vitamina para los mamíferos y muchos organismos más simples, se ha acumulado mucha evidencia respecto al papel que esta vitamina desempeña en las reacciones de carboxilación. La importancia de la biotina en la biosíntesis de los ácidos grasos se hace evidente por el hecho de ser un componente funcional de la carboxilasa de acetil—CoA. Esta enzima fue la primera que se supo poseía biotina como grupo prostético.[1] Mediante los estudios de Lynen,[2] Knappe.[3] y sus colaboradores,realizados en el año 1960, fue posible dilucidar que la biotina aparece como amida ligada por enlace covalente a los residuos epsilon—amino lisil de las enzimas de carboxilación. Se ha determinado que todas las carboxilasas dependientes de biotina, incluyendo una transcarboxilasa, usan el radical biotinilo como un portador movible del grupo carboxilo, que entrega este grupo a intermediarios específicos acil—CoA. En una interesante variación de este tema, una amidoliasa ATP: urea que contiene biotina, es capaz de producir ruptura de la urea en ciertos microorganismos catalizando previamente la N—carboxilación del substrato.[4]

El mecanismo por el cual la biotina se une covalentemente a una enzima ha sido aclarado para una variedad de sistemas.[5] En el primer paso, se forma adenilato de biotinilo a partir de biotina y ATP, como quelato de Mg^{2+}. En el segundo paso, el radical biotinilo es transferido a la subunidad de apocarboxilasa en una reacción catalizada por sintetasa, para formar la holocarboxilasa.

Lynen y sus colaboradores aislaron el derivado 1'—N-carbometoxi del éster metílico de biotina, idéntico al obtenido por síntesis química a partir de la carboxilasa de beta—metilcrotonil—CoA, en la cual una segunda molécula de biotina no covalente puede ser carboxilada por medio de una reacción con bicarbonato que requiere ATP.[6,7] Evidencia adicional

de que el nitrógeno 1' de la fracción ureica de la biotina opuesto a la cadena lateral es el sitio de carboxilacion, se logró gracias al aislamiento del mismo éster dimetílico de carboxibiotina, después de tratamiento con diazometano y de proteólisis de las enzimas que contenían la vitamina carboxilada unida por enlace covalente.[8] A partir de estudios con modelos de laboratorio se había postulado la posibilidad de que la carboxilación ocurriera en el oxígeno ureínico, y que en ese caso la metilación facilitaría la migración del grupo metoxicarbonilo del 0 al N; esto conduciría a la formación del mismo derivado, es decir, el éster metílico de 1'—N-carbometoxi—D—biotina.[9] Sin embargo, Lane y sus colaboradores[10] suministraron evidencia inequívoca de que solamente el radical 1'—N-carboxibiotinilo funciona en el sistema de acetil—CoA carboxilasa de *Escherichia coli.*

Los mecanismos por los cuales el CO_2 (como HCO_3^-) y la biotina (como bioto-enzima) reaccionan para formar el compuesto 1'—N—carboxibiotinílico, están mucho menos dilucidados. Se ha obtenido evidencia que sugiere que este proceso dependiente de ATP resulta en la formación intermediaria de ADP y de fosfato de carbonilo.[11] Este anhidrido mixto puede entonces carboxilar al radical biotinilo y liberar fosfato inorgánico. Es posible que debido a la pobre reactividad química de compuestos ureínicos tales como la biotina, sea necesaria la previa activación (nucleofilicidad aumentada) del 1'—N.[12] Esto puede llevarse a cabo por tantomerización de las funciones 1'—NH y 2'—CO de la biotina dentro de la enzima, ya sea por medio de un puente de hidrógeno entre el oxígeno carbonílico y un aminoácido apropiado, o por coordinación de este oxígeno a iones metálicos divalentes los cuales están también involucrados en el proceso.[13,14]

Se ha demostrado que el sistema de carboxilasas típicamente consiste de subunidades que intervienen en la formación y transferencia de la función carboxílica de la sub-unidad que contiene biotina. Los tres componentes proteínicos del sistema de acetil—CoA carboxilasa, es decir la carboxilasa de biotina (BC), la transferasa de carboxilo (CT) y la biotoproteína portadora de carboxilo (CCP) han sido analizados y purificados a partir de extractos de *E. coli* B libres de células.[15] En la Figura 1 se visualiza el proceso completo correspondiente a tal carboxilasa típica.

Aspectos Reguladores de las Carboxilasas

Los aspectos reguladores de las carboxilasas son importantes en lo referente a procesos nutricionales del organismo. Las carboxilasas pirúvica y de acetil—CoA, ambas esenciales para el metabolismo del hombre y de otros numerosos organismos, están sujetas a regulación alostérica. La carboxilasa pirúvica mitocondrial es activada por cantidades catalíticas

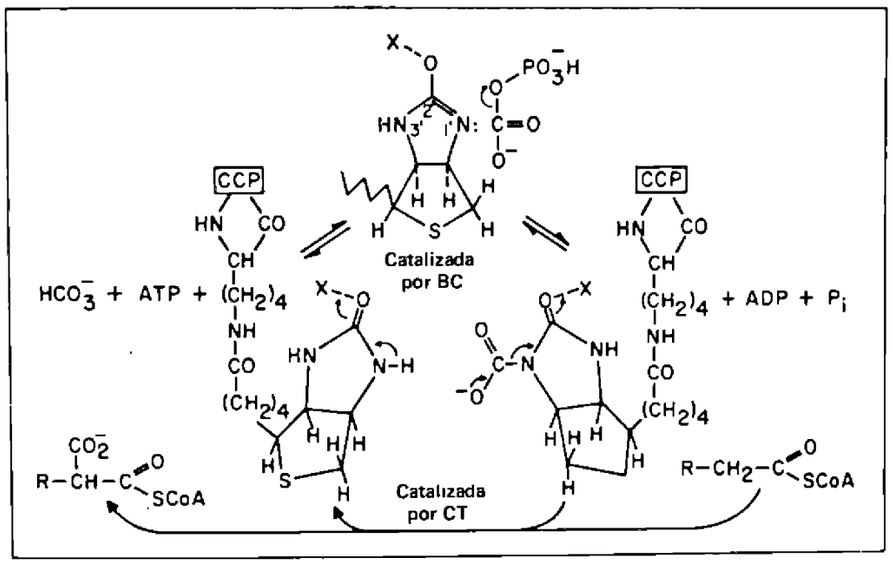


Fig. 1

de acetil—CoA;[8,16,17] por esa razón, mientras más carbohidrato es glicolizado a piruvato y entra a la mitocondria donde parte es descarboxilado para formar acetil—CoA, más del piruvato remanente será carboxilado para formar oxaloacetato. Las elevadas concentraciones de acetil—CoA y de oxaloacetato, ambos derivados del piruvato, hacen que haya una mayor producción de citrato. Algo del citrato mitocondrial, o sea aquella fracción que no alcanza a ser catabolizada en el ciclo del ácido tricarboxílico, puede difundir hacia el citoplasma y allí activar a la carboxilasa de acetil—CoA[8,18] para producir malonil-CoA y eventualmente, más ácidos grasos y grasa. Estas importantes relaciones son sumarizadas en la Figura 2.

Un control adicional en este proceso, consiste en que malonil CoA y derivados acil-CoA de ácidos grasos son inhibidores por retroalimentación, en virtud de su acción como efectores negativos sobre la carboxilasa de acetil—CoA.[19]

Otra carboxilasa que merece especial mención es la enzima que cataboliza la carboxilación de propionil-CoA a metilmalonil—CoA.[20] La utilización de propionato en los animales, y especialmente en cierto tipo de microflora presente en el rumen, es una parte importante de su metabolismo.

Biosíntesis

La biosíntesis de la biotina se conoce actualmente con considerable

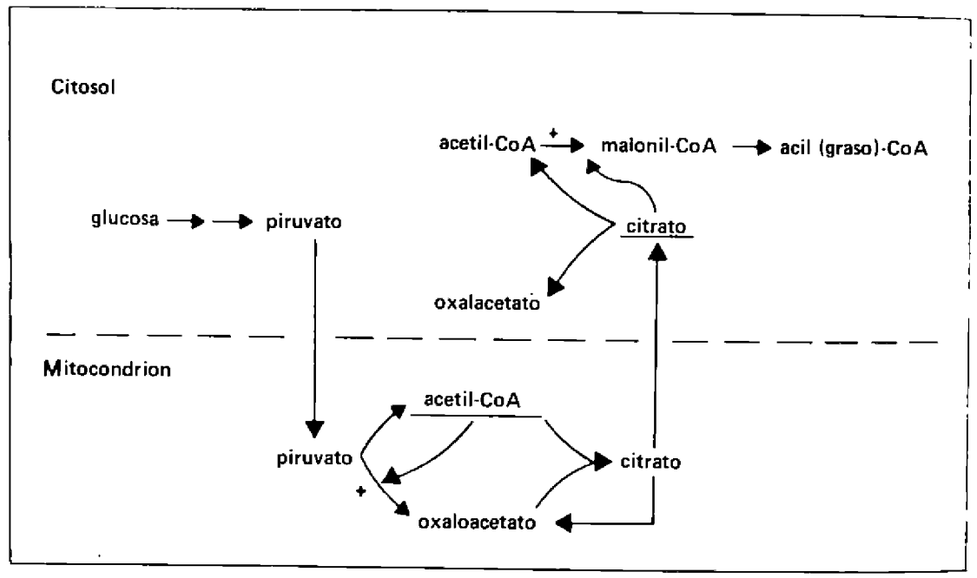


Fig. 2

detalle. Debido a que este tópico fue revisado recientemente,[21] sólo se dará aquí un bosquejo de los conocimientos actuales. La mayoría de los microorganismos capaces de biosintetizar la vitamina, parecen utilizar la vía del ácido pimélico, pasando por los ácidos pelargónicos, sustituidos en posición 7 y 8, con formación de destiobiotina previamente a la incorporación de azufre para formar finalmente biotina. Sin embargo, hay evidencia de que una cepa de *Achromobacter* es capaz de incorporar los elementos de cisteína junto con pimelil—CoA para formar la vitamina a partir de precursores sulfidrílicos.[22] Los intermediarios y las enzimas responsables de catalizar los pasos hasta la formación de destiobiotina han sido bastante bien caracterizados, así como ciertos factores que controlan la síntesis. Este proceso se muestra en la Figura 3.

El mecanismo por el cual la destiobiotina se convierte en biotina no ha sido aclarado, pero indudablemente involucra más de un paso. Usando destiobiotina radiactiva marcada con ^{14}C o ^{3}H en diferentes posiciones se ha establecido que el esqueleto de este precursor se incorpora intacto a la biotina formada en *Aspergillus niger*.[23] Parece también que en esta conversión, cuatro o más hidrógenos deben ser eliminados de la molécula de destiobiotina.

Transporte y Metabolismo

Ogata, y McCormick, Wright y sus colaboradores[24-36] han trabajado en

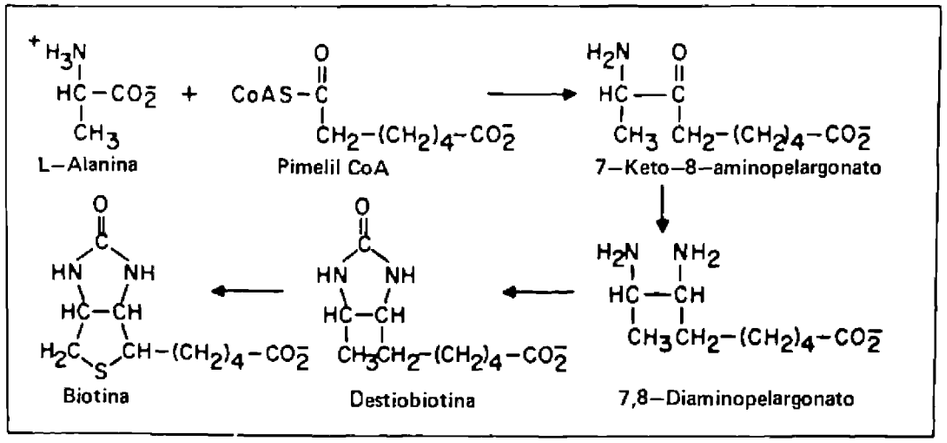


Fig 3

la investigación de las vías por las cuales la biotina, los sulfóxidos, la sulfona y los destio-derivados, son transportados y metabolizados. La captación[29,30] y metabolismo[25-32] de la biotina y sus análogos por una pseudomona capaz de usar la vitamina como única fuente de C, N, S y energía, han sido investigados usando compuestos radiactivos, y la mayoría de los metabolitos primarios fueron aislados y químicamente caracterizados. En la Figura 4 se indican los eventos primarios y la secuencia general de la degradación total de la biotina. Mucho del carbono utilizado para crecimiento del microorganismo se deriva del acetato metabolizable, por sucesivas rupturas por beta–oxidación de la cadena lateral del ácido

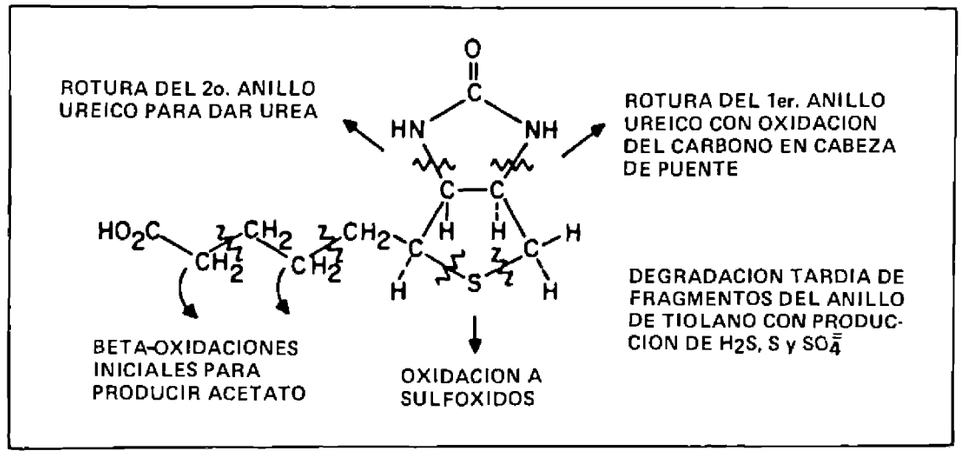


Fig. 4

valérico, para formar bisnorbiotina, dos carbones más corta, y luego tetranorbiotina,[28] cuatro carbones más corta. Las cadenas laterales ácidas de destiobiotina[27,33] y la homobiotina no natural, son similarmente beta-oxidadas por este microorganismo y también por otros. Se han identificado además, los compuestos intermediarios esperados a lo largo de este proceso, o sea los ácidos alfa o beta insaturados, los beta–queto y los beta hidroxi.[28-31] El anillo ureínico puede sufrir una primera ruptura entre el N y uno de los dos C comunes a este anillo y al tiolánico, específicamente en el enlace opuesto a la cadena lateral del catabolito bisnor.[32] Hasta cierto grado puede ocurrir hidrólisis de la porción carbamílica, y a continuación, una parte es recarbamilada y el anillo reconstituido para regenerar totalmente la cisbisnorbiotina total, lo mismo que la *trans*. Sin embargo, la mayor parte del nitrógeno es liberado por una segunda ruptura del anillo ureínico para formar urea la cual es entonces hidrolizada a NH_4 y CO_2.[28] Los fragmentos remanentes del anillo tiolano, producen azufre inorgánico a diferentes grados de óxido–reducción. Oxidación aún más temprana del azufre del tioéter de la biotina resulta en cierta formación de D- y L-sulfóxidos.[26,28] El D-isómero[29] puede ser degradado parcialmente, pero es principalmente catabolizado después de su reversión reductiva a biotina.[30] El L-isómero[29] y la sulfona[31] son más inertes y son principalmente convertidos a metabolitos beta–hidroxílicos de la cadena lateral, los cuales se acumulan en el medio de cultivo.

En la rata también se ha determinado el metabolismo de biotina, así como su excreción y la de sus metabolitos.[34,35] En general los mamíferos no pueden significativamente degradar el sistema de anillos de la vitamina pero sí convertir una pequeña porción a sulfóxidos, los cuales se originan por la actividad de oxidasa de la función microsomal en el hígado. Una porción más grande es degradada a bisnorbiotina, la cual proviene de la beta–oxidación de la cadena lateral, reacción que ocurre en las mitocondrias. Estos compuestos y trazas de las metil quetonas resultantes de procesos de descarboxilación de los beta–queto ácidos intermediarios, son excretados por la orina junto con la vitamina libre e inalterada.

Deficiencia

A pesar de ciertas pérdidas catabólicas tisulares de biotina, la deficiencia de esta vitamina no es frecuente en humanos ni en la mayoría de especies animales. Las pequeñas cantidades requeridas son usualmente suministradas por la dieta y suplementadas aún más en la mayoría de las especies por cantidades adicionales sintetizadas por la microflora. Por estas razones, solamente después de ingerir clara de huevo cruda como

fuente de avidina con formación del complejo de ésta con la biotina, aparecen síntomas de deficiencia. Aunque el complejo biotina—avidina al ser ingerido es relativamente estable e impide que la biotina sea absorbida en su tránsito por el tracto digestivo, el complejo inyectado es degradado lentamente y la vitamina liberada sí llega a ser utilizada y metabolizada.[36] □

REFERENCIAS

1. S. Wakil and D.M. Gibson: Studies on the Mechanism of Fatty Acid Synthesis. VIII. The Participation of Protein-Bound Biotin in the Biosynthesis of Fatty Acids. *Biochim. Biophys. Acta* 41:122-129, 1960
2. F. Lynen: The Role of Biotin-Dependent Carboxylations in Biosynthetic Reactions. *Biochem. J.* 102:381-400, 1967
3. J. Knappe: Mechanism of Biotin Action. *Ann. Rev. Biochem.* 39:757-776, 1970
4. R.J. Roon and B. Levenberg: CO_2 Fixation and the Involvement of Allophanate in the Biotin-Enzyme-Catalyzed Cleavage of Urea. *J. Biol. Chem.* 245:4593-4595, 1970
5. P.N. Achuta Murthy and S.P. Mistry: Synthesis of Biotin-Dependent Carboxylases from Their Apoproteins and Biotin. *Biochem. Rev.* XLIII: 1-10, 1972
6. F. Lynen, J. Knappe, E. Lorch, G. Jütting, and E. Ringelmann: Die biochemische Funktion des Biotins. *Angew. Chem.* 71:481-486, 1959
7. J. Knappe, H-G. Schlegel, and F. Lynen: Zur biochemischen Funktion des Biotins. I. Die Beteiligung der β-Methyl-crotonyl-Carboxylase an der Bildung von β-Hydroxy-β-methyl-glutaryl-CoA aus β-Hydroxyisovaleryl-CoA. *Biochem. Z.* 335:101-122, 1961
8. J. Moss and M.D. Lane: The Biotin-Dependent Enzymes. *Advances Enzym.* 35:321-442, 1971
9. T.C. Bruice and A.F. Hegarty: Biotin-Bound CO_2 and the Mechanism of Enzymatic Carboxylation Reactions. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 65:805-809, 1970
10. R.B. Guchhait, S.E. Polakis, D. Hollis, C. Fenselau, and M.D. Lane: Acetyl Coenzyme A Carboxylase System of *Escherichia coli*. Site of Carboxylation of Biotin and Enzymatic Reactivity of 1'-*N*-(Ureido)-Carboxybiotin Derivatives. *J. Biol. Chem.* 249:6646-6656, 1974
11. S.E. Polakis, R.B. Guchhait, E.E. Zwergel, M.D. Lane, and T.C. Cooper: Acetyl Coenzyme A Carboxylase System of *Escherichia coli*. Studies on the Mechanism of the Biotin Carboxylase- and Carboxyltransferase-Catalyzed Reactions. *J. Biol. Chem.* 249:6657-6667, 1974
12. A.F. Hegarty, T.C. Bruice, and S.J. Benkovic: Biotin and the Nucleophilicity of 2-Methoxy-2-imidazoline Toward the sp^2 Carbonyl Carbon. *Chem. Commun.* 20:1173-1174, 1969
13. D.B. McCormick: Synthesis of *N*-Alkyl Biotin Amides as Models for Biotin-Dependent Enzymes. *J. Heterocyclic Chem.* 10:235-237, 1973

14. R. Griesser, H. Sigel, L.D. Wright, and D.B. McCormick: Interactions of Metal Ions with Biotin and Biotin Derivatives. Complexing and Hydrogen-Bond Formation of the Ureido Group. *Biochemistry* 12:1917-1922, 1973
15. R.B. Guchhait, S.E. Polakis, P. Dimroth, E. Stoll, J. Moss, and M.D. Lane: Acetyl Coenzyme A Carboxylase System of *Escherichia coli*. Purification and Properties of the Biotin Carboxylase, Carboxyltransferase, and Carboxyl Carrier Protein Components. *J. Biol. Chem.* 249:6633-6645, 1974
16. *Metabolic Regulation and Enzyme Action*. A. Sols and S. Grisolia, Editors, vol. 19, pp. 53. Academic Press, New York, 1970
17. M.C. Scrutton: Pyruvate Carboxylase. Studies of Activator-Independent Catalysis and of the Specificity of Activation by Acyl Derivatives of Coenzyme A from the Enzyme from Rat Liver. *J. Biol. Chem.* 249:7057-7067, 1974
18. *Lipid Metabolism*. S.J. Wakil, Editor, pp. 9. Academic Press, New York, 1970
19. S. Numa, M. Bortz, and F. Lynen: Regulation of Fatty Acid Synthesis at the Acetyl-CoA Carboxylation Step. *Advances Enzym. Reg.* 3:407-423, 1965
20. Y. Kaziro and S. Ochoa: The Metabolism of Propionic Acid. *Advances Enzym.* 26:283-378, 1964
21. M.A. Eisenberg: Biotin: Biogenesis, Transport, and Their Regulation. *Advances Enzym.* 38:317-372, 1973
22. A. Lezius, E. Ringelmann, and F. Lynen: On the Biochemical Function of Biotin. IV. The Biosynthesis of Biotin. *Biochem. Z.* 336:510-525, 1963
23. H.C. Li, D.B. McCormick, and L.D. Wright: Conversion of Dethiobiotin to Biotin in *Aspergillus niger*. *J. Biol. Chem.* 243:6442-6445, 1968
24. D.B. McCormick and L.D. Wright, in *Comprehensive Biochemistry*. M. Florkin and E.H. Stotz, Editors, vol. 21, pp. 81-110. Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1971
25. R.N. Brady, L.F. Li, D.B. McCormick, and L.D. Wright: Bacterial and Enzymatic Degradation of Biotin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 19:777-782, 1965
26. R.N. Brady, H. Ruis, D.B. McCormick, and L.D. Wright: Bacterial Degradation of Biotin. Catabolism of ^{14}C-Biotin and Its Sulfoxides. *J. Biol. Chem.* 241:4717-4721, 1966
27. H. Ruis, R.N. Brady, D.B. McCormick, and L.D. Wright: Bacterial Degradation of Biotin. II. Catabolism of ^{14}C-Homobiotin and ^{14}C-Norbiotin. *J. Biol. Chem.* 243:547-551, 1968
28. S. Iwahara, D.B. McCormick, L.D. Wright and H.C. Li: Bacterial Degradation of Biotin. III. Metabolism of ^{14}C-Carbonyl-Labeled Biotin. *J. Biol. Chem.* 244:1393-1398, 1969
29. J.A. Roth, D.B. McCormick, and L.D. Wright: Bacterial Degradation of Biotin. IV. Metabolism of ^{14}C-Carbonyl-Labeled Biotin L-Sulfoxide. *J. Biol. Chem.* 245:6264-6268, 1970
30. W.B. Im, J.A. Roth, D.B. McCormick, and L.D. Wright: Bacterial Degradation of Biotin. V. Metabolism of ^{14}C-Carbonyl-Labeled Biotin D-Sulfoxide. *J. Biol. Chem.* 245:6269-6273, 1970
31. M.N. Kazarinoff, W.B. Im, J.A. Roth, D.B. McCormick, and L.D. Wright: Bacterial Degradation of Biotin. VI. Isolation and Identification of β-Hydroxy and β-Keto Compounds. *J. Biol. Chem.* 247:75-83, 1972
32. W.B. Im, D.B. McCormick, and L.D. Wright: Bacterial Degradation of Biotin. Iso-

lation and Identification of D-Allobisnorbiotin *J. Biol. Chem* 248:7798-7805, 1973
33 H C Li, D B McCormick, and L D Wright Metabolism of Dethiobiotin in *Aspergillus niger*. *J Biol. Chem*. 243.4391-4395, 1968
34. H M Lee, L.D. Wright, and D B. McCormick Metabolism of Carbonyl-Labeled ^{14}C-Biotin in the Rat *J. Nutrition* 102.1453-1463, 1972
35 H M Lee, N E McCall, L D Wright, and D B McCormick: Urinary Excretion of Biotin and Metabolites in the Rat *Proc. Soc Exp Biol Med*. 142 642-644, 1973
36. H M. Lee, L D Wright, and D B. McCormick Metabolism, in the Rat, of Biotin Injected Intraperitoneally as the Avidin-Biotin Complex. *Proc. Soc. Exp. Biol Med*. 142:439-442, 1973

Capítulo **22** LEMUEL D. WRIGHT

Acido Pantoténico

AUNQUE el ácido pantoténico fue aislado en forma esencialmente pura, su estructura dilucidada y el compuesto sintetizado desde hace más de 35 años, aún continúa siendo el "niño huérfano" de los nutricionistas.

El ácido pantoténico, o uno de sus compuestos más complejos, es un componente dietético esencial para el hombre, así como para la mayor parte de los animales y muchos microorganismos. Por lo menos dos formas metabólicamente activas de ácido pantoténico son conocidas: la coenzima A (CoA) y el transportador de grupos acilo de naturaleza proteica (ACP). Existen métodos confiables, disponibles para la determinación del ácido pantoténico y de sus formas metabólicamente activas. La patología de la deficiencia de ácido pantoténico, por lo menos en animales de laboratorio y animales domésticos es conocida, y la bioquímica del ácido pantoténico y de sus formas metabólicamente activas ha sido bien establecida.

Deficiencia en Humanos

A pesar de la significancia de las formas metabólicamente activas de ácido pantoténico, es aparente que no ocurren deficiencias espontáneas no complicadas en el hombre. En efecto, las menciones que se hacen en relación a los requerimientos de fuentes de ácido pantoténico en el hombre son únicamente estimaciones. El contenido de ácido pantoténico de muchos, si no de todos los alimentos es conocido, y en base a las estimaciones de los probables requerimientos diarios de ácido pantoténico, es muy poco probable que puedan presentarse deficiencias espontáneas no complicadas de ácido pantoténico. Bean y colaboradores[1-3] experimentaron con sujetos voluntarios por un período aproximado de 15 años,

tratando de producir deficiencia aislada de ácido pantoténico en el hombre, sin deficiencias simultáneas de otros nutrientes esenciales, ó deficiencias combinadas. Los individuos bajo estudio fueron alimentados con una dieta purificada, parcialmente sintética, con o sin antagonistas del ácido pantoténico, tales como el ácido omega-metilpantoténico.

Los individuos alimentados únicamente con la dieta deficiente mostraron cierto malestar y vómitos durante la tercera y cuarta semana y uno de ellos continuó padeciendo de dolores abdominales y calambres ardientes; pero exámenes repetidos no revelaron ningún signo objetivo. Posteriormente se presentó una hiper-sensibilidad en los talones, así como fatiga e insomnio. Los dos sujetos experimentales que recibieron la dieta deficiente con el agregado de ácido omega-metilpantoténico, mostraron síntomas similares pero que se manifestaron más pronto. Los reflejos de los tendones permanecieron normales pero se registraron insomnio, calambres de las piernas y parestesias de las manos y pies. Se presentaron también ataques intermitentes pero nunca serios de diarrea. La respuesta eosinopénica a ACTH se alteró y la velocidad de sedimentación se encontró elevada.

El nitrógeno sérico total permaneció invariable. Hubo una ligera disminución en la concentración de gamma globulina en los sujetos que recibieron la dieta deficiente con o sin el factor antagónico. La inmunización con antígenos de tifoidea, influenza asiática y tétano, indujo respuestas variadas.

En un estudio posterior de deficiencias combinadas de piridoxina y ácido pantoténico no hubo deterioro en la producción de anticuerpos durante siete semanas de deprivación dietética sola. Los sujetos que recibieron la dieta deficiente en ambos nutrientes y que también recibieron ácido omega-metilpantoténico y desoxipiridoxina se enfermaron, fueron incapaces de responder al antígeno del tétano y al tifoideo "O", y presentaron una respuesta insignificante al antígeno tifoideo "H". Las respuestas a estos antígenos se normalizaron después de la restauración con piridoxina y ácido pantoténico. Axelrod[4] había descrito anteriormente un deterioro en la producción de toxoides de difteria y de anticuerpos hemaglutinantes en animales deficientes en ácido pantoténico.

Nuevas Formas Reconocidas

La más notable de las formas relativamente nuevas de ácido pantoténico/panteteína reconocidas, es la proteína transportadora de grupos acilo (ACP). La ACP de *Escherichia coli* tiene un peso molecular ligeramente menor de 10,000 y tiene un grupo SH activo (tioetanolamina) en la 4-fosfopanteteína, el cual está unido por medio del grupo fosfato en

forma de ester a un grupo hidroxilo de serina de la proteína. Los diversos cambios que sufren los radicales acetilo, malonilo, así como los grupos de acilo de cadena intermedia durante la biosíntesis de los ácidos grasos, requieren que estos radicales acilo estén en unión tioester (covalente) con la ACP.

El aislamiento de la ACP de la Subunidad I del complejo de la sintetasa de ácidos grasos obtenido de hígado de paloma, ha sido descrito por Qureshi y colaboradores.[6] La proteína es de peso molécular bajo (10,000 daltones). Después de una inyección de panteteína ^{14}C a palomas, esta proteína contuvo toda la panteteína marcada con ^{14}C incorporada a la sintetasa de los ácidos grasos. Esta proteína es receptora de un grupo acetilo de acetil-CoA y de un grupo malonilo de malonil-CoA en presencia de la Subunidad II (transacilasa). A este respecto, esta proteína es muy parecida a la ACD descubierta, aislada y caracterizada en *E. coli* por Walkil y colaboradores.

Eto y Nakagawa[7] encontraron que una cepa recién aislada (L-73) de *Pediococcus cerevisiae* crecía lentamente en un medio que había sido rutinariamente empleado para la determinación de bacterias lácticas. Cuando el medio fue enriquecido con 2 por ciento de jugo de tomate, o cuando fue preparado con cerveza sin lúpulo, la cepa L-73 mostró buen crecimiento. Desde hace bastante tiempo se sabe que el jugo de tomate contiene un factor que estimula el crecimiento de los Lactobacilos; éste ha sido purificado por medio de cromatografía en una columna de carbón, y fue identificado como ácido 4'—0—(beta—D-glucopiranosil)—D—pantoténico. La significancia de esta nueva forma de ácido pantoténico aún no es clara, aunque es posible que tenga alguna función en transporte y/o almacenaje.

Biosíntesis

La trayectoria metabólica actualmente aceptada por lo menos en las especies animales para la biosíntesis de la CoA, incluye los siguientes pasos: pantotenato ⟶ ácido 4'— fosfopantoténico ⟶ 4'—fosfopantotenil cisteína ⟶ 4'— fosfopanteteína ⟶ defosfocoenzima A ⟶ coenzima A.8 Esta cadena de reacciones difiere de la propuesta muy anteriormente por Hoagland y Novelli,[9] implicando las secuencias: pantotenato ⟶ pantotenil cisteina ⟶ panteteína ⟶ 4'—fosfopanteteína ⟶ defosfocoenzima A ⟶ coenzima A. Existe escasa información referente a la degradación de la CoA y aún a la del pantotenato/panteteína.

Una revisión de la biosíntesis del ácido pantoténico, así como de la coenzima A fue publicada por Brown.[10] La síntesis enzimática del ácido pantoico envuelve la secuencia de ácido alfa—cetoisovalérico ⟶ ácido cetopantoico ⟶ ácido pantoico. El ácido pantoico es entonces fosforila-

do produciendo pantoil—AMP, el cual, en presencia de una enzima apropiada y de beta—alanina es convertido en pantotenato.

Análisis

Continuan apareciendo nuevos métodos para la determinación del ácido pantoténico en materiales naturales. Por ejemplo, Solberg y colaboradores[11] sugirieron el uso de *Pedicoccus acidilacti* NC1B990 como un nuevo organismo de prueba para la determinación microbiológica de ácido pantoténico. En el caso de materiales naturales, la determinación de ácido pantoténico por el método microbiológico original con *Lactobacillus plantarum*, después de liberarlo enzimática o químicamente de sus formas complejas, continúa aun siendo el mejor procedimiento para el ensayo cuantitativo de la vitamina. Para la determinación de ácido pantoténico en preparaciones farmacéuticas están siendo empleados metodos de cromatografía de gas.[12,13]

Deficiencia en Animales

Gries y Scott[14] llevaron a cabo en pollos un elaborado y detallado estudio de la patología causada por la deficiencia de tiamina, de riboflavina, de ácido pantoténico y de niacina. Los signos de deficiencia de ácido pantoténico incluyeron: crecimiento retardado, alteraciones nerviosas, lesiones de la piel, necrosis de las células linfoides de la bolsa de Fabricius y del timo, insuficiencia linfoide en el bazo, degeneración de las células que recubren las criptas duodenales de Lieberkühn con una extrema dilatación y acumulación de residuos celulares y células necróticas en las criptas, y vacuolación de las células pancreáticas acinares con formación de cuerpos hialínicos.

Kazuko y colaboradores[15] purificaron la porfirina de la glándula Harderiana de la rata, substancia que se acumula en los bigotes del animal deficiente en pantotenato; ellos la identificaron como protoporfirina-IX, en lugar de coproporfirina como se creía anteriormente.

Niveles de Ingesta

Continúan apareciendo publicaciones adicionales relacionadas con el contenido de ácido pantoténico de los alimentos.[16,17] Es interesante que cuando el contenido de ácido pantoténico se ha determinado en alimentos para humanos y para animales domésticos en el mismo

laboratorio, estos últimos contienen más ácido pantoténico que los alimentos para humanos.

La tabla más reciente de Recomendaciones Dietéticas Diarias[18] no lista cifras para el ácido pantoténico porque no hay suficiente evidencia en que basar su recomendación. El texto expone, sin embargo que: "una ingesta diaria de 5 a 10 mg es probablemente adecuada para todos los adultos; el nivel superior es sugerido para mujeres embarazadas y lactantes".

Un estudio clínico relativamente reciente sobre el ácido pantoténico es el de Cohenour y Calloway,[19] quienes estudiaron los niveles de ácido pantoténico en sangre, orina y dieta, en un grupo pequeño de adolescentes embarazadas, otro grupo después del parto, y en mujeres jóvenes de la misma edad no embarazadas. Los niveles sanguíneos de ácido pantoténico ligado fueron inferiores en las jóvenes durante el embarazo y seis semanas después del parto, que en las jóvenes no embarazadas. La excreción urinaria de ácido pantoténico de ambos grupos de jóvenes (embarazadas y no embarazadas) cayó cerca del límite inferior de los valores para adultos normales, y algunos cayeron dentro de los límites encontrados en deficiencia de pantotenato en estudios de laboratorio. Tanto las jóvenes embarazadas como las no embarazadas, consumieron cantidades inadecuadas de ácido pantoténico.

El promedio de ingesta computado de registros de la dieta diaria para el grupo de embarazadas fue de 4.7 mg de ácido pantoténico por día provenientes de la dieta únicamente, y 7.2 mg por día provenientes de la dieta más el suplemento. Aún con el suplemento de vitamina, únicamente una de las jóvenes consumió los 10 mg de ácido pantoténico por día sugeridos por el Consejo de Alimentación y Nutrición.

Investigación Necesaria

En años recientes ha aparecido un buen número de publicaciones describiendo los efectos beneficiosos del ácido pantoténico en varias enfermedades de humanos o de animales de laboratorio. En general, estos estudios han sido preliminares y se requiere de estudios adicionales que confirmen o no sus resultados. Entre las condiciones donde se han encontrado algunos signos sugestivos del efecto beneficioso del ácido pantoténico se encuentra: el raquitismo experimental en la rata; como agente contra la toxicidad del latirógeno beta—amino propionitrilo en la rata; y como antagonista de altos niveles de cobre en la rata en crecimiento. En el hombre el ácido pantoténico ha sugerido ser efectivo en ciertos trastornos circulatorios y como un coadyuvante en el tratamiento de la aterosclerosis.

REFERENCIAS

1 R E Hodges, M A Ohlson and W B Bean: Pantothenic Acid Deficiency in Man *J. Clin. Invest* 37 1642-1657, 1958
2 R E Hodges, W B Bean, M A Ohlson and R Bleiler: Human Pantothenic Acid Deficiency Produced by Omega-Methyl Pantothenic Acid *J. Clin. Invest.* 38 1421-1425, 1959
3 R E Hodges, W B Bean, M A. Ohlson and R E. Bleiler. Factors Affecting Human Antibody Response III Immunologic Responses of Men Deficient in Pantothenic Acid *Am J Clin Nutrition* 11 85-93, 1962
4 Vitamins in Antibody Production *Nutrition Reviews* 14 150-152, 1956
5 E L Pugh and S J Wakil Studies on the Mechanism of Fatty Acid Synthesis. XIV. The Prosthetic Group of Acyl Carrier Protein and the Mode of Its Attachment to the Protein *J Biol Chem* 240 4727-4733, 1965
6 A A Qureshi, F A Lornitzo and J W Porter The Isolation of Acyl Carrier Protein from the Pigeon Liver Fatty Acid Synthetase Complex II. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 60 158-165 1974
7 M Eto and A Nakagawa Isolation of a Growth Factor in Tomato Juice for a Newly-Isolated Strain of *Pediococcus cerevisiae Inst Brew. London* 81 232-236, 1975
8 G W E Plaut, C M Smith and W L. Alworth Biosynthesis of Water-Soluble Vitamins *Ann Rev Biochem* 43 899-922, 1974
9 M B Hoagland and G D Novelli Biosynthesis of Coenzyme A from Phosphopantetheine and of Pantetheine from Pantothenate *J Biol Chem*. 207.767-773, 1954
10 G M Brown Biosynthesis of Pantothenic Acid and Coenzyme A. *Compre. Biochem.* 21 73 80, 1971
11 O Solberg, I K Hegna and O G Clausen *Pediococcus acidilactici* NCIB 6990, A New Test Organism for Microbiological Assaying of Pantothenic Acid. *J Appl. Bact* 39 119-123, 1975
12 P Tarli, S Benocci and P Neri Gas-Chromatographic Determination of Pantothenates and Panthenol in Parmaceutical Preparations by Pantoyl Lactone. *Anal. Biochem* 42 8-13, 1971
13 E Tesmer and D Hötzel Pantolacton aus Coenzym A Bestimmung von Pantothensäure. *Fresenius' Z. Anal Chem* 277 124, 1975
14 C L Gries and M L Scott. The Pathology of Thiamin, Riboflavin, Pantothenic Acid and Niacin Deficiencies in the Chick *J. Nutrition* 102 1269-1285, 1972
15 E Kazuko, N Kubato, T Nishigaki and M. Kikutani Harderian Gland. V. Effect of Dietary Pantothenic Acid Deficiency on Porphyrin Biosynthesis in Harderian Gland of Rats *Chem Pharm Bull.* 23 1-4, 1975
16 E W Hellendoorn, A P de Grott, L P van der Mijll Dekker, P Slump and J.J L. Willems Nutritive Value of Canned Meals *J. Am. Dietet. Assn.* 58.434-441, 1971
17 M L Orr Pantothenic Acid, Vitamin B_6, and Vitamin B_{12} in Foods. *Home Ec. Res. Div., Ag Res Serv.* U S Department of Agriculture, Washington, D.C., 1969
18 *Recommended Dietary Allowances*. National Academy of Science, National Research Council, eighth edition Washington, D.C., 1974
19 S H Cohenour and D H Calloway Blood, Urine, and Dietary Pantothenic Acid Levels of Pregnant Teenagers *Am J Clin Nutrition* 25 512-517, 1972

Capítulo **23**

HELEN M. LINKSWILER

Calcio

EL CALCIO es el elemento que ocupa el quinto lugar en abundancia en la naturaleza y es el catión más abundante en el cuerpo humano, representando de 1.5 a 2.0 por ciento de su peso total. Más del 99% del calcio está localizado en los huesos donde la relación de calcio y fósforo es bastante constante, siendo alrededor de 2:1.[1]

El hueso no sirve solamente como un material de soporte o como un componente estructural del cuerpo, sino que también como un tejido fisiológico vital que sirve de fuente inmediata del calcio necesario para el mantenimiento de la homeostasis. Durante la vida el hueso se está constantemente formando y reabsorbiendo, y este proceso disminuye a medida que el organismo envejece. En la edad avanzada la reabsorción predomina, resultando en pérdida de tejido óseo. Garn y colaboradores[2] concluyen que la pérdida que se observa en el hueso de las personas adultas es un fenómeno general, empezando en la quinta década tanto en el hombre como en la mujer, pero progresando dos veces más rápidamente en la mujer que en el hombre. El fosfato de calcio del hueso está depositado dentro de una matriz orgánica suave y fibrosa compuesta de fibras de colágeno y, en un grado menor, de un gel de mucopolisacáridos. La naturaleza de esta matriz orgánica es tal que puede calcificarse.[1,3]

El mineral del hueso consiste de dos fases de fosfato de calcio, una fase amorfa o no cristalina y una fase pobremente cristalizada. Las dos fases son química y físicamente distintas.[4] La fase amorfa la constituye un fosfato tricálcico hidratado y la forma cristalina se asemeja a la hidroxiapatita, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. El hueso joven contiene más de la fase amorfa, la cual se deposita primero en la formación del hueso, y es la precursora de la fase de apatita; el hueso maduro contiene más apatita.[4]

El 1% del calcio del cuerpo que está localizado fuera del hueso, está involucrado en una serie de procesos esenciales y se encuentra en el fluido

extracelular, en los tejidos blandos y como componente de varias estructuras de membranas. El calcio también está involucrado en el proceso de la coagulación sanguínea. Es necesario también para el mecanismo de la contracción muscular, para el funcionamiento del miocardio, para el control de la irritabilidad neuromuscular, para la integridad de la substancia del cemento intracelular y de ciertas membranas. El calcio también es un activador de un cierto número de enzimas.

El nivel de calcio en el suero se mantiene extraordinariamente constante a una concentración de alrededor de 10 mg por 100 ml, ya que está regulado por la hormona paratiroidea, la calcitonina, y la vitamina D metabólicamente activa. Se cree que una leve disminución en los niveles del calcio sérico causa un aumento en la secreción de hormona paratiroidea (PTH). La PTH estimula la biosíntesis de la 1,25–dihidroxivitamina D_3 (1,25–dihidroxicolecalciferol) la cual provoca un aumento en la absorción intestinal del calcio y un aumento en la liberación y salida del calcio del hueso. Por otro lado, un leve aumento en el calcio sérico resulta en una disminución en la secreción de la hormona paratiroidea y un aumento en la secreción de calcitonina. Estos cambios resultan en una disminución en la producción de 1,25–dihidroxivitamina D_3, y en consecuencia en una disminución tanto en la absorción intestinal como en la liberación del calcio del hueso.[5]

Sesenta por ciento del calcio sérico está ionizado y es fisiológicamente activo. El calcio restante es no-ionizado y fisiológicamente inerte; 35 por ciento del calcio sérico está ligado a proteína y 5% forma complejos con citrato, bicarbonato y fosfato.[6] Una disminución significativa en el contenido del calcio sérico ionizado resulta en tetania, mientras que un aumento puede ocasionar fallo cardíaco o respiratorio debido a alteración en la fisiología muscular.[1]

El calcio es absorbido del intestino por un mecanismo de transporte activo, es decir, contra un gradiente de concentración; el proceso requiere energía. Está demostrado que la vitamina D es requerida para este proceso activo, probablemente a través de la inducción de la síntesis de una proteína que liga al calcio para moverlo a través de la mucosa intestinal.[7] Existe ya evidencia de que el transporte activo del calcio está regulado con la finalidad de satisfacer las necesidades de calcio del cuerpo; así, este mecanismo se torna más activo cuando existe una restricción del calcio dietético o cuando las necesidades son mayores, por ejemplo durante el embarazo y la lactancia.[8] El calcio también se absorbe por un proceso de difusión iónica pasiva, el cual puede que también dependa de la vitamina D. Se cree que el proceso activo se lleva a cabo en el duodeno proximal y el pasivo predominantemente en el resto del intestino delgado.[9]

Algunos componentes de la dieta disminuyen, mientras que otros aumentan, la absorción intestinal del calcio. Los fitatos y los oxalatos

pueden disminuir la absorción al combinarse con el calcio y formar así sales insolubles en el lumen intestinal. La presencia de ciertos aminoácidos y de lactosa puede favorecer la absorción del calcio. La importancia del efecto de estos factores en nutrición humana no es bien conocida, pero se cree que los niveles de estas substancias en la mayoría de las dietas son de poca significación práctica.[1] El efecto del fósforo de la dieta sobre la absorción del calcio en el intestino no está claramente establecido. La influencia de la ingesta de proteína se discutirá más adelante.

Relación Calcio:Fósforo

La influencia del fósforo de la dieta y de las variaciones en la relación calcio:fósforo sobre el metabolismo de calcio en los animales ha sido recientemente revisada.[10] Un exceso de fósforo dietético tiene un efecto acelerador de la pérdida de calcio del hueso en ratas y ratones viejos, a través de un mecanismo que involucra la hormona paratiroidea. Relaciones de calcio:fósforo menores de 2:1, incrementan la descalcificación del hueso tanto a altas (1.2% de Ca) como a bajas (0.6% de Ca) ingestas de calcio. De esta manera, se pueden producir pérdidas pronunciadas de calcio del hueso en animales adultos por un exceso de ingesta de fósforo, o por ingesta de calcio insuficiente. El efecto osteoporótico del exceso de fósforo se atribuye a un leve hiperparatiroidismo crónico secundario. En perros adultos, un exceso de fósforo dietético también causa un aumento en las pérdidas de calcio del hueso, así como una serie de alteraciones que han sido interpretadas como evidencia de hiperparatiroidismo secundario. No se conoce el significado de estos hallazgos con respecto al metabolismo de los minerales y del hueso en el hombre. El contenido de fósforo en muchas dietas para humanos puede llegar hasta dos a cuatro veces más que el contenido de calcio, dependiendo de la naturaleza de los alimentos disponibles. Un estudio reciente[11] reveló ingestas de calcio que variaban de 200 a 2,000 mg por día; las ingestas de fósforo también variaban de 800 a 2,000 mg por día, encontrándose muy poco efecto de cambios en la ingesta de fósforo sobre la absorción o sobre el balance de calcio en sujetos adultos.

La Proteína de la Dieta

Un área de investigación que produjo algunos resultados intrigantes en la década pasada se refiere a la relación entre la proteína de la dieta y ciertos aspectos del metabolismo del calcio. Resultados obtenidos en investigaciones anteriores sugirieron una relación entre el nivel de proteína

ingerida y la absorción de calcio y/o su retención, pero los hallazgos, algunas veces conflictivos, no fueron concluyentes. En una serie de cuatro estudios metabólicos cuidadosamente controlados realizados en humanos, se investigó la influencia del nivel de ingesta proteínica (47, 95 y 142 g) sobre la excreción urinaria, la retención y la absorción de calcio de 33 hombres cuyas edades oscilaban entre 18 y 23 años, con niveles de ingesta de calcio de 500, 800 y 1,400 mg.[12-15] En cada estudio la ingesta proteínica varió, mientras que la de calcio permaneció constante. Los estudios duraron de 45 a 55 días y el período de observación a cada nivel de proteína ingerida fue de por lo menos 15 días. La ingesta de magnesio fue siempre de aproximadamente 400 mg. Las ingestas de fósforo fueron constantes a través de cada uno de los estudios y las relaciones de calcio a fósforo fueron de 1.0 (1,400 mg de calcio), 0.8 (800 mg de calcio) y 0.6 (500 mg de calcio). La dieta que contenía 47 g de proteína era una dieta mixta elaborada con alimentos comunes. Las ingestas de 95 y 142 g de proteína se lograron agregando cantidades apropiadas de caseína, lactalbúmina, gelatina y gluten de trigo a la dieta de bajo contenido proteínico.

Los datos mostraron claramente que el nivel de proteína dietética tiene una influencia marcada sobre la excreción de calcio urinario. El incremento en el nivel de proteína dietética de 47 a 142 g aumentó aproximadamente al doble la cantidad del calcio en la orina.[12]

Cuando se combinaron los hallazgos de los cuatro estudios, los efectos de la proteína sobre la retención de calcio y su absorción aparente se hicieron más evidentes. Independientemente del nivel de calcio ingerido, todos los sujetos excretaron mucho menos calcio cuando consumieron 47 g que cuando ingirieron 95 g de proteína. Todos los sujetos a excepción de dos, excretaron menos calcio cuando consumieron 95 g que cuando consumieron 142 g de proteína. El efecto de la ingesta proteínica sobre la excreción urinaria de calcio fue inmediato; la excreción diaria de calcio de un sujeto representativo aumentó de 184 a 394 mg dentro de las 24 horas siguientes cuando se cambió la ingesta proteínica de 47 a 142 g. La variabilidad en la excreción del calcio urinario entre los sujetos que ingirieron la misma dieta fue amplia, pero la cantidad excretada por cada individuo fue relativamente constante de día a día. Estas observaciones están de acuerdo con las obtenidas por investigadores de la Universidad de California, quienes encontraron que la excreción de calcio de los sujetos era 8 veces más alta cuando consumían 600 g de proteína que con una dieta libre de proteínas.[16] Estos hallazgos muestran que definitivamente existe una relación entre la excreción de calcio en la orina y la proteína dietética a través de *todo* un amplio espectro de ingestas proteínicas; es decir, cuanto mayor es la ingesta proteínica mayor es la excreción urinaria de calcio.

Es pues aparente que la retención y el requerimiento de calcio están

influenciados por la proteína de la dieta. Consistentemente en los estudios citados resultaron balances positivos de calcio cuando se consumió la dieta mixta compuesta de alimentos comunes con un contenido de 47 g de proteína. Ingestas de 800 y 1,400 mg no resultaron en mayores retenciones de calcio que aquéllas obtenidas con una ingesta de 500 mg; el calcio adicional simplemente no fue absorbido. Desafortunadamente no se estudiaron niveles inferiores de calcio. Por otro lado, ingestas proteínicas de 142 g resultaron en balances de calcio negativos en cualquier nivel de ingesta de calcio, encontrándose una pérdida de 120 mg cuando la ingesta de calcio fue de 500 mg. Ninguno de los sujetos que recibían la dieta alta en proteína lograron equilibrar sus balances con ingestas de 500 a 800 mg de calcio, y solamente tres lo lograron con la ingesta de 1,400 mg. Así, a pesar de que un incremento en la ingesta de calcio provee cierta protección, el efecto adverso de 142 g de proteína sobre la retención de calcio no pudo ser contrarrestado ni aun por ingestas de calcio tan altas como 1,400 mg. Cuando las ingestas proteínicas fueron de 95 g se logró equilibrio de calcio con 800 mg; 500 mg, sin embargo, fue claramente inadecuado. Schwartz y colaboradores[17] describieron que muchachos adolescentes masculinos en la etapa de crecimiento rápido retuvieron calcio con ingestas diarias de proteína de 93 g e ingestas de calcio de 1.8 g.

Los efectos observados en la absorción aparente de calcio (calcio ingerido menos calcio fecal) son interesantes desde el punto de vista de las ingestas de calcio y de proteínas, así como por la posible interrelación entre estos dos nutrientes. Como se ha dicho anteriormente, la absorción de calcio no mejoró cuando se aumentó la ingesta de calcio de 500 a 1,400 mg mientras la ingesta proteínica era de 47 g. A los dos niveles más altos de ingesta proteínica (95 y 142 g/d.), se observó que al subir la ingesta de calcio de 500 a 800 mg, aumentó significativamente la absorción de calcio. Sin embargo, la absorción nunca fue mayor a ingestas de calcio de 1,400 mg que con ingestas de 800 mg.

La ingesta proteínica, por sí misma, no tuvo ninguna influencia sobre la absorción de calcio cuando la ingesta de calcio era baja; sin embargo, el calcio urinario continuó aumentando a medida que subía el nivel de proteína ingerida. Por consiguiente, una baja ingesta de calcio combinada con alta ingesta proteínica, debe ser considerada como un riesgo real. Subiendo la ingesta proteínica se mejoró la absorción de calcio cuando las ingestas de este mineral fueron de 800 a 1,400 mg, pero la absorción fue siempre tan alta con 95 g como con 142 g de proteína, sugiriendo que el efecto de la ingesta proteínica en la absorción de calcio tiene sus límites. Por lo tanto, si el efecto de la ingesta proteínica en la absorción de calcio está limitada, mientras que el efecto en la excreción urinaria de calcio es ilimitado, es obvio que ingestas altas de proteína afectarán adversamente la utilización del calcio, por lo menos en el hombre adulto. No existen

datos disponibles con respecto al efecto de ingesta alta de proteína, o más especificamente, ingesta alta de proteína y baja de calcio, sobre la retención de calcio durante la etapa de crecimiento.

La posibilidad de que el hombre pueda adaptarse a ingestas altas de proteína debe ser considerada. Los resultados descritos anteriormente se han obtenido con hombres jóvenes acostumbrados a dietas altas en proteína, posiblemente ya adaptados a tales dietas; el balance negativo de calcio, sin embargo, persistió hasta por 65 días, con poca evidencia de cambio con el tiempo en absorción de calcio o en los niveles de calcio urinario. En vista de estos hallazgos es importante hacer notar que dietas con un contenido de alrededor de 95 g de proteína/d y con cantidades de calcio de 500 mg/d son probablemente comunes en los Estados Unidos. Tales dietas produjeron un balance negativo promedio de 58 mg de calcio por día. Esto correspondería a 21 g de calcio por año ó 210 g por 10 años, o sea un poco más de 10 por ciento del calcio total del cuerpo. Esto contrasta con los hallazgos[18] en todas las poblaciones que han sido estudiadas, de que el esqueleto mantiene su contenido de calcio hasta los 40 años de edad.

Es también de interés general mencionar que estos estudios sobre el efecto de la proteína contrastan con la tesis de Albright[19] la cual fue aceptada por muchos años. Albright consideraba la osteoporosis más como una enfermedad de la matriz del hueso que de la fase mineral de éste, y recomendaba altos niveles de proteína. Se pensaba también que la enfermedad no respondía a la suplementación con calcio.

Requerimientos de Calcio

Repetidamente se han hecho aseveraciones sobre que no existen datos disponibles que permitan una estimación aproximada de los requerimientos de calcio para el hombre. Los defectos del método de balance, método éste que ha sido usado más frecuentemente para estimar los requerimientos de calcio para el humano, han sido señalados, así como la gran variabilidad de los valores obtenidos por este método.[1,20] Mitchell y Curzon sumarizaron los datos de la literatura y concluyeron que aproximadamente 700 mg de calcio por día eran necesarios para mantener equilibrio en un hombre de 70 kg, pero Hegsted y sus colaboradores trabajando con sujetos peruanos, encontraron que el requerimiento era de 300 a 400 mg.[1] En muy pocos, o prácticamente en ninguno de los estudios de requerimientos se consideró de importancia el nivel de ingesta proteínica. Si los resultados obtenidos de varios estudios fueran reevaluados relacionando el requerimiento de calcio a la ingesta proteínica, los hallazgos podrían ser menos controversiales o confusos.

Osteoporosis

La osteoporosis, una condición caracterizada por descalcificación de los huesos suficiente para producir síntomas incapacitantes, se estima que afecta a 14 millones de mujeres en los Estados Unidos.[1] La etiología de la osteoporosis no está bien esclarecida, pero varios factores, incluyendo la ingesta de calcio, están probablemente involucrados. Debido a los resultados conflictivos encontrados, ha sido difícil obtener evidencia inequívoca de los efectos beneficiosos de ingestas altas de calcio en prevenir o tratar la osteoporosis. Hallazgos más recientes sugieren que la enfermedad periodontal espontánea en el hombre se asemeja a la lesión inicial en la osteopenia generalizada encontrada en perros deficientes en calcio, y puede ser el preludio de alteraciones más serias de la espina dorsal y de los huesos largos, a menos que se suplemente la dieta con calcio.[21] El agregado de calcio a la dieta revirtió los cambios óseos alveolares en perros, y la suplementación oral por un año con 1 g de calcio a 90 pacientes con enfermedad periodontal resultó en un leve aumento en la densidad del hueso del cúbito y en un incremento claro en la densidad del hueso de la mandíbula. Los autores concluyeron que algunas formas de enfermedad periodontal con pérdida de calcio del hueso, pueden considerarse como una condición pre-osteoporótica en la cual el paciente es todavía capaz de regeneración ósea. Se ha sugerido también, que se debería prestar atención al posible papel de dietas altas en proteínas en la patogénesis de la osteoporosis.[12]

Estos estudios contrastan con la mayoría de los intentos de relacionar la osteoporosis clínica o la evidencia de descalcificación ósea con la ingesta de calcio en el humano.[18,22] Comparaciones de la ingesta dietética de calcio entre pacientes osteoporóticos y sujetos normales, no han revelado diferencias significativas. Similarmente, comparaciones entre radiografías de consumidores de niveles altos y bajos de calcio tampoco revelaron una asociación entre ingesta de calcio y descalcificación del hueso. Estos hallazgos pueden, por supuesto, estar sujetos a error debido a la dificultad de registrar fielmente la ingesta usual de calcio por períodos largos de tiempo. Los estudios de balance de calcio en pacientes osteoporóticos están también sujetos a interpretación. Por ejemplo, se ha encontrado que ingestas altas de calcio producen generalmente retenciones aparentes de calcio bastante altas, pero esta retención aparente no corresponde con los hallazgos radiológicos.[23]

Conclusión

No hay ninguna duda que el calcio es necesario para la formación y mantenimiento de las estructuras del esqueleto, pero la cantidad de calcio

requerida bajo diferentes condiciones dietéticas no está todavía esclarecida. La confusión se debe probablemente al sinnúmero de factores - proteína, fósforo, flúor y factores hormonales - que parecen afectar el metabolismo del calcio y de los tejidos mineralizados. La comprensión de los factores involucrados en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis es un importante problema que está en espera de solución. □

REFERENCIAS

1 D M Hegsted in *Modern Nutrition in Health and Disease* R S Goodhart and M. Shils, Editors, fifth edition, pp 268-286 Lea and Febiger, Philadelphia, 1973
2 S M Garn, C.G Rohmann, and B Wagner Bone Loss as a General Phenomenon in Man *Fed Proc* 26.1729-1736. 1967
3 H M Frost in *Bone Remodelling Dynamics* C.C. Thomas, Springfield, 1963
4 A S Posner Bone Mineral on the Molecular Level *Fed Proc* 32.1933-1937, 1973
5 Y Tanaka H Frank, and H F DeLuca Role of 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol in Calcification of Bone and Maintenance of Serum Calcium Concentration in the Rat *J Nutrition* 102 1569-1578 1973
6 A D'Souza and M H Floch Calcium Metabolism in Pancreatic Disease *Am J. Clin Nutrition* 26 352-361 1973
7 R H Wasserman and R A Corradino Vitamin D, Calcium, and Protein Synthesis *Vitamins Hormones* 31 43-103, 1973
8 M R Wills Intestinal Absorption of Calcium *Lancet* I 820-822, 1973
9 L V Avioli Intestina Absorption of Calcium *Arch Int: Med* 129 345-355, 1972
10 Dietary Phosphorus PTH and Bone Resorption *Nutrition Reviews* 31 124-126, 1973
11 H Spencer L Kramer and C Norris Calcium Absorption and Balance during High Phosphorus Intake in Man *Fed Proc* 34 888 1975
12 N E Johnson E N Alcantara and H M Linkswiler Effect of Level of Protein Intake on Urinary and Fecal Calcium and Calcium Retention of Young Adult Males *J Nutrition* 100 1425-1430, 1970
13 R M Walker and H M Linkswiler Calcium Retention in the Adult Human Male as Affected by Protein Intake *J Nutrition* 102 1297-1302, 1972
14 C R Anand and H M Linkswiler Effect of Protein Intake on Calcium Balance of Young Men Given 500 mg Calcium Daily *J Nutrition* 104.695-700, 1974
15 H M Linkswiler, C L Joyce and C R Anand, Calcium Retention of Young Adult Males as Affected by Level of Protein and of Calcium Intake *Trans. N.Y. Acad. Sc* 36 333 340 1974
16 S Margen, J Y Chu N A Kaufmann, and D H Calloway Studies in Calcium Metabolism I The Calciuretic Effect of Dietary Protein *Am J. Clin Nutrition* 27 584 589 1974
17 R Schwartz N A Woodcock, J D Blakely, and I Mackellar Metabolic Responses of Adolescent Boys to Two Levels of Dietary Magnesium and Protein Effect of Magnesium and Protein Level on Calcium Balance *Am. J. Clin. Nutr.* 26 519 523 1973

18 *The Earlier Gain and The Later Loss of Cortical Bone in Nutritional Perspective* by S.M. Garn C.C. Thomas, Springfield, 1970
19. *The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease* by F Albright and E C Reifenstein Williams and Wilkins, Baltimore, 1948
20 M.I Irwin and E W Kienholz A Conspectus of Research on Calcium Requirements of Man *J Nutrition* 103 1019-1095, 1973
21. L. Lutwak, L Krook, P.A Henrikson, R Uris, J Whalen, A Coulston, and G Lesser: Calcium Deficiency and Human Periodontal Disease *Israel J Med Sci* 7:504-505, 1971
22. R W. Smith, Jr. and B Frame: Concurrent Axial and Appendicular Osteoporosis Its Relation to Calcium Consumption. *New Engl. J. Med.* 273 73-78, 1965
23 B.E C. Nordin: Calcium Balance and Calcium Requirement in Spinal Osteoporosis. *Am J Clin. Nutrition* 10.384-390, 1962

Capítulo **24**

HAROLD E. HARRISON

Fósforo

FISIOLOGICA y bioquímicamente, el fósforo es uno de los elementos más esenciales para el organismo, pero nutricionalmente se le presta muy poca atención ya que es un componente universal de la célula, y por lo tanto está presente en todos los alimentos que consisten de células de origen vegetal o animal, así como en la leche, producto de secreción. La deficiencia de fósforo no ocurre por consiguiente en el hombre, excepto bajo condiciones muy especiales tales como durante hiperalimentación intravenosa con soluciones de aminoácidos y glucosa bajas en fósforo, o por la ingestión de agentes que puedan precipitar el fósforo, como el hidróxido de aluminio o el carbonato de calcio, los cuales previenen la absorción del fósforo de la dieta.

Un alimento importante, relativamente bajo en su contenido de fósforo es la leche humana. Esta contiene solamente de 150 a 175 mg de fósforo por litro, lo cual representa alrededor de 25 mg de fósforo por 100 kcal o 10 mg de fósforo por gramo de proteína. En contraste, la leche de vaca proporciona 1,000 mg de fósforo por litro, o sea 150 mg de fósforo por 100 kcal o 30 mg de fósforo por gramo de proteína. La leche humana proporciona una cantidad adecuada de fósforo para el lactante con la posible excepción del niño prematuro de rápido crecimiento. Se ha sugerido que el contenido de fósforo de la leche humana no es suficiente para el incremento adecuado de la mineralización del hueso de tales niños, y este hecho ha sido propuesto como uno de los factores en la incidencia de raquitismo en los niños prematuros alimentados con leche materna.[1]

Por otro lado, el alto contenido de fósforo de la leche de vaca es un factor en la incidencia de tetania hipocalcémica durante las primeras semanas de vida.[2] Los recién nacidos tienen las glándulas paratiroideas relativamente inactivas, las cuales no pueden responder al estímulo de una baja concentración de Ca^{++} sérico con un rápido incremento en la

secreción de hormona paratiroidea. Una alta ingesta de fósforo resulta en un aumento en la concentración de fósforo sérico y en una reducción en la concentración de Ca^{++}. La respuesta fisiológica a este estímulo es un aumento en la secreción de la hormona paratiroidea, lo cual moviliza calcio y fósforo hacia el fluido extracelular por solubilización de los minerales del hueso; sin embargo, subsiguientemente, se reduce la concentración de fósforo sérico por aumento de las pérdidas de fosfato en la orina, de tal modo que el resultado neto es un aumento en la concentración de calcio en el fluido extracelular. Ocasionalmente, niños con hipoparatiroidismo fisiológico presentan síntomas de hipocalcemia, la cual puede ser evitada agregando a la leche una sal de calcio como el lactato, en cantidad tal que precipite el fosfato inorgánico liberado de la caseína en el lumen intestinal, y de esta manera lo vuelva no absorbible. Este tratamiento por lo general solo se necesita por un período corto de tiempo, hasta que la función de la paratiroides se vuelva adecuada para mantener la homeostasis del calcio ante una dieta alta en fosfatos.

Requerimientos

El fósforo es necesario para la formación del hueso en la proporción de 1 g de fósforo para 2 g de calcio retenido, y para mantener el fósforo orgánico de las células de los tejidos, el cual es aproximadamente 1 g de fósforo por 17 g de nitrógeno retenido. El requerimiento dietético diario de fósforo de individuos en crecimiento es considerablemente mayor que la cantidad previamente mencionada, porque hay que tomar en cuenta que la absorción intestinal es incompleta y también debido a la excreción urinaria.

De una manera similar, el requerimiento dietético del adulto también toma en cuenta la pérdida obligatoria de fosfato por la orina y por las heces. La eficiencia de absorción del fosfato varía de acuerdo con la fuente de fósforo y con la relación de calcio a fósforo en la dieta.

La principal fuente de fósforo en los cereales y granos es el ácido fítico (ácido inositol hexafosfórico). La disponibilidad del fósforo del ácido fítico ha sido objetada tanto con respecto a su baja absorción *per se* como por su efecto sobre la absorción del calcio, ya que el fitato de calcio es insoluble y es excretado en las heces. En un estudio reciente con sujetos adultos normales, solamente de 43 a 46 por ciento del calcio dietético fue absorbido cuando el arroz era el principal constituyente en la dieta, y de 47 a 64 por ciento cuando se ingirieron dietas de arroz y leche o arroz y trigo.[3] Aunque el trigo entero también contiene fósforo como fitatos, gran parte del fósforo del ácido fítico en el trigo es convertido a ortofosfato durante la panificación con levadura, por la acción hidrolítica de la

fitasa durante el proceso de fermentación y horneo, de manera que la baja absorción de calcio y fósforo observada cuando se ingiere directamente el trigo entero, no representa ordinariamente un problema. Sin embargo, si la ingesta de trigo es en forma de pan sin levadura, como en el Cercano Oriente y en el subcontinente Asiático, y además, la ingesta de calcio es baja y prevalece una limitada exposición de la piel a la luz solar debido a razones climáticas o patrones culturales en el vestir, la alta ingesta de ácido fítico puede llegar a ser un factor que contribuya a la incidencia de osteomalacia.[4]

Absorción

En niños de edad lactante alimentados con leche de vaca, la absorción intestinal neta de fósforo es de 65 a 75 por ciento de la ingesta, mientras que en niños alimentados con leche materna, la absorción neta es mayor del 85 por ciento. Por lo general, en niños mayores y en adultos que consumen dietas mixtas, la absorción varía entre 50 y 70 por ciento de la ingesta. En niños y en adultos la ingesta de fósforo es generalmente mayor que la ingesta de calcio, siendo alrededor de 1,000 a 1,500 mg por día.

Otro factor que afecta la absorción de fósforo es la adecuación de vitamina D del organismo. Ya sea que se consuma leche o una dieta mixta, la absorción de fósforo se reduce por una deficiencia de vitamina D.[5] Existe evidencia experimental *in vitro* de que en preparaciones de intestino de ratas, la vitamina D estimula el transporte activo del fosfato,[6] pero el mecanismo que enlaza la acción de la vitamina D sobre el transporte de fosfato con su efecto sobre el transporte de calcio no se ha podido explicar adecuadamente. Aun en estados de deficiencia de vitamina D, sin embargo, la absorción intestinal de fosfato sería adecuada para mantener el balance de fosfato si las pérdidas urinarias de éste fueran mínimas. El mecanismo renal para la conservación de fosfato es generalmente el más importante en el control de la retención del fosfato del cuerpo.

Deficiencia

La pérdida renal de fosfato es el factor patogénico más frecuente en la deficiencia clínica de fosfato. El fosfato se encuentra en el plasma casi en su totalidad como ion fosfato ultrafiltrable, de manera que la cantidad filtrada por un adulto con una tasa de filtración glomerular de 125 ml por minuto y una concentración de ion fósforo sérico de 3.5 mg por 100 ml, alcanzaría 6,300 mg por 24 horas. Es evidente que si la ingesta fuera de 1,500 mg de fósforo por día con una absorción intestinal de 60%, se

requeriría una reabsorción tubular de 5,400 mg de fósforo, o sea aproximadamente 85 por ciento de la carga filtrada para lograr equilibrio. Bajo una dieta pobre en fósforo o cuando la absorción de fósforo es inhibida por un exceso de hidróxido de aluminio o carbonato de calcio, la reabsorción tubular de fosfato puede alcanzar casi el 100 por ciento de la carga filtrada y la excreción de fósforo en la orina se reduce a niveles extremadamente bajos.

Tanto la hormona paratiroidea como la vitamina D participan en la adaptación renal de la reabsorción tubular del fosfato en función de los requerimientos fisiológicos. Una carga alta de fosfatos estimula la liberación de la hormona paratiroidea a través de la reducción de la concentración de Ca^{++} y posiblemente Mg^{++} en el fluido extracelular. Por la acción de la hormona paratiroidea la reabsorción tubular del fosfato se inhibe y aumenta así su excreción a través de la orina. Cuando el fósforo sérico está reducido debido a una baja ingesta o por inhibición de la absorción intestinal de fosfato, la concentración iónica de Ca^{++} y de Mg^{++}, séricos puede aumentar lo suficiente para inhibir la secreción de hormona paratiroidea y como consecuencia la reabsorción tubular de fosfato alcanza el máximo. Un mecanismo para aumentar la concentración del Ca^{++} sérico es la estimulación de la síntesis del metabolito activo 1,25–di–OH vitamina D, resultante de una depleción de fosfato.[7] El sistema paratiroideo previamente mencionado se trastorna por la deficiencia de vitamina D. La vitamina D afecta tanto la absorción intestinal de calcio y fosfato como la reabsorción renal tubular de fosfato. En ausencia de vitamina D, la absorción intestinal de calcio se reduce y el Ca^{++} en el fluido extracelular disminuye; por lo tanto, la secreción de hormona paratiroidea es estimulada, lo que trae como consecuencia una disminución en la reabsorción tubular de fosfato. La vitamina D también tiene una acción directa sobre la reabsorción tubular del fósforo, aumentándola aun en ausencia de cambios en la secreción de hormona paratiroidea. Por consiguiente, la deficiencia de vitamina D resulta en una reducción en la reabsorción tubular del fosfato debido a la falta de acción directa de la vitamina, así como al hiperparatiroidismo secundario. La concentración de fósforo en el suero se aproxima a la cantidad de fosfato reabsorbido en el túbulo renal por 100 ml de filtrado glomerular. Esta cantidad varía de acuerdo a la edad y a la maduración, de manera que en nuestro laboratorio, la concentración normal de fósforo sérico de infantes en los primeros meses de vida es de 6.1 ± 0.33, en niños entre uno y diez años de edad es de 4.6 ± 0.16, y en adultos de 3.5 ± 0.19 mg por 100 ml ($\pm$ SEM). A tasas normales de filtración glomerular, una reducción en la reabsorción tubular de fosfatos resulta en una disminución en la concentración del fósforo sérico o sea hipofosfatemia renal.

Hiper– e Hipofosfatemia

La hipofosfatemia renal crónica puede ser debida a una deficiencia nutricional de vitamina D, a un bloqueo en el metabolismo de la vitamina D debido a anormalidades genéticas, a enfermedad hepática, o a agentes farmacológicos como los anticonvulsivos, la difenilhidantoína, y el fenobarbital. Puede también resultar de anormalidades primarias en la reabsorción tubular renal de fosfato, como en el síndrome de Fanconi o en la hipofosfatemia genética primaria.[8] La consecuencia mayor es la falta de mineralización de los huesos, con raquitismo en los huesos en crecimiento y osteomalacia en los huesos adultos. Además de la incapacidad resultante de la osteomalacia, una hipofosfatemia severa puede también causar debilidad muscular pronunciada, posiblemente debido a una disminución de fosfatos orgánicos incluyendo el ATP en las células del músculo. En pacientes con insuficiencia renal con marcada disminución de la tasa de filtración glomerular, la hiperfosfatemia puede ocurrir debido a una falla de la excreción urinaria del fosfato absorbido. Esta condición esta asociada a hiperparatiroidismo secundario con desmineralización del esqueleto y reabsorción de la matriz, situación conocida como osteodistrofia renal. La disminución de la ingesta de fosfato como una medida para reducir la concentración de fósforo sérico es difícil, ya que aún una dieta con el nivel de proteína más bajo compatible con una nutrición adecuada, suministra una cantidad muy alta de fosfato para pacientes que sufren una disminución severa en la tasa de filtración glomerular. Una dieta en la cual la mayor parte de las calorías provenían de arroz y azúcar fue popular por un tiempo en el tratamiento de la hipertensión. Esta dieta tiene un bajo contenido de fosfato absorbible pero no es nutricionalmente adecuada para períodos largos de tiempo. El control apropiado de la hiperfosfatemia debida a insuficiencia renal consiste en disminuir la absorción de fosfato, agregando hidróxido de aluminio o carbonato de calcio a la dieta en una cantidad que permita disminuir la absorción de fosfato a un nivel tal que el fosfato absorbido por el intestino sea igual al excretado en la orina manteniendo una concentración de fósforo sérico dentro de límites normales. Una disminución similar en la absorción de fosfatos es también de valor en el tratamiento de ciertos pacientes con hipoparatiroidismo. La concentración de fósforo sérico en estos pacientes está elevada debido a un aumento de la reabsorción tubular del fosfato, pero puede ser disminuida hasta cierto grado interfiriendo con el aporte de fosfato proveniente del intestino.

La disminución en la absorción de fosfato debida a ingestas altas de hidróxido de aluminio o de calcio como carbonato, lactato o gluconato, puede ocasionar, en pacientes con función renal normal, una depleción de fosfatos e hipofosfatemia severa. Este hecho ha adquirido importancia clínica, particularmente como consecuencia del uso excesivo de antiácidos basados en hidróxido de aluminio. Los pacientes adictos al uso de antiácidos pueden desarrollar debilidad muscular severa como consecuencia de una hipofosfatemia profunda.[9] Estos pacientes pueden, además, sufrir de dolores óseos e incapacitación consecuentes a una osteomalacia hipofosfatémica. La hipofosfatemia severa ha sido también observada en pacientes que reciben "hiperalimentación intravenosa" con soluciones deficientes en fosfatos por períodos de tiempo relativamente largos. En dichos pacientes se han encontrado alteraciones del ATP de los glóbulos rojos y del 2.3 difosfoglicerato (2.3 DFG). La deficiencia de ATP puede estar asociada con anormalidades de la membrana y disminución de la vida media de los glóbulos rojos. La disminución del 2.3 DFG se acompaña de un aumento en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y una disminución en la entrega de oxígeno a los tejidos a tensiones ordinarias de oxígeno. Se ha sugerido que esto puede ser de importancia como causa de la debilidad muscular, del malestar y de la anorexia, características del síndrome de depleción de fosfato. □

REFERENCIAS

1. G. VanSydow: A Study of the Development of Rickets in Premature Infants. *Acta Paediat. Scandinav.* (Suppl.) 33:2, 1946
2. H.E. Harrison in *Pediatrics*. H.L. Barnett and A.H. Einhorn, Editors, 15th edition, pp. 195-213. Appleton-Century-Crofts, New York, 1972
3. J.E. Tewell, H.E. Clark, and J.M. Howe: Phosphorus Balances of Adults Fed Rice, Milk, and Wheat Flour Mixtures. *J. Am. Dietet. Assn.* 63:530-535, 1973
4. G.M. Berlyne, J.B. Ari, E. Nord, and R. Shainkin: Bedouin Osteomalacia Due to Calcium Deprivation Caused by High Phytic Acid Concentration of Unleavened Bread. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:910-911, 1973
5. F. Albright and H.W. Sulkowitch: The Effect of Vitamin D on Calcium and Phosphorus Metabolism: Studies on Four Patients. *J. Clin. Invest.* 17:305-315, 1938
6. H.E. Harrison and H.C. Harrison: Intestinal Transport of Phosphate: Action of Vitamin D, Calcium, and Potassium. *Am. J. Physiol.* 201:1007-1012, 1961
7. Y. Tanaka and H.F. DeLuca: The Control of 25-Hydroxyvitamin D Metabolism by Inorganic Phosphorus. *Arch. Biochem. Biophys.* 154:566-574, 1973
8. H.E. Harrison and H.C. Harrison: Hereditary Metabolic Bone Diseases. *Clin. Orthoped.* 33:147-163, 1964
9. M. Lotz, E. Zisman, and F.C. Bartter: Evidence for a Phosphorus-Depletion Syndrome in Man. *New Engl. J. Med.* 278:409-415, 1968

Capítulo **25**

MAURICE E. SHILS

Magnesio

EL MAGNESIO juega un papel fundamental como ión prostético en muchas reacciones enzimáticas esenciales. Como entre estas enzimas se encuentran las que hidrolizan y transfieren los grupos fosfato (fosfokinasas), el magnesio está involucrado en la fosforilación de glucosa en su metabolismo anaeróbico y en la decarboxilación oxidativa en el ciclo del ácido cítrico, la cual requiere tiamina pirofosfato; en las tiokinasas que inician la degradación de ácidos grasos; en la actividad de la fosfatasa alcalina y de la pirofosfatasa; en la activación de aminoácidos; y en la formación de AMP cíclico. Además el magnesio está involucrado en la síntesis de proteínas a través de su acción sobre la agregación ribosomal y su papel en la unión del RNA mensajero a los ribosomas 70S, y en la síntesis y degradación de DNA. La documentación de éstas y de otras de sus funciones enzimáticas se encuentra en otras fuentes bibliográficas.[1-3] El magnesio juega un papel importante en la transmisión y en la actividad neuromuscular: algunas veces actúa sinergísticamente con calcio, mientras que en otros casos su acción es antagónica.[1,2]

Distribución en el Cuerpo

El magnesio comparte ciertas propiedades con el calcio en aspectos de su absorción y su almacenamiento en los huesos; tiene similitud con el potasio, en cuanto a que es un constituyente intracelular importante y tiene semejanza con el sodio en la eficiencia con la cual el riñón normal retiene este ión cuando los niveles séricos bajan. Esta situación ecléctica ti[illegible] un interés especial, ya que actualmente se sabe que una deficiencia de magnesio afecta el metabolismo de los otros tres iones de alguna manera.[4]

Un adulto humano que pesa 70 kg contiene aproximadamente 20 a 28 g de magnesio,[5-7] lo que representa de 1,667 a 2,400 mEq de este ión (1 mEq = 0.5 mMoles = 12 mg). Alrededor del 55% se encuentra en los huesos y aproximadamente 27% en el músculo. El músculo, el hígado, el corazón y el páncreas contienen más o menos la misma concentración de magnesio (aproximadamente 16 mEq por kg de peso húmedo).[1,7] Según el método empleado, el contenido de magnesio en los eritrocitos se ha establecido entre 4.3 y 2.6 mEq por litro.[1] Los niveles normales en el suero varían también según el procedimiento analítico, pero con métodos de absorción atómica los límites normales son de 1.5 a 2.1 mEq por litro.[2,4] En los eritrocitos y en el plasma el ión magnesio existe en diversas formas: libre, formando parte de complejos, o ligado a las proteínas. En el plasma los porcentajes aproximados de estas formas son 55, 13 y 32 respectivamente.[1] La concentración de magnesio en el líquido cerebroespinal es más alta que en el plasma (aproximadamente 2.5mEq por litro) a pesar de la ausencia de proteína; aproximadamente 55% está libre y el resto forma parte de un complejo.[1] En el hombre el contenido de magnesio en el sudor es de 0.6 mEq por litro como promedio.[8]

Ingesta, Excreción y Homeostasis

La ingesta de magnesio varía grandemente por causa de la gran variabilidad en el contenido de diferentes alimentos.[7] De 15 a 40 mEq por día son probablemente los límites promedio para individuos sanos en los EUA y en Europa Occidental.[9] De esta cantidad la mayoría de los individuos excreta de 60 a 70% en las heces.[1,9] El resto (aparte de lo que se retiene en los tejidos nuevos, lo que se pierde en el sudor y lo que se pierde por la descamación de la piel) se excreta en la orina.

La absorción normal es influenciada por varios factores fisiológicos. Estos incluyen la ingesta total de magnesio, el tiempo de tránsito en el intestino, la velocidad de absorción y de agua y la consiguiente concentración de magnesio en la luz intestinal y las cantidades de calcio, fosfato, y lactosa en la dieta.[1] Datos recientes hacen énfasis en el "arrastre" por solventes como un factor importante en el transporte intestinal.[10]

Cuando la ingesta de magnesio es severamente restringida la pérdida es muy pequeña. Con ingestas menores de 1 mEq por día, las pérdidas urinaria y fecal diarias, después de un período inicial de adaptación, promediaban menos de 1 mEq cada una.[4,11] Cuando la ingesta de magnesio se normaliza, después de un período de deficiencia, la excreción urinaria se incrementa marcadamente a medida que los niveles séricos se acercan al nivel mínimo normal.[4] Cuando la función renal es normal y se agrega un suplemento de magnesio sobre una ingesta ya adecuada, la excreción

urinaria se incrementa sin alteración de los niveles séricos normales.[12] En individuos normales los eficientes mecanismos intestinales y renales de conservación y excreción de magnesio permiten homeostasis con ingestas dietéticas muy variables, de una manera similar al caso del sodio. Sin embargo, a diferencia del control del sodio, no parece haber un mecanismo homeostático hormonal eficiente para regular el magnesio sérico. Los niveles normales se determinan por el balance entre la absorción gastrointestinal y la excreción renal. En vista de que con niveles normales de ingesta los mecanismos gastrointestinales para el transporte de magnesio no son muy eficientes, se presume que el umbral renal es el factor crítico para regular el nivel sérico. La reabsorción probablemente ocurre en una forma similar a la del calcio y el sodio, y la depuración de estos tres iones es interdependiente.[1]

Como la hormona paratiroidea (HPT) moviliza las sales del hueso, podría esperarse que su administración a animales normales afectaría los niveles de magnesio sérico y urinario. Sin embargo, en ratas,[13] en perros[14] y en hombres normales,[15] la hormona suministrada en dosis moderadas causa solamente un pequeño o ningún aumento en el magnesio plasmático. La respuesta excretoria de magnesio en sujetos normales es variable.[1,15-17] La calcitonina causa hipocalcemia pero no produce ningún cambio significativo en el magnesio sérico en el perro,[18,19] el mono[20] o el hombre normal;[20] en el perro, el magnesio urinario puede disminuir[19] o quedar sin cambio[18] bajo condiciones experimentales variadas. Los efectos de otras hormonas sobre el metabolismo de magnesio han sido revisados por Walser.[1]

Deficiencia de Magnesio

Aunque la rata ha sido el animal experimental más usado, muchas otras especies han sido estudiadas, como: el pollo,[21,22] el cobayo,[23] el ratón,[24] el cerdo,[25] la oveja,[26,27] la vaca,[28,29] el perro,[30,31] el mono[32] y el hombre.[4,33,34]

Con una deprivación aguda y casi completa de este catión en la dieta, animales experimentales en crecimiento desarrollan una deficiencia bastante rápida, y en la rata adquiere características muy dramáticas. El primer estudio detallado sobre la deprivación de magnesio en la rata estableció la asociación entre la deficiencia de magnesio y alteraciones neuromusculares.[35] La sintomatología de la rata deficiente ha sido descrita en muchos informes. La aparición de hiperemia temprana no se ha reproducido en otras especies, incluyendo el ratón.[24]

Convulsiones tónico-clónicas no ocurren o son poco notables en la mayoría de las otras especies. Además, a pesar de que se ha insistido con

frecuencia que la calcificación del riñón es una manifestación intrínsica de la deficiencia de magnesio, nuestra experiencia indica que esto ocurre solamente cuando hay una cantidad relativamente alta de calcio en la dieta.[24]

La deficiencia humana sintomática que se ha observado en pacientes, se ha desarrollado siempre en estados de enfermedad que predisponen y complican el cuadro, tales como malabsorción severa de etiologías diversas, alcoholismo crónico con malnutrición, alimentación parenteral prolongada sin magnesio - usualmente asociada con pérdidas prolongadas por secreción gastrointestinal enfermedades renales agudas o crónicas incluyendo trastornos tubulares, pérdidas grandes durante la lactancia, malnutrición infantil, síndrome tetánico postnatal, trastornos en la conservación renal o intestinal, y en casos de hiperparatiroidismo - especialmente en el período inmediato después de una paratiroidectomía.[4,36] Bajo tales circunstancias clínicas variables complejas y no controladas a menudo hacían difícil y engañosa la atribución a la deficiencia específica de magnesio de ciertas manifestaciones clínicas. Entre estas variables se incluyen deficiencias nutricionales múltiples, anomalías metabólicas, manifestaciones de enfermedades básicas, infección, modificaciones en nutrientes orales y parenterales, y medicaciones que coincidían con la terapia con magnesio. Estudios recientes han aclarado los parámetros clínicos y bioquímicos de la deficiencia.

Se han registrado cuatro estudios en los cuales se ha tratado de inducir experimentalmente una deficiencia de magnesio en voluntarios humanos.[4,11,33,34,37] En uno de los estudios se logró producir depleción sintomática con una dieta deficiente en magnesio ($<$ 0.8 mEq por día) y el magnesio plasmático bajó progresivamente hasta niveles de 10 a 30 por ciento de los que se observaron durante los períodos de control.[4,33] El magnesio en los eritrocitos disminuyó más lentamente y en menor grado. El magnesio en la orina y en las heces cayó a niveles extremadamente bajos en el curso de siete días. En seis de los siete sujetos se presentó hipocalcemia a pesar de una ingesta y absorción adecuadas de calcio y sin ninguna anomalía gastrointestinal, renal o paratiroidea previa. En todos los casos se notó también hipocalciuria temprana durante la deprivación El fosfato sérico fue normal o solo ligeramente bajo en todos menos en uno de los sujetos y generalmente la excreción urinaria no fue afectada. La mayoría de los sujetos deficientes desarrollaron hipokalemia con un balance negativo de potasio; el sodio sérico se mantuvo normal y los sujetos mostraron un balance de sodio positivo. Síntomas neurológicos aparecieron en cinco de los siete individuos después de períodos de deficiencia de 25 a 110 días. Hipomagnesemia, hipocalcemia e hipokalemia caracterizaron a todos los pacientes consistentemente sintomáticos. A pesar de la hipocalcemia, los reflejos profundos del tendón eran normales o disminuídos. Durante

el período de deficiencia, en cinco pacientes en los que se estudió el electromiograma, éste demostró potenciales con picos altos y respuestas rápidas. En el electroencefalograma no hubo ningún cambio relacionado con la deficiencia. La presencia de anorexia, náusea y apatía fue frecuente y siempre precediendo un empeoramiento en los cambios neurológicos. Cuando se presentaron cambios electrocardiográficos, éstos estaban asociados con hipocalcemia o hipokalemia coexistentes. Todas estas irregularidades regresaron a su estado normal al restituir el suministro de magnesio; el balance de potasio se tornó fuertemente positivo y el balance de sodio negativo; los electrolitos regresaron a lo normal, al mismo tiempo que el magnesio y el calcio urinarios subieron.

En base de este estudio se concluye que el magnesio es esencial para el metabolismo normal de potasio y calcio en el hombre adulto; que el magnesio es esencial para la movilización del calcio del hueso; que los síntomas están asociados con cambios electrolíticos complejos que ocurren secundariamente a la deficiencia de magnesio; y que las alteraciones en varios electrolitos en la sangre y en los tejidos, así como sus ingestas relativas, ejercen su influencia modificando el desarrollo y la manifestación del cuadro clínico y bioquímico de la deficiencia de magnesio.

En otro estudio se encontró que ocurría hipomagnesemia con hipocalciuria pero sin hipocalcemia o síntomas de deficiencia con ingestas de 2 a 5 mEq de magnesio por día.[32] Los cuatro sujetos en los dos estudios restantes no se volvieron hipomagnesémicos dentro de los 20 a 38 días de deficiencia.[11,37] Las numerosas variantes en cuanto al tipo de sujeto, composición de la dieta y condiciones experimentales en estos estudios han sido ya discutidas.[4]

Los signos y síntomas registrados durante el período de deprivación experimental[4,33] cubren un amplio espectro incluyendo cambios en la personalidad, espasmo muscular generalizado espontáneo, temblor, faciculaciones, y signos de Trousseau y Chvostek. Estos han sido descritos separadamente o en varias combinaciones en casos clínicos de hipomagnesemia, lo mismo que espasmo mioclónico, movimientos atetoides, convulsiones y coma. Convulsiones, sin o con coma, parecen presentarse con mucha más frecuencia en infantes con deficiencia aguda que en adultos.

La hipocalcemia causada por deficiencia de magnesio no response en forma satisfactoria y persistente a la administración aislada de calcio; sin embargo sí desaparece administrando magnesio durante un período de dos a seis días. La administración crónica de grandes cantidades de calcio, hormona paratiroidea o vitamina D es potencialmente peligrosa en un individuo deficiente en magnesio debido a la predisposición a la calcificación de los tejidos suaves durante esta deficiencia.

En adultos con deficiencia severa de magnesio se observa hipokalemia y una depauperación de este ión de todo el organismo.[4,38] La mayoría de

los casos de tétano neonatal asociado con hipomagnesemia e hipocalcemia presentan un nivel normal de potasio sérico. Sin embargo, niños malnutridos con deficiencia concomitante de magnesio presentaron a menudo hipokalemia.[39,40] El tratamiento de la deficiencia clínica de magnesio ha sido revisado en otra publicación.[36]

Interrelaciones entre el Magnesio, el Calcio, la Hormona Paratiroidea, y el Metabolismo del Hueso

Las ratas deficientes en magnesio desarrollan con frecuencia hipercalcemia, hipofosfatemia, hipocalciuria e hiperfosfaturia. Estos y otros hallazgos llevaron a varios investigadores a postular que como resultado de la deficiencia se desarrollaba un estado hiperparatiroideo,[13,41,42] aunque existe evidencia contraria (véase más adelante). Parece que las variaciones en la concentración de magnesio tienen los mismos efectos direccionales sobre la secreción de la hormona paratiroidea que las variaciones en calcio. En efecto, la perfusión de glándulas paratiroideas aisladas de cabras y ovejas con sangre hipomagnesémica da como resultado una concentración aumentada de la hormona paratiroidea en la sangre efluente, mientras que la hipermagnesemia resulta en una disminución en la producción de esta hormona.[43] La secreción de hormona paratiroidea por glándulas bovinas cultivadas *in vitro* es afectada de la misma manera cuando se varía la concentración de magnesio, que cuando se varía el calcio;[44] sin embargo, cuando la concentración de magnesio se disminuye a niveles bajos la secreción de la hormona también decrece. Se ha propuesto como una hipótesis que los iones de calcio afectan directa e indirectamente tanto la síntesis como la secreción de la hormona paratiroidea, mientras que los iones de magnesio afectan únicamente su secreción.[45]

Es necesario conciliar los hallazgos descritos en el párrafo precedente con la hipocalcemia que ocurre en la mayor parte de especies deficientes en magnesio, incluyendo al hombre, al mono, al cerdo, al rumiante, al perro, al pollo y al ratón. Ahora parece que la contradicción aparente en la rata puede ser parcialmente explicada: tradicionalmente, en casi todos los estudios con ratas el contenido de calcio en las dietas ha sido relativamente alto. En los casos en que el calcio en la dieta se redujo adecuadamente, el animal deficiente en magnesio se volvió hipocalcémico, mientras que los controles alimentados con magnesio eran normocalcémicos.[46] Estos hallazgos sugieren que la hipercalcemia registrada tantas veces en la rata deficiente se debe, por lo menos en parte, a un efecto de la dieta y a nivel intestinal, más que a un efecto basado únicamente en liberación aumentada del calcio de los huesos. La compleja y voluminosa literatura sobre estas interrelaciones ha sido revisada en detalle recientemente.[47]

La secuencia que se ha postulado para los eventos iniciados por la deficiencia de magnesio es como sigue:

Secuencia 1:

El Inicio de la Hipocalcemia

El factor primario de esta secuencia debe ser la imposibilidad de que el calcio pueda ser liberado del pool mineral metabólicamente lábil del hueso. La absorción de calcio durante la deficiencia de magnesio es adecuada[4,22,28] y la pérdida de calcio en la orina está disminuída;[4,34,48] por lo tanto la posibilidad de un balance negativo de calcio como un factor etiológico puede descartarse. La liberación inadecuada de calcio del hueso tiene que combinarse con la deposición de calcio absorbido de la dieta en los huesos o en los tejidos blandos. Cuando la rata y animales maduros de ciertas especies son alimentados con cantidades relativamente grandes de calcio, el calcio absorbido puede ser suficiente para contrarrestar su falta de movilización del hueso, con el consiguiente mantenimiento de los niveles de calcio sérico.

Hay por lo menos cuatro mecanismos posibles que podrían, juntos o separadamente, explicar la falla en la liberación de calcio de los huesos. Uno es la disminución en el intercambio heteroiónico de magnesio por calcio en la superficie del hueso.[49,50] El segundo es un efecto directo de la deficiencia de magnesio sobre la actividad metabólica normal de los osteocitos para mantener la homeostasis mineral; actualmente no hay evidencia experimental en esta área. La tercera posibilidad es que a medida que la deficiencia de magnesio progresa, hay una mayor resistencia en el hueso al efecto de la hormona paratiroidea; la evidencia experimental conflictiva sobre este punto ha sido revisada recientemente.[47] La cuarta posibilidad concierne a la falla en la producción de hormona paratiroidea.

Secuencia 2:

La Perpetuación de la Hipocalcemia

Con el desarrollo de hipocalcemia se esperaría un aumento en la producción y en la secreción de hormona paratiroidea. Exceptuando cierta evidencia indirecta de un estado hiperparatiroideico aparente en la rata intacta que está recibiendo calcio, los resultados de un número relativamente pequeño de estudios en humanos indican que frecuentemente los niveles de la hormona circulante no se elevan adecuadamente como respuesta al nivel disminuído de calcio sérico. La evidencia disponible actualmente indica que el grado de alteración en la respuesta de la hormona paratiroidea es variable. Varios pacientes con una absorción de magnesio aparentemente anormal tenían niveles muy bajos de hormona

inmunorreactiva (HPTI) circulante durante el período de deficiencia.[51,52] Se ha notado que en adultos deficientes y con malabsorción los niveles de hormona paratiroidea inmunorreactiva están normales[53,54] o elevados en grados variables.[54,55] Además en animales experimentales y en el hombre puede también haber una resistencia de grado variable al efecto de la hormona paratiroidea a nivel del hueso.[47]

La presencia de niveles aumentados de hormona paratiroidea inmunorreactiva en algunos pacientes con deficiencia de magnesio e hipocalcemia sugieren que en estos individuos la respuesta de los órganos receptores a la hormona está alterada. Así, pues, la falla en la homeostasis del calcio puede ser atribuída a una secreción anormal de hormona o a una combinación de nivèles bajos de dicha hormona con una respuesta deficiente del hueso a su acción. No parece que una secreción excesiva de calcitonina esté jugando ningún papel[31,32,52] y hasta ahora, no se ha presentado evidencia sobre fallas en la síntesis o en la función del metabolito activo de la vitamina D durante la deficiencia de magnesio.

Secuencia 3:

La Regresión de la Hipocalcemia

Al reiniciar la administración adecuada de magnesio el nivel sérico sube rápidamente. Después los iones de magnesio entran en la capa de hidratación del hueso, permitiendo así el inicio del intercambio con calcio; otras células del organismo también logran su repleción con el magnesio administrado. Sin lugar a duda tales intercambios ocurren en una fase temprana, lo que puede explicar el mejoramiento rápido en algunas anormalidades neuromusculares y en la sensación de bienestar del individuo, antes que haya cambio significativo en el calcio sérico. Cuando durante la deficiencia se ha desarrollado ya resistencia a la hormona paratiroidea a nivel del hueso, la respuesta a la hormona se restablece con la entrada de magnesio a la capa de hidratación y a los osteocitos.

Los niveles de la hormona aumentan después de un período de latencia que puede durar uno o dos días. Usualmente pasa otro período de un día o más antes que se observe aumento significativo en el nivel de calcio sérico. La relación cuantitativa entre la dosis y la respuesta de estos parámetros no se ha establecido. A medida que la hormona paratiroidea circulante aumenta, la liberación de mineral del hueso llega a un nivel significativo, con el aumento correspondiente en el calcio sérico. Al restituirse los niveles normales de calcio, los mecanismos homeostáticos regresan a su actividad normal. □

REFERENCIAS

1. M Walser: Magnesium Metabolism. *Ergebn. Physiol.* 59:185-296, 1967
2. W.E.C. Wacker and A.F. Parisi: Magnesium Metabolism. *New Engl. J. Med.* 278:712-717, 1968
3. E.W. Sutherland, T.W. Rall, and T. Menon: Adenyl Cyclase. I. Distribution, Preparation and Properties. *J. Biol. Chem.* 237:1220-1227, 1962
4. M.E. Shils: Experimental Human Magnesium Depletion. *Medicine* (Baltimore) 48:61-85, 1969
5. J. Duckworth and G.M. Warnock: The Magnesium Requirements of Man in Relation to Calcium Requirements with Observations on the Adequacy of Diets in Common Use. *Nutrition Abstr. Rev.* 12:167-183, 1942-43
6. E.M. Widdowson, R.A. McCance, and C.M. Spray: Chemical Composition of the Human Body. *Clin. Sci.* 10:113-125, 1951
7. H.A. Schroeder, A.P. Nason, and I.H. Tipton: Essential Metals in Man. Magnesium. *J. Chron. Dis.* 21:815-841, 1969
8. C.F. Consolazio, L.O. Matoush, R.A. Nelson, R.S. Harding, and J.E. Canham: Excretion of Sodium, Potassium, Magnesium and Iron in Human Sweat and the Relation of Each to Balance and Requirements. *J. Nutrition* 79:407-415, 1963
9. M.S. Seelig: The Requirements of Magnesium by the Normal Adult. Summary and Analysis of Published Data. *Am. J. Clin. Nutrition* 14:342-390, 1964
10. J. Behar: Magnesium Absorption by the Rat Ileum and Colon. *Am. J. Physiol.* 227:334-340, 1974
11. B.A. Barnes, O. Cope, and E.B. Gordon: Magnesium Requirements and Deficits: An Evaluation in Two Surgical Patients. *Ann. Surg.* 152:518-533, 1960
12. F.W. Heaton: The Kidney and Magnesium Homeostasis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 162:775-785, 1969
13. F.W. Heaton: The Parathyroid Glands and Magnesium Metabolism in the Rat. *Clin. Sci.* 28:543-553, 1965
14. B. Roberts, J.J. Murphy, L. Miller, and O. Rosenthal: The Effect of Parathyroid Hormone Upon Serum Levels and Urinary Excretion of Magnesium. *Surg. Forum* 5:509-514, 1954
15. J.E. Bethune, R.A. Turpin, and H. Inoue: Effect of Parathyroid Hormone Extract on Divalent Ion Excretion in Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28:673-678, 1968
16. W.D. Shelp, T.H. Steele, and R.E. Rieselbach: Comparison of Urinary Phosphate, Urate and Magnesium Excretion Following Parathyroid Hormone Administration to Normal Man. *Metabolism* 18:63-70, 1969
17. L Paunier, J R. Rey, and M Wyss. Early Effects of Parathyroid Hormone on Tubular Calcium and Magnesium Reabsorption *Helv. Med Acta* 35 504-511, 1971
18. J D Clark and A D Kenny Hog Thyrocalcitonin in the Dog Urinary Calcium, Phosphorus, Magnesium and Sodium Responses. *Endocrinology* 84:1199-1205, 1969
19. C F Cramer, C O. Parkes, and D H. Copp The Effect of Chicken and Hog Calcitonin on Some Parameters of Ca, P, and Mg Metabolism in Dogs. *Canad. J. Physiol. Pharmacol* 47 181-184, 1969
20. N H Bell, R J Barrett, and R Patterson: Effects of Porcine Thyrocalcitonin on Serum Calcium, Phosphorus and Magnesium in the Monkey and in Man *Proc Soc Exp. Biol Med* 123 114-118, 1966
21. R.P. Breitenbach, W.A. Gonnerman, W L Erlling, and C S. Anast. Dietary Magnesium, Calcium Homeostasis and Parathyroid Gland Activity of Chickens. *Am. J. Physiol.* 225:12-17, 1973
22. C.R. Reddy, J.W. Coburn, D.L. Hartenbower, R M. Friedler, A S Brickman, S Massry, and J. Jowsey: Studies on Mechanisms of Hypocalcemia of Magnesium Depletion. *J. Clin. Invest.* 52:3000-3010, 1973
23. N.D Grace and B.L. O'Dell: Interrelationship of Dietary Magnesium and Potassium in the Guinea Pig. *J. Nutrition* 100:37-44, 1970
24. N.W. Alcock and M.E. Shils: Comparison of Magnesium Deficiency in the Rat and Mouse *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146:137-141, 1974
25. E.R. Miller, D.E. Ullrey, C.L. Zutaut, B.V. Baltzer, D A Schmidt, J A Hoefer, and R.W. Luecke: Magnesium Requirement of the Baby Pig *J. Nutrition* 85:13-20, 1965
26. D M. McAleese and R.M Forbes Experimental Production of Magnesium Deficiency in Lambs on a Diet Containing Roughage. *Nature* (London) 184 2025-2026, 1959
27. J L. L'Estrange and R F E Axford A Study of Magnesium and Calcium Metabolism in Lactating Ewes Fed a Semi-Purified Diet Low in Magnesium *J Agri. Sci* 62.353-368, 1964
28. W H Parr Hypomagnesaemic Tetany in Calves Fed on Milk Diets *Veterinary Rec* 69 71-76, 1957
29. R H Smith Importance of Magnesium in the Control of Plasma Calcium in the Calf. *Nature* (London) 191 181-182, 1961
30. J Levi, S.G. Massry, J W Coburn, F Llach, and C R Kleeman Hypocalcemia in Magnesium Depleted Dogs Evidence for Reduced Responsiveness to Parathyroid Hormone and Relative Failure of Parathyroid Gland Function *Metabolism* 23 323-335, 1974
31. S M Suh, A Csima, and D Fraser Pathogenesis of Hypocalcemia in Magnesium Depletion Normal End-Organ Responsiveness to Parathyroid Hormone *J Clin Invest.* 50 2668-2678, 1971
32. M J. Dunn: Magnesium Depletion in the Rhesus Monkey Induction of Magnesium-Dependent Hypocalcemia *Clin Sci* 41 333-344, 1971
33. M E Shils: Experimental Human Magnesium Depletion I Clinical Observations and Blood Chemistry Alterations *Am J Clin Nutrition* 15 133-143, 1964
34. M J Dunn and M. Walser: Magnesium Depletion in Normal Man *Metabolism* 15:884-895, 1966
35. H D. Kruse, E.R. Orent, and E V McCollum Studies on Magnesium Deficiency in Animals. I. Symptomatology Resulting from Magnesium Deprivation *J. Biol. Chem.* 96:519-539, 1932
36. M.E. Shils in *Modern Nutrition in Health and Disease*. R S. Goodhart and M.E. Shils, Editors, fifth edition, pp. 287-296. Lea and Febiger. Philadelphia. 1973
37. M.G. Fitzgerald and P. Fourman: An Experimental Study of Magnesium Deficiency in Man. *Clin. Sci.* 15:635-647, 1956
38. K. Gerlach, D.A Morowitz, and J.B. Kirsner Symptomatic Hypomagnesemia Complicating Regional Enteritis. *Gastroenterology* 59 567-574, 1970
39. E.H. Back, R.D. Montgomery, and E.E. Ward: Neurological Manifestations of

Magnesium Deficiency in Infantile Gastroenteritis and Malnutrition. *Arch. Dis. Child*. 37:106-109, 1962
40. J.L. Cadell: Studies in Protein-Calorie Malnutrition. II. A Double-Blind Clinical Trial to Assess Magnesium Therapy. *New Engl. J. Med*. 276:535-540, 1967
41. I. MacIntyre, S. Boss, and V.A. Troughton: Parathyroid Hormone and Magnesium Homeostasis. *Nature* (London) 198:1058-1060, 1963
42. F. Lifshitz, H.C. Harrison, E.C. Bull, and H.E. Harrison: Citrate Metabolism and the Mechanism of Renal Calcification Induced by Magnesium Depletion. *Metabolism* 16:345-357, 1967
43. R.M. Buckle, A.D. Care, C.W. Cooper, and H.J. Gitelman: The Influence of Plasma Magnesium Concentration on Parathyroid Hormone Secretion. *J. Endocrinol*. 42:529-534, 1968
44. J.H. Targovnik, J.S. Rodman, and L.M. Sherwood: Regulation of Parathyroid Hormone Secretion In Vitro: Quantitative Aspects of Calcium and Magnesium Ion Control. *Endocrinology* 88:1477-1482, 1971
45. J.W. Hamilton, F.W. Spierto, R.R. MacGregor, and D.V. Cohen: Studies on the Biosynthesis In Vitro of Parathyroid Hormone. II. The Effect of Calcium and Magnesium on Synthesis of Parathyroid Hormone Isolated from Bovine Parathyroid Tissue and Incubation Medium. *J. Biol. Chem*. 246:3224-3233, 1971
46. J. McManus and F.W. Heaton: The Effect of Magnesium Deficiency on Calcium Homeostasis in the Rat. *Clin. Sci*. 36:297-306, 1969
47. M.E. Shils in *Trace Elements in Human Health and Disease*. A.S. Prasad, Editor, vol. 2, pp. 23-46. Academic Press, New York, 1976
48. N. Alcock and I. MacIntyre: Interrelation of Calcium and Magnesium Absorption. *Clin. Sci*. 22:185-193, 1962
49. L.G. Raisz and I. Niemann: Effect of Phosphate, Calcium and Magnesium on Bone Resorption and Hormonal Responses in Tissue Culture. *Endocrinology* 85:446-452, 1969
50. J. MacManus and F.W. Heaton: The Influence of Magnesium on Calcium Release from Bone In Vitro. *Biochim. Biophys. Acta* 215:360-367, 1970
51. C.S. Anast, J. M. Mohs, S.L. Kaplan, and T.W. Burns: Evidence for Parathyroid Failure in Magnesium Deficiency. *Science* 177:606-608, 1972
52. S.M. Suh, A.H. Tashjian, Jr., N. Matsuo, D.K. Parkinson, and D. Fraser: Pathogenesis of Hypocalcemia in Primary Hypomagnesemia: Normal End-Organ Responsiveness to Parathyroid Hormone, Impaired Parathyroid Gland Function. *J. Clin. Invest*. 52:153-160, 1973
53. L.R. Chase and E. Slatopolsky: Secretion and Metabolic Efficiency of Parathyroid Hormone in Patients with Severe Hypomagnesemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 38.363-371,1974
54. M.E. Shils: Magnesium Deficiency and Parathyroid Hormone Levels in Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 28:421, 1975
55. T.B. Connor, P. Toskes, J. Mahaffey, L.G. Martin, J.B. Williams, and M. Walser: Parathyroid Function During Chronic Magnesium Deficiency. *Johns Hopkins Med. J*. 131:100-117, 1972

Capítulo **26**

GEORGE R. MENEELY
HAROLD D. BATTARBEE

Sodio y Potasio

EL SODIO y el potasio fueron descubiertos por medio de la electrólisis por Davy en 1807.[1,2] Los eventos importantes en relación con su absorción y excreción fueron publicados por vez primera por Salkowski en 1871.[3] Desde los tiempos de von Bunge[4] se conoce una interrelación entre el sodio y el potasio dietéticos, la cual ha sido explorada más recientemente por Miller.[5,6] Los conocimientos actuales sobre los aspectos nutricionales del sodio y del potasio se derivan en gran parte de una mejor comprensión del papel que estos dos elementos juegan en el organismo. Las contradicciones aparentes que habían llevado a confusión y controversia en el pasado, pueden ser explicadas ahora a la luz de recientes avances en genética.

Tanto el potasio[1] como el sodio[2] son esenciales para el crecimiento y la existencia normal. Ingestas extremas pueden hacer variar la relación K:Na en el cuerpo de ratones de 1.5 a 2.4, y experimentos en perros han mostrado resultados similares.[7] Los límites máximos y mínimos para la ingesta de sodio y potasio son interdependientes y también varían con la ingesta de agua y la eficiencia del riñón. La evidencia actual indica que de 10 a 60 mEq de sodio (0.6 a 3.5 g como cloruro de sodio) es una ingesta diaria adecuada para el hombre adulto. La dieta ordinaria en los Estados Unidos provee de 50 a 100 mEq de potasio o 3.7 a 7.4 g por día en forma de cloruro de potasio.

La toxicidad aguda se presenta con 25 g de cloruro de potasio por día pero dosis más pequeñas pueden causar diarrea.[8] La toxicidad aguda con cloruro de sodio, con edema visible, puede ocurrir en un hombre adulto sano con 35 a 40 g por día. La toxicidad crónica con cloruro de sodio se manifiesta en muchos humanos con ingestas mucho más bajas. Tanto el límite superior deseable de ingesta como el límite inferior o requerimiento son controversiales y se discuten a continuación.

Fisiología del Sodio y del Potasio

Existen razones para creer que en el principio de la evolución de la vida en la tierra, la concentración relativa del potasio comparada con el sodio en los mares precambrianos fue mucho más alta que en las eras subsiguientes.[9] Se cree que esto explica por qué el potasio es el electrolito intracelular principal. En la época en que las especies "emergieron del mar", la concentración de sodio en el océano había llegado a ser relativamente mayor, y este hecho se cree que sea la base para la concentración de sodio relativamente más alta en el compartimento extracelular.

Debido a los profundos efectos que aun cambios sutiles del balance de sodio y potasio tienen sobre el metabolismo celular y sobre todo el organismo, no es sorprendente que a través de la evolución se haya llegado a sistemas extremadamente complejos para mantener el balance de estos electrolitos dentro de tolerancias críticas. La importancia de este balance es subrayada por la redundancia de controles que se han desarrollado. Una falla en cualquier componente de este sistema puede muchas veces ser compensada por los otros controles para que el organismo no perezca.

Osmolaridad

El sodio y el potasio son contribuyentes importantes al mantenimiento de la osmolaridad intra y extracelular. El fluido intersticial en los mamíferos es un filtrado casi libre de proteína que contiene sodio como su principal catión. Bajo condiciones de "estado-estable", este fluido intersticial está en equilibrio con el medio ambiente intracelular. Las presiones osmóticas efectivas de los dos compartimentos son iguales porque la membrana de la célula es libremente permeable al agua. Los principales contribuyentes a la presión osmótica del complejo fluido intracelular son el calcio, el magnesio, las proteínas, el fosfato y el potasio. Fracciones significativas de estos iones no son osmóticamente activas pero son secuestradas por varias estructuras dentro de la célula donde son reguladas por, a la vez que reguladores de, actividades celulares.

Las células no tienen mecanismos para controlar directamente su propia presión osmótica; más bien ellas dependen para su control osmótico, del fluido extracelular. La presión osmótica del fluido extracelular está regulada muy de cerca por uno de los sistemas homeostáticos más complejos. Cualquier cambio substancial en la presión osmótica normal del fluido intracelular no puede ser tolerada por el organismo por mucho tiempo.

Electrofisiología Celular

El sodio y el potasio están involucrados en la electrofisiología de las

células. Estudios de Hodgkin y colaboradores [10] y de Ling y Gerard[11] revelaron que las características de permeabilidad de las membranas celulares no son suficientes para explicar la disparidad en la composición de fluidos dentro y fuera de las células. Es necesario postular la existencia de una "bomba electrogénica"[12] cuyo funcionamiento requiere energía, que transporte el sodio del compartimento intracelular hacia el fluido extracelular y el potasio hacia el interior de la célula. Los dos iones son transportados en forma relativamente acoplada.[13] Las propiedades de difusión de cada uno de los dos iones con respecto a la membrana celular son tales, que se genera un potencial de membrana por la difusión del potasio hacia el extremo de más baja concentración de su gradiente electroquímico, dejando una carga neta negativa intracelular.[12] La bomba electrogénica es sensible a las concentraciones de sodio intracelular y de potasio extracelular. Los incrementos en la concentración intracelular de sodio y/o los aumentos en la concentración extracelular del potasio aumentan la tasa de transporte de los iones por la bomba.[13] Por lo tanto, la actividad de la bomba es regulada por su propio control, un sistema de retroalimentación relacionado directamente con la concentración de las substancias transportadas. Cambios en la permeabilidad de la membrana celular pueden llevar a cambios marcados en el potencial de dicha membrana. La difusión de sodio y potasio hacia las zonas de menor concentración de sus gradientes electroquímicos después de una alteración en la permeabilidad celular, es responsable por la génesis del potencial de acción propagada observada en tejidos excitables.[12]

Maquinaria Homeostática

El sodio y el potasio son componentes indispensables de la maquinaria homeostática de todo el organismo. Ambos iones son parte integral del mecanismo de control del balance ácido–básico porque el sodio y el potasio pueden ser intercambiados por iones de hidrógeno o reabsorbidos dentro de los túbulos renales, dependiendo de las necesidades del organismo. Estos iones están también íntimamente involucrados en la regulación del volumen del fluido extracelular y el mantenimiento de la presión sanguínea. Cambios pequeños pero sostenidos en la concentración extracelular de sodio pueden tener efectos profundos sobre la presión arterial.[14] Pequeños cambios en la concentración de potasio sanguíneo afectan grandemente el funcionamiento cardíaco.

Estos iones están también involucrados en el metabolismo de los carbohidratos. El transporte activo de glucosa a través de la mucosa intestinal necesita del movimiento de sodio en la misma dirección.[15] La captación periférica de glucosa por las células está asociada con el paso de potasio del fluido extracelular hacia el interior de las células, y la actividad de algunas enzimas requeridas para la glicólisis y para la fosforilación oxidativa

dependen del potasio.[16] La depleción de potasio inhibe la secreción de insulina por las células de los islotes pancreáticos en respuesta a estímulos hiperglicémicos. El metabolismo de las proteínas y amino ácidos también es afectado por estos dos electrolitos.[15]

Nutrición del Sodio y el Potasio

Se necesita urgentemente un nuevo enfoque sobre la controversia existente en relación con los aspectos nutricionales del sodio y el potasio. Aún parece increíble para muchos, a pesar de la gran cantidad de evidencia, que la sal común de mesa podría ser nociva. Puesto que sus efectos son insidiosos, ha sido difícil documentar su toxicidad para los humanos, especialmente debido a que las diferencias genéticas en sensibilidad abundan y hacen que la literatura sobre encuestas de población sea abrumante. El asunto se complica por el efecto protector del potasio dietético,[17,18] y la ingesta de calcio también debe tomarse en cuenta.[19]

Se necesita una teoría unificadora y simplificadora. Es obvio que el cloruro de sodio eleva la presión sanguínea en algunos,[20,21] pero no lo hace en otros;[22,23] es igualmente obvio que la restricción del sodio dietético reduce la presión sanguínea elevada en algunos, pero no en otros.[24-26] El hecho de que el exceso de sodio no eleve la presión sanguínea en todos, ha llevado a algunos a concluir que no tiene este efecto en ninguno. Además, debido a que la restricción de sodio no reduce la presión sanguínea en todos los hipertensos, algunos piensan que no vale la pena restringir la ingesta de sodio en ningún hipertenso.

Los diuréticos saluréticos reducen la presión sanguínea en la mayoría de los hipertensos, pero ha sido demostrado que pacientes con hipertensión "esencial" que responden a drogas diuréticas respondan igualmente bien a dietas bajas en sodio.[26,28] Dustan afirma, "En esta cultura, las dietas terapéuticas bajas en sodio tienen poca cabida en el tratamiento de la hipertensión cuando la función renal es suficientemente buena para permitir que las drogas diuréticas tengan un efecto".[29] Este comentario representa probablemente el consenso de los clínicos de los Estados Unidos. A pesar de que las dietas bajas en sodio tienen un efecto obvio en la mayoría de los hipertensos,[24-29] parece que los médicos prefieren prescribir pastillas más que dietas. Osler anota, "el deseo de tomar medicinas es tal vez la principal característica que distingue al hombre de los animales".[30]

Como muchas afirmaciones que se encuentran en la literatura, la anotación de Dustan es a la vez correcta y errada. Es correcta porque, en el ambiente americano (EUA) alto en sodio y bajo en potasio, es sumamente difícil mantener a un paciente en una dieta que contenga alrededor de medio gramo de sal por día, y esa dieta es muy difícil de obtener en el

mercado. Sin embargo, la notación es también incorrecta por muchas razones. Para muchos pacientes, estas restricciones tan severas no son necesarias. Más importante aún, la afirmación de Dustan asume que estamos encerrados en el ambiente alto en sodio y bajo en potasio y que no podemos hacer nada para salir de él. Este predicamento bien puede ser correcto debido a que la inercia humana y el hábito son antagonistas formidables de los cambios dietéticos. Sin embargo, también hay factores comerciales en juego.

La tesis unificadora y simplificadora que queremos sostener es que el exceso de cloruro de sodio dietético es nocivo *per se*, que el potasio tiene un efecto protector contra la toxicidad crónica del sodio, que el factor genético está involucrado modificando todas las respuesta a la ingesta de exceso de sodio, y que muchos otros factores dietéticos tales como el papel del calcio deben ser explorados. Los esfuerzos para establecer ingestas óptimas de sodio y potasio deben encaminarse hacia la preocupación del ser humano por una vida larga y sana.

El Ambiente Alto en Sodio–Bajo en Potasio

No hay duda de que la mayoría de los humanos aprecian el sabor salado. Sin embargo, existe evidencia de que esto es debido a las propiedades de la sal como un condimento y no a una necesidad fisiológica por el sodio. Lapique[31] contribuyó con una observación antropológica muy valiosa en relación con esta cuestión. Una cierta tribu del Africa extrae de las cenizas de ciertas plantas una sal la cual una vez analizada resultó ser cloruro de potasio bastante puro. A pesar de que el cloruro de sodio era disponible y barato en ciertas áreas habitadas por estos vegetarianos, los nativos africanos usaban el cloruro de sodio obtenido por trueque, únicamente cuando se veían obligados por la escasez de su propio cloruro de potasio. Aún entonces ellos mezclaban un poquito de cloruro de potasio con la sal. Lapique en esta forma documenta convincentemente que esta población prefería el cloruro de potasio al cloruro de sodio como un condimento. Su uso dietético era similar al uso de pimienta, polvo de curry o paprika *(Capsicum)*, pimiento y numerosas otras substancias sápidas. Lapique efectivamente refuta la tesis de von Bunge[32] de que todas las dietas vegetarianas requieren cloruro de sodio adicional.

Ball y Meneely informaron en 1957 que el cloruro de potasio podía ser mezclado con el cloruro de sodio, hasta un 50% para algunas personas, sin que notara un cambio en el sabor.[33] Más recientemente Frank y Mickelson hicieron observaciones similares[34] y actualmente esta mezcla de sales se encuentra disponible comercialmente. Kaunitz también tiene evidencia en contra del punto de vista de von Bunge y lamenta que éste

todavía se continúe citando.[35] El añade, sin embargo, que el uso de cantidades extras de sal puede correlacionarse "con una estimulación emocional..... que puede ser consciente o inconscientemente agradable..... como un factor causal en el ansia por la sal". Los autores no conocen ninguna evidencia que respalde la especulación de Kaunitz.

Dahl concluye que el apetito por la sal es inducido y no natural, y que al igual que la ingesta de sal, no tiene necesariamente ninguna relación con su requerimiento.[36] En pacientes que crónicamente se mantenían en dietas que proveían hasta 250 miligramos de cloruro de sodio por día, la adición de un gramo a su ingesta diaria provocó comentarios pero rápidamente ocurrió una adaptación. En contraste, el agregado de 5 a 10 gramos a la dieta de los mismos sujetos que proveía de 10 a 20 gramos de cloruro de sodio por día, pudo pasar inadvertido. La preferencia de los animales por la sal puede representar un esfuerzo por mantener la homeostasis sódica[37,38] mientras que, en humanos, el apetito por la sal es adquirido, primariamente como resultado de uso y acostumbramiento dietético y social.[36,39] Schechter, Horowitz y Henkin no encontraron ninguna diferencia entre los umbrales de sabor entre hipertensos y normotensos pero, cuando se les ofrecía la oportunidad de escoger entre agua destilada y una solución salina, los pacientes hipertensos consumían más de cuatro veces la cantidad de cloruro de sodio que los voluntarios normotensos en el grupo control.[40] Vilhjalmur Stefansson[41] escribió, "fue aquí (entre los esquimales) que yo aprendí por experiencia lo que ya sabía teóricamente, que la sal (añadida) no es necesaria para la salud y que el deseo por ella desaparece en cerca de tres meses cuando uno no la tiene".

La fisiofilia se refiere al estudio de la evolución de las funciones del cuerpo así como la morfogénesis se ocupa de la evolución de la forma. Se requiere tiempo para la evolución de una nueva o alterada función. La vida empezó hace dos billones de años y la emergencia de especies de los mares ocurrió hace trescientos sesenta millones de años. Al momento en que las criaturas como el hombre llegaron a formarse hace dos millones de años, ya muchos mecanismos fisiológicos estaban firmemente codificados en los genes. Poblaciones primariamente herbívoras probablemente consumían *per capita* a lo más 10 miliequivalentes de sodio por día ó 0.6 gramos de cloruro de sodio.[39] Los hombres estrictamente carnívoros que requerían 4,000 calorías pueden haber consumido 60 miliequivalentes de sodio en días de caza exitosa.

El hombre "civilizado" consume de 6 a 18 gramos por día de cloruro de sodio, mucho del cual es añadido a los alimentos. Es muy difícil concebir que haya habido tiempo suficiente para que el material genético haya logrado una alteración adaptativa favorable. El perro evoluciona más rápidamente. Quizá por eso puede consumir la dieta salada del hombre sin daño aparente.

Mientras que ahora parece que el requerimiento diario de sodio del adulto es del orden de pocos cientos de miligramos, probablemente no más de medio gramo,[42-48] el consumo promedio diario de la mayoría de las personas de países desarrollados, oscila entre 10 y 35 veces más. Muchos citan las recomendaciones diarias del Comité de Alimentos y Nutrición, del NAS—NRC, de un gramo de cloruro de sodio dietético por kilogramo de agua ingerida (bebida o de los alimentos). De hecho, sin embargo, el consumo de agua es función del consumo de sal en la dieta, hecho que ya había sido puntualizado por Pliny.[49] En el animal experimental el consumo de agua varía directamente con el cloruro de sodio dietético.[50] Ya que el recambio de agua diario para un adulto de 70 kilos es aproximadamente 2,750 mililitros, esta recomendación sugeriría cerca de 3 gramos de cloruro de sodio por día. Hay mucha evidencia que indica que esto es más que suficiente.

Aparte del asunto tan incierto como es el de los "viajes a los depósitos de sal" que realizan ciertos animales, no hay ningún mamífero terrestre excepto el hombre que añada sal a su alimentación. El Cuadro 1 que señala los cambios en sodio y potasio en 100 gramos de arveja, ejemplifica el grado en el cual se reduce el potasio y se aumenta el sodio durante el proceso de enlatado y congelado.

CUADRO 1

Cambios en el contenido del sodio y potasio de las arvejas

Alimento (100 g de porción comestible)	Sodio (mg)	Potasio (mg)
Arvejas frescas	0.9	380
Arvejas congeladas	100	160
Arvejas enlatadas sin líquido	230	180
Sal añadida, servida con mantequilla salada	?	?

Las arvejas enlatadas, escurridas, antes de que se les agregue la mantequilla y la sal para ser servidas en la mesa, contienen 255 veces más sodio que el producto fresco y más de la mitad del potasio ha desaparecido.[51,52] La ingesta de sodio se encuentra por lo tanto incrementada grandemente y la de potasio reducida. El contenido de sodio y potasio de varios otros alimentos se muestra en el Cuadro 2.[53]

CUADRO 2

Contenido de sodio y potasio de varios alimentos

Alimentos (100 g de porción comestible)	Sodio (mg)	Potasio (mg)
Aceitunas	2,400	55
Pan blanco	507	105
Hojuelas de maíz	660	160
Queso Cheddar	700	82
Leche en polvo descremada	525	1,335
Tocino	1,770	225
Carne ahumada y rodajada	4,300	200
Jamón ahumado crudo	2,530	248
Salchichas Frankfurter	1,100	230
Salami	1,260	302
Carne de cangrejo enlatada	1,000	110
Salmón enlatado	540	330

Las compras de sal por parte del consumidor han declinado a medida que el uso de alimentos preparados y procesados aumenta. La ingesta de sodio cada vez está más determinada por los procesadores de alimentos que por el individuo.[54] La demanda creciente por alimentos enlatados y "convenientes" se atribuye parcialmente al aumento fenomenal del apartamento de habitación pequeño y al hecho de que muchas mujeres tienen que trabajar fuera de su hogar y tienen menos tiempo disponible para la preparación de alimentos. Muchos alimentos de conveniencia ahora tienen un sabor más salado de lo que quizás sería la preferencia del consumidor; esto, a su vez, puede influenciar el gusto nacional.

La Sal en las Dietas Infantiles

Dahl[55,56] considera que la ingesta de sal de los niños en los Estados Unidos de América es indeseablemente elevada y que el exceso es innecesario. Trabajando con ratas recién destetadas de una cepa propensa a hipertensión él encontró[57] que en el subgrupo alimentado con una dieta compuesta exclusivamente de carnes y vegetales procesados, un mayor número de animales desarrollaron hipertensión que en el sub—grupo control alimentado con comida especial (chow). En estos estudios los animales no recibieron leche la cual es baja en sodio y alta en potasio y constituye una porción predominante de la dieta de niños que reciben además

alimentos infantiles procesados. Los alimentos procesados que Dahl usó contenían de 150 a 500 miligramos por ciento de sodio, en contraste con los que ahora se encuentran disponibles desde que la FDA en 1969 recomendó un agregado límite de 0.25% de cloruro de sodio a los alimentos infantiles.

El Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría[43] revisó el tema de las necesidades de sal de los niños y concluyó que la ingesta era muchas veces mayor que los requerimientos. Recomendó que el contenido de sal de los alimentos para niños fuera reducido. Encuestas subsecuentes revelan que los productores han cumplido y que entre 1969 y 1972 hubo un descenso significativo en la ingesta de sodio de los niños de edad lactante. Algunos padres añaden sal innecesariamente al alimento de sus infantes para aumentar su sabor salado hasta el nivel de su propia preferencia. El alto contenido de sodio de los alimentos de la mesa familiar y su uso creciente a partir de los 9 meses de edad por los niños, es responsable del incremento de aproximadamente dos veces en la ingesta de sodio que ocurre en el último trimestre del primer año de vida del niño.

Toxicidad Crónica del Cloruro de Sodio y el Efecto Protector del Potasio

Chapman y Gibbons en 1949 publicaron una revisión exhaustiva y académica de la historia pasada del potasio y el sodio dietéticos.[59] Ellos anotaron la contribución bibliográfica de Glatzel en 1927[60] pero la consideraron no crítica. Reconocen la "cura de leche" de Chrestian en 1831[61] y Karrell [62] como el primer intento terapéutico a base de líquidos y limitación de sal, y luego siguen el desarrollo de este régimen a través del trabajo de Redtenbacher, Salkowski, von Koranyi, Carrion y Hallion, Achard y Loeper, Widal y Lemaierre, van den Bergh, Merklen, y finalmente Ambard y Beaujard en 1904.[63] En lo que Dahl considera un "artículo profético", Ambard y Beaujard informaron que la presión sanguínea en los pacientes hipertensos tendía a bajar cuando la sal dietética era restringida y a subir cuando se les permitía una ingesta alta de sal, pero estos investigadores estaban más preocupados con el cloruro que con el sodio y el potasio.

Chapman y Gibbons puntualizan el reconocimiento del rol del sodio (y potasio) a través de una serie de publicaciones de Allen y colaboradores,[42,64-67] hasta lo que ellos consideran el experimento crucial de Addison[68] quien, en 1928, encontró que "la sal de potasio regularmente produce una caída en la presión sanguínea, mientras que la sal de sodio produce una elevación con la misma regularidad". Berghoff y Geraci[69] y Thompson y McQuarrie[70] suministran información adicional. Las

fascinantes observaciones de McQuarrie de que el potasio bajaba la presión sanguínea en hipertensos a pesar de que el consumo de sal permanecía alto[71] estimuló a Meneely y colaboradores a añadir potasio extra a las dietas de ratas altas en sodio,[17] a pesar de que ellos no tenían conocimiento en ese tiempo del trabajo de Priddle de 1931.[72] Sasaki encontró una baja incidencia de apoplejía y comparativamente baja presión sanguínea entre una población japonesa cuya dieta era alta en cloruro de sodio pero que también estaba consumiendo un alto nivel de potasio en forma de frutas.[73] Esta evidencia sugiere que el efecto benéfico de cantidades adicionales de potasio en la dieta de ratas que comen sal[17,74,75] también se aplica al humano.

Meara[76] en 1918 fue el primero en sugerir en los Estados Unidos la limitación de la sal en la hipertensión, pero Allen[42,64-67] fue el iniciador de la primera ola de interés en la dietoterapia baja en sal. Kempner[26] fue el responsable de la segunda gran ola de restricción de sal 25 años más tarde. Mucho del material clínico en estos primeros estudios no era adecuado para la evaluación de los méritos de la restricción de la sal. Con muy pocas excepciones (e.g. Priddle[72]) la ingesta elevada de potasio no fue explorada. A la luz de la evidencia convincente combinada por Chapman y Gibbons, Dahl se maravilla de que, "por razones que son difíciles de ocultar, apareció una gran cantidad de antipatía hacia los informes de Kempner así como una incredulidad irracional sobre el efecto de la dieta. En una importante revisión sobre el tema en 1949 (Chapman y Gibbons) se afirmó 'que la sugestión no había sido desechada ' y que 'no se había demostrado en forma concluyente que la restricción en la ingesta de sal pudiera independientemente ser capaz de bajar la presión sanguínea en pacientes hipertensos'."[47]

Chapman, Gibbons y Henschel también prosiguieron con este tema.[24] Ellos mostraron claramente que la dieta de arroz y fruta es innecesariamente deficiente en proteína, que baja la presión sanguínea de algunas personas y que, en tales pacientes, el efecto de la dieta es debido a la restricción de sal. A pesar de que sólo una parte de los pacientes tuvo una reducción significativa en la presión sanguínea, todos tuvieron una reducción en el volumen de líquido extracelular. Chapman, Gibbons y Henschel lograron cambios en todos los pacientes hacia la normalidad, pero había otros factores además del exceso de líquido extracelular que eran responsables por la presión sanguínea elevada en algunos de ellos.

Muchos otros observadores han notado que la restricción de sal casi invariablemente reduce el volumen de líquido extracelular. La aplicación de análisis de sistemas a la fisiología del control de la presión sanguínea[14,77,78] explica el poder de estas aparentemente pequeñas diferencias. Dustan[29] señala que la retención de apenas 20 miliequivalentes de sodio por día añade un litro de líquido extracelular cada semana.

El mensaje es claro: una de las manifestaciones de la toxicidad crónica por cloruro de sodio es el aumento del volumen del líquido extracelular, y la restricción de la ingesta de sodio reduce el líquido extracelular.

Es probable que muchos norteamericanos tengan volúmenes excesivos de líquido extracelular causados por el exceso de sodio dietético. No es muy científico decir que el riñón de un perro puede "manejar" el sodio mejor que el de la mayoría de ratas o humanos, pero existe una variabilidad entre especies. El perro puede consumir una sorprendente cantidad de sal sin efecto adverso aparente. Sin embargo, si a un perro se le priva de una gran parte de su tejido renal los excesos de sal le llevan a la hipertensión. Así, si uno se vanagloria de que su tío come sal indiscriminadamente y permanece normotenso, uno debe darse cuenta de que esto implica que su material genético es tal que sus riñones se parecen a los de un perro. Una fracción finita de nuestra población no es tan afortunada.

Ratas que consumen cantidades excesivas de cloruro de sodio pero que reciben potasio extra muestran un aumento dramático en la sobrevivencia con prolongación de la duración media de la vida de dos a ocho meses. Con niveles de exceso intermedio de ingesta de sal, este aumento en longevidad ocurre a pesar de que las presiones sanguíneas de las ratas con y sin extra potasio fueron las mismas.[18]

En ratas que recibieron cloruro de sodio adicional, Meneely encontró el colesterol plasmático elevado, el cual correlacionaba con el cloruro de sodio dietético pero más aún con la presión sanguínea. Dahl informó que en ratas y perros que consumieron cloruro de sodio en exceso las elevaciones del colesterol plasmático fueron frecuentes. El no encontró una correlación con la presión sanguínea pero llamó la atención sobre las posibles implicaciones para la aterogénesis.[79]

Otras perturbaciones del metabolismo de los lípidos, más notoriamente los depósitos de lípidos en pequeñas arterias y arteriolas, también han sido descritas.[80-82] Keating mostró que en sujetos voluntarios el aumento del cloruro de sodio dietético de 4 a 24 gramos por día altera significativamente la velocidad de desaparición del torrente sanguíneo de la grasa administrada por vía endovenosa.[83] El consideró que las variaciones observadas en las fracciones de lípidos indicaban la conveniencia de restringir la ingesta excesiva de cloruro de sodio como una manera de controlar las enfermedades coronarias, y expresó el punto de vista de que esta limitación debía aplicarse a temprana edad especialmente en aquéllos que tienen una historia familiar de aterosclerosis.

Otro efecto tóxico del exceso de cloruro de sodio dietético incluye cambios en la secreción del ácido gástrico, así como en la permeabilidad y morfología del estómago. El contenido de cloruro de sodio de una dieta purificada que corresponde a una ingesta humana de 12 a 15 gramos por día[82] produciría aproximadamente una solución 0.5 molar de cloruro

(en el estómago). Esta concentración está cerca del umbral de inhibición de la secreción ácida en el estómago del perro[84] y de la rata.[85] A concentraciones ligeramente más altas, el cloruro de sodio produce un aumento de la permeabilidad para los iones a través de la mucosa gástrica del gato.[86] Utilizando microscopía electrónica, Frenning observó que estas concentraciones de cloruro de sodio producían roturas y aberturas intracelulares en el epitelio superficial de la mucosa gástrica del gato.[87] La correlación entre la incidencia de enfermedades cerebro-vasculares y del cáncer del estómago llevó a Joosens y sus colaboradores a sugerir que la elevación del cloruro de sodio dietético es el factor causal en común.[88] A concentraciones molares, Copofferro y Torgersen[89] encontraron que el cloruro de sodio produce en la mucosa gástrica un aumento de la presa del carcinógeno 7,12—dimetilbenceno (alfa) antraceno marcado con tritio. Ellos atribuyen el aumento en el atrape del carcinógeno al hecho de que el cloruro de sodio quitaba la capa de mucus que normalmente protege a la mucosa gástrica.

El Cloruro de Sodio y la Hipertensión

El hecho de que el exceso de cloruro de sodio cause o no cause hipertensión depende de la susceptibilidad del individuo que lo consume. Algunos son susceptibles, otros no lo son, algunas personas se vuelven hipertensas únicamente bajo las más extraordinarias circunstancias. Estas afirmaciones son válidas para individuos y para poblaciones enteras; se aplican a los humanos a la vez que a los otros animales. Además, pueden ser explicadas genéticamente.

Indicaciones relacionadas con las diferencias en susceptibilidad al sodio han existido por décadas. Estudios llevados a cabo más recientemente en animales explican las observaciones epidemiológicas pleomórficas en el humano. Alexander, Hinshaw y Drury[90,91] puede que sean los primeros (1954) en haber desarrollado un animal "espontáneamente" hipertenso; una variedad de conejos. Dahl[92] acredita a Smirk y Hall con el primer informe (1958) sobre una cepa de ratas con elevación de la presión sanguínea determinada genéticamente.[93-95] En 1962 Dahl desarrolló una variedad de ratas sensibles al cloruro de sodio, y otras resistentes,[96] y en 1963 Okamoto y Aoki aislaron una variación de la rata Wistar con hipertensión espontánea.[97,98] Louis y colaboradores[99] encontraron que esta variedad se volvía hipertensa con ingestas bajas de sal, y más adelante exploraron el componente genético.[100] La hipertensión en todos estos animales ocurre en una edad temprana y es agravada por el cloruro de sodio de la dieta.

Schlager[101-103] encontró que la variación en la presión sanguínea entre ratones estaba determinada genéticamente y concluyó que varios genes estaban involucrados. Aoki, Yamori, Ooshima y Okamoto[104] por medio de un análisis cuidadoso de subvariedades de ratas hipertensas mostraron la independencia genética entre la "sensibilidad" a la sal (su propensión a inducir la hipertensión) y la "toxicidad" (la propensión de la sal a inducir lesiones vasculares y acelerar la mortalidad). Estos investigadores presentan una categorización genética cuádruple:

(1) Alta sensibilidad, alta toxicidad;
(2) Alta sensibilidad, baja toxicidad;
(3) Baja sensibilidad, alta toxicidad; y
(4) Baja sensibilidad, baja toxicidad.

Dahl encontró que el consumo prolongado de exceso de cloruro de sodio puede inducir lesiones patológicas sin una relación directa a la presión sanguínea.[79] El y sus colaboradores repetidamente observaron mejoramiento en la enfermedad vascular, esto es, desaparición de la retinopatía, aun cuando la presión sanguínea del paciente no declinaba con la dieta baja en sal.[105] Anteriormente Kempner había anunciado el mismo hallazgo.[44] Así pues, hay evidencia tanto en animales como en humanos de que la elevación de la presión sanguínea no es el único efecto tóxico del exceso de cloruro de sodio. Los estudios en animales y las observaciones clínicas en humanos revelan una disociación genética de varios efectos nocivos independientes.

Hay un acúmulo de artículos sobre cloruro de sodio e hipertensión, pro y con. Chapman y Gibbons[59] acreditan a Allbutt,[106] Huchard[107] y von Basch[108] como aquéllos "cuyos esfuerzos combinados delinearon la hipertensión esencial como una entidad patológica separada...." Esta delineación no sirve de mucho a la medicina porque la hipertensión, esencial o de cualquier otro tipo, no es una enfermedad o una entidad sino una observación clínico-fisiológica. Aún hoy en día, los múltiples mecanismos involucrados en la presión sanguínea alta son solo parcialmente entendidos y únicamente en el marco fisiológico enfocado por análisis de sistemas.[78] La presión sanguínea es el resultado de una interacción excesivamente compleja de factores hereditarios, constitucionales y ambientales. Nosotros,[109] lo mismo que Dahl[110] y Tobian,[111,112] hemos demostrado que una vez que la hipertensión se inicia en ratas sensibles, puede convertirse en una situación que se perpetúa a pesar de que la "causa" original el exceso de sal dietética, se haya eliminado.

Factores genéticos responsables por la sensibilidad individual al sodio explican las sorprendentes diferencias observadas en estudios epidemiológicos. Henry[113] organizó y presentó en forma clara muchos de los hallazgos acumulados en esos estudios. En opinión de los autores, sin embargo, la tesis que él desarrolla parece dirigida a factores de segundo y tercer orden en el control de la presión sanguínea. Unicamente aquellos

individuos que están genéticamente equipados para convertirse en hipertensos desarrollan hipertensión cuando ingieren sal en exceso. Estos individuos viven muy bien como normotensos si no tienen una ingesta excesiva de sal, pero si se les da sal en exceso, su presión sanguínea se elevará.[114]

Numerosos autores incluyendo a Dole y a Dahl[115,116] no han podido encontrar un exceso de sodio corporal total en los hipertensos. Durante un período en que la hipertensión experimental estaba desarrollándose rápidamente Schackow y Dahl encontraron que en ratas sensibles a la sal, no había ninguna evidencia de cambio en el contenido de sodio o de potasio del cuerpo total. Sin embargo, Meneely, Lemley-Stone y Darby[74,75] detectaron alguna elevación en el sodio total del cuerpo, pero únicamente con niveles altos de ingesta que corresponden más o menos a un consumo humano de 35 gramos o más de cloruro de sodio por día.

No existe suficiente información para poder predecir los volúmenes de fluido extracelular con precisión porque los resultados no son reproducibles dentro de pequeños límites. El análisis de sistema del control de la presión sanguínea predice que cambios en el volumen del líquido extracelular más pequeños que el error de medición, causan efectos hipertensivos significativos. Sin embargo, cuando el individuo es usado como su propio control, pueden detectarse cambios sugestivos. Los hallazgos de Chapman, Gibbons y Henschel[24] relacionados con los cambios logrados con dietas bajas en sal fueron discutidos anteriormente.

Se sabe desde el trabajo de Janeway en 1913 que la muerte tiende a ocurrir más temprano en individuos con elevada presión arterial.[117] A cualquier nivel de presión elevada, mientras más joven es la persona mayor es la reducción en la expectación de vida.[118] El riesgo de un primer ataque de coronaria es cuatro veces mayor cuando la presión diastólica es 105 milímetros de mercurio o más que cuando ésta es menor de 85 milímetros de mercurio.[119]

Veinte por ciento de la población adulta americana (EUA) tiene hipertensión[120] y la prevalencia alcanza hasta un 40o/o entre los grupos de edad avanzada.[121,122] Millones de niños y de jóvenes están avanzando hacia la hipertensión. El exceso de sodio en la dieta es claramente un factor adverso para algunos, si no para la mayoría de las personas predispuestas a la hipertensión. La evidencia indica que un esfuerzo sistemático para reducir la ingesta de cloruro de sodio y aumentar la ingesta de potasio resultaría en la disminución de mucho sufrimiento para aquéllos que están predispuestos a hipertensión, y aumentaría tanto la duración como la calidad de la vida para muchos millones de personas.

Reflexión Final

¿Estaremos nosotros condenados permanentemente a un ambiente alto en sodio y bajo en potasio? ¿Podremos desarrollar una estrategia para salir de esa situación? No parece sensato continuar indefinidamente consumiendo una mezcla dietética de sodio y potasio subóptima que es tóxica para muchos. ¿Podría esta estrategia ofrecernos tanto a los humanos en favor de nuestra longevidad como lo hace para las ratas? □

REFERENCIAS

1. H.G. Miller: Potassium in Animal Nutrition. IV. Potassium Requirements for Normal Growth and Maintenance. *J. Biol. Chem*. 70:587-591, 1926
2. J.L. St. John: Growth on a Synthetic Ration Containing Small Amounts of Sodium. *J. Biol. Chem*. 77:27-32, 1926
3. P. Gérard: Influence de L'alimentation sur la Teneur en Potassium et en Sodium d'un Chien. *Compt. Rend. Acad*. 154:1305, 1912
4. E. Salkowski: Untersuchungen über die Ausscheidung der Alkalisalze. *Arch. Path. Anat. Physiol*. 53:209-234, 1871
5. G. von Bunge in *Lehrbuch der Physiologischen und Pathologischen Chemie*. Third edition. Verlag von F.C.W. Vogen, Leipsiz, 1894
6. H.G. Miller: Potassium in Animal Nutrition. III. Influence of Potassium on the Total Excretion of Sodium, Chlorine, Calcium and Phosphorus. *J. Biol. Chem*. 67:71-77, 1926
7. H.G. Miller: Potassium in Animal Nutrition. V. Influence of Potassium on Urinary and Fecal Excretion of Sodium, Chlorine, Calcium and Phosphorus. *J. Biol. Chem*. 70:593-598, 1926
8. L. Blum: Recherches sur le Rôle des Sels Alcalins dans la Pathogénie des Oedèmes. L'action Diurétique du Chlorure de Potassium. *Presse Méd*. 28:685-688, 1920
9. A.B. Macallum: The Paleochemistry of the Body Fluids and Tissues. *Physiol. Rev*. 6:316-357, 1926
10. *The Conduction of the Nervous Impulse* by A.L. Hodgkin. Charles C. Thomas Co., Springfield, Illinois, 1964
11. G. Ling and R.W. Gerard: The Normal Membrane Potential of Frog Saertorius Fibers. *J. Cell Comp. Physiol*. 34:383-396, 1949
12. J W. Woodbury in *Physiology and Biophysics*. T.C. Ruch and H.D. Patton, Editors, pp. 1-72. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1966
13. J.C. Skou: The ($Na^+ + K^+$) Activated Enzyme System and Its Relationship to the Transport of Sodium and Potassium. *Quart. Rev. Biophys*. 4:401-434, 1975
14. T.G. Coleman, R.D. M. Manning, Jr., R.A. Norman, Jr., H.J. Graner and A.C. Guyton: The Role of Salt in Experimental and Human Hypertension. *Am. J. Med. Sci*. 264:103-110, 1972
15. *Biochemistry–The Molecular Basis of Cell Structure and Function* by A.L. Lehninger. Pp. 619-622. Worth Publishers, Inc., New York, 1971

16 *Principles of Biochemistry* by A. White, P. Handler and E.L. Smith. Pp. 699. McGraw-Hill Book Co., New York, 1964
17. G.R. Meneely, C O.T. Ball and J.B Youmans: Chronic Sodium Chloride Toxicity: The Protective Effect of Added Potassium Chloride. *Ann. Int. Med.* 47:263-273, 1957
18. G.R. Meneely and C.O T. Ball: Experimental Epidemiology of Chronic Sodium Chloride Toxicity and the Protective Effect of Potassium Chloride. *Am. J. Med.* 25:713-725, 1958
19. H G. Langford and R.L. Watson: A Hypothesis about Essential Hypertension. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assn.* 83:125-133, 1972
20. J. McDonough and C.M. Wilhelmj: The Effect of Excessive Salt Intake on Human Blood Pressure. *Am. J. Digest. Dis.* 21:180-181, 1954
21. W J. Brown, Jr., F.K. Brown and I. Krishian: Exchangeable Sodium and Blood Volume in Normotensive and Hypertensive Humans on High and Low Sodium Intake. *Circulation* 43:508-519, 1971
22. H. Grant and F. Reischsman: The Effects of the Ingestion of Large Amounts of Sodium Chloride on the Arterial and Venous Pressures of Normal Subjects. *Am. Heart J.* 32:704-712, 1946
23. G. Gros, J.M. Weller and S.W. Hoobler: Relationship of Sodium and Potassium Intake to Blood Pressure. *Am. J. Clin. Nutrition* 24:605-608, 1971
24. C B. Chapman, T. Gibbons and A. Henschel: The Effect of the Rice-Fruit Diet on the Composition of the Body. *New Engl. J. Med.* 243:899-905, 1950
25. A. Grollman, T.R. Harrison, M.F. Mason, J Baster, J. Crampton and F. Reichsman: Sodium Restriction in the Diet for Hypertension. *J. Am. Med. Assn.* 129:533-537, 1945
26. W Kempner: Compensation of Renal Metabolic Dysfunction. Treatment of Kidney Disease and Hypertensive Vascular Disease with Rice Diet. *North Carolina Med. J.* 6 61-87, 1945
27. H.P. Dustan, E.L. Bravo and R.C Tarazi: Volume-Dependent Essential and Steroid Hypertension. *Am. J. Cardiol.* 31:606-615, 1973
28. J. Parijs, J.V. Joossens, L. Van der Linden and A.K.P.C. Amery: Moderate Sodium Restriction and Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Am. Heart J.* 85.22-34, 1973
29. H.R. Dustan, C. Tarazi and E.L. Bravo: Diuretic and Diet Treatment of Hypertension. *Arch. Int. Med.* 133:1007-1013, 1974
30 W. Osler in *H. Cushing: Life of Sir William Osler*. Volume 1, chapter 14. Yale University Press, New Haven, 1925
31. L. Lapicque: Documents Ethnographiques sur L'alimentation Minérale. *Anthropologie* 7:35-45, 1896
32. G Von Bunge: Ethnologischer Nachtrag zur Abhandlung über die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalizalze im menschlichen Organismus. *Zeitschr. f. Biologie* 10:111-132, 1874
33. C.O.T. Ball and G.R. Meneely: Observations on Dietary Sodium Chloride. *J. Am. Dietet. Assn.* 33:366-370, 1957
34. R.L. Frank and O. Mickelsen: Sodium—Potassium Chloride Mixtures as Table Salt. *Am. J. Clin. Nutrition* 22:464-470, 1969

35. H. Kaunitz: Causes and Consequences of Salt Consumption. *Nature* 178:1141-1144, 1956
36. L.K. Dahl: Salt Intake and Salt Need. *New Engl. J. Med.* 258:1152-1157; 1205-1208, 1958
37. D. Quartermain, N.E. Miller and G. Wolf: Role of Experience in Relationship between Sodium Deficiency and Rate of Bar Pressing for Salt. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 63:417-420, 1967
38. D.A. Denton: Salt Appetite. *Nutrition Abst. Rev.* 39:1043-1049, 1969
39. G.R. Meneely and L.K. Dahl: Electrolytes in Hypertension: The Effects of Sodium Chloride. The Evidence from Animal and Human Studies. Hypertension and Its Treatment. *Med. Clin. N. Am.* 45:271-283, 1961
40. P.J. Schechter, D. Horwitz and R.I. Henkin: Sodium Chloride Preference in Essential Hypertension. *J. Am. Med. Assn.*225:1311-1315, 1973
41. V. Stefansson in *Not By Bread Alone*, p. 50. Macmillan Co., New York, 1946
42. F.M. Allen in *Treatment of Kidney Diseases and High Blood Pressure.* The Physiatric Institute, Morristown, New Jersey, 1925
43. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics: Salt Intake and Eating Patterns of Infants and Children in Relation to Blood Pressure. *Pediatrics* 53:115-121, 1974
44. W. Kempner: Treatment of Hypertensive Vascular Disease with Rice Diet. *Am. J. Med.* 4:545-577, 1948
45. D. Denton: Instincts, Appetites and Medicine. *Aust. New Zeal. J. Med.* 2:203, 1972
46. S.J. Fomon: Infant Nutrition, p. 141. W.B. Saunders, Philadelphia, 1967
47. L.K. Dahl: Salt and Hypertension. *Am. J. Clin. Nutrition* 25:231-244, 1972
48. J.R. Blair-West, J.P. Coughlan, D.A. Denton, J.W. Funder, J Nelson, B.H. Scoggins and R.D. Wright: Sodium Homeostasis, Salt Appetite and Hypertension. *Circulation Res.* (Suppl.) 26, 27:II-251, II-265, 1970
49 Pliny the Elder, (Gaius Plinius Secundus): Naturalis Historia, c. 65-75 A.D.
50. G.R. Meneely, R.G. Tucker and W.J. Darby: Chronic Sodium Chloride Toxicity in Albino Rat. I. Growth on Purified Diet Containing Various Levels of Sodium Chloride. *J. Nutrition* 48:489-498, 1952
51. G.R. Meneely in *Potassium Therapy*. A. Soffer, Editor, pp. 5. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1968
52. Sodium and Potassium Analyses of Foods and Waters. Mead Johnson and Co., Evansville, 1947
53. Documenta Geigy, Scientific Tables. Seventh edition. J.R. Geigy, S.A., Basel, 1970
54. Mineral Year Book. U.S. Bureau of Mines, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1961 through 1971
55. L.K. Dahl: Salt in Processed Baby Foods. *Am. J. Clin. Nutrition* 21:787-792, 1968
56. Infant Mortality in the United States and Abroad. *Metropolitan Life Insurance Stat. Bull.* 18:3, 1967
57. L.K. Dahl, M. Heine, G. Leitl and L. Tassinari: Hypertension and Death from Consumption of Processed Baby Foods by Rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 133:1405-1408, 1970

58. G.A. Purvis: What Nutrients do Our Infants Really Get? *Nutrition Today* 5:28-34, 1973
59. C.B. Chapman and T.B. Gibbons: The Diet and Hypertension. *Medicine* 29:29-69, 1950
60. H. Glatzel: Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik. *Ergebn. d. inn. med.u. Kinderh.* 53:1-168, 1937
61. J. Chrestien: De L'utilité du lait administré comme remede et comme aliment dans le traitement de l'hydropisie Ascite. *Arch. Gén. de Méd.* 27:329-348, 1831
62. P. Karrell: Über die Milchkur. *St. Petersborg Med. Ztschr.* 7-8: 193-220, 1864-1865
63. L. Ambard and E. Beaujard: Causes d l'hypertension artérielle. *Arch. Gén. de Med.* 1:520-534, 1904
64. F.M. Allen: Arterial Hypertension. *J. Am. Med. Assn.* 74:652-655, 1920
65. F.M. Allen, J.W. Mitchell and J.W. Sherrill: The Treatment of Combined Diabetes and Nephritis. *J. Am. Med. Assn.* 75:444-449, 1920
66. F.M. Allen: Treatment of Arterial Hypertension. *Med. Clin. N. Am.* 6:475-481, 1922
67. F.M. Allen and J.W. Sherrill: The Treatment of Arterial Hypertension. *J. Metabol. Res.* 2:429-545, 1922
68. W.L.T. Addison: The Uses of Sodium Chloride, Potassium Chloride, Sodium Bromide and Potassium Bromide in Cases of Arterial Hypertension which are Amenable to Potassium Chloride. *Canad. Med. Assn. J.* 18:281-285, 1928
69. R.S. Berghoff and A.S. Geraci: The Influence of Sodium Chloride on Blood Pressure. *Illinois Med. J.* 56:395-397, 1929
70. W.H. Thompson and I. McQuarrie: Effects of Various Salts on Carbohydrate Metabolism and Blood Pressure in Diabetic Children. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 31:907-909, 1933-34
71. I. McQuarrie, W.H. Thompson and J.A. Anderson: Effects of Excessive Ingestion of Sodium and Potassium Salts on Carbohydrate Metabolism and Blood Pressure in Diabetic Children. *J. Nutrition* 11:77-101, 1936
72. W.W. Priddle: Observations on the Management of Hypertension. *Canad. Med. Assn. J.* 25:5-8, 1931
73. N. Sasaki: High Blood Pressure and the Salt Intake of the Japanese. *Japanese Heart J.* 3:313-324, 1962
74. G.R. Meneely, J. Lemley-Stone and W.J. Darby: Changes in Blood Pressure and Body Sodium of Rats Fed Sodium and Potassium Chloride. *Am. J. Cardiol.* 8:527-532, 1961
75. J. Lemley-Stone, W.J. Darby and G.R. Meneely: Effects of Dietary Sodium: Potassium Ratio on Body Content of Sodium and Potassium in Rats. *Am. J. Cardiol* 8:748-853, 1961
76. F.S. Meara Hyperpiesia of Clifford Allbutt (Essential Hypertension). *Med. Clin. North Am.* 2:1-29, 1918
77. A.C. Guyton and T.G. Coleman: Quantitative Analysis of the Pathophysiology of Hypertension. *Circ. Res.* (Suppl.) 24:1-19, 1969
78. A C. Guyton, T.G. Coleman, A. Cowley, K.W. Scheel, R.D. Manning and R.A. Norman: Arterial Pressure Regulation. Overriding Dominance of the Kidneys in Long-Term Regulation and in Hypertension. *Am. J. Med.* 52:584-594, 1972

79. L.K. Dahl: Effects of Chronic Excess Salt Feeding. Elevation of Plasma Cholesterol in Rats and Dogs. *J. Exp. Med.* 112:635-651, 1960
80. G.R. Meneely, R.G. Tucker, W.J. Darby and S.H. Auerbach: Chronic Sodium Chloride Toxicity in the Albino Rat. II. Occurrence of Hypertension and Syndrome of Edema and Renal Failure. *J. Exp. Med.* 98:71-80, 1953
81. G.R. Meneely, R.G. Tucker, W.J. Darby and S H. Auerbach: Chronic Sodium Chloride Toxicity: Hypertension, Renal and Vascular Lesions. *Ann. Int. Med.* 39:991-998, 1953
82. G.R. Meneely and C.O.T. Ball in *Hypertension Mineral Metabolism.* Volume VI, pp. 65-87. American Heart Association, New York, 1958
83. G.D. Talbott, J.R. Keys, B.M. Keating and B. Finkelstein: Effects of Excess Sodium Chloride on Blood Lipids: A Possible Factor in Coronary Heart Disease. *Ann. Int. Med.* 54:257-266, 1961
84. W.S. Rehm, H. Schlesinger and W.H. Dennis: Effect of Osmotic Gradients on Water Transport, Hydrogen Ion and Chloride Ion Production in the Resting Secreting Stomach. *Am. J. Physiol.* 175:473-486, 1953
85. T.J. Sernka and A.F. Jackson: Hyperosmotic Instillation of Rat Stomach. *Life Sciences* 17:3, 1975
86. B Frenning: The Effects of Large Osmolality Variations on the Gastric Mucosal Ion Permeability. *Acta Physiol. Scandinav.* 90:1-13, 1974
87. B. Frenning: The Effects of Large Osmolality variations on the Gastric Mucosal Surface Ultrastructure. *Scandinav. J. Gastroenterol.* 8:185-192, 1973
88. J.V. Joosens, J. Willems, J. Claessens and W. Lissens in *Nutrition and Cardiovascular Diseases*. Pp. 91-110, 1970
89. R Capoferro and O. Torgersen: The Effect of Hypertonic Saline on the Uptake of Tritiated 7,12-Dimethylbenz (α)Anthracene by the Gastric Mucosa. *Scandinav. J. Gastroenterol.* 9:343-349, 1974
90. N. Alexander, L.B. Hinshaw and D.R. Drury: Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 86:855-858, 1954
91. N. Alexander, L.B. Hinshaw and D.R. Drury: Further Observations on Development of a Colony of Spontaneously Hypertensive Rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 92:249-253, 1956
92. L K. Dahl and E. Schackow: Effects of Chronic Excess Salt Ingestion: Experimental Hypertension in the Rat. *Canad. Med. Assn. J.* 90:155-160, 1964
93. F.H. Smirk and W.H. Hall: Inherited Hypertension in Rats. *Nature* (London) 182:727-728, 1958
94. F.H. Smirk and I. Eryetishir: Pressor Responses in Rats Bred to Develop Spontaneous Hypertension. *Proc. Univ. Otago Med. School* 37:28-29, 1959
95. F.H. Smirk in *The Epidemiology of Hypertension*. J. Stamler, R. Stamler and T.N. Pullman, Editors, pp. 39-55. Grune and Stratton, New York, 1967
96. L.K. Dahl, M. Heine and L. Tassinari: Effects of Chronic Excess Salt Ingestion. Evidence that Genetic Factors Play an Important Role in Susceptibility to Experimental Hypertension. *J. Exp. Med.* 115:1173-1190, 1962
97. K. Okamoto and K. Aoki: Development of a Strain of Spontaneously Hypertensive Rats. *Japanese Circ. J.* 27:282-293, 1963
98. K. Okamoto: Spontaneous Hypertension in Rats. *Int. Rev. Exp. Path.* 7:227-270, 1969

99 W J Louis, R. Tabei and S. Spector: Effects of Sodium Intake on Inherited Hypertension in the Rat. *Lancet* II:1283-1286, 1971
100. W J. Louis, R. Tabei, S. Spector and A. Sjoerdsma: Studies on the Spontaneously Hypertensive Rat. Genealogy Effects of Varying Salt Intake and Kinetics of Catecholamine Metabolism. *Circ. Res.* 24:1-93, 1969
101. G. Schlager: Heritability of Blood Pressure in Mice. *J. Hered.* 56:278-284, 1965
102. G. Schlager and R.S. Weibust: Genetic Control of Blood Pressure in Mice. *Genetics* 55:497-506, 1967
103. G. Schlager: Genetic and Physiological Studies of Blood Pressure in Mice. I. Crosses Between A/J, SWR/J, and their Hybrids. *Canad. J. Genet. Cytol.* 10:853-864, 1968
104. K. Aoki, Y. Yamori, A. Ooshima and K. Okamoto: Effects of High or Low Sodium Intake in Spontaneously Hypertensive Rats. *Japanese Circ. J.* 36:539-545, 1972
105. L.K. Dahl, M. Heine and L. Tassinari: Effects of Chronic Excess Salt Ingestion. Role of Genetic Factors in Both DOCA-Salt and Renal Hypertension. *J. Exp. Med.* 118:605-611, 1963
106. C. Allbutt in *Diseases of the Arteries Including Angina Pectoris*. Macmillan and Co., Ltd., London, 1915
107. H. Huchard: *Traité clinique des Maladies dur Coeur et de l'Aorte*. Third edition. Octave Doin, Paris, 1899
108. S.S.K. von Basch: Über Latente Arteriosclerose und deren Beziehung zu Fettliebigkeit, Herzkrankungen und anderen Begleiterscheinungen, Wien und Leipzig, Urban and Schwartenberg, 1893
109. H.D. Battarbee and G.R. Meneely, unpublished observations
110. L.K. Dahl: Effects of Chronic Excess Salt Feeding. Induction of Self-Sustaining Hypertension in Rats. *J Exp. Med.* 114:231-236, 1961
111. L. Tobian, M. Ishii and M. Duke: Relationship of Cytoplasmic Granules in Renal Papillary Interstitial Cells to "Post-Salt Hypertension." *J. Lab. Clin. Med.* 73:309, 1969
112. L. Tobian, Jr.: Hypertension and the Kidney. *Arch. Int. Med.* 133:959-967, 1974
113. J.P. Henry and J.C. Cassel: Psychosocial Factors in Essential Hypertension. Recent Epidemiological and Animal Experimental Evidence. *Am. J. Epidemiol.* 90:171-200, 1969
114 A.G. Shaper, P.J. Leonard, K.W. Jones and M. Jones: Environmental Effects on the Body Build, Blood Pressure and Blood Chemistry of Nomadic Warriors Serving in the Army in Kenya. *E. Afr. Med. J.* 46:282-289, 1969
115. V.P. Dole, L.K. Dahl, I.L. Schwartz, G.C. Cotzias, J.H. Thaysen and C. Harris: Dietary Treatment of Hypertension. III. Effect of Protein on Appetite and Weight. *J. Clin. Invest.* 32:185-191, 1953
116 L.K. Dahl, B G Stall, III and G.C. Cotzias· Metabolic Effects of Marked Sodium Restriction in Hypertensive Patients: Changes in Total Exchangeable Sodium and Potassium *J. Clin. Invest.* 33:1397-1406, 1954
117. T.C Janeway: A Clinical Study of Hypertensive Cardiovascular Disease. *Arch. Int. Med.* 12.755-798, 1913
118 Build and Blood Pressure Study. Society of Actuaries, Chicago, 1959
119. Primary Prevention of the Atherosclerotic Disease. Report of Intersociety Commission for Heart Disease Resources. *Circulation* 42·A55-95, 1970

120. Report of Intersociety Commission for Heart Disease Resources. *Circulation* 44:A237, 1971
121. National Center for Health Statistics: Hypertension and Hypertensive Heart Disease in Adults, U.S. 1960-62. U.S. Department of Health, Education and Welfare Vital and Health Statistics Series II, No. 13, 1966
122. Health Examination Survey. United States, 1960-1962. Hypertension and Hypertensive Heart Disease in Adults. Publication 1000, Series 11, No. 13. Department of Health, Education and Welfare, Washington, D.C., 1966

Capítulo **27**

C. A. FINCH

Metabolismo de Hierro

EL HIERRO del organismo consiste de dos fracciones. Una es el hierro orgánico esencial, que está presente como hemoglobina, mioglobina y ciertas enzimas celulares; su cantidad en el hombre es aproximadamente de 35 mg/kg. Una cantidad adicional de 0 a 20 mg/kg se encuentra como ferritina y hemosiderina, y constituye la reserva movilizable de hierro. Este capítulo se refiere principalmente al intercambio externo de hierro, que funciona para mantener el balance normal de este elemento, especialmente de acuerdo a la naturaleza de la absorción del hierro de los alimentos. Se resumen también las características del metabolismo interno del hierro y se discuten los cambios que ocurren en la deficiencia o sobrecarga de este elemento.

Balance de Hierro

Una de las características que distinguen el intercambio externo de hierro en el hombre es que las pérdidas corporales de hierro son muy limitadas. En el adulto masculino con un complemento completo de hierro corporal y con pérdidas fisiológicas normales, estudios con marcación de ^{55}Fe demostraron una disminución en su actividad en glóbulos rojos de 10 por ciento anualmente, lo que equivalía a una pérdida de hierro de aproximadamente 0.9 mg por día.[1] La mayor parte de este hierro se pierde en el tracto gastrointestinal; aproximadamente 0.4 mg como eritrocitos extravasados, 0.2 mg en la bilis, y menos de 0.1 mg como mucosa gastrointestinal exfoliada. Las pérdidas de hierro por exfoliación de la piel, son aproximadamente de 0.2 mg por día. Las pérdidas en sudor y en orina son insignificantes. No se conoce con precisión cuánto pueden modificarse las pérdidas de hierro conforme cambia el balance de hierro, pero

generalmente se considera que las pérdidas pueden disminuir hasta 0.5 mg cuando existe deficiencia de hierro o pueden aumentar hasta 2 a 3 mg cuando hay una sobrecarga.

Además de estas pérdidas basales se deben tomar en cuenta otros requerimientos. En la mujer, se deben agregar otros 0.6 mg por día, como una compensación por la pérdida de sangre menstrual. Si bien esto representa la pérdida promedio, una pequeña porción de mujeres normales tienen pérdidas menstruales considerablemente mayores.[2] Por ejemplo, 5 por ciento de mujeres que menstrúan, tienen pérdidas que exceden 1.5 mg de hierro por día. En la mujer embarazada, los requerimientos durante el primer trimestre son iguales a los del nivel basal del hombre, pero durante el segundo y tercer trimestre, el aumento en la masa de glóbulos rojos y los requerimientos del feto sumados, llegan a ser hasta de 3 a 4 mg de hierro por día. El costo total del embarazo ha sido estimado en 700 mg.[3]

Durante los primeros 20 años de vida, el crecimiento impone requerimientos adicionales de hierro. Afortunadamente, el niño nace con un exceso de glóbulos rojos que se convierten temporalmente a reservas de hierro, pero éstas se agotan usualmente al tercero o cuarto mes de vida. Después de este período, los requerimientos para crecimiento deben ser llenados completamente por la dieta. Durante el primer año, las cantidades requeridas para crecimiento son de aproximadamente 0.5 mg por día, disminuyendo durante la niñez tardía a 0.2 mg por día, y aumentando de nuevo durante la adolescencia a 0.5–1 mg por día.[4] También se debe incluir en la estimación de los requerimientos de hierro, las hemorragias o sangrados ocasionales que todos los individuos experimentan, para lo cual se debe compensar con 0.5 mg de hierro por cada mililitro de sangre perdida. Así, una donación de sangre de 450 ml prorrateada a lo largo de un año representa 0.6 mg de hierro por día y aumenta los requerimientos de hierro en el adulto masculino en un 60%. Estas cifras generales no toman en cuenta la variabilidad individual en velocidad de crecimiento y tamaño corporal. Los requerimientos de hierro, por unidad de peso corporal, se presentan en la forma más simple posible en el Cuadro 1. Cuando se examinan en esta forma, los requerimientos del niño y de la mujer embarazada sobresalen porque resultan aproximadamente seis veces mayores que los del adulto masculino promedio.

Estos requerimientos deben analizarse a la luz de la capacidad de la mucosa gastrointestinal para absorber hierro, y a la naturaleza y cantidad del hierro ingerido en la dieta. La absorción del hierro no ocurre en el estómago, sino se lleva a cabo primordialmente en el duodeno y en la porción superior del intestino delgado. Factores presentes en el lumen intestinal influencian la cantidad de hierro disponible para absorción. Esto se relaciona primariamente a la solubilidad del hierro de los alimentos; por ejemplo, ha sido demostrado que la aclorhidria reduce cerca del

CUADRO 1

Ingesta y absorción de hierro

	Peso (kg)	Calorías (ingesta /kg)	Requerimiento de hierro (µg/kg)	Hierro dietético total Fe (mg)	Hierro disponible en una dieta pobre (µg/kg)	Hierro disponible en una dieta buena (µg/kg)	Factor de seguridad de requerimiento de hierro disponible
Lactante	8	100	67	3	33	66	0.5
Niño	20	80	22	9.6	48	96	2.0
Adolescente ♂	60	50	21	18	30	60	1.5
Adolescente ♀	50	50	20	15	30	60	1.5
Adulto ♂	70	40	13	18	26	52	2.0
Adulto ♀	60	30	21	11	18	36	1.0
Embarazo ♀	60	30	73	11	18	36	0.25

El contenido de hierro está basado en la relación de 6 mg de hierro/1,000 calorías. En el sujeto con deficiencia de hierro se considera que el hierro dietético de baja disponibilidad se absorbe en un 10%/o y el de alta disponibilidad en un 20%/o. En el adulto masculino el requerimiento es de 13 µg/kg; para la menstruación 5 µg/kg. Los requerimientos durante el crecimiento se basan en 35 µg de hierro por cada gramo de aumento de peso. Entonces 54 µg/día en la infancia refleja una ganancia de peso de 15 g/día equivalentes a 430 µg de hierro divididos por 8 kg de peso corporal. Esto se agregó a los requerimientos basales de 13 µg/kg. En forma similar los cálculos de los requerimientos para crecimiento en la niñez y la adolescencia del hombre y la mujer se basó en un incremento de peso de 5 g/día, 15 g/día y 10 g/día respectivamente, correspondiendo a requerimientos de hierro de 9, 9 y 7 µg/kg/día. En el embarazo los requerimientos para el segundo y tercer trimestres han sido estimados en 3 a 4 mg/día. El factor de seguridad se calcula para una absorción del hierro dietético de 10%/o.

50%/o la absorción del hierro férrico administrado con los alimentos.[5] Si bien una cantidad de estudios han analizado otros factores relacionados con la secreción gástrica y pancreática que supuestamente influencian la disponibilidad del hierro, hasta el momento no hay evidencia convincente de que éstos jueguen un papel decisivo.

La información acerca de la naturaleza molecular de la absorción de hierro es incompleta. Inicialmente el hierro es tomado por el borde en cepillo de donde es pasado a la célula de la mucosa. Se han identificado dos vías de asimilación en el interior de la célula.[6] Una de ellas transporta rápidamente el hierro a la superficie serosa donde éste entra al plasma para su distribución en el cuerpo. Por la otra, el hierro se deposita como ferritina en el interior de la célula de la mucosa. Si bien originalmente se pensó en la cantidad de ferritina depositada determinaba la absorción de hierro, en la actualidad parece más probable que la ferritina se forme cuando a la mucosa se le presenta más hierro del que es capaz de absorber; estos depósitos de ferritina se pierden junto con la célula de la mucosa cuando ésta es exfoliada. Independientemente del mecanismo exacto de absorción, está bien establecido que la absorción del hierro se modifica de acuerdo a las necesidades del individuo. Cuando las reservas de hierro están aumentadas, la absorción disminuye, y cuando las reservas de hierro están disminuidas, la absorción aumenta. De esta manera la mucosa intestinal funciona para mantener el hierro corporal constante siempre que la cantidad de hierro disponible de los alimentos lo permita.

La primera información acerca de la disponibilidad del hierro ingerido por vía oral se basó en estudios con sales de hierro. Se demostró que al administrar 5 mg de sulfato ferroso, la cantidad absorbida era cada vez mayor a medida que la deficiencia de hierro era más severa, hasta alcanzar un "plateau" en aproximadamente 30 por ciento. Esto sugirió que aún con la forma más disponible de hierro inorgánico, la capacidad de absorción de la mucosa tenía una eficiencia limitada. Estudios subsiguientes indicaron que el hierro de los alimentos era aún menos absorbible.[7] Se realizaron una cantidad de observaciones sobre absorción del hierro de alimentos individuales marcados biosintéticamente con hierro intrínseco radiactivo. Sin embargo se demostró que la presencia de un alimento afectaba la absorción del hierro de otro, así que los estudios de absorción con alimentos individuales parecían de valor limitado.[8] Más tarde, la marcación con hierro radiactivo en forma extrínseca mostró tener la capacidad de determinar la absorción del hierro de mezclas complejas de alimentos, y este enfoque aportó las bases para entender mejor la absorción de hierro de las dietas.

El hierro de los alimentos se absorbe en dos formas, hierro hemínico y hierro no–hemínico.[9,10] El hierro hemínico tiene una alta disponibilidad (hasta de 35%/o en el sujeto con deficiencia de hierro) la cual no es afectada por la composición de la dieta. Desafortunadamente el hierro hemínico contribuye solamente con 1 a 3 mg diarios en una dieta promedio, y probablemente con menos en poblaciones de sujetos deficientes en hierro. El hierro no-hemínico es bastante menos disponible y su absorción es en gran parte influenciada por la composición de la dieta. El hierro no–hemínico en comidas que contienen solamente vegetales tiene

una disponibilidad de menos del 10 por ciento aún en sujetos deficientes en hierro, pero el agregado de carne o ácido ascórbico mejora su disponibilidad.[11] En la segunda mitad del Cuadro 1, se presentan estimaciones de la cantidad y disponibilidad del hierro de la dieta en hombres y mujeres adultos normales en los Estados Unidos. El índice (factor de seguridad) se deriva de la relación entre la cantidad de hierro disponible que se provee y los requerimientos. En el adulto masculino promedio que consume 2,500 kcal conteniendo 15 mg de hierro existe un alto margen de seguridad. En efecto, este sujeto puede mantener su balance de hierro absorbiendo solo cerca del 6% del hierro contenido en la dieta. La poca frecuencia de deficiencia de hierro en el adulto masculino y lo adecuado de sus reservas, indican que la relación entre la provisión y sus necesidades (un factor de seguridad de 2 en el Cuadro 1) cae fácilmente dentro de la capacidad de sus mecanismos de absorción. Por otro lado, las mujeres adultas (que menstrúan), con una ingesta dietética de 1,800 kcal y un contenido de hierro de 11 mg diarios, muestran una prevalencia de 5 a 10 por ciento de anemia por deficiencia de hierro, 10 a 20 por ciento con eritropoyesis deficiente en hierro, y quizás hasta un 30 por ciento no tienen reservas de hierro.[12] El factor de seguridad de 1 entre la provisión de hierro disponible y los requerimientos parece inadecuado para una porción significativa de la población adolescente y femenina. En la infancia y el embarazo la relación entre las necesidades y las provisiones es aún más desfavorable y está asociada con una muy alta prevalencia de deficiencia de hierro. Por esa razón, la fortificación de los alimentos con hierro en el caso de los infantes y la suplementación con hierro durante el embarazo son una práctica común.

Estos datos del contenido y disponibilidad del hierro de la dieta son aplicables a muchos países desarrolados. Sin embargo, una situación bastante diferente se presenta en los países en vías de desarrollo. En general se encuentra que el contenido de hierro de la dieta es de 9 mg o más por cada 1,000 kcal, mientras que su biodisponibilidad es considerablemente menor. Esto puede tener relevancia en relación a las medidas para remediar el problema, ya que puede ser más efectivo aumentar la biodisponibilidad que aumentar el contenido de hierro *per se*. Las cantidades tan marginales de hierro en las dietas de los países desarrollados fue reconocida en el pasado, y este reconocimiento dio lugar a esfuerzos para fortificar con hierro diversos alimentos. Al presente alrededor del 20% del hierro dietético en los Estados Unidos viene de esta fuente. Desafortunadamente, estudios recientes han mostrado que algunas de las sales de hierro empleadas para la fortificación (ortofosfato férrico, pirofosfato férrico y hierro reducido en partículas grandes) se absorben mucho menos efectivamente que el resto del hierro no–hemínico de la dieta.[13,14]

Metabolismo Interno del Hierro

Dentro del organismo, la mayor parte del hierro se encuentra en la masa de glóbulos rojos circulantes. Como la vida media del eritrocito es de 120 días, se puede estimar que en el adulto masculino se liberan aproximadamente 20 mg de hierro como producto de la destrucción de glóbulos rojos; este hierro es recirculado a la médula ósea y es reincorporado a nuevos glóbulos rojos. Estudios de la cinética de intercambio del hierro del plasma muestran que el recambio total es de cerca de 0.5 mg por kilogramo de peso por día, o sea que en el adulto masculino es de 35 mg por día aproximadamente.[15] Cerca del 80 por ciento del hierro radiactivo ligado a la transferrina pasa a la médula ósea para eritropoyesis y es incorporado a los eritrocitos circulantes. Otras vías metabólicas para el hierro incluyen un flujo hacia los líquidos extravasculares, la toma directa del hierro ligado a transferrina por el hepatocito y el atrape del hierro sobrante de la eritropoyesis por la célula reticuloendotelial.

La distribución interna del hierro es función de una proteína plasmática específica, la transferrina.[16] Cada molécula de esta proteína transportadora es capaz de ligar dos moléculas de hierro. Es responsable de la entrega de grandes cantidades de hierro a la médula ósea (eritron) y a la placenta, tejidos que tienen altos requerimientos de hierro; al mismo tiempo, proteje a los tejidos con bajos requerimientos de hierro contra la asimilación de un exceso de éste. Todavía no está clara la manera por medio de la cual esta distribución diferencial se lleva a cabo. Podría explicarse por diferencias en los dos sitios de unión de los átomos de hierro a la molécula de transferrina, o más probablemente, por la existencia de receptores tisulares específicos. La importancia de la transferrina en la distribución interna del hierro en el cuerpo se hace patente al observar las consecuencias de su ausencia resultante de un defecto genético:[17] en estos pacientes se manifiesta anemia severa por deficiencia de hierro por una entrega inadecuada de hierro a la médula ósea, y al mismo tiempo se produce una sobrecarga de hierro en otros tejidos del organismo. La capacidad de fijación de hierro por la transferrina es normalmente de 300 μg por 100 ml de plasma y el hierro plasmático es aproximadamente de 100 μg por decilitro. El nivel de transferrina es bastante constante de día a día, pero puede aumentar en caso de deficiencia de hierro con depauperación de las reservas y puede disminuir por deficiencia de proteínas, infecciones y otras enfermedades misceláneas. El hierro plasmático tiene una fluctuación diurna con un máximo por la mañana que promedia cerca de 100 μg por decilitro y un mínimo por la tarde hasta cerca de 70 μg por decilitro. Una de las expresiones más útiles es la Saturación de Transferrina, o sea el hierro plasmático dividido entre la capacidad plasmática total de fijación de hierro. Nor-

malmente ésta es 33 por ciento ± 15 por ciento. Cuando estos niveles caen a 15 por ciento o menos, el hierro disponible para que la médula ósea pueda mantener una síntesis normal de hemoglobina es insuficiente.

Las reservas de hierro son diferentes en las distintas partes del mundo reflejando la cantidad de hierro biológicamente utilizable en las dietas. El adulto masculino en los Estados Unidos tiene reservas de hierro cerca de 1,000 mg y la mujer adulta cerca de 300 mg. Estas reservas permiten reparar la masa de glóbulos rojos después de su depleción por hemorragia o sangrado y pueden fácilmente suplir las necesidades del embarazo. De estas reservas se pueden movilizar de 10 hasta 40 mg de hierro diario para llenar necesidades de la médula ósea en situaciones criticas, en contraste con la cantidad de 1 a 3 mg disponibles de fuentes dietéticas. La información sobre el estado de las reservas de hierro de una población dada indicará la vulnerabilidad de dicha población a presentar deficiencia de hierro. En la India, por ejemplo, en donde la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro es alta y la dieta tiene una disponibilidad de hierro extremadamente baja, las reservas son virtualmente inexistentes. Por otro lado, los Bantú en Africa del Sur tienen una baja prevalencia de deficiencia de hierro y grandes reservas. Recientemente se ha desarrollado un método inmunorradiométrico que hace posible la medición adecuada de pequeñas cantidades de ferritina en el plasma.[18] Además ha sido demostrado que el nivel de ferritina plasmática es proporcional a la cantidad de hierro almacenado; por consiguiente, esta técnica será muy útil en la evaluación del estado nutricional de hierro de una población dada. Los valores promedio de ferritina plasmática en el adulto masculino son de 90 ng por mililitro y en la mujer adulta de 30 ng por mililitro, reflejando bien la diferencia en sus reservas de hierro.

Deficiencia de Hierro

En vista de los cientos de millones de personas en el mundo con carencia de hierro, el reconocimiento y la comprensión de las causas de la deficiencia de hierro es materia de gran interés nutricional. Afortunadamente hay varios métodos efectivos para la identicación de la deficiencia, los cuales adquieren su mayor relevancia en relación con el estado de depauperación del organismo.[19] Inicialmente las reservas de hierro caen y la ferritina sérica disminuye; la absorción de hierro aumenta así como también la capacidad de fijación de hierro del plasma, aun cuando los niveles de hierro sérico se mantengan normales. En el segundo estadío las reservas de hierro se agotan, disminuye el nivel del hierro plasmático y se deteriora el proceso de eritropoyesis por falta de hierro. La protoporfirina del glóbulo rojo se eleva de su nivel normal de 35 μg a más de 100 μg

por 100 mililitros de glóbulos rojos. A pesar de haber ya un defecto en eritropoyesis, puede no presentarse anemia reconocible por algún tiempo. En el tercer estadío se manifiesta anemia evidente que después de algunos meses se caracteriza por eritrocitos deficientes en hemoglobina (anemia microcítica hipocrómica). Así pues, existe una variedad de medidas de laboratorio por medio de las cuales se puede detectar la deficiencia de hierro. En el futuro, las encuestas nutricionales deben poner énfasis en la medición de la ferritina plasmática, y en el hierro y la capacidad de fijación de hierro del plasma, así como en la protoporfirina del glóbulo rojo, como indicadores de la depauperación de las reservas y de deficiencia de hierro. La determinación de hemoglobina es útil para indicar la severidad de la deficiencia, pero es muy insensible e inespecífica para detectar las fases iniciales de la deficiencia.[20] En una extensa encuesta de la OMS, la eritropoyesis por deficiencia de hierro estimada en base a saturación de transferrina de menos del 16% mostró una prevalencia dos veces más alta de deficiencia de hierro que la detectada por concentración de hemoglobina.[21]

La causa más frecuente de deficiencia de hierro a nivel de población general es nutricional, cuando los requerimientos fisiológicos exceden la capacidad de absorción de hierro. La severidad de este tipo de deficiencia nutricional de hierro usualmente no es grande, y de hecho, su importancia ha sido puesta en duda ya que ha sido difícil relacionar los síntomas con el estado de deficiencia. Sin embargo, la disminución de las enzimas tisulares que contienen hierro[22] así como la de la hemoglobina circulante, deben ser consideradas como un riesgo.

La mayoría de los casos de deficiencia más severa de hierro en el adulto se pueden atribuir a pérdida de sangre, y su presencia exige la búsqueda cuidadosa de patología local en el aparato gastrointestinal en el hombre, y además en el génitourinario en la mujer. Es raro que la deficiencia de hierro se deba a atrape de sangre en el pulmón (siderosis pulmonar), o a pérdida de hemosiderina por la orina como ocurre con la fragmentación intravascular de glóbulos rojos que se observa en ciertas anemias hemolíticas. La malabsorción de hierro es también rara ya que implica alteración del duodeno que es donde el hierro se absorbe; se ve más frecuentemente después de cirugía gastrointestinal que afecta la motilidad del tracto gastrointestinal superior, así como en el sprue.

Sobrecarga de Hierro

La sobrecarga o exceso de hierro en el organismo es un estado casi exclusivo en el hombre y refleja la muy limitada capacidad de excreción de hierro en esta especie. El fenómeno no se puede atribuir a causas

dietéticas, sino más parece depender de una regulación anormal de la absorción de hierro por la mucosa, o de condiciones en que se saltea el mecanismo normal de absorción intestinal por la administración parenteral de hierro. En contraste con la alta prevalencia de deficiencia de hierro, la sobrecarga es un fenómeno poco común que ocurre solamente en ciertas circunstancias.[6] Una de éstas es la hemocromatosis idiopática, enfermedad genética en la cual la única anormalidad, además de algunas diferencias en la química de la ferritina tisular, parece ser la excesiva absorción de hierro. También ocurre en algunos desórdenes del proceso de destrucción de los glóbulos rojos asociados con síntesis anormal de hemoglobina, por ejemplo, en la anemia sideroblástica y en la talasemia. Se observa en los Bantú del Africa del Sur como resultado de la ingesta de grandes cantidades de bebida fermentada rica en hierro, la cerveza Kafir, donde el alcohol actúa aumentando la absorción del hierro. Se ha visto también en casos de enfermedad hepática y después de transfusiones terapéuticas masivas en pacientes anémicos. Se debe hacer una distinción entre la localización parenquimatosa de las reservas aumentadas de hierro y la retículoendotelial. Mientras el almacenamiento retículoendotelial de hierro parece benigno, la sobrecarga de los tejidos parenquimatosos con grandes cantidades de hierro por períodos prolongados produce daño tisular. El síndrome clínico de hemocromatosis incluye disfunción hepática, pancreática y cardíaca, pigmentación de la piel, y en algunos pacientes disfunción endócrina y artritis. El diagnóstico de una sobrecarga parenquimatosa de hierro se basa en: elevada saturación de transferrina; ferritina plasmática aumentada; excreción alta de hierro después de la inyección intramuscular de un agente quelante de hierro, la desferrioxamina; y por medio de una biopsia hepática que demuestre exceso de hierro en el hepatocito. Tal vez la mas fuerte evidencia de que el hierro es tóxico para los tejidos parenquimatosos es el hecho de que al quitar el exceso de hierro por flebotomía se observa una mejoría del daño tisular, particularmente el cardíaco y hepático, y una mejor expectativa de vida.[23]

En resumen, el metabolismo del hierro en el hombre tiene características únicas, en comparación con otras especies de mamíferos. Es particularmente conspicua la pequeña cantidad de hierro dietético biodisponible para absorción y la limitada cantidad que se pierde del organismo. El balance de hierro en la primera infancia y la adolescencia, y en la mujer menstruante y el embarazo es marginal, lo cual es consistente con una mayor prevalencia de deficiencia de hierro en esas categorías de población. Esto ha llevado a la práctica de fortificación rutinaria de dietas para infantes y a la suplementación con hierro durante el embarazo para llenar las altas necesidades fisiológicas de estos períodos. Los estudios recientes han revelado la naturaleza crítica de la bio-disponibilidad del hierro, además de su contenido mismo en la dieta como factor causal de la anemia por deficiencia de hierro. En general, un más alto nivel socioeconómico se asocia con una dieta de menor contenido de hierro pero de mayor bio-disponibilidad. Mientras que el problema de la deficiencia de hierro parece centrarse en la ingesta dietética de hierro, la sobrecarga de hierro es en general independiente de la dieta y está más bien relacionada con una regulación anormal de la absorción por la mucosa intestinal. Tanto la deficiencia como el exceso de hierro pueden detectarse por métodos exactos y sensibles de diagnóstico. □

REFERENCIAS

1. R. Green, R. Charlton, H. Seftel, T. Bothwell, F. Mayet, B. Adams, C. Finch, and M. Layrisse: Body Iron Excretion in Man: A Collaborative Study. *Am. J. Med.* 45:336-353, 1968
2. L. Hallberg, A.M. Högdahl, L. Nilsson, and G. Rybo: Menstrual Blood Loss—A Population Study. Variation at Different Ages and Attempts to Define Normality. *Acta Obstet. Gynec. Scandinav.* 45:320-351, 1966
3. J.A. Pritchard and D.E. Scott in *Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical Aspects*. L. Hallberg, H-G. Harwerth, and A. Vannotti, Editors, pp. 173-182. Academic Press, New York, 1970
4. T.H. Bothwell and C.A. Finch in *Iron Metabolism*. Little, Brown and Company, Boston, 1962
5. P. Jacobs, T. Bothwell, and R.W. Charlton: Role of Hydrochloric Acid in Iron Absorption. *J. Applied Physiol.* 19:187-188, 1964
6. A. Turnbull in *Iron in Biochemistry and Medicine*. A. Jacobs and M. Worwood, Editors, pp. 369-403. Academic Press, London and New York, 1974
7. C. Martinez-Torres and M. Layrisse: Nutritional Factors in Iron Deficiency: Food Iron Absorption. *Clin. Haematol.* 2:339-352, 1973
8. J.D. Cook, M. Layrisse, C. Martinez-Torres, R. Walker, E. Monsen, and C.A. Finch: Food Iron Absorption Measured by an Extrinsic Tag. *J. Clin. Invest.* 51:805-815, 1972
9. E. Björn-Rasmussen, L. Hallberg, B. Isaksson, and B. Arvidsson: Food Iron Absorption in Man. Applications of the Two-pool Extrinsic Tag Method to Measure Heme and Nonheme Iron Absorption from the Whole Diet. *J. Clin. Invest.* 53:247-255, 1974
10. M. Layrisse, C. Martinez-Torres, and M. González: Measurement of the Total Daily Dietary Iron Absorption by the Extrinsic Tag Model. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:152-162, 1974
11. J.D. Cook and C.A. Finch: Iron Nutrition. *Western J. Med.* 122:474-481, 1975
12. American Medical Association/Committee on Iron Deficiency: Iron Deficiency in the United States. *J. Am. Med. Assn.* 203:407-412, 1968
13. J.D. Cook, V. Minnich, C.V. Moore, A. Rasmussen, W.B. Bradley, and C.A. Finch: Absorption of Fortification Iron in Bread. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:861-872, 1973

14. P.C. Elwood, D. Newton, J.D. Eakins, and D.A. Brown: Absorption of Iron from Bread. *Am. J. Clin. Nutrition* 21:1162-1169, 1968
15. C.A. Finch, K Deubelbeiss, J.D. Cook, J.W. Eschbach, L.A. Harker, D.D. Funk, G. Marsaglia, R.S. Hillman, S. Slichter, J.W. Adamson, A. Ganzoni, and E.R. Gilbert: Ferrokinetics in Man. *Medicine* 49:17-53, 1970
16. E.H. Morgan in *Iron in Biochemistry and Medicine*. A. Jacobs and M. Worwood, Editors, pp 29-71 Academic Press, San Francisco, 1974
17. N. Goya, S. Miyazaki, S. Kodate, and B. Ushio: A Family of Congenital Atransferrinemia. *Blood* 40:239-245, 1972
18. J.D. Cook. D.A. Lipschitz, L.E.M. Miles, and C.A. Finch: Serum Ferritin as a Measure of Iron Stores in Normal Subjects. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:681-687, 1974
19. C.A. Finch in *Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical Aspects*. L. Hallberg, H-G. Harwerth, and A. Vannotti, Editors, pp. 409. Academic Press. New York, 1970
20. J.D Cook, J. Alvarado, A. Gutnisky, M Jamra, J. Labardini, M. Layrisse, J. Linares, A. Loría V Maspes, A. Restrepo, C. Reynafarje, L. Sáchez-Medal, H. Vélez, and F. Viteri Nutritional Deficiency and Anemia in Latin America: A Collaborative Study. *Blood* 38:591-603, 1971
21. Nutritional Anemias. World Health Organization Technical Report Series No. 405, 1968
22. P.R. Dallman in *Iron in Biochemistry and Medicine*. A. Jacobs and M. Worwood, Editors, pp 437-475. Academic Press, London and New York, 1974
23. C.A. Finch in *Cecil-Loeb Textbook of Medicine*. R.I. Weed, R.F. Bakemeier, L.W. Hoyer, and S.B Troup, Editors, 13th edition, pp. 1514-1516. Little, Brown and Company. Boston, 1971

Capítulo **28**

HAROLD H. SANDSTEAD

Zinc

HACE más de 400 años se encontró que el zinc era un elemento esencial en la dieta para ratas y ratones.[1,2] Desde entonces, la deficiencia del zinc ha sido reconocida en animales de crianza y estudiada extensamente en modelos de laboratorio.[3,4] La deficiencia primaria de zinc fue reconocida en humanos por Prasad y colaboradores.[5] Desde entonces un número de condiciones patológicas que responden al tratamiento con zinc han sido descritas y se ha hecho evidente que la deficiencia de zinc en humanos no es una condición esotérica. Una revisión extensa sobre el papel del zinc en nutrición ha sido publicada.[6] Esta discusión se limitará a aquellos aspectos nutricionales del zinc que parezcan particularmente pertinentes al hombre.

Metabolismo y Zinc

El zinc parece participar en el metabolismo por lo menos en dos formas: como un componente esencial de algunas enzimas, y a través de su influencia sobre la configuración estructural de algunos ligandos orgánicos no enzimáticos. Las características de cerca de 20 zinc—metaloenzimas o de enzimas activadas por zinc han sido recientemente revisadas.[7] Las enzimas estudiadas provinieron de diferentes fuentes pero no es posible asumir que el zinc sea necesario para la función de enzimas similares en todas las especies. Una lista no exhaustiva de enzimas del hombre que se cree que requieren zinc incluyen la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa alcohólica, la anhidrasa carbónica, la deshidrogenasa de lactato, la deshidrogenasa de glutamato y la carboxipeptidasa. Más recientemente, se ha informado de algunas enzimas que contienen zinc, o que requieren de una adecuada nutrición de zinc para óptima actividad en sistemas experimen-

tales, tales como la RNA polimerasa[8] y la DNA polimerasa obtenidas de *Escherichia coli*,[9] la RNA polimerasa dependiente de DNA obtenida de núcleos de células de hígado de rata,[10] la timidina kinasa obtenida de tejido conectivo colágeno de rata,[11] y la deshidratasa del ácido delta–aminolevulínico de rata.[12,14] En deficiencia experimental de zinc la actividad de algunas zinc–metaloenzimas se encuentra disminuida en algunos tejidos pero no en otros.[15] Una disminución en la actividad de la fosfatasa alcalina del suero ha sido utilizada clínicamente como una guía en el diagnóstico de deficiencias de zinc en humanos.[16]

Algunas moléculas no enzimáticas con las cuales el zinc forma complejos incluyen: una glicoproteína alfa²macroglobulina del plasma la cual liga fuertemente cerca del 30% del total de zinc en el plasma; la albúmina que liga débilmente alrededor del 66% del zinc del plasma;[17] y algunos aminoácidos tales como histidina y cisteína con los cuales forma complejos aproximadamente el 2% del zinc circulante.[18] El zinc también puede ligarse a la transferrina[19,20] a la metalotioneína[21,22] y a núcleoproteínas.[23,24]

Los procesos que son profundamente afectados por la deficiencia experimental de zinc incluyen el metabolismo de DNA,[3,11,25,32] el metabolismo de RNA,[3,10,32-36] el metabolismo de proteínas,[32,34,37-39] y el metabolismo de mucopolisacáridos.[29,40,41] Estos efectos de deficiencia de zinc se reflejan en el animal intacto por una pobre utilización del nitrógeno y del azufre dietéticos y una pronta disminución en la velocidad de crecimiento.[3]

Los efectos de la deficiencia de zinc sobre el metabolismo de los carbohidratos son menos claros. En ratas deficientes en zinc se ha descrito una intolerancia a la glucosa administrada parenteralmente,[3,43] y una disminución en la liberación de actividad de tipo insulínico del páncreas en respuesta a la glucosa.[44] En humanos[45] y en ratas[44] deficientes en zinc se ha observado un aumento en la sensibilidad a la insulina. Aunque la oxidación de la glucosa no parece estar afectada, se ha sugerido, pero no se ha comprobado, que el zinc pueda en alguna forma participar en la captación de glucosa por las células.[3]

Deficiencia de Zinc

Debido a la función crítica que juega el zinc en los procesos metabólicos anteriormente descritos, todos los sistemas del cuerpo pueden ser afectados adversamente por una deficiencia de zinc, particularmente si la deficiencia ocurre a un tiempo en el cual las células del sistema en particular se encuentren en rápida división, crecimiento, o síntesis de proteínas. Por consiguiente, uno de los procesos que se encuentra profundamente afectado por la deficiencia de zinc es el proceso de reproducción. Tanto en animales como en humanos[5,45,46] la maduración de las gónadas se encuentra severamente retardada. En animales adultos se observa atrofia y fibrosis de las gónadas.[47] Si la deficiencia severa de zinc es inducida tempranamente en ratas durante el embarazo, esta provoca una incidencia extremadamente alta de anormalidades teratogénicas y de abortos.[48,49] Si la deficiencia se induce más tardíamente el parto es severamente afectado y el crecimiento fetal es retardado, aún cuando no ocurre obvia teratología.[51] En este respecto, es de interés el informe de que en humanos el tamaño del feto se correlaciona con la concentración de zinc en el líquido amniótico.[52] Los efectos notables observados en la deficiencia experimental de zinc en ratas han llevado a la especulación de que la alta incidencia de anomalías congénitas observadas en algunos países en desarrollo es debida al consumo habitual de dietas bajas en zinc biológicamente disponible.[53]

Los efectos teratogénicos de la deficiencia congénita de zinc sobre el sistema nervioso de la rata son particularmente notorios.[54] Cuando la deficiencia se induce en el último tercio del embarazo, sin embargo, los efectos adversos sobre el cerebro del feto son limitados a una composición anormal con disminución en el contenido total de DNA y aumento en la relación de proteína a DNA.[51] Cuando a estos animales jóvenes se les lleva hasta su edad adulta, sin embargo, los machos muestran defectos en el proceso de acondicionamiento de defensa y disminución en su tolerancia al stress; las hembras muestran un aumento en agresividad.[55-57] Así pues, la deficiencia de zinc durante el período crítico de crecimiento cerebral parece causar daño irreversible, el cual afecta adversamente la conducta. Esta conclusión es apoyada por estudios del efecto de la deficiencia de zinc sobre el desarrollo del cerebro de la rata lactante,[29,36] y sobre la habilidad en pruebas de laberinto mostrada por estas mismas ratas en su edad adulta.[58] No se conoce a la fecha si una deprivación de zinc en la mujer embarazada pueda o no tener un efecto adverso sobre el desarrollo del cerebro humano.

Otro sistema que es particularmente sensible a la deficiencia de zinc es el integumento. Cerdos deficientes en zinc desarrollan una dermatitis paraqueratótica[59] asociada con un contenido anormalmente alto de ácido hialurónico en la piel.[41] Ratas deficientes en zinc también desarrollan dermatitis y alopecia.[3] Histológicamente, los folículos pilosos decrecen y el tejido colágeno subcutáneo parece ser menos denso.[60] Los exámenes por microscopía electrónica del tejido subcutáneo de animales deficientes en zinc muestran colágeno de apariencia anormal y fibroblastos.[32]

Estudios químicos sobre el colágeno de animales deficientes en zinc sugieren un trastorno en su síntesis y entrecruzamiento,[34] una defectuosa incorporación de metionina a la proteína[39] y de timidina al DNA,[32], una

actividad reducida de la timidina kinasa en el colágeno[11] y un metabolismo anormal del RNA en la piel.[32,34]

El efecto obvio de estas anormalidades en los animales experimentales es un trastorno en la cicatrización de heridas.[60,61] Los equivalentes clínicos en humanos de estas anormalidades observadas en animales han sido descritos en personas con trastornos en la cicatrización de úlceras en las piernas,[62-64] alteración en la cicatrización de quemaduras,[65] acrodermatitis enteropática[66-69] y en infantes con dermatitis subsecuente a alimentación parenteral total con un contenido inadecuado de zinc.[16]

Debido al papel crítico del zinc en el metabolismo de los ácidos nucleicos y de las proteínas, no parece sorprendente que el sistema de respuesta inmune celular se encuentre adversamente afectado en deficiencia de zinc. El requerimiento de zinc para la transformación de los linfocitos,[70] la relativa alta concentración de zinc del tejido linfoide (100 microgramos por gramo),[71] y el hallazgo de una atrofia del timo en ratas lactantes deficientes de zinc,[29] soportan esta hipótesis. Bajo condiciones usuales parece ser que la respuesta inmune humoral no se encuentra afectada por la deficiencia de zinc.[72] Ratas deficientes en zinc muestran una respuesta apropiada de anticuerpos a infección con tularemia y sobreviven la infección en mejor forma que los animales controles *ad libitum*. Se ha demostrado que un factor liberado por los leucocitos (mediador leucocitario endógeno) en respuesta a la inflamación, aumenta la captación de zinc por el hígado, y que induce la síntesis de proteínas séricas de fase aguda.[73,74]

La deficiencia de zinc también tiene efectos adversos en el sistema gustatorio. En la rata, una pérdida de la agudeza del gusto medida por prueba de preferencia al cloruro de sodio ocurre dentro de 3 días, mientras que la anorexia se hace evidente a los dos días de deficiencia.[75] Estos animales también muestran un cambio cíclico característico en sus hábitos de comida.[3,76] En humanos también han sido descritas anomalías en la agudeza del sentido del gusto y del olfato que responden a la administración de zinc.[77-79] Sin embargo, en humanos, las anomalías del gusto y del olfato pueden presentarse también subsecuentemente a una gran variedad de stresses aparentemente no relacionados.[77-113] La medición del contenido de zinc en saliva de personas con hipogeusia idiopática ha revelado concentraciones de zinc notablemente disminuidas.[114] La conclusión de que la deficiencia de zinc en el hombre puede dar como resultado un pérdida del sentido del gusto y del olfato es apoyada por la observación de que la depauperación aguda de zinc como consecuencia de una dosis muy grande de histidina responde a repleción con zinc.[115]

Síndrome de Deficiencia de Zinc en el Hombre

El síndrome de deficiencia de zinc descrito por Prasad y colaboradores[5] en adolescentes de sexo masculino del delta del Nilo en Egipto se asemeja bastante a la deficiencia experimental de zinc en animales de laboratorio, con excepción de la ausencia de dermatitis en el humano. Las características principales son falla en crecimiento e hipogonadismo. En algunos individuos los resultados de pruebas de función endócrina son consistentes con un hipopituitarismo.[45,80] Estudios confirmatorios en Irán documentaron el síndrome en mujeres,[46] y también demostraron retardo en crecimiento que respondía a la administración de zinc, y retrasos en maduración sexual en niños escolares.[81]

Una de las causas primarias del síndrome parece ser el consumo de dietas altas en cereales. Los fitatos y la fibra en estas dietas aparentemente inhiben la absorción intestinal del zinc por la formación de quelatos insolubles.[82] Estudios llevados a cabo en ratas apoyan este concepto.[83,84] Otros factores patogénicos que contribuyen a la deficiencia de zinc son las infestaciones con uncinaria y la esquistosomiasis en Egipto, y la geofagia en Irán y Turquía.[85] Las temperaturas ambientales altas pueden ser otro de los factores, ya que el sudor es rico en zinc (hasta 1 mg por litro).

La deficiencia de zinc ha recibido menos atención en otros países o regiones. En los Estados Unidos se ha revelado que ésta ocurre en Denver en niños preescolares.[78] El análisis de las dietas consumidas por algunos niños en los Estados Unidos reveló ingestas que oscilan entre marginales y deficientes.[86,87] Hallazgos similares también han sido descritos en mujeres en los Estados Unidos.[87,88] Aunque se sabe que los niveles plasmáticos de zinc disminuyen durante el embarazo,[89] no se ha establecido qué relación existe entre la ingesta de zinc y los niveles reducidos en el plasma.

La deficiencia secundaria o condicionada de zinc[90] parece ser un problema potencial en pacientes con alcoholismo y/o cirrosis, en algunas personas con enfermedad renal crónica,[93] en sujetos que han sufrido traumas severos,[79,94,95] en algunos casos de enfermedades infecciosas crónicas e inflamatorias,[74] en pacientes con anemias hemolíticas tales como talasemia,[96] en anemia por células falciformes,[62,97] y en pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino y síndrome de malabsorción.[90] Las causas de la deficiencia de zinc son múltiples e incluyen una inadecuada ingesta de zinc en la dieta o en las soluciones parenterales,[16] así como un aumento en las pérdidas del cuerpo asociadas con procesos catabólicos.[94] Se ha demostrado que la deprivación de proteínas por sí misma conduce a un balance negativo de zinc en animales experimentales.[98] Niños con deficiencia proteínico-calórica muestran signos consistentes con una deficiencia de zinc.[99] Otras causas potenciales de deficiencia incluyen pérdidas anormales debidas a proteinuria o aminoaci-

duria,[18] enteropatías con pérdida de proteína, y trastornos en absorción intestinal.

Requerimientos de Zinc

Los requerimientos humanos de zinc han sido revisados recientemente.[100-103] La cantidad necesaria de zinc en la dieta parece estar relacionada a su disponibilidad biológica. En la rata se ha demostrado que el zinc de alimentos de origen animal es más disponible,[83] y presumiblemente lo mismo es cierto para el hombre. Algunos factores que interfieren con su disponibilidad han sido discutidos previamente. Entre las substancias que aparentemente aumentan la disponibilidad del zinc se incluyen la cisteína, la histidina, y el etilendiaminotetraacetato (EDTA).[104] A partir del jugo pancreático, del contenido intestinal, y de células epiteliales del intestino, se ha aislado e identificado una substancia endógena de bajo peso molecular, la cual aparentemente facilita la absorción intestinal del zinc en la rata.[105]

Información sobre el contenido de zinc en alimentos ha sido publicada.[106] El zinc interacciona como un número de cationes tanto esenciales como no-esenciales. En el lumen intestinal de los animales su interacción con calcio en presencia de fitatos resulta en la formación de un complejo insoluble.[104] *In vivo*, un aumento del calcio dietético resulta en una elevada deposición de zinc en el hueso,[107] mientras que una restricción del calcio tiene el efecto opuesto.[49]

El zinc y el cobre interaccionan a niveles fisiológicos en la rata.[108,109] Un resultado de esta interaccion es un aumento en el contenido de colesterol del suero cuando la razón dietética de zinc a cobre se encuentra aumentada.[108] La evidencia en la literatura es consistente con la hipótesis de que en el hombre una razón alta de zinc a cobre en la dieta tiene influencia sobre el metabolismo del colesterol y sobre la incidencia de enfermedad aterosclerótica vascular.[110]

Algunas de las interacciones entre el zinc y el cadmio han sido también revisadas.[111,112] Una interacción que puede tener importancia para el hombre, es el efecto protector del zinc contra la hipertensión inducida por el cadmio en la rata.[112] Un posible mecanismo para este efecto puede ser la inducción de la metalotioneína por el zinc y la subsecuente quelación del cadmio.[21,22] □

REFERENCIAS

1. W.R. Todd, C.A. Elvehjem and E.B. Hart: Zinc in the Nutrition of the Rat. *Am. J. Physiol.* 107:146-156, 1934

2. G. Bertrand and R.C. Bhattacherjee: L'Action Combinée du Zinc et des Vitamines dans L'Alimentation des Animaux. *Compt. Rend. Acad. Sci.* 198:1823-1827, 1934
3. C.F. Mills, J. Quarterman, J.K. Chesters, R.B. Williams and A.C. Dalgarno: Metabolic Role of Zinc. *Am. J. Clin. Nutrition* 22:1240-1249, 1969
4. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition* by E.J. Underwood. Third edition, pp. 208-252. Academic Press, New York, 1971
5. A.S. Prasad, A. Miale, Jr., Z. Farid, H.H. Sandstead and A.R. Schulert: Zinc Metabolism in Patients with the Syndrome of Iron Deficiency Anemia, Hepatosplenomegaly, Dwarfism, and Hypogonadism. *J. Lab. Clin. Med.* 61:537-549, 1963
6. J.A. Halsted, J.C. Smith, Jr. and M.I. Irwin: A Conspectus of Research on Zinc Requirements of Man. *J. Nutrition* 104.345-378, 1974
7. A.F. Parisi and B.L. Vallee: Zinc Metalloenzymes: Characteristics and Significance in Biology and Medicine. *Am. J. Clin. Nutrition* 22:1222-1239, 1969
8. M.C. Scrutton, C.W. Wu and D.A. Goldthwait: The Presence and Possible Role of Zinc in RNA Polymerase Obtained from *Escherichia coli*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 68:2497-2501, 1971
9. J.P. Slater, A.S. Mildvan and L.A. Loeb: Zinc in DNA Polymerase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 44:37-43, 1971
10. M.W Terhune and H.H. Sandstead: Decreased RNA Polymerase Activity in Mammalian Zinc Deficiency. *Science* 177:68-69, 1972
11. A.S. Prasad and D. Oberleas: Thymidine Kinase Activity and Incorporation of Thymidine into DNA in Zinc-Deficient Tissue. *J. Lab. Clin. Med.* 83:634-639, 1974
12. P E. Gurba, R.E. Sennett and R.D. Kobea. Studies on the Mechanism of Action of Delta-Aminolevulinate Dehydratase from Bovine and Rat Liver. *Arch. Biochem. Biophys.* 150 130-136, 1972
13. A. Cheh and J.B. Neilands: Zinc, An Essential Metal Ion for Beef Liver Delta-Aminolevulinic Dehydratase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 55:1060-1063, 1974
14. V.N. Finelli, L. Murthy, W B. Peirano and H G Petering: Delta Aminolevulinate Dehydratase, A Zinc Dependent Enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 60:1418-1424, 1974
15. A.M. Huber and S N. Gershoff: Effects of Dietary Zinc on Zinc Enzymes in the Rat. *J. Nutrition* 103:1175-1181, 1973
16. T. Arakawa, T. Tamura, Y. Igarshi, H Suzuki and H. Sandstead: Zinc Deficiency in Two Infants during "Total Parenteral Alimentation for Diarrhea." *Am. J. Clin. Nutrition* 29:197-204, 1976
17. A.F. Parisi and B.L. Vallee: Isolation of a Zinc Alpha-Macroglobulin from Human Serum. *Biochemistry* 9:2421-2426, 1970
18. R.I. Henkin: Metal-Albumin-Amino Acid Interactions: Chemical and Physiological Interrelationships. *Adv. Exp. Med. Biol.* 14.299-328, 1974
19. P. Aisen, A Leibman and R.A. Pinkowitz: The Anion-Binding Functions of Transferrin. *Adv. Exp. Med. Biol.* 48 125-140, 1974
20. G.W. Evans and T W. Winter: Zinc Transport by Transferrin in Rat Portal Blood Plasma. *Biochem. Biophys Res Commun* 66.1218-1224,1975
21. P. Pulido, J H R. Kagi and B L. Vallee. Isolation and Some Properties of Human Metallothionein. *Biochemistry* 5:1768-1777, 1966

22. G.F. Nordberg, M. Nordberg, M. Piscator and O. Vesterber: Separation of Two Forms of Rabbit Metallothionein by Isoelectric Focusing. *Biochem. J.* 126:491-498, 1972
23. W E.C. Wacker and B.L. Vallee: I. Nucleic Acids and Metals. Chromium, Manganese, Nickel, Iron, and other Metals in Ribonucleic Acid from Diverse Biological Sources. *J. Biol. Chem.* 234:3257-3262, 1959
24. G.L. Eichhorn, P. Clark and E. Tarein: The Interaction of Metal Ions with Polynucleotides and Related Compounds. 13. The Effect of Metal Ions on the Enzymatic Degradation of Ribonucleic Acid by Bovine Pancreatic Ribonuclease and of Deoxyribonucleic Acid by Bovine Pancreatic Deoxyribonuclease. *J. Biol. Chem.* 244:937-942, 1969
25. M. Fujioka and I. Lieberman: A Zn^{++} Requirement for Synthesis of Deoxyribonucleic Acid by Rat Liver. *J. Biol. Chem.* 239:1164-1167, 1964
26. H.H. Sandstead and R.A. Rinaldi: Impairment of Deoxyribonucleic Acid Synthesis by Dietary Zinc Deficiency in the Rat. *J. Cell Physiol.* 73:81-88, 1969
27. H. Swenerton, R. Schrader and L.S. Hurley: Zinc-Deficient Embryos: Reduced Thymidine Incorporation. *Science* 166:1014-1015, 1969
28. U. Weser, S. Seeber and P. Warnecke: Reactivity of Zn^{2+} on Nuclear DNA and RNA Biosynthesis of Regenerating Rat Liver. *Biochim. Biophys. Acta* 179:422-428, 1969
29. H.H. Sandstead, D.D. Gillespie and R.N. Brady: Zinc Deficiency: Effect on Brain of Suckling Rat. *Pediat. Res.* 6:119-125, 1972
30. P.C. Grey and I.E. Dreosti: Deoxyribonucleic Acid and Protein Metabolism in Zinc-deficient Rats. *J. Comp. Path.* 82:223-228, 1972
31. H. Rubin: Inhibition of DNA Synthesis in Animal Cells by Ethylene Diamine Tetraacetate and Its Reversal by Zinc. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69:712-716, 1972
32. J.M. Hsu, K.M. Kim and W.L. Anthony: Biochemical and Electron Microscopic Studies of Rat Skin During Zinc Deficiency. *Adv. Exp. Med. Biol.* 48:347-388, 1974
33. M. Somers and E.J. Underwood: Ribonuclease Activity and Nucleic Acid and Protein Metabolism in Testes of Zinc-Deficient Rats. *Aust. J. Biol. Sci.* 22:1277-1282, 1969
34. P.E. McClain, E.R. Wiley, G.R. Beecher, W.L. Anthony and J.M. Hsu: Influence of Zinc Deficiency on Synthesis and Cross-Linking of Rat Skin Collagen. *Biochim. Biophys. Acta* 304:457-465, 1973
35. H.H. Sandstead and M.W. Terhune in *Clinical Applications of Zinc Metabolism* W.J. Pories, W.H. Strain, J.M. Hsu and R.L. Woosley, Editors, pp. 9-18. Charles C. Thomas, Springfield, 1974
36. G.J. Fosmire, Y.Y. Al-Ubaidi and H.H. Sandstead: Some Effects of Postnatal Zinc Deficiency on Developing Rat Brain. *Pediat. Res.* 9:89-93, 1975
37. R.C. Theuer and W.G. Hoekstra: Oxidation of ^{14}C-Labeled Carbohydrate, Fat, and Amino Acid Substrates by Zinc Deficient Rats. *J. Nutrition* 89:448-454, 1966
38. J.M. Hsu, W.L. Anthony and P.J. Buchanan: Zinc Deficiency and Incorporation of ^{14}C-Labeled Methionine into Tissue Proteins in Rats. *J. Nutrition* 99:425-432, 1969
39. J.M. Hsu and R.L. Woosley: Metabolism of L-Methionine-^{35}S in Zinc-Deficient Rats. *J. Nutrition* 102:1181-1186, 1972

40. F.H. Nielsen, R.P. Dowdy and Z.Z. Ziporin: Effect of Zinc Deficiency on Sulfur-35 and Hexosamine Metabolism in the Epiphyseal Plate and Primary Spongiosa of the Chick. *J. Nutrition* 100:903-907, 1970
41. R.W. Thompson, R.L. Gilbreath and F. Bielk: Alterations of Porcine Skin Acid Mucopolysaccharides in Zinc Deficiency. *J. Nutrition* 105:154-160, 1975
42. M. Somers and E.J. Underwood:Studies of Zinc Nutrition in Sheep. II. The Influence of Zinc Deficiency in Ram Lambs upon the Digestibility of the Dry Matter and the Utilization of the Nitrogen and Sulphur of the Diet. *Aust. J. Agr. Res.* 20:899-903, 1969
43. D G. Hendricks and A.W. Mahoney: Glucose Tolerance in Zinc-Deficient Rats. *J. Nutrition* 102:1079-1084, 1972
44. A.M. Huber and S.N. Gershoff: Effect of Zinc Deficiency in Rats on Insulin Release from the Pancreas. *J. Nutrition* 103:1739-1744, 1973
45. H.H. Sandstead, A.S. Prasad, A.R Schulert, Z. Farid, A. Miale, Jr., S. Bassilly and W.J. Darby: Human Zinc Deficiency, Endocrine Manifestations and Response to Treatment. *Am. J. Clin Nutrition* 20:422-442, 1967
46. J.A. Halsted, H.A. Ronaghy, P. Abadi, M. Haghshenass, G.H. Amirhakemi, R.M. Barakat and J.G. Reinhold: Zinc Deficiency in Man. The Shiraz Experiment. *Am. J. Med.* 53:277-284, 1972
47. G.H. Barney, M.C. Orgebin-Crist and M P. Macapinlac: Genesis of Esophageal Parakeratosis and Histologic Changes in the Testes of the Zinc-Deficient Rat and their Reversal by Zinc Repletion. *J. Nutrition* 95:526-534, 1968
48. L.S. Hurley and H. Swenerton: Congenital Malformations Resulting from Zinc Deficiency in Rats. *Proc. Soc. Exp Biol. Med.* 123:692-696, 1966
49. S H Tao and L.S. Hurley: Effect of Dietary Calcium Deficiency during Pregnancy on Zinc Mobilization in Intact and Parathyroidectomized Rats. *J. Nutrition* 105:220-225, 1975
50. J. Apgar: Effect of Zinc Repletion Late in Gestation on Parturition in the Zinc-Deficient Rat. *J. Nutrition* 103:973-981, 1973
51. J.M. McKenzie, G.J. Fosmire and H H. Sandstead: Zinc Deficiency During the Latter Third of Pregnancy: Effects on Fetal Rat Brain, Liver, and Placenta. *J. Nutrition* 105:1466-1475, 1975
52. M. Favier, M. Yacoub, C. Racinet, C. Marka, P. Chabert and A. Benbassa: Lesions Metalliques dans les Liquide Amniotique au Cours du Troisième Trimestre de la Gestation. Relation Significative Entre la Concentration en Zinc et le Poids Foetal. *Rev. Franc. Gynec.* 67:707-714, 1972
53. L.E. Sever and I. Emanuel: Is There a Connection between Maternal Zinc Deficiency and Congenital Malformations of the Central Nervous System in Man? *Teratology* 7:117-118, 1973
54. L.S. Hurley and R.E. Shrader in *International Review of Neurobiology*. C.C. Pfeiffer, Editor, pp. 7-51, supplement 1. Academic Press, New York, 1972
55. E.S. Halas and H.H. Sandstead: Some Effects of Prenatal Zinc Deficiency on Behavior of the Adult Rat *Pediat. Res.* 9:94-97, 1975
56 E S Halas, M.C. Rowe, D.R. Johnson, J.M. McKenzie and H.H. Sandstead in *Trace Elements in Human Health and Disease.* A.S. Prasad, Editor, vol. 1, pp. 327-343. Academic Press, New York, 1976
57. E S. Halas, M.J. Hanlon and H.H. Sandstead: Intrauterine Nutrition and Aggression. *Nature* 257:221-222, 1975

58. P M Lokken, E.S. Halas and H.H. Sandstead: Influence of Zinc Deficiency on Behavior. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 144:680-683, 1973
59. H.F. Tucker and W.D. Salmon: Parakeratosis or Zinc Deficiency Disease in the Pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 88:613-616, 1955
60. H.H. Sandstead, V.C. Lanier, Jr., G.H. Shephard and D.D. Gillespie: Zinc and Wound Healing. Effects of Zinc Deficiency and Zinc Supplementation. *Am. J. Clin. Nutrition* 23:514-519, 1970
61. W.J. Miller, J.D. Morton, W.J. Pitts and C.M. Clifton: Effect of Zinc Deficiency and Restricted Feeding on Wound Healing in the Bovine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 118:427-430, 1965
62. G.R. Serjeant, R.E. Galloway and M.C. Gueri: Oral Zinc Sulfate in Sickle-Cell Ulcers. *Lancet* II:891-893, 1970
63. M.W. Greaves: Zinc in Cutaneous Ulceration due to Vascular Insufficiency. *Am. Heart J.* 83:716-717, 1972
64. K. Haeger, E. Lanner and P.O. Magnusson: Oral Zinc Sulfate in the Treatment of Venous Leg Ulcers. *VASA* 1:62-69, 1972
65. D.L. Larsen in *Clinical Applications of Zinc Metabolism*. W.J. Pories, W.H. Strain, J.M. Hsu and R.L. Woosley, Editors, pp. 229-236. Charles C. Thomas, Springfield, 1974
66. E.J. Moynahan: Acrodermatitis Enteropathica: A Lethal Inherited Human Zinc-Deficiency Disorder. *Lancet* II:399-400, 1974
67. G. Michaelsson: Zinc Therapy in Acrodermatitis Enteropathica. *Acta Derm. Venerol.* (Stockholm) 54:377-381, 1974
68. N. Thyresson: Acrodermatitis Enteropathica. Report of a Case Healed with Zinc Therapy. *Acta Derm. Venerol.* (Stockholm) 54:383-385, 1974
69. K.H. Neldner and K.M. Hambidge: Zinc Therapy of Acrodermatitis Enteropathica. *New Engl. J. Med.* 292:879-882, 1975
70. R.H. Alford: Metal Cation Requirements for Phytohemagglutinin-Induced Transformation of Human Peripheral Blood Lymphocytes. *J. Immunol.* 104:698-703, 1970
71. R. Berfenstam: Studies on Blood Zinc. A Clinical and Experimental Investigation into the Zinc Content of Plasma and Blood Corpuscles with Special Reference to Infancy. *Acta Pediat.* (Suppl. 87) 41:3-97, 1952
72. R.S. Pekarek, M.C. Powanda and A.M. Hoagland: Effect of Zinc Deficiency on Immune Response of the Rat. *Fed. Proc.* 35:859A, 1976
73. R.S. Pekarek and W.R. Beisel: Characterization of the Endogenous Mediator(s) of Serum Zinc and Iron Depression During Infection and Other Stresses. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138:728-732, 1971
74. R.S. Pekarek and W.R. Beisel: The Redistribution and Sequestering of Essential Trace Elements During Acute Infection. *Nutrition Congress* II:183-188, 1973
75. S.D. McConnell and R.I. Henkin Altered Preference for Sodium Chloride, Anorexia and Changes in Plasma and Urinary Zinc Metabolism in Rats Fed a Zinc-Deficient Diet. *J. Nutrition* 104:1108-1114, 1974
76. J.K. Chesters and J. Quarterman: Effects of Zinc Deficiency on Food Intake and Feeding Patterns of Rats. *Brit. J. Nutrition* 24:1061-1069, 1970
77. P.J. Schechter, W.T. Friedewald, D.A. Bronzert, M.S. Raff and R.I. Henkin in *International Review of Neurobiology*. C.C. Pfeiffer, Editor, Supplement 1, pp. 125-140. Academic Press, New York, 1972

78. K.M. Hambidge, C. Hambidge, M. Jacobs and J.D. Baum: Low Levels of Zinc in Hair, Anorexia, Poor Growth, and Hypogeusia in Children. *Pediat. Res.* 6:868-874, 1972
79. I.K. Cohen, P.J. Schechter and R.I. Henkin: Hypogeusia, Anorexia, and Altered Zinc Metabolism Following Thermal Burn. *J. Am. Med. Assn.* 112:914-916, 1973
80. Y.D. Coble, Jr., C.W. Bardin, G.T. Ross and W.J. Darby: Studies of Endocrine Function in Boys with Retarded Growth, Delayed Sexual Maturation and Zinc Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32:361-367, 1971
81. H.S. Ronaghy, J.G. Reinhold, M. Mahloudji, P. Ghavami, M.R. Spirey Fox and J.A. Halsted: Zinc Supplementation of Malnourished School Boys in Iran. Increased Growth and other Effects. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:112-121, 1974
82. J G. Reinhold, B. Faradji, P. Abadi and F. Ismail-Beigi in *Trace Elements in Human Health and Disease*. A.S. Prasad, Editor, vol. 1, pp. 163-180. Academic Press, New York, 1976
83. B L. O'Dell, C.E. Burpo and J.E. Savage: Evaluation of Zinc Availability in Foodstuffs of Plant and Animal Origin. *J. Nutrition* 102:653-660, 1972
84. J.G. Reinhold, A. Parsa, N. Karimian, J. Hammick and F. Ismail-Beigi: Availability of Zinc in Leavened and Unleavened Wholemeal Wheaten Breads as Measured by Solubility and Uptake by Rat Intestine In Vitro. *J. Nutrition* 104:976-982, 1974
85. B. Say, S. Ozsoylu and I. Berkel: Geophagia Associated with Iron-Deficiency Anemia, Hepatosplenomegaly, Hypogonadism, and Dwarfism—A Syndrome Probably Associated with Zinc Deficiency. *Clin. Pediat.* 11:661-668, 1969
86. G.K. Murthy, U. Rhea and J T. Peeler: Levels of Antimony, Cadmium, Chromium, Cobalt, Manganese, and Zinc in Institutional Total Diets. *Environ. Sci. Tech.* 5:436-442, 1971
87 H H. Sandstead: Zinc Nutrition in the United States. *Am. J. Clin. Nutrition* 26.1251-1260, 1973
88. H.S. White and T.N. Gynne: Utilization of Inorganic Elements by Young Women Eating Iron Fortified Foods. *J. Am. Dietet. Assn.* 59:27-33, 1971
89. R.I. Henkin, J.R. Marshall and S. Meret: Maternal-Fetal Metabolism of Copper and Zinc at Term. *Am. J. Obstet. Gynec.* 110:131-134, 1971
90. H H. Sandstead, K.P. Vo-Khactu and N. Solomon in *Trace Elements in Human Health and Disease*. A.S. Prasad, Editor, vol. 1, pp. 33-49. Academic Press, New York, 1976
91. J.F. Sullivan and H.G. Lankford: Urinary Excretion of Zinc in Alcoholism and Postalcoholic Cirrhosis. *Am. J. Clin. Nutrition* 10:153-157, 1962
92. J F. Sullivan and R.O. Heaney: Zinc Metabolism in Alcoholic Liver Disease. *Am. J. Clin. Nutrition* 23:170-177, 1970
93. K. Mansouri, J.A. Halsted and E.A. Gombos: Zinc, Copper, Magnesium, and Calcium in Dialyzed and Nondialyzed Uremic Patients. *Arch. Int. Med.* 125:88-93, 1970
94. D.P. Cuthbertson, G.S. Fell, C.M. Smith and W.J. Tolstone: Metabolism after Injury. I. Effects of Severity, Nutrition and Environmental Temperature on Protein, Potassium, Zinc and Creatine. *Brit. J. Surg.* 59:925-931, 1972
95. J.H. Henzel, M.S. DeWeese and E.L. Lichti: Zinc Concentrations within Healing Wounds. Significance of Postoperative Zincuria on Availability and Requirements during Tissue Repair. *Arch. Surg.* 100:349-357, 1970

96. A S. Prasad, M. Diwany, M. Gabr, H.H. Sandstead, N. Mokhtar and A. El Hefney: Biochemical Studies in Thalassemia. *Ann. Int. Med.* 62:87-96, 1965
97. A.S. Prasad in *Trace Elements in Human Health and Disease*. A.S. Prasad, Editor, vol. 1, pp. 1-20. Academic Press, New York, 1976
98. D. Van Campen and W.A. House: Effect of a Low Protein Diet on Retention of an Oral Dose of ^{65}Zn and on Tissue Concentrations of Zinc, Iron and Copper in Rats. *J. Nutrition* 104:84-90, 1974
99. H.H. Sandstead, S. Shukry, A.S Prasad, M.K. Gabr, A. El Hifney, N. Mokhtar and W.J. Darby: Kwashiorkor in Egypt. I. Clinical and Biochemical Studies with Special Reference to Plasma Zinc and Serum Lactic Dehydrogenase. *Am. J. Clin. Nutrition* 17:15-26, 1965
100. *Trace Elements in Human Nutrition*. World Health Organization Technical Report Series #532, Geneva, 1973, pp. 9-15
101. *Recommended Dietary Allowances*. National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, D.C., 1974
102. H.H. Sandstead in *Proceedings of an International Symposium on the Influence of Environmental and Host Factors on Nutritional Requirements for Health in Asian Countries*. N. Shimazono, Editor, pp. 339-359. Eisai Co., Tokyo, Japan, 1975
103. H.H. Sandstead: Some Trace Elements which are Essential for Human Nutrition: Zinc, Copper, Manganese, and Chromium. *Food Nutrition Sci.* 1:371-391, 1975
104. W. Hoekstra in *Present Knowledge in Nutrition*. Third edition. The Nutrition Foundation, Inc., New York, 1967, pp. 141-146
105. G.W. Evans, C.I. Grace and H.J. Votava: A Proposed Mechanism for Zinc Absorption in the Rat. *Am. J. Physiol.* 228:501-505, 1975
106. E.W. Murphy, B.W. Willis and B.K. Watt: Provisional Tables on the Zinc Content of Foods. *J. Am. Dietet. Assn.* 66:345-355, 1975
107. D.A. Heth, W.M. Becker and W.G. Hoekstra: Effect of Calcium, Phosphorus and Zinc on Zinc-65 Absorption and Turnover in Rats Fed Semipurified Diets. *J. Nutrition* 88:331-337, 1966
108. L.M. Klevay: Hypercholesterolemia in Rats Produced by an Increase in the Ratio of Zinc to Copper Ingested. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:1060-1068, 1973
109. L. Murthy, L.M. Klevay and H.G. Petering: Interrelationships of Zinc and Copper Nutriture in the Rat. *J. Nutrition* 104:1458-1465, 1974
110. L.M. Klevay: Coronary Heart Disease: The Zinc/Copper Hypothesis. *Am. J. Clin. Nutrition* 28:764-774, 1975
111. H.H. Sandstead and L.M. Klevay: Cadmium-Zinc Interactions: Implications for Health. Geological Society of America, special paper 155, pp. 73-81, 1975
112. H.H. Sandstead in *Effects and Dose Response Relationships of Toxic Metals*. C.F. Nordberg, Editor. Elsevier, Amsterdam, 1975
113. R.I. Henkin, A.L. Larson and R.D. Powell: Hypogensia, Dysgensia, Hyposmia and Dysosmia Following Influenza-like Infection. *Ann. Otology Rhinology and Laryngology* 84:1-11, 1975
114. R.I. Henkin, C.W. Mueller and R.O. Wolf: Estimation of Zinc Concentration of Parotid Saliva by Flameless Atomic Absorption Spectrophotometry in Normal Subjects and in Patients with Idiopathic Hypogensia. *J. Lab. Clin. Med.* 86:175-180, 1975
115. R.I. Henkin, B.M. Patten, P.K. Re and D.A. Bronzert: A Syndrome of Acute Zinc Loss. *Arch. Neurol.* 32:745-751, 1975

Capítulo **29**

BOYD L. O'DELL

LA IMPORTANCIA del cobre en la nutrición de los mamíferos ha sido reconocida desde que se descubrió en 1928[1] que el cobre y el hierro eran necesarios para la prevención de anemia en animales alimentados con leche de vaca como única fuente de nutrientes. Bajo circunstancias normales los animales nacen con abundantes reservas de cobre en el hígado. Por esta razón, raras veces desarrollan deficiencia de cobre durante el período de lactancia. Es poco probable que el hombre, incluyendo los infantes, desarrolle deficiencia de cobre solamente como consecuencia de una deficiencia del mismo en la dieta.[2] Esto no quiere decir que no existan casos de deficiencia de cobre en infantes. Se han descrito casos bien documentados de hipocupremia en ciertas enfermedades hereditarias, así como en pacientes con malabsorción asociada a hipoproteinemia y diarrea.

Enfermedades Humanas Asociadas con Hipocupremia

Hay dos enfermedades genéticas bien definidas, el síndrome de Menkes y la enfermedad de Wilson, en las cuales el metabolismo de cobre está alterado y se presenta hipocupremia a pesar de una ingesta adecuada de cobre dietético. El síndrome de Menkes o del cabello rizado, es una enfermedad genética ligada al sexo masculino que se caracteriza en el hombre por "pili torti", crecimiento lento, degeneración cerebral y muerte prematura. La patología es similar a la que se observa en animales deficientes en cobre; los infantes tienen concentraciones bajas de cobre en el suero, en el hígado y en el cerebro, además de mostrar una actividad de oxidasa sérica disminuida. El defecto básico es una falla en el transporte de cobre a través de las membranas.[3]

La enfermedad de Wilson o enfermedad hepatolenticular, se caracteriza

también por niveles bajos de cobre plasmático, pero asociados con una acumulación excesiva de cobre en tejidos como el hígado, el cerebro, el riñón y la córnea. Los pacientes sufren de síntomas neurológicos, de cirrosis hepática y de degeneración de la córnea. La enfermedad se traduce en un metabolismo anormal de cobre, pero a pesar de que conlleva bajos niveles séricos de cobre y de ceruloplasmina, de ninguna manera es una deficiencia nutricional. Más bien, el problema es la acumulación de niveles tóxicos de cobre en los tejidos, y los pacientes deben tratarse con agentes quelantes como la penicilamina, para ayudar a la eliminación del exceso de cobre, especialmente del sistema nervioso central.

En años recientes Graham y Cordano[4] describieron deficiencia de cobre en infantes hozpitalizados en Lima, Perú. Los niños estaban desnutridos y presentaban historia de diarrea crónica. Primero se les trató con leche de vaca modificada para aliviar la malnutrición proteínica. Algunos estaban anémicos al ingreso y otros rápidamente desarrollaron anemia, neutropenia y desmineralización de los huesos. El tratamiento con cobre oral corrigió esta anormalidad en forma espectacular, mientras que el hierro no tuvo efecto. En orden de aparición los síntomas típicos de deficiencia de cobre fueron: disminución en los niveles séricos de cobre y ceruloplasmina, absorción de hierro defectuosa, neutropenia, leukopenia, desmineralización de los huesos, eritropoyesis anormal y muerte. La neutropenia y la leukopenia fueron consideradas como los indicadores más precoces de deficiencia de cobre. La anemia debida estrictamente a la deficiencia de cobre ocurría más tarde en el curso de la enfermedad y los trastornos en los huesos más tarde aún.[4]

Metabolismo del Cobre

En vista de que un exceso de cobre en los tejidos es altamente tóxico, la mayoría de las especies poseen bien desarrollados mecanismos reguladores de absorción. Las ovejas son los animales más afectados por exceso de cobre oral. La absorción se realiza primordialmente en el estómago y en la parte superior del intestino delgado, y solamente una parte limitada del proceso requiere gasto de energía.[5] El zinc, otro oligo—elemento esencial, tiene efecto antagónico a la absorción del cobre, como también el cadmio, el mercurio y la plata. Una proteína de bajo peso molecular (10,000 daltones), parece estar involucrada en el transporte de ambos iones a través de la mucosa. La metalotioneína, que tiene el mismo peso molecular, liga fuertemente al zinc, al cadmio y al cobre, pero sólo se puede especular que juegue o no un papel en la absorción de estos metales.[5] Otros factores de la dieta afectan también la absorción de cobre en los animales: el ácido ascórbico, los sulfuros y la carne cruda disminuyen

la absorción, mientras que los aminoácidos y ciertos componentes de los tejidos de plantas frescas la facilitan.[5] El molibdeno y los sulfatos juntos reducen la retención de cobre, por lo menos en rumiantes, e inducen síntomas de deficiencia del mismo, aunque su nivel hepático permanece alto. Hay evidencias de que el cobre y el molibdeno forman un complejo insoluble, lindgrenita $[(CuMo\ 0_4)_2 . Cu(OH)_2]$ que podría no ser fácilmente absorbido. Sea o no ésta la explicación del antagonismo, es evidente que existe una interacción entre el cobre, el molibdeno y el ion sulfato, de modo que niveles altos de molibdeno en la dieta interfieren con la utilización del cobre.[6]

El nivel normal de cobre en el plasma humano es aproximadamente 100 µg por 100 ml de los cuales aproximadamente el 90% está firmemente ligado a la cupro-metaloproteína azul o ceruloplasmina. Esta proteína contiene 0.30% de cobre, lo que resulta en una concentración de aproximadamenteo 30 mg por 100 ml de plasma.[7] El cobre en combinación con la albúmina es transportado al hígado, donde se incorpora a la ceruloplasmina. Esta proteína puede liberar al cobre para entregarlo a los tejidos extra—hepáticos. La ceruloplasmina tiene propiedades enzimáticas y cataliza las oxidaciones de aminas aromáticas y del ion ferroso al estado férrico. Es entonces, una ferroxidasa. La concentración de la ceruloplasmina plasmática es comúnmente determinada midiendo la velocidad con la cual cataliza la oxidación de la p—fenilendiamina por oxígeno molecular.[5]

De los 2 a 5 mg de cobre que consume diariamente un hombre adulto típico, 0.6 a 1.6 mg son absorbidos y un total de 2 a 5 mg son excretados por el tracto intestinal. El hígado juega un papel fundamental en el metabolismo del cobre, porque cualquier exceso de cobre que se absorbe es excretado por la bilis.[7]

Funciones Bioquímicas y Fisiológicas

En su papel de oligo—elemento esencial, el cobre funciona como un bio—catalizador metabólico. En todos los casos conocidos, las enzimas que necesitan de cobre son metaloproteínas, o sea proteínas de las cuales el cobre no es disociado durante el aislamiento de la enzima activa. Entre estas cupro—enzimas están la citocromo—c oxidasa, la dopamina beta—hidroxilasa, la urato oxidasa, la superóxido—dismutasa, la tirosinasa y la lisil oxidasa.[8] El cobre es esencial para muchas amino oxidasas del plasma y del tejido conectivo, pero el significado metabólico de estas enzimas es obscuro. Sólo en algunos casos ha sido posible relacionar cierta patología específica con una de estas enzimas. La primera manifestación patológica que se reconoció como derivada de una deficiencia de cobre fue la aso-

ciada con anemia y con fallas en la eritropoyesis. Todavía no está claro cuál es el defecto bioquímico básico, pero según la hipótesis más aceptada, el cobre es esencial para la absorción de hierro y su movilización previo a la síntesis de hemoglobina. La morfología de los glóbulos rojos en cerdos deficientes en cobre es casi idéntica a la que se encuentra en casos de anemia por deficiencia de hierro y el nivel de hierro plasmático es bajo, aún cuando la ingesta de hierro sea adecuada.[2] Una patología similar se observa en infantes deficientes en cobre.[10]

Para explicar cómo el cobre promueve la absorción y la utilización de hierro, Frieden[11] propuso una atractiva hipótesis, basada en el concepto de que el hierro se absorbe como Fe^{2+} y es transportado como Fe^{3+} unido a la tranferrina. Según esta hipótesis, la oxidación espontánea en el plasma del ion ferroso a ion férrico sería un paso metabólico limitante y la conversión efectiva del hierro a la forma Fe^{3+} en la cual es transportado depende de una cupro—enzima llamada ferroxidasa. Aunque la ceruloplasmina tiene actividad de ferroxidasa, es dudoso que fisiológicamente funcione como tal. Esta conclusión está basada ante todo en el hecho que muchos pacientes con enfermedad de Wilson tienen poco o nada de ceruloplasmina plasmática, y sin embargo su metabolismo de hierro es normal. Es posible que haya otras cupro—ferroxidasas que fisiológicamente catalicen la oxidación de Fe^{2+}, pero ninguna ha sido aislada. Hasta que tal enzima esencial para el metabolismo de hierro se encuentre, tienen que considerarse otros posibles papeles para el cobre. Es concebible que el cobre juegue un papel específico en el desarrollo del reticulocito.

Una patología reconocida desde hace mucho tiempo y a la cual se ha dado más importancia durante los últimos años es la que involucra alteraciones en el tejido conectivo, fragilidad de los huesos y trastornos cardiovasculares. En animales deficientes en cobre, la corteza de los huesos es delgada y frágil, de tal manera que pueden ocurrir fácilmente fracturas espontáneas.[12] Este es principalmente un defecto de la matriz orgánica, debido a una falla en la formación de enlaces cruzados y en la maduración del mayor constituyente proteínico, el colágeno.[13] Una cupro—metaloenzima, la lisil oxidasa, juega un papel principal en la formación de enlaces cruzados, y en ciertas especies esta enzima se vuelve severamente limitante cuando existe una deficiencia de cobre. La lisil oxidasa, una amino oxidasa, cataliza la oxidación del carbón epsilón en los residuos específicos de lisina en los precursores polipeptídicos del colágeno maduro y de la elastina. El oxígeno molecular actúa como receptor de electrones y se forma el residuo aldehídico correspondiente, la al—lisina. Estos péptidos con al—lisina se condensan con otros residuos de al—lisina o con un residuo de lisina, para construir la serie de enlaces cruzados. Los que se encuentran en el colágeno incluyen una base de Schiff reducida, la lisino—norleucina, y condensados aldólicos de 2 ó 3 residuos de

al—lisina. En el colágeno normal se encuentran además productos de condensación de al—lisina con histidina, como también derivados de estos compuestos conteniendo hidroxilisina. La síntesis de al—lisina, y por consecuencia la formación de enlaces cruzados, se altera cuando la actividad de la lisil oxidasa es factor limitante.[13]

Uno de los síntomas más dramáticos de la deficiencia de cobre es la hemorragia interna masiva que resulta de angiorrexis o ruptura espontánea de un vaso mayor como la aorta, o del corazón. También se observan hemorragias subcutáneas que probablemente se deben a defectos del colágeno en los vasos pequeños. Las aortas deficientes contienen menos elastina madura y una proporción mayor de colágeno soluble que lo normal.[13] El colágeno con enlaces cruzados y la elastina son ambos necesarios para la integridad normal del sistema cardiovascular. En tejidos deficientes en cobre la concentración de elastina madura cae a menudo a 50 por ciento del nivel normal. Los enlaces cruzados de la elastina son diferentes de los del colágeno. La elastina contiene dos derivados de piridina, desmosina e iso—desmosina, además de los enlaces derivados de lisina, que también se encuentran en el colágeno. Estos derivados de piridina son sintetizados a partir de un residuo de lisina y tres de al—lisina ligados por uniones peptídicas. La elastina aislada de aortas deficientes en cobre contiene cantidades subnormales de desmosinas. Además se ha aislado de aortas deficientes en cobre una elastina soluble que no contiene ninguna de las desmosinas.[9,13] En cierto sentido, el papel del cobre en el mantenimiento de la integridad del sistema cardiovascular es más crítico para la vida que el que juega en la eritropoyesis. Es notorio que los pacientes con síndrome de Menkes muestran aortas sinuosas y una histopatología similar a la que se observa en los animales deficientes en cobre.[3]

La importancia del cobre para el mantenimiento de un sistema nervioso central normal se ha reconocido desde las observaciones originales de campo sobre la ataxia neonatal en ovejas.[12] Trastornos nerviosos similares se ven también en el cobayo, la rata, el cerdo y en los pacientes con el síndrome de Menkes. Los pacientes con enfermedad de Wilson muestran un tipo diferente de trastorno nervioso. Las ovejas con ataxia adolecen de un trastorno en el sistema locomotor que puede aparecer al nacer o más tarde durante el período de lactancia. La histopatología más obvia y consistente es la falta de mielinación en la médula espinal, aunque las neuronas del cerebro pueden también sufrir daño. El papel bioquímico del cobre en la función del sistema nervioso central todavía no se conoce. Está bien establecido que en animales con deficiencia de cobre la actividad de la citocromo oxidasa disminuye en el hígado y en el cerebro, y que esto está relacionado con los niveles de los citocromos a y a_3. Una baja actividad de la citocromo oxidasa tendería a disminuir la velocidad del

transporte de electrones, pero no hay evidencia de que los niveles de los citocromos a y a_3 observados limiten realmente la velocidad de respiración celular. Aunque existe desmielinación en ovejas con ataxia, hay poca evidencia de que el cobre esté directamente involucrado en la biosíntesis de la mielina. Trabajos recientes han demostrado que en ovejas con ataxia por deficiencia de cobre, el tratamiento con cobre aumenta la concentración de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina en áreas específicas del cerebro.[9] La concentración más alta de dopamina se encuentra en el *corpus striatum* o ganglios basales y está directamente involucrada en la función locomotora. Los niveles de dopamina son bajos en el *corpus striatum* de los pacientes con enfermedad de Parkinson, quienes presentan una akinesia similar. El mecanismo específico por el cual el cobre mantiene los niveles de dopamina en el *corpus striatum* no se conoce. El efecto del cobre sobre la norepinefrina es más explicable en vista de que la dopamina beta-hidroxilasa es una cupro-enzima que cataliza la conversión de dopamina a norepinefrina.

Entre los síntomas de deficiencia de cobre con un significado fisiológico menor se puede mencionar la falta de pigmentación, defecto que probablemente se deba a inadecuada actividad de la tirosinasa. Esta es una cupro—enzima que cataliza la formación de melanina a partir de tirosina. Otro síntoma de deficiencia observado en el pelo y la lana es una falla en la formación de enlaces —S—S—, lo cual resulta en falta de rizado en la lana, y en la aparición de pelo encrespado y tortuoso en los pacientes con síndrome de Menkes.[3] No se sabe exactamente si el cobre tiene una función específica en la oxidación de los grupos —SH en el pelo y en la lana para formar los enlaces —S—S—. Es razonable suponer que es componente de una enzima que cataliza la formación de enlaces disulfúricos.

La primera cupro—proteína conocida fue aislada en 1938 de glóbulos rojos de bovinos y bautizada con el nombre de hemocupreína. Su función permaneció desconocida hasta 1968 cuando se demostró que poseía actividad enzimática. La misma proteína, u otras muy parecidas, fueron aisladas de otros tejidos y se les dieron nombres descriptivos como hepatocupreína eritrocupreína y cerebrocupreína.[5] Todas contienen cobre y zinc y poseen actividad de superóxido dismutasa. Esta enzima cataliza la formación de 0_2 y H_2O_2 a partir de dos aniones superóxidos (0_2^-) y dos H^+. El anión superóxido se forma en oxidaciones biológicas, p. ej. en la reacción de xantina oxidasa. La superóxido dismutasa juega un papel catalítico importante en la descomposición del anión, protegiendo así a los organismos aeróbicos contra daños debidos a la acumulación del radical libre. El anión superóxido reduce al citocromo c y cataliza la oxidación de las catecolaminas. Los organismos anaerobios estrictos que son los que no pueden vivir en presencia de oxígeno, carecen de superóxido dismutasa,[14] lo cual puede explicar su vulnerabilidad al oxígeno.

Otras cupro—enzimas reconocidas recientemente son las amina oxidasas solubles, como la benzilamina oxidasa aislada de plasma de cerdo, la espermina oxidasa de plasma bovino, la diamina oxidasa de riñón de cerdo y una amina oxidasa de tejido conectivo de aorta bovina. Esta última es similar a la espermina oxidasa y puede dar origen a ésta.[13] No han sido definidas hasta la fecha las funciones fisiológicas de significancia metabólica de las monoamina oxidasas solubles. □

REFERENCIAS

1. E.B. Hart, H.B. Steenbock, J. Waddell, and C.A. Elvehjem: Iron in Nutrition. VII. Copper as a Supplement to Iron for Hemoglobin Building in the Rat. *J. Biol. Chem.* 77:797-812, 1928
2. G.E. Cartwright and M.M. Wintrobe: The Question of Copper Deficiency in Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 15:94-110, 1964
3. D.M. Danks, P.E. Campbell, B.J. Stevens, V. Mayne, and E. Cartwright: Menkes's Kinky Hair Syndrome. An Inherited Defect in Copper Absorption with Widespread Effects. *Pediatrics* 50:188-201, 1972
4. G.G. Graham and A. Cordano: Copper Depletion and Deficiency in Malnourished Infants. *Johns Hopkins Med. J.* 124:139-150, 1969
5. G.W. Evans: Copper Homeostasis in the Mammalian System. *Physiol. Rev.* 53:535-570, 1973
6. B.L. O'Dell: Dietary Factors that Affect Biological Availability of Trace Elements. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 199:70-81, 1972
7. G.E. Cartwright and M.M. Wintrobe: Copper Metabolism in Normal Subjects. *Am. J. Clin. Nutrition* 14:224-232, 1964
8. B.L. O'Dell and B.J. Campbell in *Comprehensive Biochemistry*. M. Florkin and E.H. Stotz, Editors, vol. 21, pp. 179-266. Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1971
9. B.L. O'Dell in *Trace Elements in Human Health and Disease*. A.S. Prasad, Editor, vol. 1, pp. 391-413. Academic Press, New York, 1976
10. G.G. Graham and A. Cordano in *Trace Elements in Human Health and Disease*. A.S. Prasad, Editor, vol. 1, pp. 363-372. Academic Press, New York, 1976
11. E. Frieden: The Ferrous to Ferric Cycles in Iron Metabolism. *Nutrition Reviews* 31:41-44, 1973
12. E.J. Underwood in *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. Third edition, pp. 57-115. Academic Press, New York, 1971
13. E.D. Harris and B.L. O'Dell in *Protein-Metal Interaction*. M. Friedman, Editor, pp. 267-284. Plenum Publishing Company, New York, 1974
14. I. Fridovich: Superoxide Radical and Superoxide Dismutase. *Accts. Chem. Res.* (ACS) 5:321-326, 1972

Capítulo **30**

RAYMOND F. BURK

Selenio

LA IMPORTANCIA del selenio en la nutrición, fue reconocida en 1957 cuando, al igual que en años anteriores para la vitamina E, se demostró que podría prevenir la necrosis hepática de origen dietético en la rata.[1] Pronto después empezaron a aparecer informes sobre la eficacia del selenio en animales con otras enfermedades que respondían a la vitamina E, ya fueran éstas de origen natural, o provocadas en forma experimental. La diatesis exudativa en pollos,[2] la miopatía del buche o molleja en pavos[3] y la necrosis hepática en cerdos,[4] demostraron ser condiciones de deficiencia de selenio debida al consumo de alimentos cultivados en tierras pobres en selenio. Asimismo se demostró que la deficiencia de selenio debida al pastoreo en pasturas pobres en selenio era la causa de la enfermedad del músculo blanco en ovejas.[5]

Estas condiciones, que frecuentemente causaban la muerte de los animales, dio origen a situaciones económicas difíciles para los agricultores de las áreas donde los suelos contenían muy poco selenio. La Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América permitió en 1974 la suplementación de alimentos para animales con selenio. La adición hasta de 0.1 ppm de selenio en forma de selenito es permitida en concentrados para pollos y cerdos, y hasta 0.2 ppm en concentrados para pavos.[6]

El hecho de que el selenio era requerido en presencia de cantidades adecuadas de vitamina E en la dieta no fue demostrado sino hasta el año de 1968.[7] El requerimiento para el pollo se ha estimado en 0.01 a 0.04 ppm,[8] proporcionado como selenito. En la rata, la deficiencia pura de selenio se manifiesta por un retardo en el crecimiento, por la formación de cataratas y por fallo en espermatogénesis.[9] En el pollo la lesión predominante es atrofia pancreática.[8] Se desconoce si la deficiencia pura de selenio puede ocurrir fuera del laboratorio.

Así como algunas zonas geográficas contienen escasas cantidades de selenio en la tierra, otras contienen cantidades grandes. En áreas como Dakota del Sur, Wyoming y Nebraska, las plantas contienen suficiente selenio para intoxicar a animales en pastoreo. Ha habido informes esporádicos de posible toxicidad de selenio en humanos[10] pero, la mayor parte de los casos han estado relacionados a una ingestión específica del elemento, o a exposición industrial. No existe evidencia de un riesgo general para la población humana debido al selenio presente en el ambiente.

Homeostasis

Ya que tanto el exceso de selenio como su deficiencia tienen efectos negativos sobre el organismo, los mecanismos homeostáticos para este elementos son de suma importancia. Los estudios sobre la absorción gastrointestinal de $^{75}SeO_3^{2-}$ han demostrado una absorción casi completa del ^{75}Se por la rata, ya sea que ésta haya sido alimentada con dietas deficientes, adecuadas, o con cantidades ligeramente tóxicas de selenio.[11] Así pues, el estado nutricional de la rata con respecto a selenio, no tiene ningún control o influencia sobre la absorción de esta forma química del selenio. Estudios limitados realizados en el hombre indican una mejor absorción del Na_2SeO_3 en solución, que el que se ingiere en forma sólida.[12] La existencia de un mecanismo de control para la absorción de selenio en el hombre no es probable, debido a que más del 90% de una dosis de un miligramo de selenio en solución es absorbido.[12] Se requieren estudios de absorción con formas naturales de selenio.

El contenido de selenio en los tejidos animales parece estar regulado por mecanismos de excreción. Algunos metabolitos urinarios de selenio son conocidos y uno de ellos, el ion trimetilselenonium (TM) fue identificado en el año 1969.[13,14] Este compuesto que es mucho menos tóxico que el selenito[15] parece ser una forma de selenio no disponible biológicamente, ya que no puede prevenir la necrosis hepática en la rata.[16] Estudios recientes con selenio radiactivo indican que la producción de TM, así como la del metabolito urinario principal no identificado, U–2, está íntimamente relacionada al estado nutricional de selenio.[17] La rata deficiente en selenio excreta alrededor del 1.3% de una dosis de ^{75}Se en seis horas, mientras que ratas que reciben 0.5 ppm de Se excretan cerca del 13% de la dosis. Más aún, una proporción mayor del ^{75}Se excretado aparece en forma de TM y de U–2 en el grupo con ingesta adecuada de selenio, que en el grupo deficiente en selenio.

La excreción pulmonar de selenio en forma de dimetil–selenuro se ha conocido por mucho tiempo bajo condiciones de un exceso grande de selenio.[18] Estudios metabólicos han demostrado que este mecanismo de

excreción es de menor importancia cuando el selenio dietético en forma de selenito se ingiere en cantidades menores de 1 ppm.[19] La excreción fecal de selenio no parece estar bajo un control metabólico.[19] En resumen, la evidencia actual indica que la homeostasis del selenio en la rata se lleva a cabo por medio de la producción de metabolitos excretados en la orina y, bajo condiciones de dosis tóxicas de selenio, por eliminación en el aire expirado.

Interacción con Otros Elementos

El efecto del selenio en producir una disminución en la toxicidad por mercurio subraya dramáticamente la importancia de la interacción del selenio con otros elementos. Los trabajos más antiguos en esta área demostraron que una inyección simultánea de cantidades equimolares de selenito disminuía la toxicidad del cloruro de mercurio inyectado.[20] En 1972 se describió un aumento en la sensibilidad de animales deficientes en selenio al envenenamiento por compuestos metílicos de mercurio presentes en la dieta.[21] Este hallazgo ha sido confirmado desde entonces, y un efecto similar ha sido demostrado contra el cloruro de mercurio.[22] Los estudios de estas interacciones a nivel molecular indican un efecto pronunciado del selenio sobre el metabolismo del mercurio en el animal.[23] Ya que niveles bajos de mercurio se encuentran corrientemente en muchas fuentes de alimentos, es posible que esta acción del selenio tenga una gran significancia biológica. Los requerimientos nutricionales de selenio fueron originalmente determinados usando dietas con un contenido bajo de mercurio. Ahora parece necesario re-evaluar esos requerimientos en presencia de mercurio.

Se ha sabido por mucho tiempo que el arsénico disminuye la toxicidad del selenio bajo ciertas condiciones. La excreción biliar de selenio aumenta con la administración de selenio y se presume que éste sea el mecanismo.[24] El agregado de plata a una dieta deficiente en vitamina E con un contenido modesto de selenio, puede inducir en la rata necrosis hepática de origen dietético.[25] El mecanismo de este fenómeno se desconoce. Se sabe que existe interacción del selenio con otros varios elementos y se esperan nuevos avances en esta área.

Función

En 1973 se demostró que la peroxidasa del glutatión era una seleno—enzima.[26] Su actividad está severamente deprimida en los tejidos de animales deficientes en selenio.[27] La deficiencia de esta enzima se considera responsable de muchas de las manifestaciones de la deficiencia de selenio. La enzima cataliza la transferencia de equivalentes reductores del glutatión reducido al peróxido de hidrógeno o a los peróxidos lipídicos. El descubrimiento de que el selenio es parte de esta enzima, eliminó mucho de la confusión sobre las relaciones entre el selenio, la vitamina E, y los aminoácidos azufrados. El selenio, como parte de la peroxidasa del glutatión, se presume que protege contra el daño inducido por los peróxidos lipídicos, a través de la destrucción de estos peróxidos. Los aminoácidos azufrados sirven como precursores del glutatión y por consiguiente, son necesarios para una función apropiada de la peroxidasa del glutatión. La vitamina E puede funcionar previniendo la formación de peróxidos.

Un ejemplo de cómo se cree que esos sistemas interaccionan lo ofrece la necrosis hepática de origen dietético en la rata. La necrosis hepática dietética ocurre solamente cuando hay una deficiencia combinada de selenio y vitamina E; su aparición se retrasa, pero no se previene, por la administración de aminoácidos azufrados. En este caso, parece posible que la vitamina E, o la peroxidasa del glutatión, sean suficientes para prevenir la peroxidación de lípidos, condición que causa daño hepático letal. La administración de aminoácidos azufrados aumenta la efectividad de la peroxidasa del glutatión aumentando la concentración de glutatión, pero en último término es inefectiva ya que la actividad de la peroxidasa del glutatión disminuye eventualmente a niveles relativamente bajos.

Se sabe que existen otras proteínas que contienen selenio. Recientemente, una hemoproteína que contiene selenio fue aislada del músculo de ovejas.[28] Se desconoce si una disminución en esta proteína está involucrada en la patogénesis de la enfermedad del músculo blanco. Se han descubierto dos enzimas de origen bacteriano que contienen selenio.[29,30] Se ha indicado que las seleno—proteínas conocidas funcionan en reacciones de transferencia de electrones.[31] Parece probable que otras enzimas con selenio serán identificadas, tal vez como parte de sistemas de transferencia de electrones. En efecto, existe evidencia limitada de que el selenio juega un papel en el sistema hepático microsomal del citocromo P-450.[32,33]

Nutrición Humana

Se han realizado esfuerzos esporádicos para evaluar el selenio en relación a la nutrición humana. En general se ha aceptado como un nutriente esencial para el hombre, pero no hay aún evidencia inequívoca de esto. La ingesta dietética de selenio se ha estudiado solo ocasionalmente en el hombre, y no se pueden dar estimaciones sobre su requerimiento.

El elemento por lo general, se encuentra asociado con las proteínas dietéticas en forma de seleno-aminoácidos en las plantas,[34] y en forma no identificada en los animales. En vista de ello, se han publicado, estudios sobre los niveles sanguíneos de selenio en niños con kwashiorkor. Un estudio fue realizado en Guatemala[35] y el otro en Tailandia.[36] En ambos estudios, los niños con kwashiorkor tenían niveles sanguíneos de selenio menores que los controles, debido a niveles más bajos del elemento en el plasma. A pesar de que la falta de información sobre la naturaleza del selenio en la sangre no permite llegar a conclusiones firmes, estos hallazgos sugieren la posibilidad de que niños con kwashiorkor no estén recibiendo suficiente selenio en sus dietas. Estudios adicionales sobre este problema son necesarios.

Se ha tratado de asociar la deficiencia de selenio con el cancer;[37] sin embargo, no se han obtenido todavía conclusiones que sean útiles. Para lograr mayores avances en el conocimiento del papel del selenio en la nutrición humana, se requieren estudios básicos del metabolismo del selenio en el hombre, realizados de manera similar a los efectuados en animales experimentales durante los últimos años. □

REFERENCIAS

1. K Schwarz and C.M. Foltz: Selenium as an Integral Part of Factor 3 Against Dietary Necrotic Liver Degeneration. *J Am. Chem. Soc.* 79:3292-3293, 1957
2. M.C. Nesheim and M L. Scott: Studies on the Nutritive Effects of Selenium in Chicks. *J. Nutrition* 65:601-618, 1958
3. E.D. Walter and L.S. Jensen: Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase Levels, Muscular Dystrophy, and Certain Hematological Measurements in Chicks and Poults as Influenced by Vitamin E, Selenium, and Methionine. *Poultry Sci.* 43.919-926, 1964
4. R.O. Eggert, E. Patterson, W.T. Akers, and E.L.R. Stokstad: The Role of Vitamin E and Selenium in the Nutrition of the Pig. *J. Animal Sci.* 16:1037, 1957
5. O.H. Muth, J.E. Oldfield, L.F. Remmert, and J.R. Schubert: Effects of Selenium and Vitamin E on White Muscle Disease. *Science* 128:1090, 1958
6. *Federal Register* 39:1355-1358, 1974
7. J.N. Thompson and M L Scott: Selenium Deficiency in Chicks and Quail. Proceedings Cornell Nutrition Conference for Feed Manufacturers. Pp. 130-136, 1967
8. J.N Thompson and M L. Scott: Impaired Lipid and Vitamin E Absorption Related to Atrophy of the Pancreas in Selenium-Deficient Chicks, *J. Nutrition* 100:797-809, 1970
9. L.H. Sprinker, J.R. Harr, P.M. Newberne, P.D. Whanger, and P.H. Weswig Selenium Deficiency Lesions in Rats Fed Vitamin E Supplemented Rations. *Nutrition Rep Int.* 4:335-340, 1971
10. W.C. Cooper in *Selenium in Biomedicine*. O.H. Muth, Editor, pp. 185-199. Avi Publishing Co., Westport, 1967

11. D.G. Brown, R.F. Burk, R.J. Seely, and K.W. Kiker: Effect of Dietary Selenium on the Gastrointestinal Absorption of $^{75}SeO_3^{2-}$ in the Rat. *Int. J. Vit. Nutrition Res.* 42:588-591, 1972
12. C.D. Thomson: Recovery of Large Doses of Selenium Given as Sodium Selenite With or Without Vitamin E. *New Zealand Med. J.* 80:163-168, 1974
13. J.L. Byard: Trimethyl Selenide. A Urinary Metabolite of Selenite. *Arch. Biochem. Biophys.* 130:556-560, 1969
14. I.S. Palmer, D.D. Fischer, A.W. Halverson, and O.E. Olson: Identification of a Major Selenium Excretory Product in Rat Urine. *Biochim. Biophys. Acta* 177:336-342, 1969
15. B.D. Obermeyer, I.S. Palmer, O.E. Olson, and A.W. Halverson: Toxicity of Trimethylselenonium Chloride in the Rat With or Without Arsenite. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 20:135-146, 1971
16. D-F. Tsay, A.W. Halverson, and I.S. Palmer: Inactivity of Dietary Trimethylselenonium Chloride against the Necrogenic Syndrome of the Rat. *Nutrition Rep. Int.* 2:203-207, 1970
17. K.W. Kiker and R.F. Burk: Production of Urinary Selenium Metabolites in the Rat Following $^{75}SeO_3^{2-}$ Administration. *Am. J. Physiol.* 227:643-646, 1974
18. K.P. McConnell and O.W. Portman: Excretion of Dimethyl Selenide by the Rat. *J. Biol. Chem.* 195:277-282, 1952
19. R.F. Burk, D.G. Brown, R.J. Seely, and C.C. Scaief, III: Influence of Dietary and Injected Selenium on Whole-Body Retention, Route of Excretion, and Tissue Retention of $^{75}SeO_3^{2-}$ in the Rat. *J. Nutrition* 102:1049-1056, 1972
20. J. Parizek and I. Ostádalová: The Protective Effect of Small Amounts of Selenite in Sublimate Intoxication. *Experientia* 23:142-143, 1967
21. H.E. Ganther, C. Goudie, M.L. Sunde, M.J. Kopecky, P. Wagner, S.H. Oh, and W.G. Hoekstra: Selenium: Relation to Decreased Toxicity of Methylmercury Added to Diets Containing Tuna. *Science* 175:1122-1124, 1972
22. S. Potter and G. Matrone: Effect of Selenite on the Toxicity of Dietary Methyl Mercury and Mercuric Chloride in the Rat. *J. Nutrition* 104:638-647, 1974
23. R.F. Burk, K.A. Foster, P.M. Greenfield, and K.W. Kiker: Binding of Simultaneously Administered Inorganic Selenium and Mercury to a Rat Plasma Protein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 145:782-785, 1974
24. O.A. Levander and C.A. Baumann: Selenium Metabolism. VI. Effect of Arsenic on the Excretion of Selenium in the Bile. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 9:106-115, 1966
25. P. Grasso, R. Abraham, R. Hendy, A.T. Diplock, L Golberg, and J. Green: The Role of Dietary Silver in the Production of Liver Necrosis in Vitamin E-Deficient Rats. *Exp Molec. Path.* 11:186-199, 1969
26. J.T. Rotruck, A.L. Pope, H.E. Ganther, A.B. Swanson, D.G. Hafeman, and W.G. Hoekstra: Selenium. Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science* 179:588-590, 1973
27. D.G. Hafeman, R.A. Sunde, and W.G. Hoekstra: Effect of Dietary Selenium on Erythrocyte and Liver Gluthathione Peroxidase in the Rat. *J. Nutrition* 104.580-587, 1974
28. P.D. Whanger, N.D. Pedersen, and P.H. Weswig: Selenium Proteins in Ovine Tissue. II. Spectral Properties of a 10,000 Molecular Weight Selenium Protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 53:1031-1035, 1973

29. A.C. Shum and J.C. Murphy: Effects of Selenium Compounds on Formate Metabolism and Coincidence of Selenium-75 Incorporation and Formic Dehydrogenase Activity in Cell-Free Preparations of Escherichia coli. *J. Bact.* 110:447-449, 1972
30. D.C. Turner and T.C. Stadtman: Purification of Protein Components of the Clostridial Glycine Reductase System and Characterization of Protein A as a Selenoprotein. *Arch. Biochem. Biophys.* 154:366-381, 1973
31. T.C. Stadtman: Selenium Biochemistry. *Science* 183:915-922, 1974
32. A.T. Diplock and J.A. Lucy: The Biochemical Modes of Action of Vitamin E and Selenium: A Hypothesis. *FEBS Lett.* 29:205-210, 1973
33. R.F. Burk, A.M. Mackinnon, and F.R. Simon: Selenium and Hepatic Microsomal Hemoproteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 56:431-436, 1974
34. O.E. Olson, E.J. Novacek, E.I. Whitehead, and I.S. Palmer: Investigations on Selenium in Wheat. *Phytochemistry* 9:1181-1188, 1970
35. R.F. Burk, Jr., W.N. Pearson, R.P. Wood, II, and F. Viteri: Blood Selenium Levels and In Vitro Red Blood Cell Uptake of ^{75}Se in Kwashiorkor. *Am. J. Clin. Nutrition* 20:723-733, 1967
36. R.J. Levine and R.E. Olson: Blood Selenium in Thai Children with Protein-Calorie Malnutrition. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 134:1030-1034, 1970
37. J.R. Shapiro: Selenium and Carcinogenesis: A Review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 192:215-219, 1972

Capítulo **31**

ERIC J. UNDERWOOD

Cobalto

LA PRIMERA evidencia de que el cobalto era un nutriente esencial se obtuvo hace 50 años, como consecuencia de las investigaciones realizadas en Australia sobre la etiología de dos enfermedades de ocurrencia natural que afectaban el ganado ovino y bovino, conocidas con los nombres de "enfermedad de la costa" y "enfermedad debilitante".[1,2] Anteriormente, en Nueva Zelandia se había demostrado que una enfermedad similar del ganado, conocida como "bush-sickness" podía tratarse y prevenirse por la administración oral de grandes cantidades de sales de hierro y minerales crudos. Se aceptó que la etiología de este tipo de enfermedades era la deficiencia de hierro, hasta que Filmer y Underwood[3] notaron que para tratar esta enfermedad debilitante era necesario administrar cantidades demasiado grandes de los compuestos de hierro, y posteriormente prepararon un extracto libre de hierro a partir de uno de estos compuestos y demostraron que era tan potente como el compuesto total original. Esto condujo a la hipótesis de que la enfermedad se debía a la deficiencia de algún elemento traza en el suelo y en los vegetales de las regiones afectadas, y que este elemento traza se encontraba como contaminante en los compuestos de hierro utilizados exitosamente en los tratamientos. Posteriormente se demostró que este elemento traza era el cobalto[2] y que podía asegurarse un crecimiento normal y estado de salud adecuados del ganado ovino y bovino con la administración de pequeñas dosis de sales de cobalto (0.1 a 1.0 mg Co por día).[4]

Durante el transcurso de estas investigaciones se observó que la administración oral de hígado también curaba esta enfermedad. Se ensayó con hígado debido a que éste curaba la anemia perniciosa en el hombre y la anemia era una manifestación común de la enfermedad del ganado que se estaba estudiando. Cenizas de hígado en cantidad equivalente a dosis de hígado fresco eran inefectivas. Esto condujo a la sugestión de que la

potencia curativa del hígado era debida a la presencia de un factor de depósito y que el cobalto funcionaba a través de su papel en la producción de este factor dentro del organismo.[4] Once años después esta hipótesis se validó, y se comprobó que el factor era la vitamina B_{12}, que contiene cobalto en su molécula.[5,6] Tres años más tarde, Smith y colaboradores[7] en Cornell, lograron la desaparición de los signos de deficiencia de cobalto en corderos con inyecciones de vitamina B_{12}. Así se aclaró pues que la deficiencia de cobalto en rumiantes de debía a una baja disponibilidad de cobalto en el rumen, que disminuía la capacidad de la flora microbiana para sintetizar la cantidad de B_{12} requerida para satisfacer las necesidades del animal. De esa manera se estableció una situación nutricional única: la utilización de un elemento traza exclusivamente como parte estructural de una vitamina, donde la incorporación del elemento depende de la actividad simbiótica de los microorganismos gastrointestinales que son los que realizan la síntesis de la vitamina. Eso explica por qué, la disponibilidad de Co en la dieta de los rumiantes es esencial para su crecimiento y buen estado de salud.

En contraste, en el hombre y en los animales monogástricos el cobalto debe ser suplido en su forma fisiológicamente activa, o sea como cobalamina o vitamina B_{12}. Los tejidos de estas especies no son capaces de sintetizar la vitamina a partir del cobalto de la dieta, y su microflora intestinal tiene una capacidad extremadamente limitada para efectuar esta transformación vital a un nivel suficientemente alto en el tracto digestivo para permitir suficiente absorción intestinal de la vitamina. Con excepción del cobalto y posiblemente del cromo, el hombre y otras especies animales con similares procesos digestivos y de absorción, poseen una capacidad aparentemente completa para producir los compuestos orgánicos esenciales a partir de los elementos o compuestos inorgánicos proporcionados en la dieta. Bajo estas circunstancias, el contenido de cobalto de los alimentos y dietas del humano no tiene importancia; lo que es crítico es su contenido de vitamina B_{12}. Más aún, ya que 1 microgramo diario de vitamina B_{12}, como lo expresan Schroeder y colaboradores[8] "puede hacer la diferencia entre la vida y la muerte del hombre por anemia perniciosa" y puesto que la B_{12} contiene solamente 4.34% de cobalto, se puede hacer resaltar el hecho de que el requerimiento diario de cobalto para los humanos es alrededor de 0.0434 microgramos, o sea infinitesimal.

Cobalto en Alimentos y Dietas

Los datos disponibles sobre el contenido de cobalto en los alimentos y las dietas destinados a la alimentación humana son limitados y extremadamente variables. Esta variación en parte surge de errores analíticos, pero

también se debe a variaciones reales que se originan en diferencias en el tipo de suelos y climas que afectan directamente el contenido de cobalto en los alimentos de origen vegetal e indirectamente en los de origen animal. Murthy y colaboradores[12] en un estudio sobre la dieta de niños de 28 instituciones ubicadas a gran distancia una de otra, encontraron que la concentración de cobalto en la dieta total variaba de 0.25 a 0.69 mg por kg, y la ingesta total varió de 0.30 a 1.77 mg por día, con un promedio de 1.02 mg por día. Estos niveles son mucho más altos que los 0.16 a 0.17 mg de Co por día consumidos por adultos en E.U.A. según Tipton y colaboradores,[9] o los 0.14 a 0.58 mg por día comunidados por Schroeder y colaboradores.[8] Tales ingestas darían una concentración en la dieta total cercana a 0.2 – 0.5 ppm, en base seca, la cual es 2 a 5 veces la concentración de cobalto en pastos y forrajes que se ha encontrado adecuada para el ganado ovino y bovino.[4,10,11]

Entre los diferentes alimentos, las hojas verdes son las más ricas y variables en contenido de cobalto, mientras que los productos lácteos, los cereales refinados y el azúcar presentan el contenido más bajo. Valores típicos para los primeros son 0.2 a 0.6 ppm de Co y para los últimos 0.01 a 0.03 ppm de Co, ambos en base seca. La leche de vaca normalmente tiene niveles muy bajos de cobalto con un rango de 0.4 a 1.1 µg por litro y la mayor parte de los valores oscilan alrededor de 0.5 µg por litro.[13-15] Las vísceras, hígado y riñón, comúnmente contienen en base seca de 0.15 a 0.25 ppm y el músculo aproximadamente la mitad de esos valores. Estos alimentos contienen mucho más cobalto que el contenido como vitamina B_{12}, aunque el hígado como el principal órgano de depósito es una buena fuente de esta vitamina. Las frutas, las verduras y los cereales no contienen nada de cobalto en forma de vitamina B_{12}.

Metabolismo del Cobalto

Los estudios sobre la absorción y la excreción del cobalto han dado resultados confusos. Varias de las primeras investigaciones utilizando cobalto radiactivo, mostraron que el cobalto de la dieta o el administrado oralmente, era pobremente absorbido por ratas y animales de crianza y excretado principalmente en las heces.[16,17] Engel y colaboradores[18] también comunicaron que niñas preadolescentes excretaban un 90% de su excreción total en las heces y un 10% en la orina. Una situación muy diferente emerge de estudios posteriores que indican que el cobalto es bien absorbido,[21] que la mayor vía de excreción es la orina,[8,9,41] y que existe una relación directa entre la proporción de la dosis oral que es absorbida y la cantidad que es excretada en la orina.[40,41] Al parecer, en el hombre, sólo pequeñas cantidades de cobalto son eliminadas por las

heces,[8,9,40] el sudor,[42] y el pelo.[8] Parece ser también que el cobalto comparte con el hierro, al menos parcialmente, la vía de absorción a través de la mucosa intestinal, y que la aceleración del transporte de ambos elementos está gobernada por el mismo mecanismo. Así, la absorción de cobalto, como la del hierro, está aumentada significativamente en ratas deficientes en hierro,[43] en deficiencia de hierro en el hombre,[40,41] en pacientes con cirrosis portal que presentan una sobrecarga de hierro, y en aquéllos con hemocromotosis idiopática.[41] El concepto de que el transporte intestinal del cobalto y del hierro involucra una vía común es compatible con el ya demostrado antagonismo mutuo entre estos dos elementos a nivel de su absorción, situación que se discutirá más adelante con relación a la toxicidad del cobalto.[23] No se conoce por qué el hombre y la rata absorben más cobalto del que son capaces de utilizar. Podría ser que exista una función aún no descubierta de este elemento, distinta a su rol como componente de la vitamina B_{12}.

Usando análisis por activación de neutrones, Yamagata y colaboradores[19] analizaron el contenido de cobalto de tejidos humanos y calcularon que el contenido corporal total de un hombre adulto promedio era de 1.1 mg. Con base en escasa información parece ser que el cobalto no se acumula en los tejidos humanos con la edad[8,20] en la forma que lo hace el cadmio en los países industrializados; tampoco disminuye significativamente con la edad, como el cromo en sujetos que consumen una dieta de tipo "occidental" rica en alimentos refinados y procesados.

Toxicidad del Cobalto

El cobalto tiene una baja toxicidad en todas las especies que se han estudiado incluyendo el hombre. Dosis diarias de 3 mg de Co por kg de peso, lo cual representa aproximadamente 150 ppm en la dieta seca (o sea más de 1,000 veces el nivel normal), pueden ser toleradas por la oveja durante varias semanas sin efectos tóxicos.[22] Con dosis de 4 mg de Co o más por kg de peso, el apetito y el peso corporal se deprimen severamente, el animal se torna anémico, y algunos mueren. La anemia quizás se debe a una depresión en la absorción del hierro por las altas ingestas de cobalto. En efecto, se ha demostrado que la absorción de ^{59}Fe en sacos yeyunales de rata se reduce casi dos tercios en presencia de concentraciones de cobalto diez veces más altas. La absorción de ^{59}Fe se reduce casi totalmente cuando la concentración de cobalto es 100 veces mayor que lo normal.[23] Por otra parte, la rata y otras especies, excepto el rumiante adulto, cuando se alimentan con grandes cantidades de sales de cobalto desarrollan policitemia, acompañada por una hiperplasia de la médula ósea, reticulocitosis, y aumento del volumen sanguíneo.[24] Las ingestas orales de cobalto que son necesarias para producir policitemia son aproximadamente de 200 a 250 ppm de Co en la dieta total, o sea varias veces más altas que las ingeridas con los alimentos y bebidas habituales. Se ha observado que el cobalto estimula la producción de eritropoyetina,[31,32] pero las cantidades requeridas son tan grandes que probablemente el efecto sea resultante de hipoxia tisular.[33]

El efecto policitémico del cobalto ha conducido a que sea utilizado como un estimulante eritropoyético no específico en el hombre. Se han usado las sales de cobalto en el tratamiento de la anemia resultante de la nefritis y de las infecciones;[25] varias comunicaciones han referido una respuesta hematopoyética al cobalto, además de la producida por el hierro, en niños y en mujeres embarazadas.[26-28] Las cantidades requeridas para producir esta respuesta son tan grandes (20 a 30 mg de Co por día) que pueden provocar manifestaciones tóxicas serias como hiperplasia de la tiroides, mixedema y fallo cardíaco congestivo en infantes.[29,30] Por esta razón, su uso debe ser muy restringido en el manejo clínico de las anemias.

Bajo ciertas circunstancias todavía no explicadas, ingestas de cobalto sustancialmente más bajas que los 20 ó 30 mg por día mencionados en el párrafo anterior pueden producir toxicidad en el humano. El cobalto ha sido señalado como un factor precipitante de fallas cardíacas severas en bebedores exagerados de cerveza; la sospecha sobre el cobalto surgió de la alta incidencia de policitemia, hiperplasia epitelial de la tiroides y depleción coloidal en estos casos fatales de fallo cardíaco congestivo.[34] Era usual agregar sales de cobalto a la cerveza para aumentar la acción espumante a concentraciones de 1.2 a 1.5 ppm de Co. A tales concentraciones, el consumo de 24 pintas por día proporcionaría 8 mg de sulfato de cobalto; esta cantidad está muy por debajo de las cantidades que pueden ingerirse sin riesgo por individuos normales. De hecho, cantidades hasta de 300 mg de sales de cobalto por día han sido utilizadas farmacológicamente sin efectos cardiotóxicos. Parece ser que ingestas altas de cobalto y de alcohol son necesarias para inducir la cardiomiopatía, siendo posible que se requiera además un tercer factor que podría ser baja cantidad de proteína en la dieta,[35] o deficiencia de tiamina.[36] Sin embargo, un estudio reciente sobre el efecto combinado de cobalto, cerveza y deficiencia de tiamina en cerdos, no reveló una cardiomiopatía comparable.[32]

El Cobalto y la Tiroides

Ha sido propuesto que el cobalto y el manganeso son elementos necesarios para la síntesis de hormona tiroidea en la rata.[38] El agregado de dosis fisiológicas de cobalto a una dieta que no era naturalmente alta en cobalto o en yodo, no afectó el peso de la glándula, pero sí causó cambios

histológicos definidos, incluyendo una disminución en el tamaño de los folículos y un aumento en la altura de las células epiteliales. Se concluyó que "la aparición de alteraciones endémicas de la función tiroidea en personas que habitan regiones biogeoquímicas con bajos contenidos de yodo y cobalto, no depende sólo del nivel de I y Co, sino también de la proporción entre estos dos elementos en el medio ambiente. Otros investigadores en la Unión Soviética[39] han observado una correlación inversa entre los niveles de cobalto en los alimentos, agua, y suelos en ciertas áreas y la incidencia de bocio en el hombre y animales de crianza. La posible relación entre la disponibilidad de cobalto en el medio ambiente y la incidencia de bocio amerita investigación en otras áreas. Se hace también necesario un análisis más crítico de la sugestiva interacción cobalto—yodo en animales. □

REFERENCIAS

1. H.R. Marston: Problems Associated with 'Coast Disease'. *J. Council Sci. Indian Res.* (Australia) 8:111-116, 1935
   E.W. Lines: The Effect of the Ingestion of Minute Quantities of Cobalt by Sheep Affected with 'Coast Disease'. *J. Council Sci. Indian Res.* (Australia) 8:117-119, 1935
2. E.J. Underwood and J.F. Filmer: The Determination of the Biologically Potent Element (Cobalt) in Limonite. *Aust. Vet. J.* 11:84-92, 1935
3. J.F. Filmer and E.J. Underwood: Enzootic Marasmus: Treatment with Limonite Fractions. *Aust. Vet. J.* 10:83-87, 1934
4. J.F. Filmer and E.J. Underwood: Enzootic Marasmus: Further Data Concerning the Potency of Cobalt as a Curative and Prophylactic Agent. *Aust. Vet. J.* 13:57-64, 1937
5. E.L. Rickes, N.G. Brink, F.R. Koniusky, T.R. Wood, and K. Folkers: Vitamin B_{12}, A Cobalt Complex. *Science* 108:134, 1948
6. E.L. Smith: Presence of Cobalt in the Anti-Pernicious Anemia Factor. *Nature* (London) 162:144-145, 1948
7. S.E. Smith, B.A. Koch, and K.L. Turk: The Response of Cobalt-Deficient Lambs to Liver Extract and Vitamin B_{12}. *J. Nutrition* 44:455-464, 1951
8. H.A. Schroeder, A.P. Nason, and I.H. Tipton: Essential Trace Metals in Man: Cobalt. *J. Chronic Dis.* 20:869-890, 1967
9. I.H. Tipton, P.L. Stewart, and P.G. Martin: Trace Elements in Diet and Excreta. *Health Phys.* 12:1683-1689, 1966
10. E.D. Andrews: Observations on the Thrift of Young Sheep on a Marginally Cobalt-Deficient Area. *New Zealand J. Agr. Res.* 8:788-817, 1965
11. H.J. Lee and H.R. Marston: The Requirement for Cobalt of Sheep Grazed on Cobalt-Deficient Pastures. *Aust. J. Agr. Res.* 20:905-918, 1969
12. G.K. Murthy, U. Rhea, and J.T. Peeler: Levels of Antimony, Cadmium, Chromium, Cobalt, Manganese, and Zinc in Institutional Total Diets. *Environ. Sci. Technol.* 5:436-442, 1971

13. J.G. Archibald: Cobalt in Cow's Milk. *J. Dairy Sci.* 30:293-297, 1947
14. G.H. Ellis and J.F. Thompson: Determination of Cobalt in Biological Materials with Nitrosocresol. *Indian Eng. Chem. Anal. Ed.* 17:254-257, 1945
15. M. Kirchgessner: Wechselbeziehungen zwischen spurenelementen in Futtermitteln und Tierischen. Substzen sowie Abhangigkeitsverhaltnisse zwischen einzelnen Elementen bei der Retention. *Z. Tierphysiol. Tierernahr. Futtermittelk* 14:270-278, 1959
16. C.L. Comar, G.K. Davis, and R.F. Taylor: Cobalt Metabolism Studies: Radioactive Cobalt Procedures with Rats and Cattle. *Arch. Biochem.* 9:149-158, 1946
17. C.L. Comar and G.K. Davis: Cobalt Metabolism Studies. III. Excretion and Tissue Distribution of Radioactive Cobalt Administered to Cattle. *Arch. Biochem.* 12:257-266, 1947
18. R.W. Engel, N.O. Price, and R.F. Miller: Copper, Manganese, Cobalt, and Molybdenum Balance in Pre-adolescent Girls. *J. Nutrition* 92:197-204, 1967
19. N. Yamagata, S. Muratan, and T. Morii: The Cobalt Content of the Human Body. *J. Radiat. Res.* (Tokyo) 3:4-8, 1962
20. I.H. Tipton and M.J. Cook: Trace Elements in Human Tissue. II. Adult Subjects from the United States. *Health Phys.* 9:103-145, 1963
21. P.P. Toskes, G.W. Smith, and M.E. Conrads: Cobalt Absorption in Sex-Linked Anemic Mice. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:435-437, 1973
22. D.E. Becker and S.E. Smith: The Level of Cobalt Tolerance in Yearling Sheep. *J. Animal Sci.* 10:266-271, 1951
23. W. Forth and R. Rummel in *Intestinal Absorption of Metal Ions, Trace Elements and Radionuclides*. S.C. Skoryna and Wadron-Edward, Editors, pp. 173-191. Pergamon Press, Montreal, 1971
24. W.C. Grant and W.S. Root. Fundamental Stimulus for Erythropoiesis. *Physiol. Rev.* 32:449-498, 1952
25. F.H. Gardner: The Use of Cobaltous Chloride in the Anemia Associated with Chronic Renal Disease. *J. Lab. Clin. Med.* 41:56-64, 1953
26. B.L. Coles: The Use of Cobalt in Some Common Anemias of Childhood. *Arch. Dis. Child.* 30:121-126, 1955
27. F. Tevetoglu: The Treatrnent of Common Anemias in Infancy and Childhood with a Cobalt-Iron Mixture. *J. Pediat.* 49:46-55, 1956
28. H.G. Hamilton: The Use of Cobalt Iron in the Prevention of Anemia of Pregnancy. *South. Med. J.* 49:1056-1060, 1956
29. T. Sederholm, K. Kouvalainen, and B.A. Lamberg: Cobalt-Induced Hypothyroidism and Polycythemia in Lipid Nephrosis. *Acta Med. Scandinav.* 184:301-306, 1968
30. T.C. Washburn and E. Kaplan: Cobalt Therapy and Goiter. *Clin. Paediat.* (Philadelphia) 3:89-92, 1964
31. E. Goldwasser, L.O. Jacobson, W. Fried, and L.F. Plzak: Studies on Erythropoiesis. V. The Effect of Cobalt on the Production of Erythropoietin. *Blood* 13:55-60, 1958
32. J.W. Fisher and B.J. Birdwell: The Production of an Erythropoietic Factor by the In Situ Perfused Kidney. *Acta Haematol.* (Basal) 26:224-232, 1961
33. J.W. Fisher and J.W. Langston: The Influence of Hypoxemia and Cobalt on Erythropoietin Production in the Isolated Perfused Dog Kidney. *Blood* 29:114-125, 1967

34. Epidemic Cardiac Failure in Beer Drinkers. *Nutrition Reviews* 26:173-175, 1968
35. C.S. Alexander: Cobalt and the Heart. *Ann. Int. Med.* 70:411-413, 1969
36. H.T. Grinvalsky and D.M. Fitch: A Distinctive Myocardiopathy Occurring in Omaha, Nebraska: Pathological Aspects. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 156:544-565, 1969
37. R E. Burch, R.V. Williams, and J.F. Sullivan: Effect of Cobalt, Beer, and Thiamin-Deficient Diets in Pigs. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:403-408, 1973
38. R.I. Blokhima in *Trace Element Metabolism in Animals*. C.F. Mills, Editor, pp. 426-432. S. Livingstone, Edinburgh, 1970
39. V.V. Kovalsky in *Trace Element Metabolism in Animals*. C.F. Mills, Editor, pp. 385-397. S. Livingstone, Edinburgh, 1970
40. L.S. Valberg, J. Ludwig, and D. Olatunbosun: Alteration in Cobalt Absorption in Patients with Disorders of Iron Metabolism. *Gastroenterology* 56:241-251, 1969
41. L.S. Vallberg in *Intestinal Absorption of Metal Ions, Trace Elements and Radionuclides*. S.C. Skoryna and Waldron-Edward, Editors, pp. 257-263. Pergamon Press, Montreal, 1971
42. C.F. Consolazio, R.A. Nelson, L.O. Matoush, R.C. Hughes, and P. Urone: The Trace Mineral Losses in Sweat. Report No. 284. *U.S. Army Med. Res. Nutrition Lab. Rept* 1-13, 1964
43. S. Pollack, J.N. George, R.C. Reba, R.M. Kaufman, and W.H. Crosby: The Absorption of Nonferrous Metals in Iron Deficiency. *J. Clin Invest.* 44 1470-1473, 1965

Capítulo **32**

H. H. MESSER
L. SINGER

Fluor

EL FLUOR (F) es uno de los elementos más abundantes de la corteza terrestre y su distribución es muy generalizada en la naturaleza. La presencia de flúor en los materiales biológicos es de considerable significado nutricional, porque a niveles moderados de ingesta tiene efectos beneficiosos, y efectos tóxicos cuando se ingiere en dosis elevadas. La posibilidad de que el flúor pueda ser un elemento traza esencial ha sido señalada varias veces, pero no probada.

La presente es una breve revisión de la vasta literatura concerniente al flúor que enfatiza recientes adelantos en la comprensión de su metabolismo y su función. Cuando ha sido posible, se han citado trabajos de revisión recientes a fin de proveer acceso a una mejor cobertura de los diferentes aspectos nutricionales del flúor.

Esencialidad

Los intentos en demostrar que el flúor es un elemento traza esencial, han conducido a resultados frustrantes equívocos. Los primeros estudios de las tasas de crecimiento y reproducción fueron frecuentemente viciados por dietas nutricionalmente incompletas o controles inadecuados.[1,2] Algunos de ellos llegaron a resultados negativos. Recientemente, se ha producido un resurgimiento del interés que se ha traducido en renovadas defensas del flúor como un elemento traza esencial, basadas en diferentes líneas de evidencia como las que se indican a continuación.

Tasas de Crecimiento

Un aumento de la tasa de crecimiento como respuesta al flúor ha sido

descrita en ratones hembras (no así en machos)[3] y también en ratas mantenidas bajo un sistema de exposición al calor.[4,5] En este último caso, se les proporcionó una dieta basal "severamente deficiente" en un nutriente no identificado, de tal manera que aún el grupo suplementado con flúor produjo una tasa de crecimiento de alrededor del 30% de la tasa para ratas normales sanas. Otros estudios han usado dietas con cantidades comparativamente bajas de flúor y han fracasado en demostrar alguna anomalía en el crecimiento o en el estado general de salud.

Reproducción

Ratones expuestos a prolongados períodos de ingesta baja en flúor, presentaron anomalías en la reproducción las cuales fueron evitadas o corregidas con la adición de 50 ppm de flúor (en forma de NaF) en el agua potable.[6,7] Este nivel de ingesta de flúor está dentro de los rangos normales para las dietas de los roedores y no tiene efectos tóxicos. Los estudios realizados en períodos de corta duración dieron resultados negativos. Algunos estudios también demostraron la aparición de anomalías en la reproducción tanto en grupos con baja ingesta de flúor, como en los suplementados con flúor, debido a lo inadecuado de las dietas altamente refinadas.[1,2]

Hematopoyesis

Se ha informado que una alta ingesta de flúor (50 ppm) aporta una significativa protección contra la anemia del embarazo y de la infancia en ratones.[8] Esta anemia tiene características de ser ferropriva y puede prevenirse mediante la adición de hierro a la dieta sin suplementación con flúor.[9] Así pues, aunque el flúor demuestra tener efectos beneficiosos aumentando la absorción intestinal del hierro, esta observación puede ahora desestimarse como evidencia de un papel directo del flúor como elemento traza esencial.

Mineralización

Con base en estudios *in vitro* en sistemas acuosos, se ha postulado que el flúor puede ser requerido para la calcificación biológica.[10,11] La precipitación de cristales de hidroxiapatita de soluciones que contienen iones de Ca y fosfato es aumentada por la presencia de flúor,[10] aunque una concentración muy baja de flúor (0.0002 a 0.002 ppm) es suficiente

para esta precipitación.[12] No ha podido ser demostrada una mineralización defectuosa en animales privados de flúor, posiblemente porque el flúor no puede ser efectivamente eliminado de los sistemas animales.

En nuestra opinión, la presente evidencia no justifica la inclusión del flúor en la lista de elementos traza esenciales para ninguna especie. Mientras un criterio definitivo de esencialidad no haya sido establecido, un pequeño aumento de la tasa de crecimiento en respuesta al flúor (en animales que estaban severamente deficientes en otros nutrientes) no debe constituir un criterio adecuado. Más signos específicos del papel fisiológico y bioquímico del flúor deberían ser demostrables y esto aún no ha sido posible. Desde este punto de vista, la anemia de animales con baja ingesta de flúor, puede ser atribuida a una deficiencia secundaria de hierro. La infertilidad puede asimismo ser el resultado de la deficiencia secundaria de algún otro nutriente ya que la misma dieta se usó en los estudios de anemia e infertilidad. Pequeñas diferencias en la actividad enzimática *in vivo* relacionadas con la ingesta de flúor[13-15] no pueden conectarse con signos de deficiencia. De igual manera, no pueden considerarse significativas la activación de la adenil–ciclasa y la inhibición de muchas enzimas *in vitro* ocasionadas por concentraciones de flúor[16,17] mucho más altas que las fisiológicas.

Metabolismo

El flúor ingerido es rápida y casi completamente absorbido, a menos que haya sido ingerido en forma de sales insolubles o compuestos orgánicos.[18,19] El flúor absorbido se deposita en los tejidos mineralizados o se excreta por la orina; así es que las concentraciones de flúor plasmático están efectivamente reguladas.[20,21] Estudios de revisión muy completos y recientes sobre el metabolismo de este elemento se encuentran disponibles en la literatura.[22-24]

Absorción Gastrointestinal

El sitio principal para la absorción de flúor en el hombre parece ser el estómago[18] aunque estudios en animales de experimentación sugieren que también hay absorción a nivel intestinal.[24] Su absorción es considerada como pasiva, sin involucrar transporte activo.[23,24] Hasta el 75% de una dosis ingerida se absorberá en la primera hora y aproximadamente el 90% en ocho horas.[24] El flúor en solución en el agua de bebida es casi completamente absorbido[24] mientras que solamente se absorbe aproximadamente del 50 al 80% del flúor que normalmente se encuentra en las dietas humanas.[19]

Distribución

Debido a la gran afinidad del flúor por la apatita, los tejidos calcificados adquieren, con creces, las más altas concentraciones de flúor de todos los tejidos. En orden descendente las más altas concentraciones se encuentran en el cemento, el hueso, la dentina y el esmalte.[25] El contenido de flúor del esqueleto aumenta apreciablemente con la edad, ya que este elemento es firmemente retenido después de su incorporación al mineral del hueso.[26] Se han encontrado concentraciones hasta de 3,500 ppm en las cenizas de hueso de costilla, aun cuando a lo largo de la vida se haya consumido agua potable con concentraciones de flúor menores de 0.1 ppm.[26] El flúor está ampliamente distribuido en los tejidos blandos (tanto extra como intracelularmente), pero a bajas concentraciones las cuales tienden a acercarse a los niveles plasmáticos. En base a peso húmedo, el contenido de los tejidos blandos raramente excede a 0.5 ppm y tal nivel no fluctúa mayormente con la edad o la ingesta de flúor.[21]

Excreción

La excreción de flúor por la vía renal es la más importante ruta de eliminación, con pequeñas pérdidas adicionales por el sudor y las heces.

La excreción urinaria es muy rápida; en el adulto del 20 al 30% de una dosis ingerida oralmente es excretada por la orina dentro de un lapso de tres horas.[18,19] En general, aproximadamente el 50% de una dosis ingerida es retenida en el esqueleto y el 50% remanente es excretado por la orina dentro de aproximadamente 24 horas. Como respuesta a prolongadas ingestas a un nivel constante por muchos años, la excreción urinaria puede llegar al 100% del flúor ingerido en el agua.[27] El flúor es eliminado de la circulación por filtración glomerular; debido a que la reabsorción tubular es sólo de alrededor del 50 al 60% (comparado con 99.5% para Cl) la excreción de flúor es rápida.[18,19]

Homeostasis

Se ha citado como una característica esencial, de un elemento traza, la propiedad del control homeostático de los niveles tisulares de dichos elementos.[28]

La concentración de flúor plasmático es efectivamente regulada dentro de límites estrechos por la acción del esqueleto y el riñón,[20,21] actuando el primero como el más importante componente de este mecanismo regulador. En el hombre, la concentración total en plasma permanece sin cambios (0.17 ppm) a pesar de variaciones en ingesta de flúor de 0.15 a 2.5 ppm en agua de consumo y las fluctuaciones diurnas son

pequeñas.[20,21] La administración de grandes dosis con fines terapéuticos solo ocasiona un incremento transitorio en el nivel de flúor plasmático.[20 21] La reserva en el esqueleto es capaz de mantener los niveles normales de flúor plasmático cuando hay insuficiencia de este elemento en la dieta.[21] No se sabe si esta regulación del flúor plasmático constituye un verdadero mecanismo de homeostasis.

Fuentes Dietéticas

Aunque todos los alimentos contienen por lo menos trazas de flúor, los fluoruros que provee el agua constituyen generalmente la fuente más importante para el hombre.

El incremento en el uso de alimentos procesados y bebidas preparadas con agua fluorada, ha aumentado la provisión de flúor por los productos alimenticios así como por el agua. Por tal motivo, las dietas modernas están adquiriendo enorme importancia como fuente de este elemento y están siendo reevaluadas en este sentido.

Ingesta Total Diaria de Flúor

La ingesta diaria total de flúor es variable, dependiendo en gran medida de su contenido en el agua de bebida. El total ingerido a través de los productos alimenticios (excluyendo el agua) alcanza un promedio aproximado de 1 mg por día en comunidades no fluoradas y de 2—3 mg diarios en poblaciones fluoradas (1 ppm) en los E.U.A.[29-31] Estos valores son considerablemente mayores que los de hace 15 a 20 años.[32,33] Considerando un consumo de 1,500 ml diarios de agua potable, el total de flúor ingerido alcanzaría promedios de 1.2 mg por día y 3.5 a 4.5 mg por día, respectivamente. La ingesta en los niños es proporcionalmente menor dependiendo de la edad y el peso corporal.

Agua Potable

La concentración de flúor en aguas naturales fluctúa entre niveles casi no detectables y un valor reportado de 2,800 ppm. El nivel óptimo de flúor para la reducción de caries dental sin producción indeseable de diente moteado es de 1 ppm para climas templados, lo que provee una ingesta diaria total de 0.5 a 1 mg de flúor por día a niños durante el período de formación dental y 1.5 a 2 mg a adultos. La fluoruración del agua provee al presente una ingesta óptima de flúor para más de 150 millones de personas en todo el mundo, incluyendo a casi el 50% de la población de E.U.A.[35] Esta es sin duda, la mejor manera disponible para proporcionar una ingesta de flúor cuidadosamente regulada.

Alimentos

Con la excepción del pescado, la mayoría de los alimentos tienen un bajo contenido de flúor (hasta 0.5 ppm).[2] El uso de agua fluorada en los procesamientos comerciales o en la cocina doméstica, aumenta el contenido de flúor de los alimentos dos a tres veces.[29-36] El hervido del agua en recipientes de aluminio reduce seriamente su contenido de flúor, mientras que en los de teflón se aumenta.[37]

Administración de Flúor en los Lactantes

La ingesta de flúor de los lactantes merece un comentario especial. Hay poca evidencia que demuestre que la exposición prenatal al flúor protege los dientes primarios contra la caries dental.[35] Basada en esto, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los E.U.A. prohibió en 1966 la venta de preparaciones de fluoruro para uso de la mujer embarazada. Sin embargo, la administración de flúor a los lactantes es decisiva para la protección de la dentición primaria. Ya que la leche tiene un contenido más bajo (0.05 a 0.1 ppm)[21,38,39] la suplementación con flúor durante los primeros 12 a 18 meses es necesaria para obtener máxima protección. Se recomienda una ingesta diaria de 0.25 a 0.5 mg durante el primer año 0.5 mg para los niños de uno a tres años.[40] De hecho, no hay información disponible en lo que respecta al contenido de flúor de los alimentos para bebés, la cual es muy necesaria. Fórmulas para lactantes diluidas o manufacturadas con agua fluorada proveerán un aumento en el flúor ingerido. Desafortunadamente, los padres no tienen cómo saber si las fórmulas fueron o no preparadas con agua fluorada. A menos que haya certeza de que una cantidad adecuada está siendo proporcionada por la fórmula (por dilución con agua fluorada en la casa), la suplementación en forma de otros preparados debería ser instituida a fin de asegurar una ingestión de 0.25 a 0.5 mg de flúor por día.

Efectos Beneficiosos del Flúor en el Hombre

Aunque un papel esencial para el flúor no haya sido establecido, se ha demostrado claramente el efecto beneficioso que ejercen pequeñas cantidades de flúor sin producir efectos colaterales indeseables. Dichos efectos involucran predominantemente a los tejidos mineralizados.

Caries Dental

La reducción de la caries dental en un 50 a 70% como resultado de la fluoración del agua (ya sea natural o artificial) está tan ampliamente documentada[35,41] que poco necesitamos elaborar aquí. El beneficio no está limitado a los niños sino que persiste hasta la edad adulta. Métodos alternativos para incorporar flúor al esmalte - incluyendo la ingestión oral de otras formas de flúor, aplicaciones tópicas y uso de dentífricos fluorados - son también efectivos en la reducción de la caries.[42] La fluoración del agua, sin embargo, continúa siendo el método de elección donde quiera que exista fuente comunal de agua potable.

El mecanismo por el cual el flúor inhibe la caries es actualmente bastante bien comprendido e involucra varios aspectos. La caries dental se inicia por disolución ácida del esmalte la que resulta de la actividad metabólica de los microorganismos de la placa dental, utilizando la sacarosa de la dieta u otros carbohidratos como sustrato predominante.[43] El principal efecto del flúor en la inhibición de la caries se logra, probablemente, disminuyendo la solubilidad del esmalte. El flúor substituye parcialmente los iones hidroxilos en los cristales de hidroxiapatita; $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 2F \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6F_2 + 2(OH)]$, lo que resulta en un producto menos soluble, en cristales de mayor tamaño y además de mayor perfección.[44,45] La mayor concentración de flúor se alcanza hacia la superficie del esmalte (hasta 10,000 ppm en los 5 μ exteriores), cayendo bruscamente hacia niveles más bajos en las capas más profundas (50 a 200 ppm).[46-48] Esta alta concentración en la superficie parece decisiva en la inhibición de la disolución ácida. Además de la reducida solubilidad del esmalte, la concentración de flúor en la placa dentaria es suficiente (25 a 50 ppm) para inhibir la acción de las enzimas bacterianas; la producción de ácido por muestras de placa tomadas de individuos provenientes de una comunidad fluorada, fue menor en comparación a comunidades no fluoradas.[44] Una alta ingesta durante el período de formación dentaria también puede producir cambios morfológicos tales como fisuras menos profundas y más redondeadas.[44] Ya que el flúor ejerce su mayor protección contra la caries en superficies lisas y menor contra caries en puntos hundidos y fisuras, los cambios morfológicos descritos son probablemente de poca importancia.

Osteoporosis y Otras Anormalidades del Hueso

Una alta ingesta de flúor a lo largo de la vida, puede ser beneficiosa en la reducción de la prevalencia de la osteoporosis senil.[49,50] Ya que el efecto ha sido demostrado en individuos que han consumido agua naturalmente fluorada a un nivel de 4 ppm, se ha postulado[51] que los adultos requieren una ingestión mayor que la de los niños; (el consumo de agua fluorada con 4 ppm durante la formación dentaria produce severo moteado del esmalte). También se han usado grandes dosis de flúor (25

a 150 mg por día hasta por un año) como terapia para la osteoporosis[52-54] pero la efectividad de este régimen es controvertible.[55] Evidencia limitada indica que la enfermedad periodontal es menos severa en comunidades fluoradas.[41] Hay una buena base experimental para pronosticar un efecto beneficioso del flúor en las rarefacciones óseas, ya que se ha demostrado en cierto número de sistemas experimentales que el flúor inhibe la reabsorción ósea, predominantemente a través de una reducción en la solubilidad del mineral.[56,57]

Otros Efectos Beneficiosos en Potencia

Se ha sugerido también que el flúor pueda ser beneficioso en otras dos áreas, aunque actualmente no hay evidencia en humanos que sustente esta especulación. En estudios hechos en animales, el flúor aumenta la velocidad de cicatrización de heridas[58] y confiere protección contra la anemia del embarazo y del lactante a través de un aumento de la absorción intestinal del hierro.[8] Así pues, es posible que el flúor tenga un efecto beneficioso contra las deficiencias de hierro, cuando la ingesta de hierro es marginal.

Toxicidad

Tanto el efecto tóxico agudo como el crónico resultan de una ingestión excesiva. Estos efectos han sido descritos en detalle en la literatura previa.[59,60] La toxicidad aguda en el hombre es rara. Hasta 1970 se habían registrado menos de 500 casos y la mayoría habían resultado de un sólo accidente hospitalario.[60] Una dosis fatal requiere de 2 a 10 g de flúor soluble.

La toxicosis crónica es más común, resultando principalmente del consumo de aguas con alto contenido de flúor. La fluorosis industrial en el hombre es poco común y generalmente "relativamente trivial en su severidad".[60] El consumo de agua con un contenido de 2 ppm de flúor o más durante el período de formación dentaria resulta en varios grados de moteado del esmalte, pero por otra parte no tiene efectos colaterales. Probablemente es necesario un consumo prolongado de 20 a 80 mg por día para producir deformidades esqueléticas incapacitantes,[61] aunque evidencia radiográfica de osteosclerosis aparece con ingestas más bajas.

Cualquier peligro de toxicidad consecuente al consumo de agua artificialmente fluorada (0.7 ppm a 1.5 ppm dependiendo de condiciones climáticas) puede descartarse. Recuentos anecdóticos de reacciones alérgicas y una amplia gama de otros trastornos, han sido efectivamente refutados[62] y numerosos estudios epidemiológicos fallaron en revelar

un aumento de la prevalencia de enfermedades más serias. De hecho, una mayor ingestión de flúor por la población adulta después que la formación dentaria se ha completado, sería ventajosa en vista de su potencial acción protectora contra las enfermedades rarificantes del hueso. Teniendo esto en cuenta, el aumento de la ingestión de flúor por la vía de los productos alimenticios, que ha resultado del uso de agua fluorada en la elaboración de los alimentos, debería verse más bien con satisfacción que con alarma.

Resumen

El flúor tiene una distribución muy amplia como elemento traza y es un importante constituyente de la dieta del hombre, aunque la presente evidencia es inadecuada para clasificarlo como un elmento traza esencial. Es rápidamente absorbido después de su ingestión y es captado por el esqueleto o excretado por la vía renal. Su concentración en los fluídos corporales se mantiene a bajo nivel por la acción combinada del esqueleto y del riñón. Su predilección por los tejidos mineralizados confiere protección contra la caries dental y la osteoporosis; ingerido en exceso provoca moteado de esmalte y osteoesclerosis. La ingesta normal diaria en adultos fluctúa aproximadamente entre 1.2 mg por día en comunidades no fluoradas y 3.5 a 4.5 mg por día en comunidades fluoradas. □

REFERENCIAS

1. H.H. Messer, W.D. Armstrong, and L. Singer in *Trace Element Metabolism in Animals-2* W G Hoekstra, Editor, pp. 425-437 University Park Press, Baltimore, 1974
2. J.C. Muhler in *Fluorides and Human Health*. Pp. 32-40 World Health Organization, Geneva, 1970
3. H A. Schroeder, M Mitchener, J.J. Balassa, M. Kanisawa, and A P. Nason· Zirconium Niobium, Antimony, and Fluorine in Mice: Effect on Growth, Survival and Tissue Levels *J Nutrition* 95:95-101, 1968
4 K. Schwarz: Recent Dietary Trace Element Research, Exemplified by Tin, Fluorine and Silicon *Fed. Proc.* 33:1748-1757, 1974
5. K Schwarz in *Trace Element Metabolism in Animals-2*. W.G. Hoekstra, Editor, pp. 335-380 University Park Press, Baltimore, 1974
6 H H Messer, W D Armstrong, and L Singer Fertility Impairment in Mice on a Low Fluoride Intake. *Science* 177 893-894, 1972
7 H.H Messer, W D. Armstrong, and L. Singer. Influence of Fluoride Intake on Reproduction in Mice *J. Nutrition* 103.1319-1326, 1973
8 H H Messer, K. Wong, M.E. Wegner, L Singer, and W D Armstrong. Effect of Reduced Fluoride Intake by Mice on Haematocrit Values. *Nature* (New Biol) 240:218-219, 1972

9. M.E. Wegner. The Relationship of Fluoride Intake and an Anemia Resulting from Stress Thesis, University of Minnesota, Minneapolis, 1975
10. H. Newesely: Changes in Crystal Types of Low Solubility Calcium Phosphates in the Presence of Accompanying Ions. *Arch Oral Biol.* (Suppl) 6:174-180, 1961
11. W.G Perdok Crystallographic Aspects of Calcification *Arch Oral Biol* (Suppl) 6 85-90, 1963
12. W.E. Brown: Crystal Growth of Bone Mineral. *Clin. Orthop.* 44.205-220, 1966
13. A R. Doberenz, A.A. Kurnick, E.B. Kurtz, A.R. Kemmerer, and B.L. Reid: Effect of a Minimal Fluoride Diet on Rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 117:689-693, 1964
14. C C. Lai, L. Singer, and W.D. Armstrong: Effects of Fluoride on Phosphatase Activity and Ash Content of Metaphyseal Bone of the Rat. *Clin. Orthop.* 100:387-391, 1974
15. H.H. Messer, W.D. Armstrong, and L. Singer: Fluoride, Parathyroid Hormone and Calcitonin: Effects on Metabolic Processes Involved in Bone Resorption. *Calc. Tiss. Res.* 13:227-233, 1973
16. R. Marcus and G.D. Aurbach: Bioassay of Parathyroid Hormone In Vitro with a Stable Preparation of Adenyl Cyclase from Rat Kidney. *Endocrinology* 85:801-810, 1969
17. G. Cimasoni in *Fluoride in Medicine*. T.L. Vischer, Editor, pp 14-26. Hans Huber Publishers, Bern, 1971
18. C.H. Carlson, W.D Armstrong, and L. Singer: Distribution and Excretion of Radiofluoride in the Human *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 104:235-239, 1960
19. H C. Hodge and F.A. Smith in *Fluorine Chemistry*. J.H. Simons, Editor, vol. 4, pp. 2-376. Academic Press, New York, 1965
20 L Singer and W D. Armstrong: Regulation of Human Plasma Fluoride Concentration. *J Applied Physiol.* 15:508-510, 1960
21. W D. Armstrong and L. Singer in *Fluorides and Human Health*. Pp 94-110. World Health Organization, Geneva, 1970
22. P. Venkateswarlu in *Fluorides and Human Health*. Pp. 163-185. World Health Organization, Geneva, 1970
23. *Effects of Fluorides in Animals* National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1974
24. H D. Cremer and W. Buttner in *Fluorides and Human Health*. Pp. 75-91. World Health Organization, Geneva, 1970
25. L. Singer and W D Armstrong: Comparison of Fluoride Contents of Human Dental and Skeletal Tissues. *J. Dent. Res* 41.154-157, 1962
26. S.M. Weidmann and J.A Weatherall in *Fluorides and Human Health*. Pp. 104-128. World Health Organization, Geneva, 1970
27 *Fluorosis. The Health Aspects of Fluorine Compounds* by E.J. Largent. Ohio State University Press, Columbus, 1961
28. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition* by E.J. Underwood. Third edition. Academic Press, New York, 1971
29 J.R. Marier and D. Rose: The Fluoride Content of Some Foods and Beverages. A Brief Survey Using a Modified Zr-SPADNS Method. *J. Food Sci.* 31:941-946, 1966
30 D. Osis, L. Kramer, E Wiatrowski, and H. Spencer: Dietary Fluoride Intake in Man. *J Nutrition* 104.1313-1318, 1974
31 L. Kramer, D. Osis, E. Wiatrowski, and H. Spencer. Dietary Fluoride in Different Areas in the United States. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:590-594, 1974
32. F.J. McClure: Fluorine in Foods. Survey of Recent Data. *Pub. Health Rep.* (Washington) 64:1061-1074, 1949
33. J. Cholak: Current Information on the Quantities of Fluoride Found in Air, Food, and Water. With Notes on Analytical Procedures. *AMA Arch. Ind. Health* 21:312-315, 1960
34. M.E. Bell and T.G. Ludwig in *Fluorides and Human Health*. Pp. 18-32. World Health Organization, Geneva, 1970
35. H.S. Horowitz: A Review of Systemic and Topical Fluorides for the Prevention of Dental Caries. *Comm. Dent. Oral Epidemiol.* 1:104-114, 1973
36. D.J. Martin: The Evanston Dental Caries Study. VIII. Fluorine Content of Vegetables Cooked in Fluorine-Containing Waters. *J. Dent. Res.* 30:676-681, 1951
37. C.A. Full and F.M. Parkins: Effect of Cooking Vessel Composition on Fluoride. *J. Dent. Res.* 54:192, 1975
38. I. Zipkin and W.L. Babeaux: Maternal Transfer of Fluoride. *J. Oral Ther.* 1:652-655, 1965
39. Y. Ericsson: Fluoride Excretion in Human Saliva and Milk. *Caries Res.* 3:159-166, 1969
40. F. Brudevold and H.G. McCann in *Preventive Dentistry*. A.E. Nizel, Editor, pp. 331-347. Saunders, Philadelphia, 1966
41. P. Adler in *Fluorides and Human Health*. Pp. 323-354. World Health Organization, Geneva, 1970
42. H.W. Scherp: Dental Caries: Prospects for Prevention. *Science* 173:1199-1205, 1971
43. A. Brown: The Role of Dietary Carbohydrates in Plaque Formation and Oral Disease in *Present Knowledge in Nutrition*, 4th ed., pp. 488-503, The Nutrition Foundation, Washington, D.C., 1976
44. G.N. Jenkins in *Fluoride in Medicine*. T.L. Vischer, Editor, pp. 88-94. Hans Huber Publisher, Bern, 1971
45. I. Zipkin in *Fluorides and Human Health*. Pp. 185-201. World Health Organization, Geneva, 1970
46. F. Brudevold, L.T. Steadman, and F.A. Smith: Inorganic and Organic Components of Tooth Structure. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 85:110-132, 1960
47. S.H. Yoon, F. Brudevold, D.E. Gardner, and F.A. Smith: Distribution of Fluoride in Teeth from Areas with Different Levels of Fluoride in the Water Supply. *J. Dent. Res.* 39:845-856, 1960
48. E.C. Munksgaard and C. Brun: Determination of Fluoride in Superficial Enamel Biopsies from Human Teeth by Means of Gas Chromatography. *Arch. Oral Biol.* 18:735-744, 1973
49. N C. Leone in *Fluorides and Human Health*. Pp. 274-284. World Health Organization, Geneva, 1970
50 D.S. Bernstein, N. Sadowsky, D.M. Hegsted, C.S. Guri, and F.J. Stare: Prevalence of Osteoporosis in High- and Low-Fluoride Areas in North Dakota. *J. Am. Med. Assn.* 198:499-504, 1966
51. E.J Underwood in *Trace Element Metabolism in Animals*. C.F. Mills, Editor, pp. 5-8. Livingston, Edinburgh, 1970

52. F.W. Reutter, R. Siebenmann, and M. Pajarola in *Fluoride in Medicine*. T.L. Vischer, Editor, pp. 143-152. Hans Huber Publishers, Bern, 1971
53. R.K. Schenk, W.A. Merz, and F.W. Reuter in *Fluoride in Medicine*. T.L. Vischer, Editor, pp. 143-152. Hans Huber Publisher, Bern, 1971
54. F. Kuhlencordt, H.P. Kruse, L. Eckermeier, and C. Lozano-Tonkin in *Fluoride in Medicine*. T.L. Vischer, Editor, pp. 169-174. Hans Huber Publisher, Bern, 1971
55. G. Peters in *Fluoride in Medicine*. T.L. Vischer, Editor, pp. 190-192. Hans Huber Publisher, Bern, 1971
56. H.H. Messer, W.D. Armstrong, and L. Singer: Fluoride, Parathyroid Hormone and Calcitonin. Inter-Relationships in Bone Calcium Metabolism. *Calc. Tiss. Res.* 13:217-225, 1973
57. G. Nichols, Jr., B. Flanagan, and J.F. Woods, in *The Parathyroid Glands. Ultrastructure, Secretion and Function*. P.J. Gaillard, R.W. Talmage, and A.M. Budy, Editors, pp. 243-260. University of Chicago Press, Chicago, 1965
58. J. Joseph and M. Tydd: Effect of Sodium Fluoride on Regeneration in the Rabbit Ear. *Nature* 246:165-166, 1973
59. *Fluorine Intoxication: A Clinical-Hygienic Study* by K. Roholm. Lewis, London, 1937
60. A. Singh and S.S. Jolly in *Fluorides and Human Health*. Pp. 225-229. World Health Organization, Geneva, 1970
61. F.A. Smith and H.C. Hodge in *Fluorine and Dental Health*. J C. Muhler and M.K. Hine, Editors, pp. 11-37. Indiana University Press, Bloomington, 1959
62. A Statement on the Question of Allergy to Fluoride as Used in the Fluoridation of Community Water Supplies. *J. Allerg* 47:347-348, 1971
63. A E. Martin in *Fluorides and Human Health*. Pp. 310-318. World Health Organization, Geneva, 1970

Capítulo **33**

EDITH M. CARLISLE

Silicio

EL DESCUBRIMIENTO de "nuevos" oligoelementos esenciales en los últimos años ha hecho que se reconsidere el papel que puedan jugar otros elementos considerados hasta la fecha como contaminantes ambientales. El silicio es uno de estos elementos, ocupando una posición única dentro de los mismos. El silicio, después del oxígeno, es el elemento más prevalente en la tierra, y la sílica cristalizada en forma de cuarzo es el mineral más abundante en la costra terrestre. El hecho de que pueda ser calificado como un elemento traza necesitará, por lo tanto, cierto ajuste en nuestra manera de pensar.

Aun cuando desde hace medio siglo ha existido interés en el contenido de sílica en los tejidos animales y en el efecto producido por substancias silíceas sobre los animales, el énfasis de las investigaciones ha recaído más en los efectos deletéreos del silicio en el metabolismo. Estos incluyen su efecto sobre la digestibilidad de forrajes, la urolitiasis, y especialmente la neumoconiosis (silicosis) causada por la inhalación de polvo. En la literatura existen varias revisiones importantes de estos trabajos.[1-3]

Este elemento ocurre en la naturaleza como óxido, sílica (SiO_2), o como los ácidos silícicos correspondientes, los que se forman por la hidratación del primero. El ácido ortosilícico ($Si(OH)_4$) es el ácido más simple y la forma más importante soluble en el agua en cantidades hasta de 120 ppm. La sobresaturación de este último en el agua induce a su deshidratación y polimerización dando origen a formas más complejas y menos solubles.

Considerando su ligera solubilidad en agua y su presencia en la mayoría de las plantas, no es de sorprender que al menos pequeñas cantidades de silicio puedan ser encontradas en la mayoría de los tejidos y fluidos del organismo de los animales. Sin embargo, las grandes variaciones en el contenido de silicio en tejidos animales descritas inicialmente por investiga-

dores franceses y alemanes, probablemente reflejan la interferencia del fósforo sobre el método analítico usado (trabajos efectuados hace años y revisados por King y Belt).[1] La microdeterminación de silicio en tejidos biológicos ha sido considerada como uno de los problemas más difíciles en química analítica. A la fecha existe un método colorimétrico que en general ha probado ser satisfactorio, y del cual hay modificaciones apropiadas para la determinación de silicio en la mayoría de los tejidos biológicos.

Los niveles más altos de silicio se encuentran en la epidermis y sus apéndices, así como en el tejido conectivo en general. Los huevos de aves, la leche y los fetos de los animales mamíferos tienen pequeñas pero apreciables cantidades. La sangre del hombre y de otras especies mamíferas tiene un promedio de 5 ppm, nivel que no aumenta significativamente por la inhalación de polvo de sílica. Suplementos dietéticos de silicio tienen poco efecto en la concentración de silicio de la leche de vaca.[4] Sin embargo, se han observado aumentos moderados en la sangre de ratas a las que se administró silicio en forma de metasilicato de sodio y se alcanzaron aún mayores niveles después de administrar silicatos orgánicos.[5] La sangre aparentemente puede mantener concentraciones considerablemente más altas de silicatos orgánicos que de inorgánicos. La concentración consistentemente baja de silica en la mayoría de los órganos no parece variar apreciablemente durante la vida. Tejidos parenquimatosos tales como el hígado, el corazón y el músculo, por ejemplo, contienen entre 2 y 10 ppm. Los pulmones son una excepción. Cantidades variables de sílica que entran al aparato respiratorio, normalmente cruzan la barrera del pulmón como ácido silícico el que eventualmente es eliminado. Sin embargo, los pulmones ordinariamente acumulan grandes cantidades de silicio debido a la inhalación continua y prolongada de partículas finas de sílica.

El ácido silícico en comidas y bebidas es rápidamente absorbido a través de la pared intestinal y es también rápidamente excretado en la orina. Estudios recientes[6] sobre la absorción del silicio, usando técnicas de ligadura intestinal, han demostrado que el nivel de silicio en la sangre y en los tejidos intestinales de la rata macho y hembra se ve afectado por la edad, el sexo, la castración, la adrenalectomía y la tiroidectomía.

Elemento Esencial

Una serie de experimentos han contribuído a establecer que el silicio es un elemento esencial, habiéndose iniciado con estudios *in vitro* en hueso joven, los que sugirieron que el silicio jugaba un papel fisiológico en el proceso de calcificación del hueso. Esto fue seguido por estudios *in vivo*

que demostraron que el silicio ejercía un efecto en la velocidad de mineralización del hueso. De capital importancia fue, sin embargo, el desarrollo experimental de estados de deficiencia incompatibles con crecimiento adecuado, lo que contrastaba con el crecimiento normal observado cuando se administraba una dieta suplementada con silicio; estos experimentos fueron publicados en 1972.[7,8] Empleando pollos en una dieta baja en silicio constituida por una mezcla óptima de aminoácidos, fue posible demostrar, con el uso de técnicas especiales para oligoelementos, que el silicio es necesario para un crecimiento y desarrollo normales. En estos pollos deficientes se lograron aumentos hasta del 50% en su índice de crecimiento cuando se les administró un suplemento de silicio en forma de metasilicato de sodio. Los pollos en la dieta deficiente aparecen enanizados. Exámenes más detallados revelaron que todos los órganos mostraban relativa atrofia. Los exámenes macropatológicos demostraron que la piel y membranas mucosas estaban moderadamente anémicas. Los pollos deficientes no tenían barbilla y la cresta estaba francamente reducida. Fue también evidentemente un retardo significativo en el desarrollo del esqueleto, traducido por una disminución en la circunferencia ósea, una corteza más delgada y menor flexibilidad de huesos de las extremidades inferiores. Los cráneos eran también más pequeños y de forma anormal, mostrando los huesos craneales aplanados. Este efecto del silicio sobre el desarrollo del esqueleto vino a confirmar hallazgos previos de que el silicio está implicado en las etapas tempranas de la formación del hueso.[9]

La deficiencia del silicio en ratas también resulta en una disminución de su crecimiento y deformidades craneales.[10] Dietas elaboradas con mezclas de aminoácidos en lugar de proteína fueron también usadas en estos estudios. La suplementación con 50 mg de silicio por 100 g de dieta produjo un aumento del 25 al 34% en la tasa de crecimiento. Los cráneos de las ratas deficientes eran más pequeños y la estructura ósea alrededor de los ojos estaba distorsionada. Los incisivos estaban anormalmente pigmentados. La administración de silicio fue solo parcialmente efectiva en prevenir las alteraciones en pigmentación. Niveles fisiológicos de estaño, vanadio o flúor produjeron también efectos significativos sobre la pigmentación de los incisivos.

Silicio, Calcio y Calcificación Osea

Trabajos efectuados en el pasado sugirieron que el silicio tenía un rol fisiológico en la calcificación ósea. Estudios *in vitro* mostraron que el silicio se localizaba exclusivamente en áreas de calcificación activa de los huesos jóvenes.[11,12] Aún más, existe una relación directa entre el silicio y el calcio en estas mismas áreas durante las fases iniciales de la

calcificación cuando el contenido de calcio del tejido osteoide es muy bajo. Hasta la fecha no se conocen los factores iniciadores ni tampoco los que limitan la mineralización ósea en los animales. Se ha pensado que la cristalización en las matrices debe de ocurrir en sitios que forman centros o núcleos específicos. Varias de las investigaciones recientes consideran el atrape del calcio como el primero y más importante evento de la calcificación. En estos mismos estudios se sugirió que el silicio podría estar asociado al calcio en este proceso.

Experimentos *in vivo* efectuados con ratas después del destete, mostraron también una relación entre el silicio y el calcio en la formación de hueso. Estos experimentos mostraron que la presencia de silicio en la dieta aumenta la velocidad de mineralización; el efecto fue particularmente aparente bajo condiciones de una baja ingesta de calcio. Un mecanismo de acción bastante similar (en la formación del hueso) ha sido demostrado para la vitamina D.[13] Además, se ha establecido una relación entre el silicio, el calcio, el magnesio y el flúor en el proceso de formación del hueso en el pollo.[14]

Mucopolisacáridos

Se ha comunicado que la formación de tejido conectivo y de cartílago articular necesita de la presencia de silicio. Pollos deficientes en silicio mostraron anormalidades esqueléticas que involucraban a los mucopolisacáridos durante la formación de la matriz de cartílagos y del tejido conectivo.[15,16] Las articulaciones tibio-metatársicas y tibio-femorales de estos pollos eran más pequeñas que lo normal. Las extremidades de los huesos largos no estaban bien formadas y tenían menor cantidad de cartílago articular. El análisis de estos huesos reveló que tenían 35% menos de agua y una proporción significativamente menor de mucopolisacáridos en el cartílago articular. Tanto la cantidad de cartílago como el contenido de mucopolisacáridos eran considerablemente menores en los pollos deficientes en silicio. La cantidad total de colágeno formado también estaba reducida. Esta misma relación entre el silicio y los mucopolisacáridos en la formación del cartílago se confirmó en otro tipo de tejido conectivo, la cresta del gallo.

Evidencia adicional en favor del papel que juega el silicio en el metabolismo de los mucopolisacáridos es el hecho de que este elemento es un componente integral de los mucopolisacáridos animales y sus complejos proteínicos. El sitio de acción del silicio en el metabolismo del tejido conectivo es a nivel de los complejos mucopolisacárido-proteínicos de la substancia base. En los animales más evolucionados los mucopolisacáridos, ácido hialurónico, sulfato de condroitina y sulfato de queratina, se

encuentran ligados en forma covalente a proteínas, como componentes de la substancia base amorfa extracelular que rodea al colágeno, a las fibras elásticas y a las células. Al extraerse y purificarse esta substancia proveniente de distintos tejidos conectivos, se ha encontrado que el silicio está combinado químicamente en la fracción mucopolisacárida. El contenido de silicio del complejo proteínico-polisacárido extraído del septum nasal bovino, por ejemplo, es de 87 ppm, en contraste con 13 ppm encontrado en el tejido cartilaginoso original desecado. El análisis de mucopolisacáridos individuales purificados mostró cantidades relativamente altas de silicio en el sulfato de condritina A, sulfato de dermatan, sulfato de heparina y ácido hialurónico provenientes de fuentes tales como el cordón umbilical, y en menores cantidades en el sulfato de condroitina C, heparina y sulfato de queratina-2 provenientes de cartílago. Por el otro lado, el ácido hialurónico del humor vítreo y la queratina-1 de la córnea contienen muy pocas cantidades de silicio. El silicio parece estar unido en forma covalente a la matriz polisacárida de estos mucopolisacáridos probablemente en unión éster C-O-Si.[16,17] La posibilidad de la existencia de una unión ester entre el polisacárido y el silicio en material biológico ha sido también propuesta por Heinen.[18]

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes ya que indican que el silicio, fuera de jugar un papel en la formación de tejido óseo, cartílago y tejido conectivo, debe de participar también en otros procesos en los cuales los mucopolisacáridos están involucrados. Esto incluye el incremento y el mantenimiento del tejido conectivo, por ejemplo, durante el desarrollo del embrión y la cicatrización de heridas. Condiciones de tipo degenerativo, tales como aterosclerosis, y osteoartritis, así como el proceso de envejecimiento en general, se asocian también con cambios significativos en los mucopolisacáridos.

Envejecimiento

No es de sorprender, por lo tanto, que se encuentre cierta relación entre el silicio y el envejecimiento de ciertos tejidos. Se ha encontrado que el contenido de silicio de la aorta, la piel y el timo, disminuye significativamente con la edad. Esto contrasta con otros tejidos tales como el corazón, el riñón, el músculo y el tendón, los cuales no muestran cambios apreciables. Esta relación ocurre en distintas especies incluyendo el conejo, la rata, el pollo y el cerdo.[16]

En la piel humana se ha encontrado también que el contenido de silicio de la dermis disminuye con la edad.[19,20] En contraposición a estos hallazgos iniciales,[21] investigadores franceses[22] han encontrado que el contenido de silicio de la aorta humana normal disminuye considerablemente

con la edad y que además el nivel de silicio en la pared arterial disminuye con el desarrollo de aterosclerosis. De posible significación a este respecto es el informe de otro investigador francés[6] relacionado con cambios en absorción de silicio y sus niveles resultantes en sangre y tejido intestinal de ratas con relación a edad, sexo y la influencia de distintas glándulas endócrinas. Se ha sugerido que la disminución en actividad hormonal en la vejez puede ser responsable de las modificaciones en silicio observada en animales ancianos.

Componente del Colágeno

Se ha encontrado también que el silicio es un componente del colágeno al cual se encuentran unidos algunos mucopolisacáridos. El hecho de haber encontrado cantidades reducidas de colágeno en pollos con deficiencia de silicio estimuló a que se efectuaran estudios *in vitro* a fin de investigar la relación silicio-colágeno.[2,3] En vista de que la maduración y la edad del colágeno están relacionadas con su solubilidad, se tomó colágeno desnaturalizado de piel joven, separándolo completamente en sus distintas fracciones en función del grado de solubilidad de éstas. Se demostró que el silicio es un componente de las 4 fracciones obtenidas, lo que sugiere que el mismo juega un papel fundamental en los mecanismos de formación de interuniones cruzadas en el desarrollo del colágeno. El análisis de una gran variedad de colágenos provenientes de diferentes fuentes volvió a mostrar que el silicio es un componente unido al mismo.[24]

En el tejido conectivo se ponen en evidencia las propiedades únicas del átomo de silicio que le permiten formar estructuras macromoleculares. El silicio sirve como un agente de unión cruzada muy importante formando puentes dentro y entre las cadenas individuales de polisacáridos, a la vez que forma uniones entre cadenas de polisacáridos y proteínas. De esta manera el silicio ayuda al desarrollo de la arquitectura de los elementos fibrosos del tejido conectivo y contribuye a su integridad estructural al proveerle fuerza y elasticidad.

Estudios muy recientes han permitido localizar el silicio dentro de la célula ósea activa, es decir, el osteoblasto.[25,26] La formación de hueso depende de la actividad del osteoblasto el cual sintetiza la matriz orgánica y probablemente modifica el proceso de calcificación. Se ha venido acumulando evidencia en el sentido de que el osteoblasto, fuera de controlar la síntesis de la matriz ósea, también regula el intercambio de iones entre la masa de líquido extracelular y el líquido del hueso en vías de mineralización.[27] Estudios efectuados en áreas de crecimiento activo en hueso joven y en osteoblastos aislados usando el método de microanálisis por rayos X, así como estudios ulteriores incluyendo ultracentrifugación han

demostrado que el silicio está concentrado en el citoplasma del osteoblasto, específicamente en la mitocondria. Se ha establecido una relación cuantitativa entre el silicio y el calcio en la mitocondria donde este último también se concentra. La acumulación de silicio y calcio en la célula y en la mitocondria ocurre antes de que exista evidencia de osificación extracelular. Estos hallazgos ofrecen evidencia adicional en favor de la hipótesis de que el silicio juega un papel en la iniciación del proceso de calcificación.

Aun cuando se ha demostrado que los animales de laboratorio requieren silicio, hasta la fecha no se ha podido demostrar esta necesidad para el hombre. Es muy probable, sin embargo, que el silicio pueda tener implicaciones muy importantes en nutrición humana, así como la experiencia pasada lo ha comprobado para otros oligoelementos.

REFERENCIAS

1. E.J. King and T.A. Belt: The Physiological and Pathological Aspects of Silica. *Physiol. Rev.* 18:329-365, 1938
2. L.A.P. Jones and K.A. Handreck: Silica in Soils, Plants and Animals. *Adv. Agron.* 19:107-149, 1967
3. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition* by E.J. Underwood. Third edition. Academic Press, New York, 1971
4. J.G. Archibald and H. Fenner: Silicon in Cow's Milk. *J. Dairy Sci.* 40:703-706, 1957
5. E.M. Carlisle, unpublished observations
6. Y. Charnot and G. Pérès: Contribution a L'Étude de la Régulation Endocrinienne du Métabolisme Silicique. *Ann. Endocrinol.* (Paris) 32:397-402, 1971
7. E.M. Carlisle: Silicon an Essential Element for the Chick. *Fed. Proc.* 31:700, 1972
8. E.M. Carlisle: Silicon: An Essential Element for the Chick. *Science* 178:619-621, 1972
9. E.M. Carlisle: Silicon: A Possible Factor in Bone Calcification. *Science* 167:279-280, 1972
10. K Schwarz and D.B. Milne: Growth-Promoting Effects of Silicon in Rats. *Nature* (London) 239:333-334, 1972
11. E.M. Carlisle: Silicon Localization and Calcification in Developing Bone. *Fed. Proc.* 28:374, 1969
12. E M Carlisle: A Relationship Between Silicon and Calcium in Bone Formation. *Fed. Proc.* 29:565, 1970
13. S.A. Muller, A.S Posner and H.E. Firschein: Effect of Vitamin D-Deficiency on the Crystal Chemistry of Bone Mineral. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 121:844-846, 1966
14. E M Carlisle: A Relationship Between Silicon, Magnesium, and Fluorine in Bone Formation in the Chick. *Fed. Proc.* 30:462, 1971
15. E.M. Carlisle: A Skeletal Alteration Associated with Silicon Deficiency. *Fed. Proc.* 32:930, 1973
16. E.M. Carlisle: Silicon as an Essential Element. *Fed. Proc.* 33:1758-1766, 1974

17. K. Schwarz: A Bound Form of Silicon in Glycosaminoglycans and Polyuronides. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 70:1608-1612, 1973
18. W. Heinen: Time-Dependent Distribution of Silicon in Intact Cells and Cell-Free Extracts of Proteus mirabilis as a Model of Bacterial Silicon Transport. *Arch. Biochem.* 110:137-149, 1965
19. H. Brown: The Mineral Content of Human Skin. *J. Biol. Chem.* 75:789-794, 1927
20. R.C. MacCardle, M.F. Engman, Jr. and M.F. Engman, Sr.: XCIV. Mineral Changes in Neurodermatitis Revealed by Microincineration. *Arch. Dermat. Symph.* 47:335-372, 1943
21. S.A. Kvorning: The Silica Content of the Aortic Wall in Various Age Groups. *J. Gerontol.* 5:23-25, 1950
22. J Loeper, J. Loeper and A. Lemaire: Etude du Silicum en Biologie Animale et au Cours de l'Anthérome. *Presse Med.* 74.865-868, 1966
23. E.M. Carlisle: A Relationship Between Silicon, Glycosaminoglycan and Collagen Formation. *Fed. Proc.* 33:704, 1974
24. K. Schwarz and S.C. Chen: A Bound Form of Silicon as a Constituent of Collagens. *Fed. Proc.* 33:704, 1974
25. E.M. Carlisle: Silicon in the Osteoblast, the Bone Forming Cell.. *Fed. Proc.* 34:927, 1975
26. H. Rasmussen, J. Feinblatt, N. Nagata and M. Pechet: Effect of Ions upon Bone Cell Function. *Fed. Proc.* 29:1190-1197, 1970

Capítulo **34** LUCILLE S. HURLEY

Manganeso y Otros Oligoelementos

EL CONOCIMIENTO concerniente al metabolismo y función del manganeso, elemento que fue revelado por primera vez en 1931 como un nutriente esencial para animales experimentales, ha aumentado considerablemente durante los últimos 10 años. Los efectos de su deficiencia en diferentes estadíos del ciclo vital y en una variedad de especies, han sido descritos en detalle[1,2] y numerosas investigaciones sobre el metabolismo y funciones enzimáticas del manganeso han sido registradas. Sin embargo, mucho permanece desconocido en relación a su función específica a nivel fundamental.

Metabolismo y Bioquímica

Las concentraciones de manganeso en los tejidos animales son muy constantes en relación a la edad y son bastante similares en todas las especies. El cuerpo humano adulto contiene entre 10 y 20 miligramos de manganeso.[3] Análisis de tejidos muestran que el feto humano acumula manganeso en el hígado antes del nacimiento, al contrario de lo que sucede en el caso del cobre.[4] La concentración de manganeso de los tejidos del feto a término es más o menos igual a la del adulto. Sin embargo, se han encontrado que las pérdidas fecales de manganeso en infantes durante la primera semana de vida, son alrededor de 5 veces más grandes que la ingesta en leche materna.[5] Este hallazgo se relaciona tal vez a la pequeña disminución en concentración de manganeso en los tejidos durante los primeros 45 días de vida. Este sorprendente resultado difiere de lo observado en otras especies.

La regulación homeostática de los niveles de manganeso en los tejidos animales se lleva a cabo primordialmente por medio de la excreción de

manganeso, más bien que a través de regulación de su absorción. El manganeso absorbido es excretado a través del intestino por la bilis la cual constituye la ruta regulatoria principal. Bajo condiciones de sobrecarga con este elemento, rutas gastrointestinales auxiliares también son utilizadas.[6-8] Sin embargo, en animales muy jóvenes parece ser que no existe excreción de manganeso o que ésta es muy limitada y que un aumento en la ingesta dietética del elemento resulta en un aumento en la concentración en los tejidos.[9,10]

Aun cuando al presente no es posible explicar con precisión en términos de mecanismos bioquímicos los efectos de la deficiencia de manganeso, algún progreso se ha logrado en elucidar la función de este elemento en sistemas enzimáticos. A pesar de numerosas observaciones *in vitro* de que varios sistemas enzimáticos pueden ser activados por magnesio o por manganeso, Cotzias y Greenough,[11] demostraron una vía metabólica específica para el manganeso en la cual éste no podía ser substituido por magnesio. Recientemente, han sido descubiertas varias metaloproteínas que contienen manganeso. Don enzimas, la carboxilasa de piruvato y la dismutasa de superóxido, han sido aisladas a partir de mitocondria de hígado de pollo, y parecen existir también en mitocondria de otros tejidos animales. Se ha sugerido que la avimanganina, una manganeso-proteína aislada de mitocondria de hígado de pollo, puede ser una forma inactiva de dismutasa de superóxido. La carboxilasa de piruvato se encuentra involucrada en la síntesis de carbohidratos, mientras que la dismutasa de superóxido es necesaria para la protección de las células contra altos niveles de oxígeno.[12,13] En un estudio se encontró que la carboxilasa de piruvato obtenida de pollos mantenidos con una dieta deficiente en manganeso, contenía magnesio en lugar de manganeso, pero las propiedades de la enzima eran normales. Sin embargo, el contenido de avimanganina del hígado se encontró disminuido. Algunos de los efectos de la deficiencia de manganeso pueden ser relacionados a la depresión de avimanganina.

Otras enzimas que no contienen manganeso en su proteína son activadas por manganeso como cofactor. Las glicosiltransferasas necesarias para la síntesis de mucopolisacáridos parecen ser afectadas por la deficiencia de manganeso.[14] El manganeso se encuentra también involucrado en el metabolismo de las aminas biogénicas.

Efectos de la Deficiencia de Manganeso

La deficiencia de manganeso ha sido producida en todas las especies animales en las que se ha experimentado. Uno de los primeros efectos descritos de la deficiencia fue el de anomalías esqueléticas,[1,15] las cuales

ocurren en todas las especies. En aves en crecimiento se observa perosis con engrosamiento y malformación de la articulación tibiometatarsiana.

La condrodistrofia nutricional que ocurre en embriones de gallinas alimentadas con una dieta deficiente en manganeso es similar a la anormalidad en desarrollo esquelético de las crías de ratas deficientes en manganeso. En las ratas se observa un severo acortamiento del radio, del cúbito, de la tibia y del peroné, en proporción a la longitud corporal; así como un crecimiento desproporcionado del cráneo, el cual es significativamente más corto, más ancho y más alto en relación a su longitud, que en los animales no deficientes. Estos cambios en proporciones esqueléticas son especialmente pronunciados al nacimiento lo cual demuestra la necesidad de manganeso para un crecimiento esquelético normal durante el período prenatal. La deficiencia también se manifiesta por un desarrollo anormal de la articulación de la rodilla, y la curvatura de la columna, y por una osificación anómala y retardada del oído interno.

Los tipos de anormalidades observadas por análisis tanto macroscópico como microscópico sugieren que el defecto básico es en el cartílago o en la formación de la matriz del hueso. Aún más, se ha mostrado que el metabolismo del calcio es anormal en ratas deficientes en manganeso.[16] Leach y colaboradores mostraron que la síntesis de mucopolisacáridos en el cartílago esquelético se encontraba disminuida en la deficiencia de manganeso.[14] Sin embargo, estudios *in vitro* de cartílago fetal mostraron que la captación de azufre radioactivo en tibias de fetos deficientes en manganeso se encontraba reducida y retardada.[17] Este defecto de síntesis de mucopolisacáridos puede relacionarse a la actividad de la enzima glicosiltransferasa.[14]

Cuando animales embarazados sufren de deficiencias de manganeso, sus crías exiben ataxia congénita irreversible caracterizada por incoordinación, pérdida del equilibrio y retracción de la cabeza. Esta condición es causada por un desarrollo anormal de los otolitos. Estas son las estructuras calcificadas en la porción vestibular del oído interno, responsables por los reflejos normales de verticalidad.[18,19] Los otolitos están formados de otoconias que son pequeñas estructuras cristalinas embebidas en una sustancia amorfa, aparentemente constituida por una matriz rica en mucopolisacáridos. En la matriz otolítica así como en las células y en la matriz del cartílago ótico de ratones deficientes en manganeso hay evidencia de que la síntesis de mucopolisacáridos se encuentra deprimida.[20] Por consiguiente, el desarrollo anormal del oído interno que conduce a ataxia congénita irreversible, así como las anormalidades esqueléticas características de la deficiencia de manganeso parecen ser la consecuencia de una síntesis anormal de sulfomucopolisacáridos.

Estudios ultraestructurales de tejidos de animales deficientes en manganeso muestran varias anormalidades de la estructura celular, las cuales

son consistentes con esta hipótesis.[22] En hígado, riñón, corazón y páncreas, ocurre una desorganización y dilatación del retículo endoplásmico granulado; además, la porción vascular del retículo de la célula hepática se encuentra aumentada y el aparato de Golgi aumenta de tamaño. Estas organelas son consideradas como el sitio de síntesis de los mucopolisacáridos.

Una función importante, aunque todavía misteriosa del manganeso es el papel que juega en las mitocondrias. Maynard y Cotzias[21] encontraron que el manganeso se asocia con la fracción mitocondrial de las células. En mitocondria de ratones deficientes en manganeso la relación P:O es normal pero el consumo de oxígeno está reducido. Concomitantemente se han encontrado alteraciones ultraestructurales en mitocondria de hígado, corazón y riñón con crestas paralelas a la membrana externa en lugar de perpendiculares a ella. Además, se ha visto un número mayor que el normal de microformaciones y la integridad de la membrana de las células se encuentra afectada. Algunas mitocondrias aparecen sin membrana externa.[22] Los cambios en estructura mitocondrial producidos por la deficiencia pueden ser relacionados con el papel del manganeso en la dismutasa de superóxido, una enzima mitocondrial; en efecto, anormalidades mitocondriales similares han sido producidas con cantidades excesivas de oxígeno.

Interacciones Genéticas con el Manganeso

La ataxia congénita causada por la falta o ausencia de otolitos también ocurre en el ratón como resultado de un gene mutante llamado "pálido". Este gene también afecta la pigmentación dando a los animales un color más pálido.[23] El efecto del gene "pálido" sobre el desarrollo de los otolitos puede ser prevenido suministrando a las hembras una ingesta alta de manganeso durante el embarazo (aproximadamente 50 veces los niveles normales).[24] En esta forma se demostró una interacción entre el gene mutante "pálido" y el manganeso; la manipulación del elemento puede afectar la expresión del alele mutante y producir un fenotipo normal. Por el contratio, también se puede afectar al alele de tipo silvestre para producir una fenocopia del mutante.[25] En ratones con el gene "pálido" el defecto básico responsable del desarrollo anormal de los otolitos también parece ser una síntesis defectuosa de mucopolisacáridos, ya que la incorporación de sulfato radioactivo no ocurre en las membranas de los otolitos. Sin embargo, el metabolismo del sulfato en el cartílago, no está tan grandemente afectado en los ratones con este gene como en los animales deficientes en manganeso. Los cambios mitocondriales observados en animales deficientes en manganeso tampoco ocurren en los mutantes.

Los ratones con el gene mutante "pálido" mostraron un transporte más lento de manganeso, de L—dopa (desoxifenilalanina) y de L—triptofano a través de los tejidos, en relación a los controles normales. Las posibles relaciones entre el manganeso, la L—dopa, el triptofano y la melanina son de interés especial en relación al papel del manganeso en el metabolismo de las aminas biogénicas y a la función cerebral. Se conoce que los gránulos de melanina son ricos en manganeso y que el triptofano es un precursor de la serotonina cerebral. Este compuesto, como la L—dopa, es un aminoácido neutro grande y un precursor de la melanina.[26]

La existencia de un gene mutante análogo al "pálido" ha sido recientemente revelada en el visón.[27] Aproximadamente una cuarta parte de los animales con la mutación recesiva "pastel" tienen una condición atáxica. Esto es causado por una reducción o ausencia de los otolitos y puede ser prevenida por suplementación con manganeso en las hembras embarazadas.

Otro tipo de interacción de factores genéticos con el manganeso ha sido también estudiado. La influencia de los antecedentes genéticos de los ratones sobre su respuesta a la deficiencia de manganeso durante el desarrollo prenatal fue examinada midiendo el desarrollo de los otolitos morfológicamente. La respuesta a niveles dietéticos bajos del elemento varió considerablemente entre las diferentes variedades genéticas. Esto sugirió que a niveles de ingesta dietética de nutrientes esenciales bajos o marginales la respuesta de los individuos puede diferir muy significativamente dependiendo de sus antecedentes genéticos. Sin embargo con las cantidades usuales normales de ingesta dietética del nutriente se producen respuestas normales (en este caso, desarrollo).

El Manganeso en el Metabolismo de los Carbohidratos y los Lípidos

Cobayos recién nacidos, hijos de madres deficientes en manganeso, muestran aplasia o hipoplasia del páncreas, especialmente de las células beta. Animales adultos mantenidos en dietas deficientes en manganeso también tienen una cantidad menor de islotes pancreáticos y muestran una curva de tolerancia de glucosa marcadamente anormal. La respuesta a una carga de glucosa es de tipo diabetiforme.[29] No se conoce al presente la posible relación de la carboxilasa de piruvato (metaloenzima que contiene manganeso) con estos hallazgos, así como tampoco el significado de estas observaciones en relación a los defectos en tejido conectivo de animales deficientes en manganeso.

Algunos de los primeros trabajos sobre deficiencia de manganeso involucraban a este elemento en el metabolismo de los lípidos.[1] El manganeso

parece ejercer una acción lipotrópica e interaccionar con la colina. Doisy [30] recientemente mostró que pollos deficientes en manganeso y en vitamina K tenían una habilidad reducida de responder a la vitamina K. El sugirió que el manganeso era necesario para la biosíntesis de protrombina en respuesta a la vitamina. Hallazgos similares fueron presentados en un caso clínico humano.

En ratones deficientes en manganeso se observó un aumento en la ganancia de peso, aparentemente debido a un agrandamiento de los depósitos abdominales de grasa, después de 6 a 8 meses de edad. Una tercera parte de los animales tenía hígados grasos pálidos en apariencia al examinarlos macroscópicamente. Histológicamente se observó una sobreabundancia de lípidos en el parenquima hepático y en las células de los túbulos renales.[22] En la epidermis de fetos de ratón deficientes en manganeso se encuentra una actividad reducida de citocromo oxidasa, de colina esterasa, y de la reacción falso-positiva amarilla para fosfatasa alcalina,así como una reducción en la concentración de lípidos con colina.[31] La reducción en colina esterasa no específica y en la tinsión de lípidos que contienen colina en la epidermis de fetos de ratón deficientes en manganeso, puede estar relacionada a una alteración en el metabolismo de los lípidos; en efecto, la piel es un sitio muy activo de síntesis de ácidos grasos y de colesterol. Los cambios en ultraestructura del hígado que resultan de una deficiencia de manganeso parecen ser similares a los que se observan en deficiencia de colina.

El Manganeso y la Función Cerebral

El manganeso parece jugar un papel importante en la función cerebral y puede afectar al cerebro ya sea por deficiencia o por exceso. Ratas deficientes en manganeso, ya sean o no atáxicas, son más susceptibles a convulsiones que los animales normales.[32] La toxicidad del manganeso se manifiesta en disturbios neurológicos profundos similares a los de la enfermedad de Parkinson. En estas dos condiciones el metabolismo de las aminas biogénicas está anormal y parece estar relacionado al metabolismo del manganeso. En ratones, la interacción entre el manganeso y la dopa ha sido mostrada en experimentos en los cuales la ingesta dietética de dopa fue positivamente correlacionada con la concentración de manganeso en el hígado; se ha propuesto que el AMP cíclico une al metabolismo de las aminas con el del manganeso.[33] Ratones con el mutante "pálido" que tienen una propensión genética a la deficiencia de manganeso parecen ser insensibles a los efectos cerebrales de la L—dopa, compuesto precursor de las catecolaminas. Estos ratones también muestran una disminución en la acumulación y en el transporte de L—dopa y L—triptofano en el cerebro, indicando relaciones entre el metabolismo del manganeso y el de las catecolaminas. Este mutante puede proveer un modelo para estudiar variaciones genéticas entre pacientes con parkinsonismo, o con intoxicación crónica con manganeso.[26] La relación entre la dopamina y el manganeso cerebrales en ratones adultos, también se observa en estos animales en el período neonatal y sugiere que la maduración del aparato dopaminérgico podría ser dependiente del manganeso. El tratamiento exitoso del parkinsonismo con L—dopa también parece involucrar cambios en el metabolismo del manganeso.[34]

Requerimientos Humanos

Las estimaciones de los requerimientos de manganeso para el humano están basadas primordialmente en estudios de balance. Aunque los estudios metabólicos de balance de manganeso son pocos, difíciles de llevar a cabo, y de cuestionable precisión, los datos de diferentes fuentes sugieren que ingestas de manganeso de 0.035 a 0.070 mg por kilogramo de peso corporal por día dan como resultado un equilibrio entre la excreción y la ingesta.[36,37] Engel *et al.*[35] concluyeron que 1.25 mg de manganeso por día es el requerimiento para niñas entre 6 y 10 años de edad.

Las fuentes dietéticas de manganeso son principalmente alimentos vegetales, ya que su concentración en tejidos animales es muy baja. La concentración de manganeso en el té es excepcionalmente alta.

NIQUEL

La presencia de níquel en tejidos animales fue revelada desde la década de 1920 pero sólo recientemente se ha aportado evidencia de que es un elemento esencial.[38] En un ambiente en el que se controlan los elementos traza, pollos sin suplementación con niquel desarrollan piernas más cortas y más gruesas, un hematocrito más bajo, y niveles de colesterol reducidos en el plasma y elevados en el hígado, en comparación con los observados en animales normales. La piel de las piernas contiene una menor cantidad de pigmentos lipocrómicos amarillos que la de pollos suplementados con níquel. También se observan anormalidades ultraestructurales en las células hepáticas, incluyendo núcleos picnóticos y mitocondrias hinchadas. Bajo condiciones similares, la rata muestra una velocidad de crecimiento más lenta y una mortalidad postnatal aumentada. Signos de deficiencia de níquel tales como alteraciones en reproducción, anormalidades en el pelo y pobre crecimiento de las crías, han sido descritos en el cerdo.[39]

Aunque la función del níquel al presente es desconocida, se ha especulado que pueda jugar un papel en el mantenimiento de la estructura de las membranas, en el control de la prolactina, en el metabolismo de ácidos nucleicos, o como un cofactor enzimático. El níquel es probablemente un elemento esencial para el hombre, aunque no existe aún evidencia en este sentido. Aparentemente la mayor parte de las dietas proveen suficientes cantidades de este elemento. Es de esperar, sin embargo, que como es el caso con todos los elementos traza y micronutrientes, las enfermedades que interfieren con la absorción intestinal puedan causar problemas que afecten el estado nutricional del níquel.

VANADIO

La esencialidad del vanadio para dos especies ha sido establecida en base a evidencia de diferentes laboratorios. Hopkins y Mohr[40] encontraron una reducción del crecimiento de las plumas de las alas y de la cola en pollos alimentados con una dieta con menos de 10 mg de vanadio por gramo. Los niveles de colesterol en el plasma estaban bajos en los animales al mes de edad pero elevados después. El desarrollo óseo fue también anormal. En ratas se observó una reducción en el crecimiento y un aumento en el volumen de células empacadas, así como un aumento en la concentración de hierro en la sangre y en el hueso.[41] Ratas alimentadas con una dieta altamente purificada a base de aminoácidos, mostraron una respuesta en crecimiento a la suplementación con vanadio.[42] El comportamiento reproductivo también se encontró deteriorado en la rata.[43] Las funciones biológicas específicas del vanadio son desconocidas, pero aparentemente tiene acción como un catalizador en sistemas de óxido/reducción y también parece ser importante en el metabolismo del hueso y de los dientes.

ESTAÑO

Schwarz *et al.*[44] informaron que el estaño es esencial para las ratas. El crecimiento fue incrementado y el elemento también mejoró la pigmentación de los incisivos en estos animales. Cuando se agregó 1 a 2 ppm de estaño en forma de sulfato estánico a una dieta de aminoácidos purificados, la velocidad de crecimiento aumentó casi en un 60%. Así pues, el estaño es posiblemente un elemento esencial para los animales, pero estas observaciones tendrán que ser confirmadas. □

REFERENCIAS

1. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition* by E.J. Underwood. Third edition. Academic Press, New York, 1971
2. Manganese Committee on Biologic Effects of Atmospheric Pollutants. National Research Council, National Academy of Science, Washington, D.C., 1973
3. H.A. Schroeder, J.J. Balassa and I.H Tipton: Essential Trace Metals in Man: Manganese, A Study in Homeostasis. *J. Chron. Dis.* 19:545-571, 1966
4. E.M. Widdowson, H. Chan, G E. Harrison and R.D G. Milner: Accumulation of Cu, Zn, Mn, Cr and Co in the Human Liver Before Birth *Biol. Neonat.* 20.360-367, 1972
5. E.M. Widdowson in *Mineral Metabolism in Paediatrics*. D Barthrup and L. Burland, Editors. F H Davis Co , Philadelphia, 1969
6. A.A Britton and G C Cotzias: Dependence of Manganese Turnover on Intake. *Am. J. Physiol* 211 203-206, 1966
7. P S Papavasiliou, S T Miller and G.C. Cotzias: Role of Liver in Regulating Distribution and Excretion of Manganese *Am. J Physiol*. 211:211-216, 1966
8. A.J. Bertinchamps, S.T. Miller and G.C. Cotzias: Interdependence of Routes Excreting Manganese. *Am J. Physiol.* 211.217-224, 1966
9. W.J Miller: Dynamics of Absorption Rates, Endogenous Excretion, Tissue Turnover, and Homeostatic Control Mechanisms of Zinc, Cadmium, Manganese, and Nickel in Ruminants *Proc. 13th Ann. Ruminant Nutrition Conf.* 32 1915-1920, 1973
10. G.C. Cotzias, S.T. Miller, P.S. Papavasiliou and L.C. Tang in *Biochemical and Nutritional Aspects of Trace Elements*. R Burch, Editor (in press)
11. G.C. Cotzias and J.J Greenough The High Specificity of the Manganese Pathway Through the Body. *J. Clin. Invest.* 37:1298-1305, 1958
12. M F Utter in *Biochemical and Nutritional Aspects of Trace Elements*. R. Burch, Editor. (in press)
13. M.C. Scrutton, G H Reed and A S Mildvan: Application of Physical Methods to the Study of Enzymes Containing Bound Manganese: Problems and Prospects. *Adv. Exp. Med Biol* 40:79-102, 1973
14. R.M. Leach, Jr in *Trace Elements in Human Health and Disease*. A. Prasad, Editor, vol 2, pp. 235-247 Academic Press, New York, 1976
15. C W. Asling and L S Hurley The Influence of Trace Elements on the Skeleton. *Clin Orthoped*. 27:213-264, 1963
16. L.S Hurley, J Gowan and G Milhaud Calcium Metabolism in Manganese-Deficient and Zinc-Deficient Rats. *Proc Soc Exp. Biol Med* 130 856-860, 1969
17. L.S Hurley, J. Gowan and R Shrader in *Les Tissus Calcifiés V° Symposium Européen* Pp 101-104 Societé d'Enseignement Superieure, Paris, 1968
18. L.S. Hurley: Approaches to the Study of Nutrition in Mammalian Development. *Fed. Proc.* 27:193-199, 1968
19. L Erway, L.S Hurley and A Fraser. Congenital Ataxia and Otolith Defects Due to Manganese Deficiency in Mice. *J. Nutrition* 100:643-654, 1970
20. R.E. Shrader, L.C. Erway and L.S. Hurley Mucopolysaccharide Synthesis in the Developing Inner Ear of Manganese-Deficient and Pallid Mutant Mice *Teratology* 8:257-266, 1973
21. L.S. Maynard and G.C. Cotzias: The Partition of Manganese Among Organs and Intracellular Organelles of the Rat. *J. Biol Chem*. 214.489-495, 1965

22. L.T. Bell and L.S. Hurley: Ultrastructural Effects of Manganese Deficiency in Liver, Heart, Kidney and Pancreas of Mice. *Lab. Invest.* 29:732-736, 1973
23. M.F. Lyon: Absence of Otoliths in the Mouse: An Effect of the Pallid Mutant. *J. Genet.* 51:638-650, 1953
24. L. Erway, L.S. Hurley and A. Fraser: Neurological Defect: Manganese in Phenocopy and Prevention of a Genetic Abnormality of Inner Ear. *Science* 152: 1766-1768, 1966
25. L.S. Hurley: Nutrients and Genes: Interactions in Development. *Nutrition Reviews* 27:3-6, 1969
26. G.C. Cotzias, L.C. Tang, S.T. Miller, D. Sladic-Simic and L.S. Hurley: A Mutation Influencing the Transportation of Manganese, L-Dopa, and L-Tryptophan. *Science* 176:410-412, 1972
27. L.C. Erway and S.E. Mitchell: Prevention of Otolith Defect in Pastel Mink by Manganese Supplementation. *J. Hered.* 64:110-119, 1973
28. L.S. Hurley and L.T. Bell: Genetic Influence on Response to Dietary Manganese Deficiency in Mice. *J. Nutrition* 104:133-137, 1974
29. G.J. Everson and R.E. Shrader: Abnormal Glucose Tolerance in Manganese-Deficient Guinea Pigs. *J. Nutrition* 94:89-94, 1968
30. E.A. Doisy, Jr. in Proceedings of the University of Missouri's Sixth Annual Conference on Trace Substances in Environmental Health. D. Hemphill, Editor, pp. 193-199. Columbia, Missouri, 1972
31. L.T. Bell and L.S. Hurley: Histochemical Enzyme Changes in Epidermis of Manganese-Deficient Fetal Mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 145:1321-1324, 1974
32. L.S. Hurley, D.E. Woolley, F. Rosenthal and P.S. Timiras: Influence of Manganese on Susceptability of Rats to Convulsions. *Am. J. Physiol.* 204:493-496, 1963
33. P.S. Papavasiliou, S.T. Miller and G.C. Cotzias: Functional Interactions Between Biogenic Amines 3',5'-Cyclic AMP and Manganese. *Nature* (London) 220:74-75, 1968
34. G.C. Cotzias, P.S. Papavasiliou, J. Ginos, A. Steck and S. Duby: Metabolic Modification of Parkinson's Disease and of Chronic Manganese Poisoning. *Ann. Rev. Med.* 22:305-326, 1971
35. R.W. Engel, N.O. Price and R.F. Miller: Copper, Manganese, Cobalt, and Molybdenum Balance in Pre-adolescent Girls. *J. Nutrition* 92:197-204, 1967
36. C. Schlage and B. Wortberg: Manganese in the Diet of Healthy Preschool and School Children. *Acta Paediat. Scandinav.* 61:648-652, 1972
37. B.E. McLeod and M.F. Robinson: Dietary Intake of Manganese by New Zealand Infants During the First Six Months of Life. *Brit. J. Nutrition* 27:229-232, 1972
38. F.H. Nielsen in *Trace Elements in Human Health and Disease*. A. Prasad, Editor, vol. 2, pp. 379-399. Academic Press, New York, 1976
39. M. Anke, M. Grun, G. Dittrick, B. Groppel and A. Hennig in *Trace Element Metabolism in Animals–2*. W.G. Hoekstra, J.W. Suttie, H.E. Ganther and W. Mertz, Editors, pp. 715-718. University Park Press, Baltimore, 1974
40. L.L. Hopkins, Jr. and H.E. Mohr in *Newer Trace Elements in Nutrition*. W. Mertz and W.E. Cornatzer, Editors, pp. 195-213. Marcel Dekker, New York, 1971
41. C.A. Strasia: Vanadium: Essentiality and Toxicity in the Laboratory Rat. Ph.D. Thesis. University Microfilms, Ann Arbor, 1971
42. K. Schwarz, and D.B. Milne: Growth Effects of Vanadium in the Rat. *Science* 174:426-428, 1971

43. L.L. Hopkins, Jr. and H.E. Mohr: Vanadium as an Essential Nutrient. *Fed. Proc.* 33:1773-1775, 1974
44. K. Schwarz, D.B. Milne and E. Vinyard: Growth Effects of Tin Compounds in Rats Maintained in a Trace Element-Controlled Environment. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 40:22-29, 1970
45. K. Schwarz: Recent Dietary Trace Element Research, Exemplified by Tin, Fluorine, and Silicon. *Fed. Proc.* 33:1748-1757, 1974

Capítulo **35**

KELLY M. WEST

Prevención y Tratamiento de la Diabetes Mellitus

LA DIABETES mellitus es un desorden caracterizado por hiperglicemia, una deficiencia relativa o absoluta de insulina, y por ciertos síntomas típicos y manifestaciones patológicas. Los síntomas clásicos son poliuria, polidipsia y pérdida de peso, y sólo se presentan con elevaciones moderadas o severas de glucosa en sangre. Estos síntomas son totalmente reversibles con tratamiento.

Un porcentaje sustancial de diabéticos sin tratamiento presentan ligera hiperglicemia sin los síntomas clásicos indicados. Tanto los diabéticos leves como los severos son, sin embargo, propensos a desarrollar cambios morbosos en las pequeñas y grandes arterias y en los nervios. La falla completa de la función de las células—beta, si no se trata o se trata inadecuadamente, lleva a la hiperglicemia profunda, cetonemia, acidosis, balance negativo de nitrógeno,deshidratación y otras aberraciones graves en el metabolismo intermediario de los carbohidratos, lípidos, proteínas y electrolitos. La diabetes severa no tratada lleva eventualmente al coma y a la muerte. Aunque en casos de diabetes severa no detectados o tratados inadecuadamente ocurren ocasionalmente deficiencias nutricionales importantes que involucran pérdida de masa muscular y falla en el crecimiento, la facilidad de la terapia insulínica ha hecho que éstas no sean comunes. Actualmente el desafío principal es prevenir, mitigar o posponer las manifestaciones vasculares y neurológicas. Estas incluyen las retinopatías y la nefrosclerosis arteriolar, altas tasas de aterosclerosis coronaria, y gangrena secundaria a la insuficiencia arterial y disminución sensorial en las extremidades inferiores.

Muchos factores diversos pueden producir diabetes o aumentar el riesgo de la enfermedad; los más importantes son la obesidad y los factores genéticos. La diabetes puede también ser causada o precipitada por cualquier agente que directamente lesione la función de las células beta o destruye estas células (por ejemplo, pancreatitis) o por factores que aumentan la resistencia periférica a la insulina (por ejemplo, acromegalia u obesidad). La diabetes en adultos es mucho más frecuente que en jóvenes. Cerca de las tres cuartas partes de los casos de diabetes en adultos son obesos. Solamente un porcentaje muy reducido de los casos de diabetes en jóvenes son obesos. Típicamente, la diabetes juvenil es grave (poca o ninguna insulina endógena), mientras que la diabetes del adulto es por lo general leve o moderada en severidad, debido a que el fallo de las células-beta es solamente parcial.

Este trabajo resume el conocimiento actual sobre tres aspectos relacionados con nutrición y diabetes. La discusión incluye los efectos de los factores nutricionales en el riesgo de padecer la diabetes, el efecto de la dieta en las manifestaciones de la diabetes, y el papel de la dieta en el tratamiento de este desorden, incluyendo algunos de los objetivos dietéticos específicos y estrategias en varios tipos de diabetes.

Nutrición y Etiología

Se ha sospechado que los factores nutricionales tienen influencia en el riesgo de desarrollar diabetes. Investigaciones más recientes aclaran la naturaleza y consistencia de estas relaciones. Los cambios en los patrones dietéticos en Japón,[1] Israel,[2] y Africa[3] han sido asociados con un marcado incremento en las tasas de diabetes. Los estudios realizados por el autor con Kalbfleisch y otros colaboradores en 13 comunidades de 11 países, indican una fuerte relación entre la diabetes y los factores nutricionales.[4-6] Una revisión reciente de la información disponible sobre tasas de diabetes en el pasado y presente, en poblaciones aborígenes del Nuevo Mundo (indios, esquimales, polinesios y micronesios), también sugiere una fuerte relación entre la dieta y el riesgo de diabetes.[7] Marcadas diferencias entre los factores nutricionales y los niveles de ejercicio en estas poblaciones probablemente explican las diferencias tan grandes, hasta de diez veces, en las tasas de diabetes.[7]

El factor más fuerte y consistentemente asociado con la prevalencia de diabetes en adultos es el grado y la duración de adiposidad. También han sido desarrollados argumentos en el sentido de que el azúcar y la grasa alimentaria son especialmente diabetógenas. En este trabajo, el término "azúcar" se refiere a todos los monosacáridos y disacáridos, aunque en aquellas sociedades en las cuales el azúcar provee tanto como un 10% de las calorías totales, una mayoría significativa del azúcar en la dieta es normalmente sacarosa. En poblaciones en las que la ingesta de azúcar ha aumentado, a menudo se observa un alza en las tasas de diabetes.[2,3,5,7] Sin embargo, es difícil determinar si esto es una relación directa de causa y

efecto.[5,7,9] Ello se debe a que estos cambios en la dieta están relacionados frecuentemente a otros factores tales como una disminución del ejercicio, y aumento en la ingesta de grasa y energía total. Además, no se encontró relación entre el riesgo de diabetes y el consumo previo de azúcar, cuando grupos pequeños de personas con y sin diabetes fueron estudiados en cuatro poblaciones distintas.[10-13] En contraste, la mayoría de los estudios dentro de una misma población mostraron que la adiposidad es un factor de riesgo importante.[5,14] Cleave,[3] con la colaboración de Cohen[2] y otros, argumentan en forma elocuente que un factor precipitante esencial en la diabetes es el consumo de carbohidratos refinados (tanto sacarosa como otros carbohidratos refinados). Según Keen[15] la evidencia actual no es concluyente en este sentido. Aunque nosotros hemos encontrado entre poblaciones una asociación generalmente positiva entre tasas de diabetes y consumo tanto de azúcar como de grasa, también hemos acumulado alguna evidencia epidemiológica que no es consistente con la hipótesis de que el azúcar y la grasa son factores de riesgo, importantes, independientemente de sus efectos o posibles efectos sobre los niveles de consumo calórico.[4-7] Himsworth revisó la evidencia de que los carbohidratos de la dieta protegen contra la diabetes.[8] En general, las tasas de diabetes son bajas donde el consumo de almidón es alto.[6] Recientemente Trowell sumarizó la evidencia que sugiere que bajo ciertas condiciones, la eliminación de la fibra de la harina y otros alimentos puede acrecentar el riesgo de diabetes.[16] Asimismo no está bien establecida la importancia relativa del azúcar en la determinación del riesgo de obesidad.[9,14] Esto puede viariar de acuerdo con los alimentos que estén disponibles como sustitutos, cuando la ingesta de azúcar es limitada intencionalmente o no está disponible. En vista de que la sacarosa refinada es una fuente concentrada y atractiva de calorías, es muy probable que su consumo tienda a aumentar el riesgo de obesidad. Altas tasas de obesidad también han sido observadas ocasionalmente en poblaciones en las que el consumo de azúcar es bajo,[9,14] y se ha descrito una población en que la gente gorda probablemente coma menos azúcar que las personas delgadas.[15] En las sociedades en que la obesidad es rara no ha sido descrita la presencia de altas tasas de diabetes. Las investigaciones de laboratorio dan considerable soporte a la obesidad como factor de riesgo. Por ejemplo, la obesidad se asocia con la resistencia a la insulina endógena.

Cohen provocó diabetes leve sin producir obesidad en un grupo de ratas alimentadas con dietas altas en sacarosa.[2] Sin embargo, estas dietas eran mucho más altas en sacarosa (72% de calorías) que las consumidas por cualquier población humana. Además, la obesidad y la diabetes también han sido inducidas repetidamente en animales a los que se ha aumentado la grasa dietética. Bajo estas condiciones, el porcentaje de calorías provenientes de almidones o de azúcar estaba frecuentemente reducido.

En un experimento, la diabetes fue inducida por una dieta alta en proteína.[17] Esta clase de experimentos son a menudo difíciles de interpretar debido a que ordinariamente son alteradas dos o más variables simultáneamente. Por ejemplo, si la grasa es aumentada, es generalmente necesario también disminuir los carbohidratos o aumentar las calorías. En los roedores hamsters propensos a la diabetes, Gerritsen y Dulin bajaron dramáticamente las tasas de diabetes reduciendo la ingesta de alimentos.[18] Esto fue un cambio cuantitativo en la dieta y no cualitativo. Una revisión de toda la evidencia disponible de laboratorio y epidemiológica sugiere que el factor dietético más importante en el aumento del riesgo de la diabetes es la ingesta total calórica, independientemente de su origen. Esto todavía deja en duda la importancia relativa que tienen los nutrientes específicos, tales como la grasa y el azúcar, para inducir un consumo calórico excesivo. Antes se creía que la ingestión de carbohidratos podría "forzar en demasía" las células beta. Evidencia fisiológica reciente tiende por lo general a reducir esta posibilidad. Por ejemplo, se ha encontrado que la ingestión de una mezcla de alimentos en la dieta con un contenido de carbohidratos, grasa y proteína, estimula la función de las células beta, mucho más que los carbohidratos por sí solos.

La desnutrición severa en la niñez (como en India y en Africa) está a veces asociada con un mayor riesgo de clasificados pancreática y diabetes en el transcurso de la vida. Un consumo excesivo de hierro puede producir diabetes, secundaria a una hemocromatosis. Bajo ciertas condiciones en las que existen deficiencias de zinc y de cromo se ha observado una mala tolerancia a la glucosa, pero todavía no se sabe con certeza si estas deficiencias son factores significativos de riesgo para la diabetes clínica.

Complicaciones de la Diabetes

Entre las poblaciones de diabéticos existen algunas veces diferencias sustanciales en la frecuencia de ciertas complicaciones. Por ejemplo, en el Japón, la enfermedad coronaria y la gangrena son complicaciones mucho menos comunes de la diabetes que en los Estados Unidos de América. Parece probable que las tasas comparativamente bajas de aterosclerosis en los diabéticos en muchas sociedades de Asia, Africa y América Latina pueden atribuirse a las dietas más bajas en colesterol y grasas saturadas (tanto antes como después de la aparición de la diabetes). La ingesta calórica es también baja en relación al gasto de energía en la mayoría de estas poblaciones. Las diferencias geográficas y étnicas entre poblaciones, en relación a enfermedades de los pequeños vasos (nefrosclerosis arteriolar y retinopatías) son considerablemente menores. Sin embargo, existen algunas sociedades en las que la enfermedad microvascular parece ser menos

frecuente en los diabéticos (por ejemplo, los indios navajos y los nigerianos).[7,19] Los factores nutricionales podrían o no contribuir a estas diferencias. Aunque la información actual no es muy satisfactoria, parece ser que existen diferencias entre sociedades en cuanto a tasas de diabetes juvenil.[7] Es posible que los factores nutricionales influyan. Por ejemplo, en el Japón, los cambios marcados en el patrón dietético nacional durante los últimos años han sido asociados con el incremento sustancial de las tasas de diabetes juvenil.[20] Aparentemente las tasas de cetosis varían entre las poblaciones de diabéticos, pero todavía no está claro si los factores dietéticos juegan un papel en estas variaciones.[1,7]

Tratamiento Dietético

En años recientes se ha progresado considerablemente en la comprensión de la potencialidad y prioridad del tratamiento dietético en los distintos tipos de diabetes. Ahora está claro que en diversos aspectos, los objetivos dietéticos y las estrategias deben ser completamente distintas en los dos tipos principales de diabetes. Cuando la diabetes ataca a los obesos en la madurez, una reducción de la adiposidad restringiendo las calorías o aumentando el ejercicio, o ambos, reduce la hiperglicemia. Más fundamental e importante todavía, es el hecho de que estas medidas también reducen la resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad. Esto mitiga el "forzar en demasía" las células beta y por lo general lleva a una mejoría considerable de la función de la célula beta. Por tanto, en este grupo, la dieta no solamente ayuda a controlar la diabetes, sino también reduce la severidad de la enfermedad. El regreso a una tolerancia a la glucosa a niveles completamente normales no es común, lo cual está asociado al hecho de que es raro que el peso regrese a niveles óptimos y se mantenga a dichos niveles. Sin embargo, una reducción parcial de la adiposidad es útil.

Aunque la mayoría de los expertos todavía aconsejan la restricción o eliminación completa de azúcares refinados de la dieta, actualmente están de acuerdo en que la limitación de las calorías es por lo general la primera meta del tratamiento en este tipo de diabético obeso. Para establecer nuevos hábitos y patrones alimentarios puede ser también aconsejable estimular un cierto grado de consistencia en cuanto a la cantidad, características y horas de comida en diabéticos obesos. Sin embargo, las anteriores estrategias no son de urgente prioridad en este tipo de diabetes. Por ejemplo, no se requiere un alto grado de consistencia diaria en las cantidades de almidón en la dieta, en calorías totales, o en las horas de comidas, siempre que la ingesta calórica a largo plazo se mantenga lo suficientemente baja para permitir el control de la adiposidad. La alimentración entre comidas o a la hora de acostarse por lo general no es necesaria ni deseable en diabéticos obesos.

Por otra parte, los pacientes delgados sin insulina endógena requieren enfoques totalmente distintos en varios aspectos. Las calorías no deben ser restringidas a niveles por debajo de lo normal. Por lo general es deseable proporcionar pequeñas cantidades de alimentos en cada comida y comer de una a tres veces entre comidas, para distribuir el consumo de alimentos de manera que más o menos se mantenga una relación con el patrón tiempo-acción de la insulina administrada. Esto mitiga la aparición de hiperglicemia postprandial y protege contra la hipoglicemia. En contraste a la situación típica de los diabéticos obesos, la producción de insulina endógena disponible no responde a las comidas. En estos pacientes delgados dependientes de la insulina, por lo general es deseable ejercer un grado considerable de consistencia y programación de la distribución, cantidades y características de la alimentación. En contraste al tratamiento de los diabéticos obesos, estos pacientes también necesitan una orientación considerable en cuanto a cómo ajustar la dieta a ciertas contingencias tales como un retraso inevitable de las comidas, ejercicio fuera de lo normal, enfermedades sobreañadidas, así como el manejo y prevención de episodios hipoglicémicos.

En los dos tipos principales de diabetes se está reduciendo el énfasis en cuanto a la importancia de restringir los carbohidratos.[21,22] Existen dos razones para esto. En primer lugar, está claro que el requerimiento de insulina está, a largo plazo, más relacionado con el suministro total de energía que con la cantidad de carbohidratos de la dieta. Con el buen concurso de otros elementos de la economía del cuerpo humano, el hígado puede producir glucosa fácilmente a partir de una variedad de fuentes. Ahora es evidente que las dietas ricas en almidón son muy bien toleradas, tanto por los diabéticos que dependen de la insulina como por los que no dependen, siempre que los niveles de consumo calórico sean apropiados. Tanto los niveles plasmáticos de lípidos como de glucosa, responden por lo general, favorablemente a estos regímenes. Aún diabéticos con hiperlipoproteinemia tipo IV progresan bien con dietas generosas en almidones siempre que los niveles dietéticos de azúcar y de calorías sean controlados debidamente.

En segundo lugar, si los niveles de carbohidratos se reducen tajantemente, es difícil elaborar dietas que no tengan un alto contenido de grasa y de colesterol. En los Estados Unidos de América las dietas tradicionales para diabéticos en el pasado contenían alrededor de un 42% de calorías como grasa y cantidades generosas de colesterol; mientras que en los diabéticos en Asia, la grasa proporcionaba solamente cerca de un 15% de calorías y los niveles de colesterol dietético eran bastante bajos. Las tasas de enfermedad coronaria en Norte América y el occidente de Europa

son excesivamente altas en diabéticos, y la enfermedad coronaria misma es la causa de una mayoría de las muertes. En contraste, la aterosclerosis coronaria es mucho menos común en los diabéticos cuyas dietas han sido altas en almidón, y bajas en grasa y colesterol. Estas consideraciones han hecho que la mayoría de los diabetólogos del mundo occidental prescriban dietas para diabéticos que son más bajas en grasas saturadas y colesterol que los regímenes tradicionales previos. Las calorías que se derivan de las grasas saturadas pueden ser reemplazadas, si es necesario, por calorías provenientes de las tres fuentes siguientes: almidón, grasa vegetal y proteína. Una dieta típica "modernizada" para una persona diabética en una sociedad occidental, tiene las siguientes características;

Contiene un número de calorías adecuado para alcanzar o mantener un peso óptimo.

Los azúcares refinados son proscritos o muy limitados, pero de 10% a 15% de las calorías consisten en azúcares de fuentes naturales, tales como frutas, verduras y leche.

La grasa se limita entre un 25 a 35% de las calorías. Por lo general es posible reducir la grasa animal y el colesterol considerablemente sin que el régimen sea poco atractivo o poco factible.

Estos regímenes solamente contienen de un 10 a un 15% de grasa saturada (o sea más o menos la mitad de una dieta típica americana), mientras que la grasa vegetal (mono— y poli—insaturados) proporciona alrededor del 15 al 20% de las calorías.

En la mayoría de los pacientes adultos los niveles de proteína no son críticos y pueden variar entre un rango tan bajo como 12% de las calorías a uno tan alto como 24%, dependiendo de las preferencias alimentarias, presupuesto para alimentos y otros factores; niños, y mujeres embarazadas o en período de lactancia, requieren por lo menos 1.5 g por kilogramo. El resto de las calorías, por lo general del 30 al 40%, se derivan de carbohidratos complejos (principalmente almidón).

Uno de los aspectos más difíciles de la implementación de estas "dietas diabéticas modernizadas" ha sido el de persuadir a los dietistas, médicos y pacientes a aceptar que cantidades liberales de almidón no son malas para la diabetes. En muchos casos estos regímenes requieren que el paciente consuma mayor cantidad de almidón que la que consume su familia o amigos. Sin embargo, una revisión de las consideraciones discutidas anteriormente, por lo general lleva a una comprensión y aceptación de este enfoque. Mucha de la evidencia reciente también apoya la estrategia de estimular la ingestión de alimentos ricos en almidones y altos en fibra.[3,16]

En otras publicaciones recientes se han discutido los problemas responsables de las bajas tasas de aceptación a las prescripciones dietéticas;[22] los métodos para formular las prescripciones dietéticas;[22-25] los mecanismos para desarrollar e implementar las prescripciones;[23-25] la importancia y los métodos para la educación del paciente;[23,24] y el papel limitado de alimentos especiales tales como los edulcorantes artificiales, bebidas dietéticas y productos alimenticios bajos en calorías y carbohidratos, fructosa, sorbitol y alcohol.[24] Los textos editados por Marble y colaboradores (el libro de Joslín)[26] y por Sussman y Metz[27] son buenas fuentes de información sobre diabetes. Existe mucha evidencia en el sentido de que solamente una minoría de diabéticos reciben y siguen prescripciones dietéticas apropiadas para un período largo.[22] También es claramente evidente que el tratamiento dietético es factible y efectivo.[22,28-32] □

REFERENCIAS

1. *Diabetes Mellitus in Asia, 1970* S. Tsuji and M. Wada, Editors Excerpta Medica, Amsterdam, 1971
2. A M. Cohen, A Teitelbaum, and R. Saliternik: Genetics and Diet as Factors in Development of Diabetes Mellitus *Metabolism* 21 235 240, 1972
3. T L. Cleave in *The Saccharine Disease* John Wright and Sons, Ltd , Bristol, 1974
4. K.M West and J.M. Kalbfleisch : Diabetes in Central America. *Diabetes* 19 656-663, 1970
5. K.M. West and J M. Kalbfleisch: Influence of Nutritional Factors on Prevalence of Diabetes *Diabetes* 20 99-108, 1971
6. K.M. West in *Is the Risk of Becoming Diabetic Affected by Sugar Consumption?* S.S. Hillebrand, Editor, pp 33-43. International Sugar Research Foundation Bethesda, 1974
7. K M West Diabetes in American Indians and Other Native Populations of the New World. *Diabetes* 23 841-855, 1974
8. H.P. Himsworth. Diet and the Incidence of Diabetes Mellitus *Clin Sci.* 2 117-148, 1935-1936
9. *Is the Risk of Becoming Diabetic Affected by Sugar Consumption?* S S. Hillebrand, Editor International Sugar Research Foundation, Bethesda, 1974
10. H P. Himsworth and E.M Marshall: The Diet of Diabetics Prior to the Onset of the Disease *Clin Sci* 2 95-115, 1935-1936
11. J Booyens, M de V Frank, V.M de Waal, G D Campbell, and M D Goldberg The Food Intake and Activity Patterns of Offspring of Connubial Indian Diabetics. *S. Afr. Med J* 44 271-278, 1970
12. J D Baird Diet and Development of Clinical Diabetes *Acta Diabetol. Lat* (Suppl) 9 405-428, 1972
13. H A. Kahn, J B. Herman, J.H. Medalie, H.N. Neufeld, E Riss, and U. Goldbourt: Factors Related to Diabetes Incidence: A Multivariate Analysis of Two Years Observation on 10,000 Men. The Israel Ischemic Heart Disease Study. *J. Chron. Dis*. 23:617-629, 1971
14. K.M. West in *The Regulation of the Adipose Tissue Mass*. J. Vague and J Boyer, Editors. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973

15. H. Keen in *Is the Risk of Becoming Diabetic Affected by Sugar Consumption?* S.S. Hillebrand, Editor, pp. 14-27. International Sugar Research Foundation, Bethesda, 1974
16. H. Trowell: Diabetes Mellitus Death-Rates in England and Wales 1920-70 and Food Supplies. *Lancet* II:998-1002, 1974
17. K-G. Petersen, U. Schmitthenner, and L. Kerp: A Hyperglycemic Syndrome Induced in Mice by a Protein Rich Diet. *Diabetologia* 10:383, 1974
18. G.C. Gerritsen and W.E. Dulin: Effect of Diet Restriction on Onset of Development of Diabetes in Prediabetic Chinese Hamsters. *Diabetologia* 10:559-565, 1974
19. K.M. West: Epidemiologic Evidence Linking Nutritional Factors to the Prevalence and Manifestations of Diabetes. *Acta Diabetol. Lat.* (Suppl.) 9:405-428, 1972
20. E. Miki and H. Maruyama in *Diabetes Mellitus in Asia, 1970*. S. Tsuji and M. Wada, Editors. Excerpta Medica, Amsterdam, 1971
21. E.L. Bierman, M.J. Albrink, R.A. Arky, W.E. Connor, S. Dayton, N. Spritz, and D. Steinberg: Special Report. Principles of Nutrition and Dietary Recommendations for Patients with Diabetes Mellitus: 1971. *Diabetes* 20:633-634, 1971
22. K.M. West: Diet Therapy of Diabetes: An Analysis of Failure. *Ann. Int. Med.* 79:425-434, 1973
23. J.K. Davidson in *Current Therapy 1974*. H.F. Conn, Editor, pp. 386-408. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1974
24. K.M. West in *Nutritional Support of Medical Practice*. C.E. Anderson, D.B. Coursin, and H.A. Schneider, Editors. Harper-Row, New York, 1975
25. *Experimental and Therapeutic Dietetics* by M.A. Ohlson. Second edition. Burgess Publishing Co., Minneapolis, 1972
26. *Joslin's Diabetes Mellitus*. A. Marble, P. White, R.F. Bradley and L.P. Krall, Editors. Eleventh edition. Lea and Febiger, Philadelphia, 1971
27. Diabetes Mellitus. K. Sussman and R. Metz, Editors. American Diabetes Association, Inc., New York, 1975
28. R.L. Weinsier, A. Seeman, M.G. Herrera, J.J. Simmons, and M.E. Collins: Diet Therapy of Diabetes: Description of a Successful Methodologic Approach to Gaining Diet Adherence. *Diabetes* 23:669-673, 1974
29. J.K. Davidson in *Epidemiologic Studies and Clinical Trials in Chronic Diseases*. Pp. 44-48. Pan-American Health Organization Proceedings of Symposium, Washington, D.C., 1972
30. G.W. Chance, E.C. Albutt, and S.M. Edkins: Control of Hyperlipidaemia in Juvenile Diabetes. Standard and Corn-Oil Diets Compared Over a Period of 10 Years. *Brit. Med. J.* 3:616-618, 1969
31. D.B. Stone: A Study of the Incidence and Causes of Poor Control in Patients with Diabetes Mellitus. *Am. J. Med. Sci.* 241:436-442, 1961
32. D.B. Stone and W.E. Conner: The Prolonged Effects of a Low Cholesterol High Carbohydrate Diet upon the Serum Lipids in Diabetic Patients. *Diabetes* 12:127-132, 1963

Capítulo **36**

WALTER MERTZ

Efectos y Metabolismo del Factor de Tolerancia de Glucosa

LA HISTORIA inmediata del factor de tolerancia a la glucosa (FTG) principió con la observación de que el alimentar ratas con una dieta basada en levadura Torula daba como resultado un trastorno significativo de su tolerancia a la glucosa, medida por medio de pruebas de tolerancia con glucosa intravenosa.[1] La alimentación con esta dieta también produjo degeneración necrótica del hígado, pero ninguno de los nutrientes que protegía contra enfermedad hepática (vitamina E, azufre, aminoácidos, preparaciones de factor 3, o selenio) fueron efectivos en prevenir la disminución de la tolerancia a la glucosa.[2] Se postuló la existencia de un nuevo agente dietético (FTG)[3] se identificó el cromio trivalente como su ingrediente activo,[4] y se informó que su acción consistía en facilitar la reacción de la insulina con los sitios receptores de los tejidos sensibles.[5] La fuente natural mejor conocida y más rica de FTG es la levadura de cerveza.

El inicio de la historia del FTG puede trazarse a 1929 cuando Glaser y Halpern describieron un efecto potenciante de extracto de levadura sobre la insulina, demostrando que incubación de insulina con tales extractos daba como resultado una acción hipoglicémica substancialmente mayor.[6] Este fascinante trabajo no fue continuado, probablemente debido a que los resultados fueron convenientemente explicados por el alto contenido vitamínico de la levadura, y además fueron opacados por los grandes beneficios terapéuticos de la insulina misma. Con esto murió el arte del tratamiento de diabetes por medios nutricionales que iba mucho más allá de la regulación de la ingesta energética, hasta la prescripción de algunos alimentos y bebidas que habían mostrado por experiencia ser benéficiosos para diabéticos.

A mediados de los años 60 se demostró el mejoramiento de la tolerancia a la glucosa en algunos adultos y ancianos en los Estados Unidos,

después de la suplementación con 150 a 250 μg de cromo por día en forma de cloruro crómico.[7-9] Pronto después, fueron descritos marcados efectos de tal suplementación en niños malnutridos en Jordania, Nigeria y Turquía, pero no en Egipto.[10-12] Al mismo tiempo, sin embargo, se demostró por medio de experimentos con animales que las sales simples de cromo, independientemente de su valencia, no llenaban el criterio de elemento esencial.[5] Más importante aún, se mostró que una variedad de estas sales no tenían acceso al feto *in utero*, a pesar de que se sabía, a través de estudios analíticos cuidadosos, que el feto acumula una alta concentración de cromo durante su desarrollo. Segundo, se encontró que la absorción intestinal de compuestos simples de cromo no dependía del estado nutricional de cromio del animal, y que la velocidad de eliminación del cromo no era influenciada por inyecciones superimpuestas de altas dosis de cloruro de cromo.[13] Tercero, los efectos de la suplementación con cloruro crómico en adultos siempre tardaban de algunos días a varias semanas para manifestarse y este intervalo no podía ser disminuido dando dosis mayores. Más aún, compuestos simples de cromio no se equilibraban con el "pool" fisiológicamente importante en el organismo responsable del agudo y pronunciado aumento de cromo en la sangre en respuesta al aumento de insulina circulante.[14]* Finalmente, los cálculos del balance aproximado de cromo en el hombre indicaron un fuerte déficit cuando se asume que la velocidad de absorción de cloruro de cromo es la misma que la del cromo en los alimentos.[14] Por ejemplo, esta tasa de absorción de la ingesta promedio de cromio dietético de 50 a 100 μg por día en los Estados Unidos proveería entre 0.25 y 0.5 μg de los 7 a 10 μg que son excretados diariamente en la orina. Tal imbalance resultaría en una depauperación de las reservas de cromo en unos cuantos años, lo cual es incompatible con la presencia de concentraciones medibles de cromo en los tejidos a través de toda la vida.

Esta aparente contradicción puede ser resuelta postulando que ciertos compuestos de cromio en los alimentos deben ser absorbidos mejor, ser transportados en una forma diferente, y tener acceso a "pools" corporales inaccesibles a los compuestos "simples" de cromo. Experimentos con extractos de levadura de cerveza cultivada en un medio con ^{51}Cr sugirieron que la levadura era capaz de transformar al cloruro de cromo

* Este aumento que es parte muy importante del metabolismo de cromio ha sido observado independientemente por diferentes investigadores.[14-17] Otros, usando un método directo de determinación de cromio en un horno de grafito han reportado lo opuesto: una disminución de las concentraciones de cromio después de estímulo con glucosa. Por razones que serán discutidas después, este revisor acepta el aumento como real.

inorgánico en una forma que se acercaba más a lo que podría ser un elemento esencial. Como ejemplo, puede citarse que uno de los primeros experimentos estableció que el cromo inorgánico agregado a levadura de cerveza depauperada de cromo, estimulaba significativamente la velocidad de producción de CO_2, pero sólo después de una fase de espera de 3 a 16 horas. Cuando extractos de levadura de cerveza que habían sido dejados que acumularan cromo fueron agregados a la levadura depauperada en cromio, la estimulación de la producción de CO_2 apareció inmediatamente.[20] Subsecuentemente se demostró que extractos de levadura de cerveza marcados con cromo eran mejor absorbidos que el cloruro crómico por la rata, eran transportados a través de la placenta, tenían una distribución diferente en los tejidos, y entraban al "pool" que sirve de fuente del incremento agudo en el plasma, como respuesta a la insulina.

Estas observaciones fueron la base para la teoría de que existen dos categorías de compuestos de cromo en la naturaleza. La primera consiste de compuestos "simples", por ejemplo compuestos coordenados o complejos con cloro, agua o acetato, así como un gran número de complejos que contienen ácidos orgánicos, aminoácidos, azúcares, o algunas vitaminas. Estos pueden tener cierto grado de actividad insulino-potenciadora *in vitro*, pero no satisfacen el criterio para ser considerados como el elemento esencial discutido anteriormente. La segunda categoría consiste de compuestos con una fuerte actividad insulino-potenciadora *in vitro* y con el comportamiento metabólico ya descrito para el cromo de levadura. Esta última categoría es denominada factor de tolerancia de glucosa (FTG); es posible que consista de uno o varios compuestos estrechamente relacionados. Los intentos hechos en el pasado para encontrar compuestos conocidos o compuestos sintéticos nuevos con actividad de FTG han sido consistentemente infructuosos. Por consiguiente se trató de concentrar, purificar, aislar e identificar el compuesto o compuestos de cromo de la fuente conocida más rica de FTG: levadura de cerveza. Se desarrolló un procedimiento relativamente simple, el cual no solamente concentraba el cromio sino también la actividad biológica, medida *in vitro* por la potenciación de la insulina en tejido adiposo de epidídimo de ratas deficientes en cromo.[21]

Los resultados de este trabajo, consistentemente sugerían que una substancia de bajo peso molecular, soluble en agua, estable en solución al calor y que absorbía a 262 nm, se encontraba asociada con la actividad biológica y con parte del contenido de cromo de las preparaciones. Por medio de espectrometría de masa se identificó que el compuesto asociado con el cromo era el ácido nicotínico. Se sintetizaron entonces complejos de ácido nicotínico con cromo, los que mostraron el mismo fuerte efecto insulino-potenciador que los extractos de levadura de cerveza. Se ha descrito un método para sintetizar estos compuestos a partir de acetato

crómico y de niacina en etanol al 80% o. El producto de la reacción es purificado por adsorción en una resina de intercambio catiónico con subsecuente elución con hidróxido de amonio. El eluído contiene una substancia o una mezcla de substancia de intenso color azul–violeta con una fuerte absorción a 262 mm.[22] El color se desarrolla únicamente después de hervir la mezcla de la reacción y es claramente diferente del color del acetato crómico, lo cual indica la formación de un complejo. La presencia de la banda de absorción a 262 nm en este compuesto coloreado, después de varios pasos de separación, es indicativa de un complejo cromo-ácido nicotínico. La estructura exacta no ha sido aún identificada, pero por analogía con otros complejos bien conocidos del ácido nicotínico con otros metalolides es probable que sea un tetra–di–nicotinato de cromo (III) con una estructura hipotética mostrada en la Figura 1.

Como sucede con la mayor parte de acuo-complejos de cromo este compuesto es inestable en solución, excepto a pH ácido. En un medio con pH cerca de la neutralidad principia a precipitar, y con el tiempo se transforma en una substancia insoluble de color gris verdoso claramente diferente del color del complejo original. Este proceso es causado por hidrólisis de las moléculas coordinadas de agua con la subsecuente formación de puentes OH–Cr–OH (olación) conducentes a la formación de macromoléculas.[5] Antes de volverse insoluble, el complejo (o la mezcla de complejos) tiene actividad biológica definida en el sistema adiposo del epidídimo. Aún con esta estructura relativamente simple y asumiendo que existe únicamente el complejo representado en la Figura 1, hay posibilidad de dos isómeros, la forma cis y la forma trans. En vista de la estabilidad de muchos estereoisómeros de complejos de cromo es posible que estos dos isómeros tengan propiedades biológicas diferentes.

Aunque la coordinación niacina–cromo–niacina imparte una alta actividad biológica al metal, no hay un mecanismo conocido por el cual este complejo pueda existir al pH alcalino del organismo por más de unas cuantas horas. La estabilización puede ser lograda reemplazando las moléculas de agua en enlace coordinado por ligandos que no sufran olación. El análisis de preparaciones altamente purificadas de FTG obtenidas de levadura han indicado la presencia de glicina, de ácido glutámico y de un aminoácido azufrado. Haciendo reaccionar estos aminoácidos con complejos preformados de niacina–cromo resultan compuestos de gran estabilidad bajo condiciones alcalinas y calor, y de actividad biológica igual o mayor que la del complejo tetra–acuo–di nicotinato de cromo. Cuando otros aminoácidos reemplazan a las moléculas de agua se logran complejos de similar estabilidad pero no con la misma actividad biológica. Aun cuando el producto de la reacción haya sido purificado por cromatografía de intercambio iónico, como se describe anteriormente, es muy probable que sea una mezcla de compuestos muy relacionados ya que hay

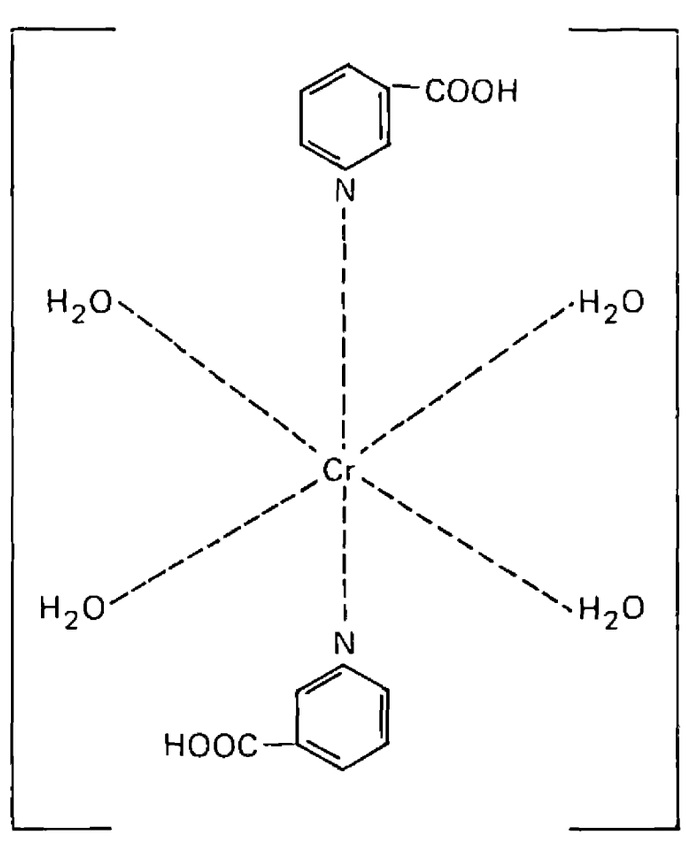


Fig. 1. Complejo Tetra–Acuo–Di–Nicotinato de Cromio

numerosas formas alternativas en las cuales cinco ligandos pueden ser coordinados. Los intentos de aislar y cristalizar un componente bien definido han sido infructuosos hasta la fecha.

Bioquímica de los Compuestos Naturales y Sintéticos con Actividad de FTG

El comportamiento de los compuestos sintéticos durante la purificación es similar o idéntico al de fracciones purificadas activas de extractos de levadura de cerveza. Por ejemplo, ambas preparaciones son retenidas por la resina Dowex-50 y la mayor parte de su actividad biológica junto con parte del total de su contenido de cromio es eluída con hidróxido de amonio. Una segunda fracción que contiene la mayor parte del cromo pero poca actividad biológica es eluída con acido concentrado. Las fracciones que contienen alta actividad biológica, naturales o sintéticas tienen el mismo volumen de elución a través de filtración en gel y el mismo Rf en cromatografía al papel. Finalmente, los patrones de elución de ^{51}Cr en

extractos de levadura y de ^{51}Cr en complejos sintéticos retenidos en resinas de intercambio de cationes, son prácticamente idénticos.[22] El fuerte poder de potenciación *in vitro* de la insulina característico de estos complejos, depende de la unión por coordinación del ácido nicotínico al cromio; lo cual se demuestra por la inefectividad de otros derivados de ácido piridín–carboxílico como substitutos del ácido nicotínico y de otros elementos de transición como substitutos del cromo. El ácido nicotínico por sí solo tiene cierto grado de actividad *in vitro*, pero significantemente menor que la de su complejo con cromo.[23]

Un desarrollo cuya importancia se extiende más alla de los efectos conocidos del FTG en animales deficientes en cromio, es la reciente observación de que los concentrados de FTG de levadura de cerveza inyectados intraperitoneal mente a ratones genéticamente diabéticos les reducen significativamente los valores elevados de glucosa, de triglicéridos y de colesterol.[24] Complejos sintéticos de cromio y niacina también mostraron que pueden bajar los niveles de glucosa en estos animales; el inicio del efecto con estos complejos sintéticos fue observado después de únicamente una hora en comparación a cuatro horas con los concentrados de levaduras.[25] Experimentos para determinar el efecto de los complejos sintéticos sobre los niveles de triglicéridos y de colesterol en el suero todavía no han sido completados.

El mecanismo de acción mejor conocido que ha sido postulado para explicar la actividad de FTG de los compuestos sintéticos o derivados de levadura, o sea su acción de potenciación de insulina, consiste en que esta acción es mediada a través de la formación de un complejo ternario entre el cromo, la insulina y los receptores de insulina en las membranas de las células. Este mecanismo explicaría todos los efectos conocidos del factor de tolerancia a la glucosa demostrables en sistemas que son sensibles a la insulina. A pesar de que este complejo ternario es hipotético, sí existen pruebas experimentales en favor de la formación de complejos entre insulina y compuestos sintéticos o naturales con actividad de FTG. Estos complejos se forman y son bastante estables a pH alcalino, y pueden ser separados del FTG libre por medio de filtración en gel o por precipitación. Los hallazgos descritos no excluyen, por supuesto, otros modelos potenciales de acción del cromio inorgánico o en forma de FTG.

Metabolismo del Factor de Tolerancia a la Glucosa

Como se discutió previamente, el cromo con actividad de FTG en la forma en que es producido por la levadura de cerveza, difiere de los compuestos simples de cromo en su absorción intestinal, en su distribución tisular, en su acceso a un "pool" especial de cromo y en su transporte

placentario. Los complejos sintéticos de cromo –niacina, aun cuando tienen una actividad insulino potenciadora *in vitro* igual o mejor que los extraídos de levadura de cerveza, no son completamente equivalentes a estos últimos en su comportamiento metabólico. Aunque estos complejos sintéticos son mejor absorbidos (tres o cuatro veces más) que los compuestos simples de cromo, no alcanzan el 10 a 25% de absorción que caracteriza a los extractos de levadura. Los complejos sintéticos tienen una distribución tisular muy diferente a la de compuestos simples de cromio, pero tampoco idéntica a la de los extractos de levadura. Sí tienen, sin embargo, acceso al compartimiento metabólico especial que es la fuente del incremento agudo de cromo plasmático en respuesta a la insulina, en forma similar al cromo de la levadura.[27] Las diferencias en transporte placentario aún no han sido resueltas. Estas observaciones son consistentes con la hipótesis de que las preparaciones sintéticas al presente disponibles son mezclas de compuestos estrechamente relacionados, de los cuales solamente uno se comporta como el cromo de la levadura, mientras que los otros no, pudiendo aún enmascarar el comportamiento del primero.

La rata deficiente en niacina utiliza igualmente bien los complejos sintéticos y el ácido nicotínico libre. Aproximadamente 15 mg de niacina por kilogramo de dieta producen un efecto de crecimiento casi máximo, no importando que la vitamina se administre libre o ligada en forma de complejo. Entre límites fisiológicos de concentración la niacina por sí misma no afecta la tolerancia a la glucosa en la rata, mientras que el complejo sí la afecta. La toxicidad del complejo es baja. En pruebas de toxicidad aguda, la LD_{50} determinada por inyección intravenosa en ratas es de 1 gramo por kilogramo de peso corporal, lo cual corresponde aproximadamente a 60 mg de cromio. Esto contrasta con una LD_{50} de 18 mg de cromo administrado como cromalum. Se están llevando a cabo al presente experimentos para determinar la toxicidad crónica de los compuestos sintéticos (hasta 4.6 g por kilogramo de dieta) pero todavía no ha sido descrito ningún signo adverso.[28]

Análisis de Cromo

En vista de las grandes diferencias en absorbibilidad, metabolismo y acción biológica entre las dos categorías de compuestos de cromo, el análisis de cromio total en los tejidos, por confiable que fuera, tiene poco valor para el nutricionista. Desafortunadamente aún no existen métodos confiables y universalmente aceptados para determinar cromo en materiales biológicos, a pesar del esfuerzo considerable que se ha hecho por parte de organizaciones tales como la Agencia Internacional de Energía

Nuclear, la Organización Mundial de la Salud, y el "National Bureau of Standards" (EUA). Parecería que cada material presenta su propio problema analítico relacionado predominantemente con la forma de preparación de las muestras. Los substratos biológicos que presentan mayor dificultad son aquéllos con un contenido substancial de FTG tales como la levadura, el hígado, y las carnes, mientras que los materiales con baja actividad de FTG tales como las hojas de hortaliza definidas por el "National Bureau of Standards", presentan menos problemas y dan resultados más consistentes entre los diferentes métodos. No se conoce bien cuáles son las razones de estas dificultades analíticas; se ha implicado a la volatilidad del cromio en ciertos alimentos durante la desecación al horno a 80°C,[29] pero la formación de especies refractarias no puede ser descartada. Una comparación inter-laboratorios de la concentración de cromo[30] en un tejido estándar reveló diferencias hasta de 30 veces. Diferencias de diez a tres veces de magnitud han sido obtenidas analizando melazas[31] y orina[32] respectivamente, bajo condiciones controladas en un solo laboratorio, dependiendo del método de digestión empleado.

A pesar de los problemas descritos, existe un método para estimar con cierto grado de confianza el estado nutricional del cromo en individuos. Como el cromo que es absorbido en el organismo es casi completamente excretado en la orina, la pérdida urinaria de cromo puede proveer un estimado grueso de un metabolismo anormal. En la experiencia de este revisor, el cromo en la orina puede ser determinado con seguridad si el análisis es precedido por una técnica cuidadosa de preparación de cenizas en un medio con oxígeno activado. Así se ha revelado por ejemplo que la excreción diaria es anormalmente alta en niños diabéticos tratados con insulina[16] y anormalmente baja en sujetos turcos que viven en un área donde se sospecha deficiencia de cromo.[34] Tal vez más importante que la pérdida diaria, es la presencia o falta de un aumento agudo en la excreción de cromo en la orina después de una carga oral de glucosa. Este aumento, que probablemente refleja un aumento del cromo en la sangre, puede ser detectado por análisis cuidadoso en sujetos con suficiencia de cromo,[32,36] pero no por aplicación directa de la muestra en el horno de grafito. La falta de este incremento sugiere depauperación de las reservas biológicamente importantes de cromo del organismo; por el contrario, su presencia indica un estado nutricional aceptable. Similarmente a la controversia concerniente al incremento agudo de cromo en la sangre, hay puntos de vista conflictivos en relación al significado del cromo urinario después de una carga de glucosa.[32,37] Estas discrepancias aparentes ilustran la necesidad de un método estandarizado de análisis de cromo.

Conclusión

Esta revisión revela las múltiples lagunas en nuestros conocimientos sobre el metabolismo del cromo. Estas pueden ser mejor sumarizadas haciendo un intento por clasificar la forma biológicamente activa de este elemento, FTG, de acuerdo a categorías aceptadas. Mientras que el FTG puede considerarse un micronutriente esencial, no llena, sin embargo, las condiciones de un típico elemento traza, ni de una vitamina típica. Difiere de los elementos traza en la estricta dependencia de su actividad y de su disponibilidad biológica en la estructura química a la cual el elemento se encuentra ligado. El FTG puede considerarse una vitamina para la rata embarazada, la cual depende de éste para el transporte placentario, y tal vez para algunos sujetos adultos humanos que no pueden utilizar el cromo inorgánico; pero no para el niño malnutrido que responde inmediatamente al cloruro crómico. El cromo en su forma biológicamente activa se comporta como una hormona en el sentido de que es liberado a la circulación en respuesta a un estímulo fisiológico (insulina) y que es transportado a la periferie donde ejerce una marcada acción biológica, facilitando una reacción que en su ausencia ocurriría a una velocidad mucho menor. Un regulador muy potente del metabolismo de los carbohidratos puede ser extraído del hígado de la rata pero no de otros órganos después del estímulo de una carga con glucosa.[35] Estos extractos del hígado tienen propiedades químicas y biológicas muy similares a las preparaciones de FTG, tanto naturales como sintéticas. De estas consideraciones, la siguiente hipótesis puede ser desarrollada como un resumen de esta revisión. El factor de tolerancia a la glucosa ocurre preformado en algunos alimentos y puede ser utilizado directamente por los animales y el hombre. Los humanos muestran variabilidad en su capacidad de sintetizar FTG a partir de cromo inorgánico, niacina y aminoácidos; en consecuencia, diferentes sujetos dependen del FTG preformado en diferentes grados. El sitio de síntesis puede ser la flora intestinal o un tejido especial del organismo, posiblemente el hígado. En respuesta a un aumento agudo de insulina en la sangre, el FTG es liberado y ejerce su acción de potenciación de la insulina en los órganos receptores. □

REFERENCIAS

1. W. Mertz and K Schwarz Impaired Glucose Tolerance as an Early Sign of Dietary Necrotic Liver Degeneration *Arch. Biochem. Biophys* 58 504-508, 1955
2. W Mertz and K. Schwarz: Relation of Glucose Tolerance Factor to Impaired Intravenous Glucose Tolerance of Rats on Stock Diets. *Am J. Physiol.* 196:614-618, 1959

3 K Schwarz and W Mertz: A Glucose Tolerance Factor and Its Differentiation from Factor 3 *Arch Biochem Biophys* 72:515-518, 1957
4. K Schwarz and W. Mertz: Chromium (III) and the Glucose Tolerance Factor. *Arch. Biochem Biophys*. 85:292-295, 1959
5. W. Mertz. Chromium Occurrence and Function in Biological Systems. *Physiol. Rev.* 49:163-239, 1969
6. E Glaser and G. Halpern: Über die Aktivierung des Insulins durch Hefepressaft. *Biochem. Z.* 207:377-383, 1929
7. W.H. Glinsmann and W. Mertz: Effect of Trivalent Chromium on Glucose Tolerance. *Metabolism* 15:510-515, 1966
8. R.A. Levine, D.H.P. Streeten, and R.J. Doisy: Effects of Oral Chromium Supplementation on the Glucose Tolerance of Elderly Human Subjects. *Metabolism* 17:114-125, 1968
9. L.L. Hopkins, Jr and M.G. Price: Effectiveness of Chromium (III) in Improving the Impaired Glucose Tolerance of Middle-Aged Americans. Western Hemisphere Nutrition Congress, vol. II, pp. 40, Puerto Rico, 1968
10. L.L Hopkins, Jr., O. Ransome-Kuti, and A.S. Majaj: Improvement of Impaired Carbohydrate Metabolism by Chromium (III) in Malnourished Infants. *Am. J. Clin. Nutrition*. 21:203-211, 1968
11. C.T Gürson and G. Saner: Effect of Chromium on Glucose Utilization in Marasmic Protein-Calorie Malnutrition. *Am. J Clin. Nutrition* 24:1313-1319, 1971
12. J P. Carter, A Kattab, K. Abd-El-Hadi, J.T. Davis, A. El Cholmi, and V.N. Patwardhan Chromium (III) in Hypoglycemia and in Impaired Glucose Utilization in Kwashiorkor *Am J. Clin Nutrition* 21:195-202, 1968
13 W Mertz, E E. Roginski, and R C. Reba: Biological Activity and Fate of Trace Quantities of Intravenous Chromium (3) in the Rat. *Am. J. Physiol*. 209:489-494, 1965
14. W. Mertz and E E. Roginski in *Newer Trace Elements in Nutrition*. W. Mertz and W.E. Cornatzer, Editors, pp. 123 Marcel Dekker, New York, 1971
15 W H. Glinsmann, F.J. Feldman, and W. Mertz: Plasma Chromium after Glucose Administration *Science* 152:1243-1245, 1966
16. K M Hambidge in *Newer Trace Elements in Nutrition*. W. Mertz and W.E. Cornatzer, Editors, pp. 169 Marcel Dekker, New York, 1971
17. D Behne and F. Diehl in *Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences*. Pp. 407. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 1972
18. I W.F Davidson and R.L. Burt: Physiologic Changes in Plasma Chromium of Normal and Pregnant Women: Effect of a Glucose Load. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116 601-608, 1973
19 R S Pekarek, E C. Hauer, E J Rayfield, R.W. Wannemacher, Jr., and W.R. Beisel: Relationship between Serum Chromium and Glucose Utilization in Normal and Infected Subjects *Fed Proc*. 33:660, 1974
20 J.N Burkeholder and W. Mertz in *Proceedings of the Seventh International Congress of Nutrition*. Vol V, pp. 701. Pergamon Press, New York, 1967
21. W Mertz, E.W Toepfer, E.E. Roginski, and M.M. Polansky: Present Knowledge of the Role of Chromium *Fed. Proc.* 33:2275-2280, 1974
22 M M Polansky: Properties of Synthetic Nicotinic Acid-Chromium Complexes and Purified Concentrates from Brewers' Yeast. *Fed. Proc.* 33:659, 1974

23. E.E Rogniski: Effects of Nicotinic Acid-Chromium Complexes on Glucose Oxidation by Rat Epididymal Fat Tissue. *Fed. Proc.* 33:659, 1974
24. R.W. Tuman and R.J. Doisy in *Trace Element Metabolism in Animals–2*. W.G. Hoekstra, J.W Suttie, H.E. Ganther, and W. Mertz, Editors, pp. 678. University Park Press, Baltimore, 1974
25. R.W. Tuman and R.J. Doisy, abstract, 35th Annual Meeting of the American Diabetic Association, 1975 (submitted)
26. G W. Evans, E.E Roginski, and W. Mertz: Interaction of the Glucose Tolerance Factor (GTF) with Insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 50:718-722, 1973
27. W. Mertz: Biological Function of Nicotinic Acid (NA)-Chromium Complexes. *Fed. Proc.* 33:659, 1974
28. W. Mertz and E.E. Roginski: Some Biological Properties of Chromium (Cr)-Nicotmic Acid (NA) Complexes. *Fed. Proc.* 34:922, 1975
29. V Maxia, S Meloni, M.A. Rollier, A. Brandone, V.N. Patwardhan, C.I. Waslien, and S.W. Shami in *Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences*. Pp. 527. International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, 1972
30. WHO/IAEA Joint Research Programs on Trace Elements in Cardiovascular Disease Research Coordination Meeting, Vienna, Austria, 1973
31. W F Wolf, W. Mertz, and R. Masironi: Determination of Chromium in Refined and Unrefined Sugars by Oxygen Plasma Ashing Flameless Atomic Absorption. *J. Agr. Food Chem*. 22.1037-1042, 1974
32. W.R. Wolf, F.E. Greene, and F.W. Mitman: Urinary Chromium Determination by Oxygen Plasma Ashing-Flameless Atomic Absorption. *Anal. Biochem*. (Submitted)
33. R F. Doisy, D.H.P. Streeten, L.M. Souma, M.E. Kalafer, S.I. Rekant, and T.G. Dalakos in *Newer Trace Elements in Nutrition*. W. Mertz and W.E. Cornatzer, Editors, p. 155. Marcel Dekker, New York, 1971
34. C.T. Gürson, G. Saner, W Mertz, W R. Wolf, and S. Sökücü: Nutritional Significance of Chromium in Different Chronological Age Groups and in Populations Differing in Nutritional Background *Nutrition Rep. Int.* (submitted)
35. W. Mertz and K. Schwarz: An Effect of Liver Extracts on Glucose Tolerance in Rats. *Am. J. Physiol*. 203:53-56, 1962
36. H.A. Schroeder: The Role of Chromium in Mammalian Nutrition. *Am. J. Clin. Nutrition* 21.230-244, 1968
37. I.W.F. Davidson, R.L. Burt, and J.C. Parker: Renal Excretion of Trace Elements: Chromium and Copper. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 147:720-725, 1974

Capítulo **37**

HENRY C. MCGILL
GLEN E. MOTT

Dieta y Enfermedad Coronaria

LA ATEROSCLEROSIS, en sus distintas formas, es en gran parte responsable de incapacidad y muerte en los Estados Unidos y otros países técnicamente desarrollados. La mortalidad anual por esta enfermedad en los Estados Unidos se estima en 165,000 en personas menores de 65 años y de 625,000 para todas las edades. Es así que dentro de las enfermedades cardiovasculares ocupa el primer lugar y éstas a su vez son responsables del 50% de la mortalidad en los Estados Unidos.[1,2] La enfermedad coronaria es especialmente un gran riesgo de salud para la población norteamericana masculina de mediana edad, ya que ésta tiene un 25% de probabilidad de desarrollar cualquiera de sus formas entre las edades de 40 y 65 años.

Manifestaciones Clínicas y Patogenia de la Enfermedad Coronaria

En alrededor de una cuarta parte de los casos, desafortunadamente, la primera manifestación de enfermedad coronaria es la muerte la cual ocurre entre unos minutos y pocas horas después del inicio de los síntomas. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que sobreviven las primeras horas desarrollan el síndrome clásico del infarto del miocardio (necrosis del músculo cardíaco debido a interrupción del flujo sanguíneo) y mueren dentro de un año.[3] Aquéllos que sobreviven más de un año están a un riesgo 3.5 veces mayor de muerte hasta por 10 años.[4] El tercer síndrome en importancia, la angina de pecho (dolor torácico precipitado por el ejercicio) no conduce directamente a la muerte sino es más bien incapacitante y su presencia indica un riesgo muy alto de muerte debido a infarto del miocardio.

El proceso común en todos estos tipos de enfermedad coronaria es la ateroesclerosis de las arterias coronarias, los vasos que suplen de sangre al músculo cardíaco. La ateroesclerosis comienza en la niñez con depósitos de grasa, principalmente colesterol y sus ésteres, en las capas más internas de la pared arterial.[5] En el adulto joven, mayores depósitos de lípidos particularmente de ésteres de colesterol se acumulan en la pared arterial. El músculo liso y el tejido conectivo proliferan y rodean a los depósitos de lípidos. Al inicio de la edad media de la vida muchas personas en los Estados Unidos y en Europa Occidental tienen lesiones severas y extensas de aterosclerosis en sus arterias coronarias, así como en la aorta, arterias de las piernas y arterias cerebrales.[6]

Epidemiologia e Historia de la Enfermedad Coronaria

La existencia de la enfermedad coronaria se remonta a varios siglos atrás. Por ejemplo, el famoso médico inglés John Hunter, sufrió de angina de pecho y murió en 1775 con lesiones cardíacas que probablemente representaron un infarto del miocardio, aunque estos términos no eran usados en ese tiempo.[7] La enfermedad coronaria era una rareza médica, hasta que Herrick en 1913 correlacionó las observaciones clínicas y los hallazgos de autopsias en una descripción clínica coherente del infarto del miocardio.[8] Muertes súbitas y angina de pecho fueron más tarde reconocidas como otras secuelas de la ateroesclerosis de las arterias coronarias.

La frecuencia de la enfermedad coronaria en los Estados Unidos aumentó rápidamente entre 1920 y 1950. El aumento parece ser debido a un mejor diagnóstico, una disminución en otras enfermedades como causas competitivas de mortalidad, a mayor longevidad de la población, y también a un aumento real en su frecuencia. Desde 1950 la mortalidad por enfermedad coronaria, tal como lo señalan las estadísticas vitales, se ha estabilizado, y en algunas regiones de los Estados Unidos se observa aún una ligera tendencia a bajar.[2,9]

Orígenes de la Hipótesis Dietética

Más o menos en la misma época en que Herrick describió el síndrome clínico del infarto del miocardio, Anitschow[10] demostró que alimentando conejos con dietas que contenían colesterol puro se producían lesiones arteriales muy parecidas a las de la ateroesclerosis humana. Esta observación, junto con el alto contenido de colesterol observado tanto en las lesiones humanas como en las del conejo, hizo que la atención se focalizara en el colesterol dietético como agente causal posible de la ateroescle-

rosis. La idea de que la dieta se asociaba con la ateroesclerosis se desarrolló lentamente en los años sucesivos, aunque era mencionada repetidamente como una posibilidad basada en los experimentos de Anitschow. La inducción de ateroesclerosis experimental en otros animales, siempre con colesterol dietético en exceso, continuó apoyando ese concepto.[11] Sin embargo, faltaba evidencia de que los humanos consumían suficiente colesterol como para sufrir de ateroesclerosis y hubo resistencia a la idea de que la ingestión de cantidades relativamente pequeñas de un constituyente común de los tejidos animales podría ser causa de tan compleja y devastadora enfermedad.

Informes provenientes de los países escandinavos señalaban que la mortalidad por enfermedad ateroesclerótica declinó durante los años de la guerra, cuando las calorías y especialmente la ingesta de grasa animal fueron restringidas. La conclusión de que la ateroesclerosis podía prevenirse modificando la dieta fue criticada debido a la interferencia de otras muchas variables que se interrelacionaban. Sin embargo, sí se concentró atención sobre el posible rol de la dieta y particularmente de la grasa dietética como agente causal de ateroesclerosis.

Concentración de Colesterol Sérico como un Factor de Riesgo

Estudios epidemiológicos revelaron que pacientes con enfermedad coronaria tenían concentraciones de colesterol sérico más altas que pacientes controles.[13,14] Personas de países en donde la enfermedad coronaria era frecuente tenían concentraciones de colesterol sérico más altas que las de individuos de países en donde la enfermedad coronaria era rara.[15]

El Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos inició en 1949 el estudio de Framingham, un estudio pionero en la aplicación de técnicas epidemiológicas al estudio de enfermedades crónicas. En Framingham, Massachusetts, alrededor de 5,000 personas en buenas condiciones de salud fueron examinadas y seguidas por más de 20 años para investigar la presencia de enfermedad coronaria y otras enfermedades relacionadas con la ateroesclerosis. Este estudio y otros similares establecieron sin lugar a duda una asociación entre varias características y el riesgo futuro de desarrollar enfermedad coronaria (de ahí el término "factor de riesgo"). Los principales factores de riesgo identificados fueron la concentración de colesterol sérico elevada, alta presión sanguínea, diabetes mellitus, el hábito de fumar cigarillos y la obesidad. El factor de riesgo más elevado y más consistente fue una alta concentración sérica de colesterol.[16] Este hallazgo ha sido reconfirmado por otros numerosos y similares estudios

epidemiológicos realizados en las últimas dos décadas tanto en los Estados Unidos como en Europa Occidental.

La relación entre colesterol sérico elevado y enfermedad coronaria es continua y no existe un nivel crítico por encima o por debajo del cual las personas pueden ser divididas en dos categorías de acuerdo al riesgo (Figura 1). La inclinación de la línea relacionando concentraciones de colecterol sérico a incidencia de enfermedad coronaria es más acentuada a niveles más altos de colesterol, particularmente por encima de 275 mg/100 ml.[17]

La concentración elevada de colesterol sérico tiene un valor predictivo más fuerte (esto es, indica riesgo con relativa mayor certeza) en personas jóvenes que en personas de edad avanzada. Información sobre la significancia del colesterol sérico elevado en la segunda década de la vidad o en edad más temprana no existe, pero es muy posible que sea aún más fuertemente indicativo de alto riesgo.[18]

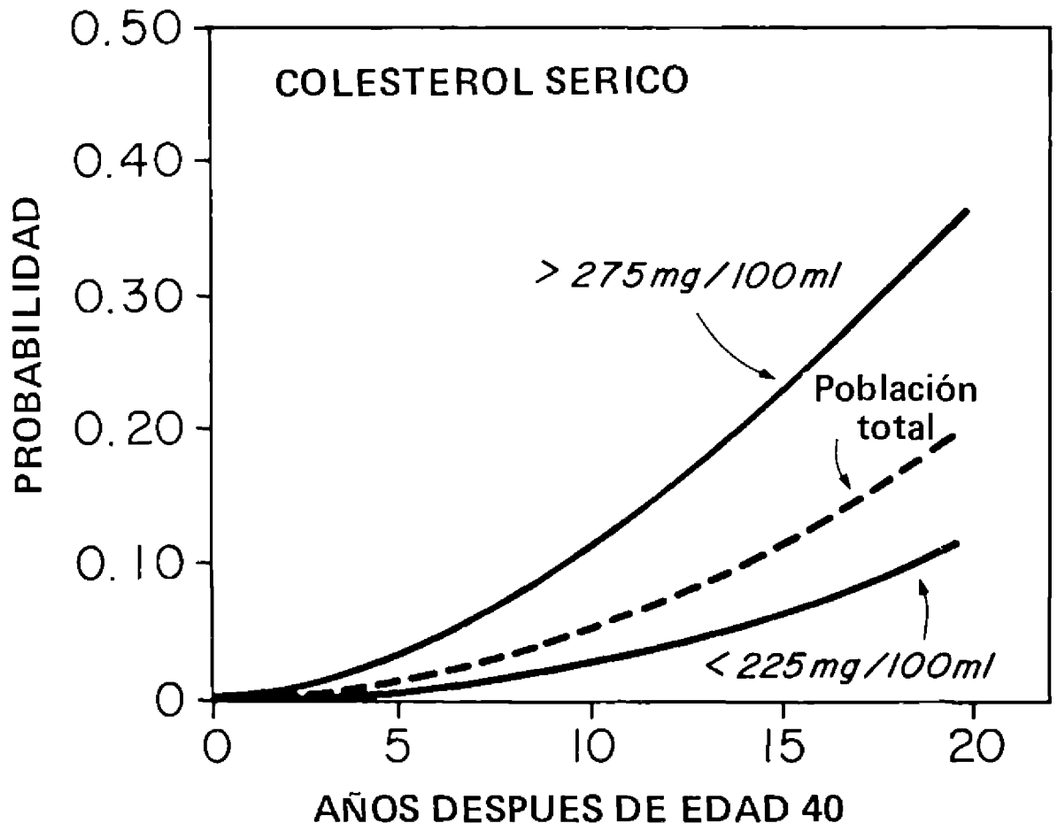


Fig. 1. Probabilidad de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria después de los 40 años.
Tomado de J. T. Doyle, 1966, Ref. 17.

Efecto de la Dieta sobre la Concentración de Colesterol Sérico en Humanos

Cantidad y Tipo de Grasa

En 1953, Keys[19] propuso que la cantidad total de grasa en la dieta era el factor principal que influenciaba la concentración de colesterol en la sangre y, por lo tanto, que era el mayor factor causal de enfermedad coronaria. También, en 1952, Groen[20] y Kinsell[21] independientemente informaron que el reemplazo de grasas animales por grasas vegetales en la dieta humana bajaba las concentraciones de colesterol sérico. Este efecto repetidamente confirmado fue relacionado con la alta proporción de ácidos grasos poli–insaturados presentes en la mayoría de aceites vegetales.[22-24]

Parte de la variabilidad observada en los efectos atribuidos al grado de saturación de las grasas o aceites puede ser explicada por la longitud de la cadena de los ácidos grasos. Caster[25] propuso que el efecto elevador de la mantequilla sobre los niveles de colesterol sérico dependía de la cantidad de un ácido graso de cadena corta saturada, el ácido caproico. Muchos otros investigadores han implicado a ácidos grasos saturados de cadena más larga, como el ácido mirístico[23] o el palmítico. Varios mecanismos posibles han sido propuestos para explicar los efectos de la grasa dietética sobre el metabolismo del colesterol. Grundy y Ahrens[26] encontraron que los ácidos grasos insaturados causaban una desviación del colesterol del plasma hacia el "pool" tisular. Tidwell[27] sugirió que la diferencia en la vía metabólica de los ácidos grasos saturados e insaturados podría ser responsable de los efectos observados en los niveles del colesterol sérico. Los esteroles vegetales, componentes de las grasas vegetales y estructuralmente muy similares al colesterol, disminuyen la absorción del colesterol[28] y es posible que sean responsables de algunos de los efectos atribuidos a las grasas poli–insaturadas.

Por otra parte se han sugerido ciertos efectos dañinos producidos por las grasas poli–insaturadas. Algunos informes indican que la grasa insaturada de la dieta aumenta la absorción de colesterol[29] y es más aterogénica que la grasa saturada. Las grasas insaturadas o sus productos de oxidación también han sido implicadas como causales de envejecimiento y de carcinogénesis. Experimentos recientes también han demostrado una mucho mayor incidencia de formación de cálculos en la vesícula biliar de primates alimentados a base de aceite de cártamo (safflower) que en aquéllos alimentados con mantequilla, una grasa relativamente saturada.[30]

En resumen, la importancia relativa de los ácidos grasos poli–insaturados en el control de la concentración de colesterol sérico, el mecanismo de sus efectos, y la inocuidad de grandes cantidades de ellos en la dieta humana, todavía son aspectos controversiales.

Cantidad de Colesterol Dietético

A pesar de la consistencia con la cual el colesterol dietético producía hipercolesterolemia y ateroesclerosis en animales experimentales, los estudios en humanos a menudo no demostraban una relación estrecha entre la ingesta de colesterol y su concentración en el suero de sujetos que ingerían grandes cantidades de colesterol. Como consecuencia de la demostración de que los ácidos grasos poli–insaturados bajaban las concentraciones de colesterol sérico, se llegó a dudar de que el colesterol dietético en humanos contribuyera significativamente a mantener las concentraciones de colesterol sérico.

En una serie de experimentos cuidadosamente controlados en personas a quienes se les administraron fórmulas dietéticas con niveles variables de colesterol, Beveridge,[31] Connor[32] y Hegsted[23] demostraron que había una relación casi linear entre las ingestas de colesterol dietético y la elevación de la concentración de colesterol sérico hasta llegar a una ingesta diaria de alrededor de 400 mg por día. Por encima de este nivel, la relación era ya menos consistente. Este hallazgo permitió explicar por qué no se observa una asociación entre el colesterol dietético y el colesterol sérico cuando la ingesta de colesterol está entre límites altos y estrechos, tal como ocurre en estudios en poblaciones típicas de Estados Unidos.[33] Posteriormente, sin embargo, la relación entre el colesterol dietético y el colesterol sérico ha sido confirmada en repetidas ocasiones. Por ejemplo, Mattson[34] concluye que cada 100 mg de colesterol ingerido por 1,000 kilocalorías resulta en un aumento promedio de 12 mg de colesterol por 100 ml de suero.

El norteamericano promedio ingiere 600 mg de colesterol por día, y por lo tanto está muy por encima de los 400 mg, límite por debajo del cual sí hay una relación linear con el colesterol sérico. Comparando poblaciones con ingestas promedio de colesterol que varían entre amplios márgenes, se ha demostrado, al igual que en los experimentos controlados, que existe una relación entrecha entre el colesterol dietético y el colesterol sérico.[35] En la actualidad se acepta ampliamente que la ingesta elevada de colesterol dietético es un determinante principal de la alta concentración de colesterol sérico encontrada tanto en la población de los Estados Unidos como en la de otros países técnicamente desarollados.

A pesar del efecto reconocido del colesterol dietético, existe una variabilidad tanto en animales como en humanos en cuanto a la susceptibilidad a desarrollar hipercolesterolemia con ingestas altas de colesterol. En efecto existen diferencias aún entre animales de la misma especie. Animales con respuestas extremadamente altas o bajas a la administración de colesterol dietético, han sido denominadas "Hyper o Hypo–responders".[36] Los defectos metabólicos congénitos en humanos que producen hipercoles-

terolemia severa, resultan en ateroesclerosis precoz y enfermedad coronaria, aún en ausencia de colesterol dietético.[37] Las variaciones individuales observadas tanto en poblaciones humanas como animales han sido atribuidas a diferencias en los mecanismos de retrocontrol de la síntesis del colesterol, de su absorción, la excreción de ácidos biliares (la principal vía de degradación de colesterol) o diferencias en flora intestinal (bacterias que metabolizan colesterol y ácidos biliares). No existe un mecanismo único responsable de todas las variaciones individuales y es muy probable que se encuentren involucrados muchos mecanismos.

Se sabe que miembros de la tribu Samburu en Kenya tienen una ingesta alta de colesterol y grasa en forma de leche y carne y a pesar de esto, tienen muy bajos niveles de colesterol sérico y una baja incidencia de enfermedad coronaria. Los Masai de Africa Oriental responden similarmente a la grasa y al colesterol de la dieta. Estos hechos podrían ser atribuídos a un eficiente mecanismo de retrocontrol de la síntesis del colesterol hepático.[38]

Concentración de Triglicéridos Séricos como un Factor de Riesgo

La concentración de triglicéridos séricos se correlaciona con la concentración de colesterol sérico, y también muestra una asociación con riesgo de enfermedad coronaria, pero es un factor independiente de riesgo más débil que el colesterol sérico. Algunas formas de hipertrigliceridemia se relacionan con la dieta, particularmente aquellas formas inducidas por una ingesta alta de carbohidratos en conjunción con intolerancia a la glucosa.[39] Otras formas se deben a defectos genéticos del metabolismo de los triglicéridos, y son responsables de niveles extremadamente altos de triglicéridos séricos irrespecto de la dieta.[40]

Obesidad como un Factor de Riesgo de Enfermedad Coronaria

La obesidad ha sido reconocida desde hace tiempo como un factor de riesgo muy significativo de enfermedad coronaria, diabetes mellitus e hipertensión. La obesidad también se asocia con hiperlipidemia e hiperuricemia. Sin embargo, la evidencia es conflictiva en relación al grado de obesidad como un factor independiente de riesgo de enfermedad coronaria - en otras palabras, se duda si la obesidad por sí misma, en ausencia de otros factores de riesgo, está asociada con un incremento en la probabilidad de enfermedad. Esta aseveración no debería sin embargo ser

interpretada como que la obesidad no es importante en contribuir a la enfermedad coronaria o que no debería ser prevenida o tratada. Una reducción en el grado de obesidad usualmente conduce a una disminución en la concentración de lípidos séricos y en la presión sanguínea, así como a un mejoramiento en la tolerancia a la glucosa.[41] La base dietética de la obesidad es obvia y será tratada con más detalle en otro capítulo de este libro.

Otros Factores de Riesgo o Agentes Causales Relacionados a la Dieta

Aunque la hiperlipidemia es considerada como el factor de riesgo más fuerte y más consistente de enfermedad coronaria y se presume que es una variable esencial que interviene en la relación causal entre dieta y enfermedad coronaria, no es el único factor de riesgo. La enfermedad coronaria frecuentemente ocurre en ausencia de elevaciones del colesterol sérico o de los triglicéridos.

La hipertensión también ha sido claramente definida como un factor de riesgo de enfermedad coronaria. El tratamiento de la hipertensión con los métodos farmacológicos modernos, reduce el riesgo de enfermedad vascular cerebral, pero no se ha podido demostrar que reduzca el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. La hipertensión *per se* también se relaciona a su vez con la dieta a través de su asociación con la ingestión de sal[42] y con la obesidad.[41]

La diabetes mellitus es también otro factor de riesgo de enfermedad coronaria, pero el mecanismo de acción no es conocido y el tratamiento o cuidado de la diabetes no reduce este efecto. Algunos tratamientos, tales como los agentes orales hipoglicémicos, pueden agravar la ateroesclerosis.[43] La diabetes, como la hipertensión, se relaciona con la dieta a través de su asociación con la obesidad.

La dureza de las aguas también ha sido implicada, en base a una relación inversa entre el grado de dureza de las aguas y la frecuencia de enfermedad coronaria.[44] Se ha sugerido que las aguas blandas arrastran el cadmio y el plomo de las tuberías de agua y conducen a una intoxicación metálica. Es difícil comprender cómo el contenido mineral de las aguas de bebida podría enmascarar el contenido mineral de los alimentos y por lo tanto esta relación todavía es controversial y enigmática.

En base a tendencias a largo plazo sobre mortalidad y hábitos dietéticos, y a comparaciones entre grupos grandes de población, la falta de fibra cruda en la dieta ha sido sugerida como una posible causa de enfermedad coronaria[45] así como de otras enfermedades. Los mecanismos por los cuales podría explicarse este efecto de la fibra incluyen una ingesta

calórica reducida para un determinado volumen relativamente grande de alimentos, velocidad aumentada de paso del contenido intestinal a través del tracto digestivo, alteraciones en la microflora intestinal y cambios en el metabolismo, excreción y reabsorción de las sales biliares. La significancia de este componente dietético debe aún ser mejor evaluada por medio de experimentos cuidadosamente controlados.

La ingestión de carbohidratos refinados en forma de sacarosa ha sido involucrada por Yudkin[46] como factor de enfermedad coronaria. Esta asociación, sin embargo, no ha sido confirmada experimentalmente ni en animales ni en humanos, siendo posible que esté relacionada con el contenido bajo de fibra propio de dietas ricas en carbohidratos refinados.

Factores de Riesgo o Agentes Causales no Relacionados con la Dieta

El fumar cigarrillos se ha identificado también como un factor de riesgo consistente y fuerte de enfermedad coronaria. Todos los estudios han demostrado una asociación con la dosis (número de cigarrillos fumados), situación que no se observa en los fumadores de cigarros (puros) o pipa. Además, el dejar de fumar reduce el riesgo.[47,48] Se desconoce el mecanismo de acción, aunque se ha sospechado que el monóxido de carbono sea uno de los agentes activos.

La inactividad física ha sido también implicada como un factor de riesgo de enfermedad coronaria; su papel, sin embargo, es todavía controversial y la evidencia es conflictiva. La actividad física vigorosa puede ayudar a mantener el peso normal evitando así la obesidad, pero no se ha demostrado que reduzca la frecuencia de enfermedad coronaria.[3,41]

Ciertos tipos de personalidad están a mayor riesgo de sufrir de enfermedad coronaria[49,50] pero se necesita más evidencia sobre esta asociación y más investigación sobre los mecanismos de este efecto.

Prevención de la Enfermedad Coronaria por Modificación de la Dieta

Dado el abundante acúmulo de conocimientos sobre la relación entre dieta y los factores de riesgo asociados con enfermedad cardíaca coronaria, dos preguntas importantes quedan aún por contestar. ¿Podrán reducirse los factores de riesgo importantes y particularmente el nivel de colesterol sérico por un cambio en la dieta de personas no institucionalizadas? ¿La reducción de los factores de riesgo bajará la frecuencia de enfermedad coronaria? Muchas investigaciones realizadas en las dos últimas décadas

se han encaminado a tratar de contestar estas preguntas. Actualmente se tienen respuestas bastante concluyentes en relación con la primera pregunta pero sólo se tienen parciales o inconclusas en relación con la segunda.

El "Estudio Nacional Dieta–Corazón" (National Diet–Heart Study) se inició en 1960 para determinar la posibilidad de reducir las concentraciones de colesterol sérico en hombres norteamericanos no institucionalizados de mediana edad.[51] Cinco centros reclutaron 2,032 hombres no obesos, casados, entre 45 y 50 años de edad, que no sufrían de enfermedad coronaria si tenían hipercolesterolemia extrema. Los individuos fueron asignados al azar a recibir una de 3 dietas diferentes (Cuadro 1), ofreciéndoles además instrucciones y acceso a los alimentos preparados especialmente para tal efecto. La dieta D era semejante a la dieta del norteamericano promedio; las otras dos dietas experimentales (B y C) reducían la ingesta de colesterol alrededor de 400 mg por día y aumentaban la relación P/S*. La dieta experimental (B) reducía además el porcentaje de calorías totales derivadas de grasa. Después de un año los hombres en las dos dietas experimentales, presentaron una disminución significativa en sus concentraciones de colesterol sérico de aproximadamente 11%, y esta disminución era proporcional al cumplimiento de la dieta que se les había asignado. El estudio concluyó señalando que era posible lograr una reducción significativa de los niveles de lípidos séricos, particularmente colesterol, en hombres norteamericanos no institucionalizados, al modificar su dieta.

Con esta demostración inequívoca de que la dieta afecta los lípidos séricos, primero en un número pequeño de personas bajo condiciones controladas y después en un gran número bajo condiciones no institucionalizadas, y con el conocimiento de la asociación entre la hiperlipidemia y el aumento en la incidencia de enfermedad coronaria, parecería relativamente simple el tener una respuesta a la segunda pregunta. Desafortunadamente éste no ha sido el caso.

Aproximadamente una docena de estudios clínicos conducidos en los Estados Unidos e Inglaterra han sido revisados en otras publicaciones.[52,53] Los estudios sugieren que la modificación de la dieta es beneficiosa en personas de edad mediana (40-50 años), pero ninguno de los estudios demostró con certeza una reducción de suficiente magnitud en la incidencia de enfermedad coronaria como para poder recomendar categóricamente modificaciones de la dieta en todas las personas. Sin embargo, en vista de la abundante evidencia que relaciona a la hiperlipidemia con la enfermedad coronaria, estos resultados pueden simplemente indicar que la edad mediana de la vida es ya tarde para comenzar con un cambio de la dieta. Nuestra impaciencia con este estado de incertidumbre

---

* Poli-insaturado/saturado

CUADRO 1

Dietas experimentales del "Estudio Nacional Dieta–Corazón" y efectos sobre el colesterol sérico[51]

Grupos dieta	Características de las dietas			Colesterol sérico mg/100 ml	
	Colesterol (ingesta mg/día)	Por ciento de calorías de grasa	Relación P/S de la grasa	Línea base	52 semanas de dieta
B	350–450	30	1.5	230	206
C	350–450	40	2.0	230	203
D	650–750	40	0.4	228	218

disminuiría si comprendiéramos las dificultades inherentes a conducir pruebas clínicas controladas de prevención de una enfermedad crónica que tiene una larga historia natural, múltiples causas, múltiples rasgos poligénicos y distintas manifestaciones clínicas, además de los problemas que se encaran al tratar de cambiar los hábitos dietéticos.

Una disminución de la ateroesclerosis experimental ocurre en animales después de que el colesterol sérico se reduce;[54,55] más experimentos son, sin embargo, necesarios para determinar las condiciones óptimas para lograr la regresión de las lesiones avanzadas. Desafortunadamente estos experimentos requieren años, tanto para la inducción de la ateroesclerosis experimental como para el período de regresión. Las respuestas por lo tanto serán también lentas en llegar, tanto a través de la experimentación animal como de las pruebas clínicas en humanos.

Se han descubierto varios fármacos con capacidad de reducir los niveles de colesterol sérico, ya sea inhibiendo la síntesis de colesterol, su absorción intestinal y la de los ácidos biliares, o por otros mecanismos desconocidos. Una prueba clínica másiva para ensayar el efecto de estos fármacos terminada recientemente[56] ha concluido que tales drogas no previenen la enfermedad coronaria recurrente en personas que han sobrevivido a un infarto del miocardio. En forma similar a como se concluyó en el caso del efecto de modificaciones de la dieta en la edad mediana de la vida, este resultado simplemente podría significar que la prevención se torna inefectiva cuando ya se ha presentado la enfermedad clínica.

Al presente se están realizando otras pruebas clínicas para comprobar los efectos que tienen ciertas modificaciones dietéticas o ciertas drogas que bajan los lípidos séricos sobre la frecuencia de enfermedad coronaria. Estos estudios arrojarán información adicional en los próximos

años. Uno de éstos es el Programa Clínico de Investigación sobre Lípidos (Lipid Research Clinic Program) del Instituto Nacional del Corazón y Pulmones. Aproximadamente 3,000 individuos varones con hipercolesterolemia severa están siendo asignados al azar ya sea a placebo o a un tratamiento con colestiramina, droga que previene la reabsorción de ácidos biliares y la absorción de colesterol por el intestino. Los resultados de este estudio proveerán información muy valiosa sobre los efectos beneficiosos de una reducción del colesterol sérico por medio de dieta o drogas. Si se notara un efecto positivo en el grupo tratado con la droga, el resultado podría dar apoyo valioso a la hipótesis de que las modificaciones de la dieta también son beneficiosas.

El reconocimiento de que la ateroesclerosis empieza en la niñez y de que en la edad mediana es ya muy tarde para iniciar la prevención de la enfermedad coronaria, ha estimulado el interés por el estudio de la frecuencia y causas de hiperlipidemia e hipertensión en niños. La prevalencia de concentraciones altas de colesterol sérico en niños norteamericanos, particularmente adolescentes, es sorprendentemente alta.[57] Estos niveles pueden, sin embargo, ser reducidos al modificar la dieta.[58] Tomará aún mucho tiempo el poder determinar si la reducción de los lípidos séricos en el niño tienen algún efecto sobre la aparición de la enfermedad en la edad mediana.

Mientras tanto: ¿Qué podemos recomendar en relación a los hábitos dietéticos que afectan la concentración de lípidos séricos? En ausencia de pruebas concluyentes de eficacia, tal como se ha demostrado, por ejemplo, para la vacuna de la poliomielitis, la recomendación puede basarse solamente en una evaluación honesta de los hechos al presente establecidos y en un estimado de probabilidad de éxito. Una gran cantidad de evidencias epidemiológicas, clínicas, experimentales, bioquímicas y otras, nos indican que la elevación de los lípidos séricos, particularmente del colesterol, está asociada con un alto riesgo de enfermedad coronaria, y que esta asociación es tan fuerte y consistente que parece ser de naturaleza causal. Por lo tanto, cualquier modificación de la dieta que reduzca el colesterol sérico, el peso corporal o la presión sanguínea, muy probablemente reducirá también el riesgo de enfermedad coronaria, sin acarrerar por otro lado ningún efecto indeseable. Cuanto más temprano en la vida tal dieta pueda ser adoptada, la probabilidad de un efecto beneficioso será mayor.

Debido a estas razones se ha generado una presión enorme para lograr que en las etiquetas de todos los alimentos procesados se identifique la cantidad de colesterol y grasas, permitiendo así seleccionar la compra de dietas no aterogénicas. La ingesta de colesterol de la dieta del norteamericano promedio podría reducirse al menos en un 50% si se restringiera el consumo de huevos y se siguiera una conducta conservadora en relación al consumo de productos lácteos y grasa animal. Sin embargo, las

perspectivas de un cambio a gran escala en la dieta del norteamericano parecen remotas, excepto para unas relativamente pocas personas con muy alto riesgo de enfermedad coronaria. También es cierto que para obtener una efectividad máxima, las intervenciones deberían iniciarse en la niñez. Hay muchos que abogan por investigar los factores de riesgo ya en la infancia y en la niñez y así poder ofrecer una terapéutica apropiada con una máxima duración.

Los efectos de una dieta no aterogénica no son tan aparentes a corto plazo o inmediatos, como los que se obtienen con dietas diseñadas para perder peso. De ahí que al no presentar síntomas clínicos, los individuos no se sienten altamente motivados para introducir cambios en sus dietas. Algunas dietas "bajas en carbohidratos" o "altas en proteína" pueden ser bastante aterogénicas. La dieta de Stillman, la cual contiene varias veces el promedio diario de ingesta de colesterol de los Estados Unidos, aumenta las concentraciones de colesterol sérico en más de 30 mg por 100 ml.[59]

Investigaciones recientes han incrementado nuestros conocimientos sobre los mecanismos por medio de los cuales ciertos defectos específicos del metabolismo influyen en la aterogénesis. Brown y Goldstein[60] han demostrado que células cultivadas *in vitro* de individuos con hipercolesterolemia familiar (tipo II de hiperlipoproteinemia) tienen un defecto en la regulación de la biosíntesis del colesterol. Otros factores de riesgo, distintos de la hiperlipidemia, han también demostrado poseer un componente genético muy fuerte, aunque la anormalidad específica es todavía desconocida. Otra área activa de investigación es el metabolismo de la pared arterial misma. Se están realizando esfuerzos con el propósito de caracterizar las diferencias metabólicas que hacen que algunas partes del sistema vascular y algunas especies de animales sean más susceptibles a la ateroesclerosis. Información de este tipo podrá en el futuro ofrecernos una más completa explicación bioquímica de la relación que existe entre la dieta y la enfermedad coronaria. □

REFERENCIAS

1. Vital Statistics of the United States, 1967, Mortality. Vol. 2, Parts A and B. Government Printing Office, Washington, D.C., 1969
2. *Cardiovascular Diseases in the United States* by I.M. Moriyama, D.E. Krueger, and J. Stamler. Harvard University Press, Cambridge, 1971
3. H. Blackburn: Progress in the Epidemiology and Prevention of Coronary Heart Disease. *Progress Cardiology* 3:1-36, 1974
4. E. Lew: Survivorship after Myocardial Infarction. *Am. J. Pub. Health* 57:118-127, 1967
5. R.L. Holman, H.C. McGill, Jr., J.P. Strong, and J.C. Geer: The Natural History of Atherosclerosis: The Early Aortic Lesions as Seen in New Orleans in the Middle of the 20th Century. *Am. J. Path.* 34:209-235, 1958
6. C. Tejada, J.P. Strong, M.R. Montenegro, C. Restrepo, and L.A. Solberg: Distribution of Coronary and Aortic Atherosclerosis by Geographic Location, Race, and Sex. *Lab. Invest.* 18:509-526, 1968
7. F.A. Willius and T.E. Keys in *Cardiac Classics*. Pp. 269-275. C.V. Mosby Co., St. Louis, 1941
8. J.B. Herrick: Clinical Features of Sudden Obstruction of the Coronary Arteries. *J. Am. Med. Assn.* 59:2015-2020, 1912
9. *Lectures on Preventive Cardiology* by J. Stamler. Pp. 10-27. Grune and Stratton, New York, 1967
10. N.N. Anitschow in *Cowdry's Arteriosclerosis. A Survey of the Problem.* H.T. Blumenthal, Editor, second edition, pp. 21-44. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1967
11. L.N. Katz and J. Stamler in *Experimental Atherosclerosis* Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1953
12. G. Biörck in *World Congress of Cardiology.* A. Keys and P.D. White, Editors, Vol. 1, World Trends in Cardiology, pp. 8-21. Hoeber-Harper, New York, 1956
13. M.M. Gertler, M.M. Driskell, E.F. Bland, S.M. Garn, J. Lerman, S.A. Levine, H.B. Sprague, and P.D. White: Clinical Aspects of Coronary Heart Disease. An Analysis of 100 Cases in Patients 23 to 40 Years of Age with Myocardial Infarction *J. Am. Med. Assn.* 146:1291-1295, 1951
14. F.T. Hatch, P.K. Reissell, T.M.W. Poon-King, G.P. Canellos, R.S. Lees, and L.M. Hagopian: A Study of Coronary Heart Disease in Young Men. Characteristics and Metabolic Studies of the Patients and Comparison with Age-Matched Healthy Men. *Circulation* 33:679-703, 1966
15. N.S. Scrimshaw and M.A. Guzman: Diet and Atherosclerosis. *Lab. Invest.* 18:623-628, 1968
16. W.B. Kannel, W.P. Castelli, T. Gordon, and P.M. McNamara: Serum Cholesterol Lipoproteins and the Risk of Coronary Heart Disease. The Framingham Study *Ann. Int. Med.* 74:1-12, 1971
17. J.T. Doyle: Etiology of Coronary Disease: Risk Factors Influencing Coronary Disease. *Mod. Conc. Cardiovas. Dis.* 35:81-86, 1966
18. S. Blumenthal and M.J. Jesse Prevention of Atherosclerosis: A Pediatric Problem *Hospital Practice* 8:81-90, 1973
19. A. Keys: Atherosclerosis: A Problem in Newer Public Health. *J. Mt. Sinai Hosp.* 20:118-139, 1953
20. J. Groen, B.K. Tjiong, C.E. Kamminga, and A.F. Willebrands. The Influence of Nutrition, Individuality and Some Other Factors, Including Various Forms of Stress, on the Serum Cholesterol, An Experiment of Nine Months Duration in 60 Normal Human Volunteers. *Voeding* 13:556-587, 1952
21. L.W. Kinsell, J. Partridge, L. Boling, S. Margen, and G. Michaels: Dietary Modification of Serum Cholesterol and Phospholipid Levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 12:909-913, 1952
22. E.H. Ahrens, Jr., D.H. Blankenhorn, and T.T. Tsaltas: Effect on Human Serum Lipids of Substituting Plant for Animal Fat in Diet. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 86:872-878, 1954
23. D.M. Hegsted, R.B. McGandy, M.L. Myers, and F.J. Stare Quantitative Effects of

Dietary Fat on Serum Cholesterol in Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 17:281-295, 1965
24. A Keys, J T. Anderson, and F. Grande Serum Cholesterol Response to Changes in the Diet II. The Effect of Cholesterol in the Diet. *Metabolism* 14:759-765, 1965
25 W O Caster: Studies of Butterfat as Related to Human Nutrition. *Food Prod. Develop*. 3:23,26,28,65, 1969
26. S M Grundy and E H. Ahrens, Jr.: The Effects of Unsaturated Dietary Fats on Absorption, Excretion, Synthesis and Distribution of Cholesterol in Man. *J. Clin. Invest*. 49 1135-1152, 1970
27. H C Tidwell, J.L Pope, and P. Gifford: Metabolism of Polyunsaturated Fatty Acids and Serum Cholesterol Levels in the Rat *J. Nutrition* 88.111-114, 1966
28. W.E. Connor: Dietary Sterols. Their Relationship to Atherosclerosis. *J. Am. Dietet. Assn*. 52.202-208, 1968
29. R Reiser, M F. Sorrels, and M.C. Williams: Influence of High Levels of Dietary Fats and Cholesterol on Atherosclerosis and Lipid Distribution in Swine. *Circ. Res.* 7:833-846, 1959
30. G.W. Melchior, H.B. Lofland, and D. C. Jones: Influence of Dietary Fat on Cholelithiasis in Squirrel Monkeys. *Fed. Proc*. 33:626, 1974
31 J.M.R. Beveridge, W.F. Connell, H.L. Haust, and G.A. Mayer: Dietary Cholesterol and Plasma Cholesterol Levels in Man. *Canad. J. Biochem. Physiol*. 37:575-582, 1959
32. W.E. Connor, R.E Hodges, and R.E. Bleiler: The Serum Lipids in Men Receiving High Cholesterol and Cholesterol-Free Diets. *J. Clin. Invest*. 40:894-901, 1961
33. W.B. Kannel and T. Gordon: The Framingham Diet Study: Diet and the Regulation of Serum Cholesterol. In the Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease. Government Printing Office, Washington, D.C., 1970
34 F.H. Mattson, B.A. Erickson, and A.M. Kligman: Effect of Dietary Cholesterol on Serum Cholesterol in Man. *Am. J. Clin. Nutrition* 25:589-594, 1972
35. W E. Connor: Dietary Cholesterol and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Geriatrics* 16.407-415, 1961
36 H.B. Lofland, Jr., T.B. Clarkson, R.W. St. Clair, and N.D. M. Lehner: Studies on the Regulation of Plasma Cholesterol Levels in Squirrel Monkeys of Two Genotypes. *J. Lipid Res*. 13.39-47, 1972
37. J.L. Goldstein, W.R. Hazzard, H.G. Schrott, E.L. Bierman, and A.G. Motulsky: Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease. I. Lipid Levels in 500 Survivors of Myocardial Infarction *J. Clin. Invest*. 52:1533-1543, 1973
38 K Biss, K-J. Ho, B. Mikkelson, L. Lewis, and C.B. Taylor: Some Unique Biologic Characteristics of the Masai of East Africa. *New Engl. J. Med*. 284:694-699, 1971
39 C J Glueck, R.I. Levy, and D.S. Frederickson: Immunoreactive Insulin, Glucose Tolerance, and Carbohydrate Inducibility in Types II, III, IV, and V Hyperlipoproteinemia. *Diabetes* 18:739-747, 1969
40 J.L. Goldstein, W R Hazzard, H.G. Schrott, E.L. Bierman, and A.G. Motulsky: Genetics of Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease. *Trans. Assn. Am. Physicians* 85:120-138, 1972
41 J Stamler, D M. Berkson, and H.A. Lindberg in *The Pathogenesis of Atherosclerosis* R W. Wissler and J.C. Geer, Editors, pp. 41-119. Williams and Wilkins Co , Baltimore, 1972
42 L K Dahl: Salt and Hypertension. *Am. J. Clin. Nutrition* 25:231-244, 1972

43. The University Group Diabetes Program: A Study of the Effects of Hypoglycemic Agents on Vascular Complications in Patients with Adult-Onset Diabetes. *Diabetes* (Suppl.) 19:747-830, 1970
44. M.D. Crawford, M.J. Gardner, and J.N. Morris: Changes in Water Hardness and Local Death-Rates. *Lancet* II:327-329, 1971
45. H. Trowell: Ischemic Heart Disease and Dietary Fiber. *Am. J. Clin. Nutrition* 25:926-932, 1972
46. J. Yudkin: Sucrose and Cardiovascular Disease. *Proc. Nutrition Soc.* 31:331-337, 1972
47. R. Doll and A.B. Hill: Mortality in Relation to Smoking: Ten Years' Observations of British Doctors. *Brit. Med. J*. 1:1399-1410; 1:1460-1467, 1964
48. H.A. Kahn: The Dorn Study of Smoking and Mortality Among U.S. Veterans: Report of Eight and One-Half Years of Observation. *Nat. Cancer Inst.* (Monogr.) 19:1-125, 1966
49. C.D. Jenkins: Psychologic and Social Precursors of Coronary Disease. *New Engl. J. Med*. 284:244-255; 307-317, 1971
50. B.L. Zohman: Emotional Factors in Coronary Disease. *Geriatrics* 28: 110-119, 1973
51. National Diet-Heart Study Research Group: The National Diet-Heart Study. Final Report. *Circulation* (Suppl.)37:1-419, 1968
52. Inter-Society Commission for Heart Disease Resources, Report. Primary Prevention of the Atherosclerotic Diseases. *Circulation* (Suppl.) 42:A55-A95, 1970
53. M. Halperin, J. Cornfield, and S.C. Mitchell: Effect of Diet on Coronary-Heart-Disease Mortality. *Lancet* II:438-439, 1973
54. M.L. Armstrong, E.D. Warner, and W.E. Connor: Regression of Coronary Atheromatosis in Rhesus Monkeys. *Circ. Res*. 27:59-67, 1970
55. C.F. Tucker, C. Catsulis, J.P. Strong, and D.A. Eggen: Regression of Early Cholesterol-Induced Aortic Lesions in Rhesus Monkeys. *Am. J. Path*. 65:493-514, 1971
56. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease. *J. Am. Med. Assn*. 231:360-381, 1975
57. C.J. Glueck, R.W. Fallat, and R. Tsang: Hypercholesterolemia and Hypertriglyceridemia in Children. *Am. J. Dis. Child*. 128:569-577, 1974
58. R.B. McGandy, B. Hall, C. Ford, and F.J. Stare: Dietary Regulation of Blood Cholesterol in Adolescent Males: A Pilot Study. *Am. J. Clin. Nutrition* 25:61-66, 1972
59. F. Rickman, N. Mitchell, J. Dingman, and J.E. Dalen: Changes in Serum Cholesterol during the Stillman Diet. *J. Am. Med. Assn*. 228:54-58, 1974
60. M.S. Brown, S.E. Dana, and J.L. Goldstein: Regulation of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity in Cultured Human Fibroblasts. *J. Biol. Chem*. 249:789-796, 1974

Capítulo **38**

ALBERT I. MENDELOFF

Fibra Dietética

EN LOS últimos tiempos se le ha prestado atención especial a ciertos componentes de la dieta que no habían sido centro de interés dentro del panorama bioquímico de los pasados 50 años. Entre estos podríamos mencionar aquellos para los cuales la metodología existente no era confiable, por ejemplo, los oligometales, y aquellos para los cuales aún su misma definición había sido poco clara. En este último caso está ciertamente lo que comúnmente se conoce como fibra dietética.

Todos tienen idea de lo que la fibra es, pero no existe acuerdo sobre la cuantificación de las formas en que existe en los alimentos para consumo humano. Las tablas previas sobre contenido de fibra dietética se basan en los métodos desarrollados por Einhof entre 1806 y 1809, en los que el residuo fibroso que queda después de una extracción secuencial con solventes, ácido diluido y álcali diluido, representaban la "materia no digerible". Muy recientemente se ha buscado con urgencia un nuevo enfoque metodológico para reemplazar al descrito que es obviamente insatisfactorio, pero hasta la fecha son pocos los logros alcanzados. Para un grupo de investigadores líderes en este campo[1] "los problemas son:

a) Conceptos conflictivos respecto a lo que constituye la fibra;
b) La definición de lignina, celulosa y hemicelulosa;
c) Lograr la separación de la lignina de la materia interferente;
d) El aislamiento de la fibra no digerible y su relación con la fibra propiamente dicha de los alimentos, y
e) El hecho de que la hemicelulosa, la celulosa y la lignina no son biológica o químicamente similares en diferentes materiales vegetales".

Disponibilidad de Energía

En los últimos años el obvio interés a este respecto en el campo de la nutrición de rumiantes se ha ampliado al de la nutrición humana, dando lugar a especulación sobre si los alimentos "no digeribles" podrían realmente proporcionar energía bio-disponible, y particularmente, si la flora intestinal en el colon podría transformar este material a substancias responsables de producir enfermedad colónica. Southgate[2] sentó las bases de una nomenclatura comprensiva para poder definir los posibles carbohidratos de la dieta humana; en esta clasificación la *fibra cruda* incluye a la celulosa y a la lignina con cantidades variables de otros polisacáridos; como carbohidratos no bio-disponibles se señalan todos los polisacáridos vegetales no hidrolizados por las secreciones del tracto digestivo humano; y se denomina *fibra dietética* a los carbohidratos no bio-disponibles más la lignina, la cual es un derivado de fenilpropano más que un carbohidrato en sí.

Esta nomenclatura fue un intento de aclarar el problema más que de resolverlo. No hay duda de que cantidades apreciables de carbohidratos no disponibles desaparecen durante su paso por el tracto digestivo; sin embargo, la mejor evidencia existente[3] sugiere que su contribución como fuente de energía para el hombre en una dieta mixta tipo occidental es de menos del 3% de la energía total de la dieta. Las tablas actuales de composición de alimentos obviamente subestiman el contenido de fibra pero no se sabe la magnitud de esta subestimación.

Fisiología del Tracto Digestivo

Cuando se enfoca la atención hacia el estudio de los efectos de la fibra sobre la fisiología normal del tracto digestivo, nos encontramos igualmente en un terreno poco firme, debido a que para ello se hace necesario el tener que estudiar las propiedades físicas de esta gran variedad de materiales, y a diferentes dosis dentro de amplios márgenes de variabilidad. Además debe tomarse en cuenta que ingestas altas de estos materiales son consumidas consuetudinariamente por poblaciones que tienen diferencias muy amplias en la porción digerible de sus alimentos en cuanto a la proporción de proteínas, grasas y carbohidratos. Nos encontramos entonces frente a una compleja situación como es la de definir las propiedades físicas de la fibra de un grupo extraordinariamente diverso de verduras y frutas, y luego tratar también de estudiar los efectos de diferentes cantidades de estas fibras sobre la absorción, la secreción, la digestión, y la flora del tracto digestivo de individuos de diferentes razas y en diferentes estados fisiológicos. Las complejidades de este problema han sido analizadas en detalle por Eastwood.[4]

Deglución y Vaciado Gástrico

Ha sido postulado[5] que al aumentar la cantidad de fibra dietética aumenta la necesidad de masticación y salivación y de este modo probablemente se reduce la ingesta total de alimentos; sin embargo, no se conoce ningún estudio por técnicas modernas de cinerradiografía, manometría intraluminal o potenciales eléctricos que haya sido realizado en sujetos humanos ingiriendo diferentes cantidades de diversas fibras dietéticas. Estudios anteriores[6] han mostrado muy poco efecto de variaciones en la fuente de hemicelulosas sobre la acidez o el vaciado del estómago.

Secreción Gástrica

Estudios hechos hace 50 años no arrojan evidencia de que las verduras crudas o cocidas difieran en su capacidad de estimular la actividad secretoria gástrica; todas producen respuestas alrededor de un 60% de aquéllas provocadas por la ingestión de carne.[6] Las hemicelulosas más refinadas como el agar–agar, provocan aún menos secreción ácida. No se han hecho estudios sobre los efectos que la fibra tiene sobre la producción de pepsina y factor intrínseco.

Digestión y Absorción a Nivel del Intestino Delgado

Es una tarea formidable el pretender evaluar los efectos que sobre la digestión intraluminal de grasas, proteínas o carbohidratos ejerce la ingestión de diferentes variedades de fibras dietéticas a distintos niveles. Ya que una de las características de la fibra dietética es su relativa insolubilidad en la fase líquida del contenido del tracto digestivo, probablemente será necesario para hacer estas complejas medidas, utilizar asas aisladas de intestino de animales o bien una sonda de aspiración multiluminal sobre un segmento definido del intestino delgado. Las sales biliares en sus formas conjugadas no se ligan a la fibra intraluminal.[7] Por lo tanto se puede inferir que al consumir grandes cantidades de fibra probablemente no se afecte directamente la fase micelar del proceso de absorción de las grasas en el intestino delgado. En resumen, no hay esencialmente ninguna información disponible respecto a los efectos de la fibra dietética sobre la digestión o la absorción en el intestino delgado.

Flora Bacteriana del Colon

Es probable que casi todas las funciones metabólicas afectadas por la fibra dietética se relacionen con el colon. En efecto, la flora bacteriana colónica puede atacar y alterar estos materiales que llegan al colon

habiendo resistido la acción digestiva del estómago, el árbol biliar, el páncreas y el intestino delgado. Hay gran cantidad de literatura sobre este tema que se remonta hasta por más de un siglo; sin embargo, hay poco acuerdo sobre cualquiera de sus aspectos. Además de las dificultades intrínsecas en evaluar la motilidad del colon, su secreción y su flora bacteriana, se ha también cometido el error de hacer analogías entre una clase de fibra dietética y otras, sin considerar las notables diferencias en los efectos ejercidos aún por una misma fibra cuando es procesada en diferentes formas físicas. Existe una excelente revisión a este respecto.[8]

Nadie por el momento está satisfecho con la metodología existente para cuantificar la flora del colon, pero sobre bases cualitativas si se reconoce una gran diferencia entre el número relativo de especies aeróbicas y anaeróbicas observadas en las heces de poblaciones que viven en diversas partes del mundo ingiriendo diferentes dietas. No se ha podido establecer si esta diferencia es debida a la ingestión de ciertos tipos de alimentos o a la falta de otros. Cuando se trata de estudiar este problema introduciendo nuevas especies de bacterias (una sola especie cada vez) en ratas gnotobióticas, se presentan problemas. Un grupo de investigadores[9] ha concluido que "es imposible formular una regla general respecto a los efectos de la dieta sobre el número de bacterias en el tracto digestivo en ratas gnotobióticas o sobre la interacción bacteriana. Cada especie bacteriana parece establecer relaciones individuales con su hospedero y estas relaciones pueden o no ser modificadas por el ambiente, vale decir por el régimen dietético del hospedero o por otras bacterias huéspedes". La fibra como la única variable en dietas humanas no ha sido estudiada en forma satisfactoria.

Aunque el número de sujetos actualmente estudiados es pequeño, los informes de investigaciones en humanos y en animales en conjunto muestran resultados comunes, indicando que más del 50% de la fibra dietética de una dieta de tipo occidental puede ser degradada por enzimas bacterianas a ácidos grasos de cadena corta, agua, dióxido de carbono, hidrógeno y metano.[8] Si la fibra es alta en lignina una cantidad significativamente menor es digerida por las bacterias y es posible que los compuestos linocelulósicos sean totalmente indigeribles por el hombre.

Destino de la Fibra en el Colon

Ya que la fibra dietética contribuye muy poco como fuente de energía, es muy probable que estos productos de degradación sufran muy poca reabsorción a nivel del colon. Estudios realizados por Eastwood[10] han demostrado que las fracciones producidas que son menos solubles en agua, son precipitadas, adsorbidas a la fibra a través de una unión hidrofóbica, o absorbidas por las bacterias.

Aparentemente cada tipo de fibra vegetal estudiada tiene diferentes productos finales de degradación, y las fibras que permanecen sin ser digeridas tienen afinidades diferentes para ligar a las distintas fracciones. Un ejemplo es el de los ácidos biliares: el ácido desoxicólico está predominantemente adsorbido a la fibra vegetal en las heces, mientras que el ácido litocólico es adsorbido a las bacterias del colon.

Los aniones predominantes de las heces normales son los ácidos grasos volátiles de cadena corta,[11] los cuales al pH del colon se encuentran en un 99o/o en forma ionizada. Siendo poco liposolubles, estos ejercen un efecto osmótico sobre el colon; además también parecen provocar peristalsis del colon, aunque la evidencia de esto último es aún conflictiva. Si estos dos efectos ocurren el volumen de las heces y la frecuencia de las deposiciones deberá aumentar.

La actividad bacteriana es la única fuente de producción de gas hidrógeno en el humano, pudiendo ser determinado en el aire expirado.[12] El metano se produce en alrededor de una tercera parte de los sujetos que consumen una dieta mixta.[13] Por lo tanto, se esperaría que un aumento significativo de la cantidad de fibra dietética resultaría en un aumento en flatus, en la cantidad de hidrógeno expirado, así como en el pasaje de más metano en las heces de aquellos sujetos que producen gas.

Contenido de Agua en las Heces

Una de las observaciones más antiguas acerca de la fibra dietética es que un incremento en su ingestión se acompaña de heces más voluminosas y acuosas. Estudios recientes han señalado que los polisacáridos pueden formar geles con alto contenido de agua, las sustancias pécticas los forman en menor grado, y las celulosas aún menos.[10] La hinchazón de las fibras por absorción de agua produce una red que atrapa electrolitos y ácidos orgánicos a nivel del colon derecho. Se presume que estas partículas osmóticamente activas atrapadas por la red de fibras producen cargas eléctricas las cuales facilitan aún más la imbibición de agua.

La habilidad para formar geles altamente acuosos varía enormemente entre las distintas fibras de vegetales y frutas; el alga marina gelatinosa "carageenan" puede formar geles que contienen 99o/o de agua. Hay consenso general en que la inclusión de fibras de verduras, frutas o cereales en la dieta puede aumentar el volumen de las heces, así como lo hace el agregado de polvos producidos comercialmente hechos a partir de ciertas semillas de plantas o de gomas. El afrecho de trigo es un material bastante denso que aprisiona menos agua que las fibras vegetales secas, pero varios estudios han mostrado que la inclusión de 30 a 40 g de afrecho de trigo seco a la dieta diaria del hombre aumenta el peso húmedo de las materias fecales en aproximadamente un 60o/o.

Por muchos años se ha buscado sin éxito explicación al hecho de que ciertos materiales que a nivel del tubo de ensayo presentan gran capacidad para absorber enormes volúmenes de agua, no tengan el mismo efecto al nivel del intestino cuando son ingeridos por el hombre. Los médicos se han sentido por largo tiempo decepcionados por estos fracasos y han podido notar que aún en sujetos estreñidos la eficacia de estos agregados dietéticos no necesariamente persiste. Los estudios clásicos de Tainter y colaboradores[14] sobre la capacidad de fijar agua por parte de ciertos materiales usados para aumentar el volumen de las heces fecales, mostró poca correlación entre los resultados de las pruebas *in vitro* y las clínicas. ¿Podría ser que el efecto de la fibra no se relacionara tanto a sus propiedades de fijar agua sino más bien a otros efectos metabólicos más sutiles, tales como la generación de ácidos hidroxilados catárticos? La evidencia al presente hace que esta última hipótesis sea poco probable.

Tiempo de Tránsito

Una medida muy cruda de motilidad es el tiempo requerido por una comida marcada para ser excretada en forma de heces fecales. La literatura está llena de informes sobre diversos laxantes o alimentos que reducen este tiempo, especialmente en el tratamiento del estreñimiento.

Las defecaciones frecuentes observadas en ciertas poblaciones nativas que consumen dietas "no-occidentales" han sido bien alabadas y atribuidas a ingestas altas de fibra dietética. Los resultados de estudios cuidadosos sobre el tiempo de tránsito hechos en sujetos de cultura occidental son muy poco predictivos. En sujetos que tienen lo que ellos consideran hábitos de defecación normales, ha resultado muy difícil influenciar el tiempo de tránsito añadiendo fibra a la dieta. Esto sugiere, como ya se hizo notar previamente, que dietas muy altas en fibra podrían también ser deficientes en algo más. En sujetos de cultura occidental que padecen estreñimiento puede usualmente demostrarse, por cualquier método, cierto aumento en la rapidez de tránsito después que los sujetos han estado ingiriendo diariamente 30 g de afrecho de trigo por algunas semanas, o aún después de diversos placebos.[16] Por el contrario, en individuos con hábitos regulares de defecación, Findlay no logró cambiar el tiempo de tránsito agregando afrecho de trigo a la dieta a pesar de que se observó un aumento satisfactorio en el peso de las materias fecales.[17]

Posible Relación con Enfermedades del Hombre

En vista de que no se tiene un criterio exacto sobre lo qué es la fibra dietética y cómo medirla, es imposible por lo tanto, definir si existen o

no deficiencias o excesos de fibra en la dieta o si esta fibra puede representar un elemento protector o nocivo de la misma. Además, pretender comparar una especie de fibra dietética - por ejemplo, de zanahorias secas, algas marinas, con otra especie, como afrecho de trigo, hojas de maíz - sin controlar los otros elementos de la dieta, contribuye muy poco al mejor entendimiento del problema.

Hasta ahora existen dos tipos de evidencia en relación con los efectos de aumentar el contenido de fibra en la dieta de los humanos. Uno es la observación epidemiológica de que algunas poblaciones africanas que consumen grandes cantidades de fibra dietética tienen menos poliposis del colon, colitis inflamatoria, enteritis, y cáncer del colon que poblaciones de cultura occidental. ¡Para argumentar en contra, se podría también decir que estas mismas poblaciones tienen más parasitismo intestinal porque consumen más fibra!

El otro tipo de evidencia es farmacológica y se relaciona con el hecho de que cuando se aumenta la cantidad de la fibra en la dieta se observa una mejoría de los síntomas en pacientes con enfermedad diverticular dolorosa. Como la mayoría de casos de diverticulosis en poblaciones de tipo occidental ocurre en sujetos de edad avanzada sin historia previa de trastornos intestinales y sin hipertrofia muscular del colon, el grupo de pacientes con enfermedad diverticular dolorosa probablemente representa un segmento de la población con síndrome de colon irritable. Este es un problema crónico muy común pero por lo general no muy severo, que comienza en la edad adulta joven. Una alimentación que contenga 15 a 30 g de afrecho de trigo diariamente puede reducir la presión luminal intrasigmoidea elevada que se observa en esta condición patológica. Estos pacientes pueden beneficiarse por lo tanto, consumiendo más fibra dietética. No hay evidencia de que personas que por décadas han consumido una dieta con baja fibra dietética desarrollen esta enfermedad; tampoco se puede explicar el por qué todos los hermanos del paciente que también consumieron la misma dieta nunca desarrollaron la enfermedad.

Ateroesclerosis y Apendicitis

Burkitt ha postulado que la ateroesclerosis, particularmente la enfermedad coronaria y aórtica, y la apendicitis, son muy poco frecuentes en poblaciones nativas africanas, así como los son también los neoplasmas de colon a discutir posteriormente.[18] No hay evidencia de que tales enfermedades se relacionen con la fibra de la dieta: en verdad, la incidencia de apendicitis aguda en los Estados Unidos se ha reducido francamente en las últimas décadas, mientras que la incidencia de cáncer del colon se ha mantenido constante en la misma población.

Protección Contra Tóxicos

No hay ninguna evidencia definitiva de que la fibra dietética juegue un papel importante en modificar las concentraciones de colesterol sérico en el hombre.[8] Una excelente revisión del papel de la fibra vegetal en neutralizar los efectos tóxicos de ciertas drogas, químicos y aditivos alimentarios ha sido publicada por Ershoff.[19] Los factores protectores todavía no han sido identificados y su papel en nutrición humana es aún desconocido.

Enfermedad Neoplástica del Colon

En base a su rareza en nativos africanos cuyas dietas son altas en fibra, la diverticulosis, la poliposis y el cáncer del colon en poblaciones occidentales han sido atribuidas por Burkitt a "deficiencia de fibra" en las dietas de estos últimos. Además, como corolario de la teoría original se ha postulado que la flora bacteriana del hombre "occidental" contiene más anaerobios, los que pueden degradar esteroles neutros o ácidos, particularmente ácidos biliares, colesterol y sus metabolitos, convirtiéndolos en catabolitos carcinogénicos. La ingesta elevada de fibra probablemente podría, al aumentar el tránsito intestinal, prevenir que estos compuestos carcinogénicos permanecieran en contacto con la mucosa del colon el tiempo suficiente para producir cambios neoplásticos.

Esta interesante teoría ha estimulado el desarrollo de numerosos trabajos de investigación los cuales se pueden resumir como sigue:

1) En poblaciones "occidentales" no hay relación entre el tiempo de tránsito, y la incidencia de cáncer del colon - ie, sujetos estreñidos no desarrollan más cáncer que sujetos no estreñidos. Burkitt y otros están de acuerdo en que todos los "occidentales" necesitan producir por día heces fecales más voluminosas, y más blandas para reducir su susceptibilidad a una variedad de desórdenes ahora atribuidos a "cambios degenerativos".
2) No hay evidencia de que fibra dietética *per se* tenga un efecto definido sobre la flora bacteriana intestinal humana.[20]
3) Hay muy buena evidencia de que la flora bacteriana anaeróbica se desarrolla más cuando la dieta es alta en grasa y en carnes, particularmente de res.[21,22]
4) Hay excelente evidencia de que poblaciones que consumen mucha carne o grasas saturadas excretan mayores cantidades de metabolitos de ácidos biliares en las heces.[20]

En síntesis, el tratar de formular en base a estas observaciones una teoría carcinogénica es al presente especulativo. La hipótesis de que la

dieta sea una causa ambiental importante de cáncer del colon, el más común de los cánceres que afectan a ambos sexos en los Estados Unidos, es provocativa, y un desafío para los investigadores. No existe actualmente evidencia de que los metabolitos de los esteroles neutros o ácidos sean carcinogénicos o cocarcinogénicos en el hombre, aunque sean similares en su estructura a algunos de los más potentes carcinogénicos y puedan aún ser débilmente cocarcinogénicos para ciertos animales.

Aunque la fibra dietética pueda no ser directamente protectora contra la carcinogénesis u otros tóxicos en el hombre el tema merece ser más estudiado.

La proposición de que el hombre debería consumir en su dieta más granos de cereales en forma directa en vez de hacerlo indirectamente después de que éstos han sido consumidos por los animales de crianza y convertidos en carne, es definitivamente consistente con los conceptos modernos sobre conservación de energía.

Es preciso expresar reconocimiento al Dr. Burkitt y sus colaboradores por haber estimulado el interés y muchas investigaciones sobre este importante problema. □

REFERENCIAS

1 P J Van Soest and R W McQueen: The Chemistry and Estimation of Fibre. *Proc. Nutrition Soc* 32.123-130, 1973
2. D A T. Southgate: Fibre and the Other Unavailable Carbohydrates and their Effects on the Energy Value of the Diet. *Proc. Nutrition Soc*. 32:131-136, 1973
3. D A T Southgate and J.G.V.A Durnin: Caloric Conversion Factors. An Experimental Reassessment of the Factors Used in the Calculation of the Energy Value of Human Diets. *Brit J Nutrition* 24:517-535, 1970
4 M.A. Eastwood, N. Fisher, C.T. Greenwood, and J.B. Hutchinson: Perspective on the Bran Hypothesis *Lancet* I:1029-1032, 1974
5. K W Heaton: Food Fibre as an Obstacle to Energy Intake. *Lancet* II:1418-1421, 1973
6 P B Hawk, M E. Rehfuss, and O Bergeim: The Response of the Normal Human Stomach to Various Standard Foods and a Summary. *Am. J. Med. Sci.* 171 359-369, 1926
7. M.A. Eastwood and D. Hamilton: Studies on the Adsorption of Bile Salts to Non-Absorbed Components of Diet. *Biochim. Biophys. Acta* 152:165-173, 1968
8 J H Cummings: Progress Report. Dietary Fibre. *Gut* 14:69-81, 1973
9. P. Raibaud, R. Ducluzeau, M–C. Muller, and G D. Abrams: Diet and the Equilibrium between Bacteria and Yeast Implanted in Gnotobiotic Rats. *Am. J. Clin. Nutrition* 25:1467-1474, 1972
10. M A. Eastwood: Vegetable Fibre: Its Physical Properties. *Proc. Nutrition Soc.* 32:137-143, 1973

11. J.S. Fordtran: Organic Anions in Fecal Contents. *New Engl. J. Med.* 284:329-330, 1971
12. M.D. Levitt: Production and Excretion of Hydrogen Gas in Man. *New Engl. J. Med.* 281:122-127, 1969
13. M.D. Levitt and J.H. Bond, Jr.: Volume, Composition, and Source of Intestinal Gas. *Gastroenterology* 59:921-929, 1971
14. M.L. Tainter and O.H. Buchanan: Quantitative Comparisons of Colloidal Laxatives. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 58:438-452, 1954
15. H.S. Wiggins, J.R. Pearson, J.G. Walker, R.I. Russell, and T.D. Kellock: Incidence and Significance of Faecal Hydroxystearic Acid in Alimentary Disease. *Gut* 15:614-621, 1974
16. T. Greiner, I. Bross, and H. Gold: A Method for Evaluation of Laxative Habits in Human Subjects. *J. Chron. Dis.* 6:244-255, 1957
17. J.M. Findlay, W.D. Mitchell, A.N. Smith, A.J.B. Anderson, and M.A. Eastwood: Effects of Unprocessed Bran on Colon Function in Normal Subjects and in Diverticular Diseases. *Lancet* I:146-149, 1974
18. D P. Burkitt, A.R.P. Walker, and N.S. Painter: Dietary Fiber and Disease. *J. Am. Med. Assn.* 229:1068-1074, 1974
19. B.H. Ershoff: Antitoxic Effects of Plant Fiber. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:1395-1398, 1974
20. M.J. Hill: Steroid Nuclear Dehydrogenation and Colon Cancer. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:1475-1480, 1974
21. E.L. Wyndner and B.S. Reddy: Metabolic Epidemiology of Colorectal Cancer. *Cancer* 34:801-806, 1974
22. S.M. Finegold, HR. Attebery, and V.L. Sutter: Effect of Diet on Human Fecal Flora: Comparison of Japanese and American Diets. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:1456-1469, 1974

Capítulo **39**

CARL F. ANDERSON
RALPH A. NELSON
JOYCE D. MARGIE
WILLIAM J. JOHNSON
JAMES C. HUNT

Terapéutica Nutricional para Adultos con Enfermedad Renal

EN 1836 Bright[1] recomendó una dieta láctea para pacientes con edema y proteinuria. Desde aquel entonces muchos regímenes dietéticos para enfermos con enfermedad renal han sido recomendados y posteriormente descartados, para ser más tarde revividos. Fishberg, en 1930,[2] y Addis en 1948[3] recomendaron la restricción de proteínas en pacientes urémicos pero sin diferenciar entre el valor biológico de proteínas de origen animal, de cereales o de otros alimentos vegetales.

Giordano,[4] en 1963, inauguró una nueva era en el tratamiento dietético de los enfermos renales. Encontró que la alimentación de pacientes urémicos con 2 g de nitrógeno proveniente de aminoácidos esenciales - además de una adecuada cantidad de calorías, vitaminas y minerales - se asociaba con una disminución del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y una reducción del catabolismo proteínico endógeno. Se lograban balances nitrogenados positivos y los síntomas urémicos desaparecían. Giordano interpretó estos efectos como indicativos de que la urea endógena era utilizada para la síntesis de aminoácidos no esenciales. Sus estudios también demostraron que para que la utilización de urea endógena tuviese lugar, debía existir adecuada disponibilidad de energía y de aminoácidos esenciales, y que el aporte de aminoácidos no esenciales debía estar agotado; todo esto significa una dieta hipoproteínica, con proteínas de alto valor biológico y con suficientes calorías para sostener un metabolismo normal.

Reimpreso del *The Journal of the American Medical Association*, volumen 223, No. 1, enero 1 de 1973, pp. 68-72.
Copyright 1973, American Medical Association.

* Ver capítulo sobre Vitamina D, y *Nutrition Reviews* 33:209, 1974 relacionado con enfermedad ósea metabólica en pacientes renales.

En 1964, Giovannetti y Maggiore[5] lograron resultados similares en pacientes urémicos utilizando dietas hipercalóricas, hipoproteínicas más una mezcla de aminoácidos esenciales, o huevo. Galletas hechas de almidón de maíz, y fideos preparados con almidón de trigo de bajo contenido proteínico fueron utilizados como sustitutos del pan para proveer las calorías necesarias pero minimizando la ingesta de aminoácidos no esenciales. Este régimen comenzaba con una dieta basal deficiente en proteínas que contenía de 1.0 a 1.5 g de nitrógeno (g de nitrógeno x 6.25 = g de proteína) y 2,000 a 3,000 kcal por día. Los niveles de urea plasmática (urea plasmática o sanguínea = BUN x 2.14) disminuyeron y los síntomas urémicos mejoraron, a pesar de que el balance de nitrógeno fue negativo. Después de 5 a 10 días, añadieron a la dieta aminoácidos esenciales en polvo (1.74 g de nitrógeno) o albúmina de huevo (1.5 a 2.2 g de nitrógeno), sin que se produjeran incrementos significativos de la urea plasmática, y logrando equilibrio nitrogenado o balance positivo de nitrógeno.

En 1965, Shaw y colaboradores[6] y Berlyne y su grupo[7] comunicaron sus experiencias con una modificación de la dieta de Giovannetti adaptada al gusto británico. Ellos omitieron el período inicial de severa restricción proteínica y comenzaban desde el inicio con una dieta de 18-24 g de proteína, de los cuales 12 g eran proporcionados por huevo o leche. Con la excepción de metionina, la dieta proporcionaba los requerimientos diarios mínimos de todos los aminoácidos esenciales, en base a las cifras propuestas por Rose y asociados.[8] Esta dieta se suplementó con 500 mg de metionina por día. Multivitaminas y minerales eran también prescritos. Pan y otros productos especialmente confeccionados con harinas bajas en proteínas eran empleados para minimizar la ingesta de aminoácidos no esenciales y para proveer más calorías. Los pacientes experimentaban alivio de sus síntomas urémicos si la depuración renal de urea permanecía superior a 3 ml/min. Estos investigadores consideraban que la dieta descrita era innecesaria si el paciente no estaba urémico, si el nivel de urea sanguínea era menor de 200 mg/100 ml, o si la depuración renal de urea era mayor de 10 ml/min.

Estos nuevos esquemas dietéticos añadieron un método práctico de tratamiento para pacientes renales cuya enfermedad primaria renal o del tracto urinario no pudiera ser mejorada por medicación o cirugía. Sin embargo, el control de la ingesta calórica y proteínica ha creado interrogantes relacionadas con problemas de nutrición básica y aplicada.

Bases Nutricionales

Uno de los problemas básicos en el tratamiento dietético de pacientes con insuficiencia renal es la determinación de la cantidad ideal de proteína

y aminoácidos esenciales a administrarse, y la provisión de las calorías suficientes para mantener el equilibrio nitrogenado sin incrementar indebidamente la carga de nitrógeno del organismo.

Los aminoácidos esenciales requeridos en la dieta del asulto son ocho: triptofano, fenilalanina, lisina, treonina, metionina, leucina, isoleucina y valina. Estos aminoácidos son esenciales porque sus esqueletos de carbono no pueden ser sintetizados en cantidades suficientes a partir de fuentes endógenas. Los aminoácidos no esenciales pueden ser formados a partir de fragmentos de carbono endógeno, y de nitrógeno.

El balance nitrogenado es la diferencia entre la ingesta y la pérdida de nitrógeno. La pérdida urinaria representa habitualmente un 70% de la ingesta diaria de nitrógeno; la pérdida fecal, 10 a 20% y la pérdida cutánea 5 a 10%. Un balance nitrogenado negativo implica pérdida de masa corporal magra por catabolismo de proteína endógena. A no ser que todos los aminoácidos esenciales, nitrógeno utilizable y calorías, estén presentes en la dieta en cantidades adecuadas, el balance nitrogenado será negativo.

El valor biológico de las proteínas puede modificar la cantidad de proteína requerida para mantener el balance nitrogenado. El valor biológico es una medida del nitrógeno retenido para crecimiento o mantenimiento y se expresa como nitrógeno retenido dividido por nitrogeno absorbido. Para ser de alto valor biológico un alimento debe: 1) contener la mayor parte del nitrógeno en forma de aminoácidos esenciales; 2) contener todos los aminoácidos esenciales; y 3) tener una concentración de cada aminoácido esencial aproximadamente proporcional a su requerimiento diario mínimo. La proteína de huevo es la de mayor valor biológico, seguida por la de leche, carne, pescado y aves. Las proteínas de cereales y las proteínas vegetales en general tienen menor valor biológico. Así pues, restringiendo la ingesta proteínica a proteínas de elevado valor biológico, es posible satisfacer los requerimientos diarios de todos los aminoácidos esenciales con cantidades mínimas de proteína en la dieta. Este tipo de dieta conjuntamente con una adecuada cantidad de calorías, conduce a la utilización de la urea retenida para la síntesis de aminoácidos no esenciales.

La ingesta diaria de proteína recomendada para un adulto es 0.9 g/kg de peso corporal.[9] Sin embargo, Scrimshaw y colaboradores[10] han comunicado que una ingesta diaria de proteína de 0.38 g/kg no resulta en balance negativo de nitrógeno; Hegsted[11] estableció (asumiendo un valor biológico de 100) que el requerimiento diario mínimo de proteína es cercano a 12–18 g por día.

La ingesta diaria ideal de proteína y aminoácidos esenciales para pacientes urémicos está todavía menos claramente establecida. En uremia, las cantidades aumentadas de urea total corporal son una fuente accesible de nitrógeno. La urea es catabolizada a amonio en el tracto

intestinal y el amonio, una vez absorbido, es utilizado por el hígado como fuente de nitrógeno. Giordano y colaboradores[12] comunicaron la incorporación de nitrógeno marcado (^{15}N) proveniente de ^{15}N–urea en los aminoácidos no esenciales, tanto por pacientes urémicos como por sujetos normales.

Aunque los requerimientos vitamínicos y minerales de pacientes con insuficiencia renal no han sido establecidos, muchas dietas hipoproteínicas proveen menos que las ingestas recomendadas para el mantenimiento de una adecuada nutrición. Dietas que proveen 50 g o menos de proteína usualmente no proveen la ingesta recomendada de tiamina, riboflavina, niacina, ácido fólico y calcio. Dietas que proveen 20 g diarios de proteína tampoco proveen la ingesta recomendada de hierro.[13]

Insuficiencia Renal Crónica

A medida que el número de nefrones funcionales disminuye, los riñones enfermos pierden la capacidad de excretar más agua y electrolitos cuando la ingesta es excesiva, así como la de conservarlos cuando la ingesta se reduce marcadamente. En presencia de depleción de sodio, pacientes con insuficiencia renal pierden más sodio por vía urinaria que sujetos normales en condiciones similares.[14] Si los pacientes ingieren más sodio del que sus riñones pueden eliminar, aparecerán edemas con aumento de peso, e hipertensión. Si la ingesta de sodio es menor que lo que el riñón es capaz de conservar, se observará pérdida de peso, hipotensión ortostática, y una aún más reducida filtración glomerular.

Conforme la filtración glomerular disminuye a 50% de lo normal, o menos, aumentan los niveles séricos de hormona paratiroidea y disminuye la reabsorción tubular de fósforo. Cuando la filtración glomerular es menor de 25 ml/min la concentración sérica de fósforo está habitualmente elevada (a pesar de que su reabsorción tubular disminuye), y se presenta malabsorción intestinal de calcio. A medida que la insuficiencia renal progresa la eritropoyesis se torna defectuosa y la vida media de los eritrocitos disminuye. El pH sanguíneo baja porque la producción de iones hidrógeno supera la capacidad del riñón para excretarlos o neutralizarlos. Los niveles séricos de calcio varían de normales a bajos, y la concentración de fósforo sérico aumenta. El paciente se torna cansado, emaciado, acidótico, anémico, anoréxico y frecuentemente siente naúsea.

Tratamiento Dietético

La eficacia de una baja ingesta proteínica con suficientes calorías

provenientes de hidratos de carbono y grasas para prevenir la pérdida de masa celular en pacientes urémicos es ampliamente aceptada. Sin embargo, el nivel de función renal en el cual la restricción de proteínas debe ser indicada aún no ha sido claramente establecido. Bricker y asociados[15] sugirieron restringir las proteínas tempranamente en el curso de la enfermedad renal para disminuir la sobrecarga de fósforo y así prevenir o controlar el aumento en la secreción de hormona paratiroidea.

Cuando la depuración renal de creatinina es menor a 10 ml/min es fundamental un rígido control de la ingesta de proteínas, aunque la severidad de la restricción es todavía materia de discusión. El grupo de Manchester[6,7,17] logró equilibrio nitrogenado o balances positivos en la mayoría de sus pacientes urémicos, con una dieta que contenía de 18 a 21 g de proteína y 2,300 a 3,300 kcal. Ellos estimaron la pérdida total de nitrógeno como "4/3" de la pérdida nitrogenada urinaria de 24 horas que pudieron medir. Los síntomas gastrointestinales urémicos desaparecieron y los pacientes se sintieron mejor. En los casos comunicados por Berlyne y colaboradores[7] el pH sanguíneo descendió desde 7.30 antes de la dieta a 7.28 posteriormente a la misma. Al mismo tiempo el potasio sérico aumentó de 4.9 a 5.6 mEq/lt. El potasio sérico excedió 7.0 mEq/lt en 3 de los 23 pacientes. Cuando la urea sanguínea se aproximaba o excedía 300 mg/100 ml (BUN 140 mg/100 ml), los pacientes presentaban vómitos.

Ford y colaboradores[17] comunicaron que 0.4–0.5 g de proteína por kg de peso corporal eran necesarios para alcanzar equilibrio nitrogenado. Kopple y asociados[18] observaron mejorías sintomáticas comparables, con regímenes dietéticos de 20–40 g de proteína diarios.

Proteína

La decisión de controlar la ingesta de proteína está determinada por los signos y síntomas del paciente así como por el grado de alteración de la función renal. En el Cuadro 1 se presentan nuestras recomendaciones referentes al nivel de función renal al cual la restricción proteínica está inicialmente indicada, y las ingestas mínimas de proteína para pacientes con función renal muy disminuida. La restricción proteínica se sugiere sólo cuando la depuración renal de creatinina es menor de 30 ml/min/1.73 m^2. Estas recomendaciones deben ser consideradas solamente como una guía general para la restricción inicial de ingesta proteínica pues algunos pacientes requieren más - y otros menos - estricto control para la desaparición de los síntomas urémicos. Nuestra experiencia indica que para el alivio de los síntomas urémicos en algunos casos de insuficiencia renal avanzada, la ingesta proteínica debe ser menor de 0.38 g/kg/día. La prescripción proteínica deberá contener un predominio de proteína de elevado valor biológico, preferentemente proteína de huevo y leche. La pérdida urinaria de proteína deberá ser medida, y la ingesta incrementada hasta compensar esta pérdida.

CUADRO 1

Ingesta proteínica de acuerdo al grado de insuficiencia renal

Depuración de creatinina (ml/min/1.73m^2)	Ingesta proteínica diaria	
	g/kg	g/70 kg
30–20	0.7–0.5	49–35
19– 5	0.38	27
< 5	0.26	18

Si la presencia de vómitos o nauseas dificulta la ingestión de la dieta completa, pueden ser necesarias una o dos diálisis peritoneales para aliviar los síntomas y mejorar el apetito. Si se planean diálisis repetidas en serie o trasplante, la dieta deberá continuar hasta que se instituyan las terapias mencionadas. Luego que la hemodiálisis haya comenzado, la ingesta proteínica deberá ser incrementada a 0.75 g–1.00 g/kg/día. La restricción de proteínas es innecesaria después de un trasplante renal exitoso.

Calorìas

Los pacientes no obesos deberán recibir entre 1,800 y 3,500 kcal por día, dependiendo del peso, sexo, edad y actividad.[13] Nosotros hemos optado por los carbohidratos, al igual que otros lo han hecho, como fuente calórica principal. Para evitar el catabolismo de las proteínas y aminoácidos corporales, los carbohidratos deben ser ingeridos conjuntamente con las proteínas, o si son provistos como suplemento, administrados dentro de las cuatro horas siguientes a la ingestión de la proteína.[19]

A no ser que les sea continuamente recordado, muchos pacientes omiten tomar los suplementos hiperhidrocarbonados, aun cuando respetan estrictamente la restricción proteínica. Los principales alimentos hipercalóricos son a base de almidón de trigo hipoproteínico. Harinas de almidón de trigo bajas en proteína - Paygel-P Wheatstarch Flour, Dietetic Paygel Baking Mix (General Mills, Inc., Minneapolis), y Cellu-low Protein Baking Mix (Chicago Dietetic Supply, Inc., La Grange, Ill.) - pueden ser empleadas en la preparación de pan, bizcochos, galletas, tortas, budines y panqueques. Una rodaja de 40 g de pan de almidón de trigo hipoproteínico provee aproximadamente 0.2 g de proteína y 115 kcal, mientras que

la rodaja de 25 g de pan común provee 2 g de proteína y 68 kcal.[13] Existe también una pasta baja en proteínas,"Aproten Pasta" (Carlo Erba, Milano, distribuida por General Mills).

Otros suplementos ricos en carbohidratos que no son almidón, incluyen confites, caramelos duros, jaleas, azúcar, miel, y algunas marcas registradas. Controlyte (D.M. Doyle Pharmaceutical Co., Minneapolis) es una bebida hipercalórica sin proteína que provee 1,000 kcal en 7 oz (210 g) de polvo.

Este polvo puede ser añadido al agua, jugos, bebidas embotelladas, o usado para cocinar. Cal-Power (General Mills, Inc.) es una bebida hipercalórica, con escaso contenido electrolítico, que provee 875 kcal por cada 8 oz fl. Hycal (Beecham Products Inc., Clifton, N. J.) es una bebida hipercalórica similar que provee 425 kcal por unidad de 175 ml.

Si el paciente es obeso, la restricción calórica deberá ser temporalmente combinada con la restricción proteínica para lograr pérdida de peso. Sin embargo, cuando el paciente obeso padece de insuficiencia renal avanzada (depuración de creatinina menor de 15 ml/min/1.73 m^2), la restricción calórica puede resultar demasiado peligrosa, y no debe intentarse a no ser que las razones para provocar la pérdida inmediata de peso sean imperiosas.

Vitaminas y Minerales

La prescripción de sodio depende de la capacidad del riñón para conservar y excretar sodio, de la ingesta de sodio del paciente, y de la presencia o ausencia de edema o hipertensión. Si el paciente evita comer carnes conservadas y otras comidas saladas, y no agrega sal a los platos ya servidos, su ingesta diaria de sodio fluctúa entre 90 y 120 mEq. Si el paciente sala con liberalidad su comida - frecuentemente antes de probarla - su ingesta de sodio generalmente excede 200 mEq/día. Si existe edema franco e hipertensión (presión diastólica mayor de 110 mm Hg) la ingesta de sodio deberá ser restringida. Los pacientes cuya insuficiencia renal se debe a glomerulonefritis tienen con mayor frecuencia hipertensión y volumen hídrico extracelular excesivo cuando son examinados por primera vez. En casos de insuficiencia renal, edema e hipertensión, con frecuencia prescribimos inicialmente entre 40 y 90 mEq de sodio por día. Para definir la ingesta diaria de sodio óptima, es necesario hacer periódicas determinaciones de peso, de tensión arterial en posición de pie y acostado, de creatinina sérica y excreción de sodio de 24 horas. Si el edema es masivo, o la hipertensión severa, el sodio de la dieta puede ser aún más restringido a 20 mEq/día. Pequeñas dosis seriadas de metildopa o de clorhidrato de hidralazina con reserpina pueden contribuir también a controlar la hipertensión. Es necesaria la frecuente y continuada observación del paciente para lograr el control de su tensión arterial (presión diastólica en posición

de pie menor de 110 mm Hg) y para evitar la depleción del líquido extracelular que podría conducir a una función renal subóptima.[20,21]

Pacientes cuya insuficiencia renal es debida a otras causas - nefritis intersticial, enfermedad renal poliquística, enfermedad medular quística, pielonefritis crónica o hidronefrosis bilateral - frecuentemente tienen niveles normales o bajos de sodio intercambiable, están libres de edema, y son normotensos o presentan hipotensión ortostática. Algunos pacientes con enfermedad glomerular primaria también tienen niveles de sodio intercambiable normales o bajos, especialmente después de terapia diurética intensa, vómitos o diarrea. Si se demuestra normotensión o hipotensión ortotástica la ingesta de sodio deberá ser incrementada. Los pacientes que requieren más de 90 mEq de sodio por día pueden recibir sodio adicional como cloruro de sodio en las comidas, o como bicarbonato de sodio para neutralizar iones hidrógeno. Para lograr una adecuada regulación de la presión arterial y evitar edema marcado y depleción del líquido extracelular, es necesario hacer frecuentes determinaciones de la tensión arterial del paciente, de su peso y de su función renal, y realizar los correspondientes ajustes en la ingestión de sodio.

Se recomiendan una cápsula de multivitaminas y 5 mg adicionales de ácido fólico por día cuando la ingesta proteínica es menor de 50 g por día. Uno a tres gramos de calcio deberán ser provistos diariamente como carbonato en forma de tabletas o polvo. El carbonato de calcio contribuye a neutralizar iones hidrógeno.[22] Los suplementos de calcio deberán omitirse si existe hipercalcemia o si el producto de calcio por fósforo (ambos expresados en mg/100 ml de suero) excede de 70. Si el producto de calcio por fósforo se aproxima a 70, la terapéutica inicial deberá enfocarse a disminuir los niveles de fósforo por restricción dietética del fósforo proteínico y por el empleo de geles de aluminio administrados por vía oral.

Nuestros esquemas dietéticos para enfermos renales han sido publicados.[13] y pronto estará disponible un libro de cocina dietética para pacientes con enfermedad renal.[23]

Síndrome Nefrótico

Las características que identifican al síndrome nefrótico son la pérdida urinaria de proteína mayor de 3.5 g/1.73 m^2 y la presencia de cuerpos grasos en orina.[24] Hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia acompañan frecuentemente a la masiva proteinuria. Si la filtración glomerular (medida por la depuración de inulina o estimada a partir de la depuración de creatinina) es normal, están indicados 100 g o más de proteína por día con una cantidad adecuada de calorías.

Los varones suelen poder comer más de 120 g de proteína al día

durante largos períodos, pero las mujeres muy pocas veces ingieren más de 100 g de proteína. Si la filtración glomerular está disminuida, la proteína de la dieta deberá ser disminuida como en otros pacientes con insuficiencia renal crónica. La ingesta de proteína deberá ser provista mediante una proteína de elevado valor biológico en cantidad igual a la pérdida urinaria de proteína. Frecuentemente acompaña al síndrome nefrótico una elevación de las lipoproteínas séricas, aunque por ahora su rol potencial en el desarrollo de aterosclerosis es incierto.

La ingesta de sodio se determina de la misma manera que para pacientes con otras enfermedades renales. En vista de que el edema y la hipertensión son frecuentes, la prescripción de sodio es usualmente 90 mEq/día, o menos.

Fallo Renal Oligurico Agudo

Este complejo sintomático se asocia con una súbita y marcada disminución de la función renal. El volumen urinario se reduce a menos de 400 ml/día y el período de oliguria frecuentemente se extiende a dos semanas o más. Durante este lapso la ingesta de proteína, agua, potasio sodio, otros minerales y algunas drogas debe ser restringida, o se deberá intervenir precozmente con diálisis para prevenir peligrosos excesos. La cirugía o traumas que frecuentemente preceden al fallo renal oligúrico agudo pueden hacer imposible la alimentación oral, resultando necesaria la alimentación endovenosa durante los primeros días.

A menos que la diálisis se instituya muy tempranamente, deberá buscarse una posición intermedia entre la necesaria restricción de líquidos y la provisión de calorías suficientes. Las investigaciones de Gamble[25] muestran que la ingesta de 100 g/día de glucosa minimiza la cetosis y disminuye el catabolismo proteínico.

Si el fallo renal oligúrico persiste por más de 3 días es necesario realizar diálisis repetidas para prevenir complicaciones urémicas; ambos tipos de diálisis, peritoneal o hemodiálisis, producen significativas pérdidas de proteína. Strauch y asociados[26] comunicaron pérdidas de 50 a 150 g de proteína en cada diálisis peritoneal. Rubini y Gordon[27] informaron pérdidas en aminoácidos equivalentes a 4.79 g de proteína luego de 12 horas de hemodiálisis con un dializador Kiil.

Berlyne y colaboradores[28] propusieron, para pacientes con fallo renal agudo, una dieta conteniendo 16 g de proteína, menos de 12 mEq de sodio, menos de 16 mEq de potasio, 500 ml de agua y más de 2,000 kcal por día. Levin y Winkelstein[29] sugirieron el empleo de suero lácteo electrodializado (lactalbúmina) como fuente proteínica de elevado valor biológico. La dieta por ellos propuesta contiene 100 g de suero electrodializado (Wyeth Laboratories), 75 g de aceite vegal y 150 g de Dextri-Maltose (Mead Johnson, Evansville, Ind.), diluidos en 300 ml de agua; provee aproximadamente 26 g de proteína de alto valor biológico, 1,650 kcal, 1 mEq de sodio, y menos de 1 mEq de potasio. Esta preparación puede ser consumida como un "milk-shake" o en forma de budín. El suero de leche es saborizado para hacerlo más apetecible.

Las técnicas sugeridas por Dudrick y colaboradores[30] referentes a la alimentación parenteral por períodos prolongados empleando hidrolizados de fibrina y soluciones concentradas de glucosa administradas a través de un cateter venoso central, pueden ser aplicables a pacientes con fallo renal agudo que no puedan tomar alimentos por vía oral. Scribner y asociados[31] describieron la conexión de una rama lateral de goma siliconada a una fístula arteriovenosa externa para la administración de soluciones hipertónicas. Esta técnica hace innecesaria la implantación de catéteres venosos centrales para la administración de soluciones nutritivas irritantes.

Prescripción Dietética

Durante los primeros 2 ó 3 días que siguen al comienzo del fallo renal agudo el paciente suele ser incapaz de tomar alimentos en la cantidad adecuada. A causa de la restricción de fluidos, la ingesta de calorías y nutrientes es casi siempre subóptima. En este período, por lo menos 100 g de glucosa deberán ser administrados diariamente (500 ml de dextrosa al 20%). A menos que el paciente haya estado sometido recientemente a trauma o cirugía abdominal, la alimentación oral puede habitualmente ser iniciada a los pocos días. La dieta de suero de leche electrodializado pareciera ser un alimento de reemplazo ideal para pacientes en fallo renal oligúrico agudo, pero generalmente hemos sido incapaces de persuadir a los pacientes para que la consuman por más de uno o dos días. Recomendamos proveer 0.26 g/kg/día de proteína de alto valor biológico, con 2,000–3,000 kcal, 20 mEq de sodio, menos de 45 mEq de potasio y no más de 750–1,000 ml de líquidos totales por día. Deberán determinarse diariamente los niveles séricos de BUN, potasio y sodio, así como el peso corporal. Deberán también efectuarse hemodiálisis o diálisis peritoneal intermitentes para mantener los niveles de BUN en menos de 100 mg/100 ml, para prevenir la hiperkalemia, y evitar las complicaciones urémicas.

El paciente imposibilitado de comer debido a peritonitis, trauma abdominal, o cirugía abdominal reciente, plantea un difícil problema. Nuestra experiencia preliminar con infusiones de 25 a 37.5 g de proteína en forma de hidrolizado de fibrina y 2,500 kcal como hidratos de carbono mediante el sistema de la fístula AV,[31] ha sido promisoria.

REFERENCIAS

1. A A. Osman: *Original Papers of Richard Bright on Renal Disease*. Oxford University Press, New York, 1937
2. A.M. Fishberg: *Hypertension and Nephritis*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1930
3. T. Addis: *Glomerular Nephritis: Diagnosis and Treatment*. Macmillan Co., New York, 1948
4. C. Giordano: Use of Exogenous and Endogenous Urea for Protein Synthesis in Normal and Uremic Subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 62:231-246, 1963
5. S. Giovannetti and Q. Maggiore: A Low-Nitrogen Diet with Proteins of High Biological Value for Severe Chronic Uraemia. *Lancet* I:1000-1003, 1964
6. A.B. Shaw, F.J. Bazzard, E.M. Booth, S. Nilwarangkur and G.M. Berlyne: The Treatment of Chronic Renal Failure by a Modified Giovannetti Diet. *Quart. J. Med.* 34:237-253, 1965
7. G.M. Berlyne, A.B. Shaw and S. Nilwarangkur: Dietary Treatment of Chronic Renal Failure: Experiences with a Modified Giovannetti Diet. *Nephron*. 2:129-147, 1965
8. W.C. Rose, R.L. Wixon, H.B. Lockhart and G.F. Lambert: The Amino Acid Requirements of Man. XV. The Valine Requirement: Summary and Final Observations. *J. Biol. Chem*. 217:987-995, 1955
9. *Recommended Dietary Allowances*. Seventh edition. National Research Council, Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1968
10. N.S. Scrimshaw, V.R. Young, P.C. Huang, O Thanangkul and B.V. Cholakos: Partial Dietary Replacement of Milk Protein by Nonspecific Nitrogen in Young Men. *J. Nutrition* 98:9-17, 1969
11. D.M Hegsted in *Nutrition in Renal Disease*. G.M. Berlyne, Editor, pp. 1-16. E and S Livingston, Ltd., Edinburgh, 1968
12. C. Giordano, C De Pascale, C. Balesfrieri, D. Cittadini and A. Crescenzi: Incorporation of Urea ^{15}N in Amino Acids of Patients with Chronic Renal Failure on Low Nitrogen Diet. *Am. J. Clin. Nutrition* 21:394-404, 1968
13. *Mayo Clinic Diet Manual*. Committe on Dietetics of the Mayo Clinic, fourth edition. W B. Saunders Co., Philadelphia, 1971
14. A.J Coleman, M. Arias, N.W. Carter, F.C. Rector, Jr. and D.W. Seldin: The Mechanism of Salt Wastage in Chronic Renal Disease. *J. Clin. Invest.* 45:1116-1125, 1966
15. N.S Bricker, E. Slatopolsky, E. Reiss and L.V. Avioli: Calcium, Phosphorus, and Bone in Renal Disease and Transplantation. *Arch. Int. Med*. 123:543-553, 1969
16. G.M. Berlyne and A.G. Hocken in *Nutrition in Renal Disease*. G.M. Berlyne, Editor, pp. 38-54. E and S Livingston Ltd., Edinburg, 1968
17. J. Ford, M E. Phillips, F.E. Toye, V.A. Luck and H.E. De Wardener: Nitrogen Balance in Patients with Chronic Renal Failure on Diets Containing Varying Quantities of Protein. *Brit. Med. J*. 1:735-740, 1969
18. J.D. Kopple, M K. Sorensen, J.W. Coburn, S. Gordon and M.E. Rubini: Controlled Comparison of 20-g and 40-g Protein Diets in the Treatment of Chronic Uremia. *Am. J. Clin. Nutrition* 21:553-564, 1968
19. H.N. Munro in *Mammalian Protein Metabolism*. H.N. Munro and J.B. Allison, Editors, pp. 431-447. Academic Press Inc , New York, 1964
20. J.C. Hunt, L.P. Novak and R.A. Nelson: Body Composition in Renal Failure: Effects of Alterations in Dietary Nutrients on Body Composition, Blood Pressure, and Renal Function. *Rush Presbyterian–St. Lukes Med. Bull.* 9:96-108, 1970
21. J.C. Hunt, C.G. Strong, E.G. Harrison, Jr., W.L. Furlow and F.J. Leary: Management of Hypertension of Renal Origin. *Am. J. Cardiol*. 26 280-288, 1970
22. D.L. Makoff, A. Gordon, S.S. Franklin, A.R. Gerstein and M.H. Maxwell: Chronic Calcium Carbonate Therapy in Uremia. *Arch. Int. Med*. 123:15-21, 1969
23. J.D. Margie, C.F. Anderson, R.A. Nelson and J.C Hunt: *Mayo Clinic Renal Diet Cookbook*. Western Publishing Co., New York, 1975
24. G E. Schreiner in *Diseases of the Kidney*. M.B. Strauss and L.G. Welt, Editors, pp. 335-441 Little Brown and Co., Boston, 1963
25. J.L. Gamble: Physiological Information Gained from Studies on the Life Raft Ration. *Harvey Lect* 42 247-273, 1947
26. M. Strauch, P Walzer, G E v. Henning, G. Roettger and H. Christ: Factors Influencing Protein Loss During Peritoneal Dialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs* 13 172-175, 1967
27. M.E. Rubini and S. Gordon: Individual Plasma-Free Amino Acids in Uremics: Effect of Hemodialysis. *Nephron*. 5:339-351, 1968
28. G.M. Berlyne, F.J. Bazzard, E.M. Booth, K. Janabi and A.B. Shaw: The Dietary Treatment of Acute Renal Failure. *Quart. J. Med* 36:59-83, 1967
29. S. Levin and J A Winkelstein: Diet and Infrequent Peritoneal Dialysis in Uremia. *New Engl. J Med* 277:619-624, 1967
30. S J Dudrick, D W Wilmore, H M Vars and J E. Rhoads Long-Term Total Parenteral Nutrition with Growth, Development, and Positive Nitrogen Balance *Surgery* 64 134-141, 1968
31. B H Scribner, J J Cole, T.G. Christopher, J E. Vizzo, R.C. Atkins and C.R. Blagg: Long-Term Total Parenteral Nutrition. The Concept of an Artificial Gut. *J. Am. Med. Assn*. 212 457-463, 1970

Capítulo **40**

PARKER VANAMEE

Alimentación Parenteral

EL TERMINO alimentación parenteral - que significa nutrición por una vía que no es el tracto intestinal - se interpreta generalmente como equivalente a la provisión endovenosa de nutrientes. Cuando los pacientes no pueden ingerir, o recibir por sonda, suficiente cantidad de nutrientes como para mantener una adecuada nutrición, la vía endovenosa ha demostrado ser la más exitosa. Agua, algunas calorías en forma de glucosa, algunos minerales como cloruro de sodio, y vitaminas, pueden ser administrados por vía subcutanea, intramuscular, y hasta intraperitoneal. Sin embargo, estas vías tienen limitaciones en términos de volumen y composición de las soluciones a inyectar, y de las reacciones fisiológicas a su administración. Por lo tanto, el acceso directo al sistema de distribución corporal de nutrientes, o sea el sistema vascular, es el *sine qua non* de la alimentación parenteral.

La alimentación endovenosa no es un tema nuevo. Lo que es relativamente novedoso es nuestra capacidad para proveer los requerimientos nutricionales por vía venosa por tan largo tiempo como sea necesario, cuando el tracto gastrointestinal está transitoria o definitivamente incapacitado. Esta técnica ha sido designada con diversos nombres. Aunque el término "hiperalimentación" aparecía en la literatura inicial sobre el tema en el contexto de alimentación suplementaria, en 1965[1] se le emplea por primera vez en relación con la administración endovenosa de grasa. Esta denominación fue popularizada por Dudrick y colaboradores,[2] aunque ellos no emplearon lípidos. Debido al uso que ellos hicieron del término, y debido también a que la técnica ha sido aplicada por lo general a pacientes deficientes que requieren un exceso de nutrientes sobre los requerimientos basales, la denominación hiperalimentación endovenosa (HEV) se ha convertido en sinónimo de alimentación parenteral total (APT).

A medida que las indicaciones de la alimentación parenteral total se multiplican, resulta evidente que es frecuentemente innecesario e incorrecto "hiperalimentar" en términos de energía y/o de nutrientes específicos. Por el contrario, la solución administrada debe ser diseñada para satisfacer los requerimientos específicos de cada paciente en particular. Alimentación Parenteral Total (APT) es una denominación más versátil y apropiada para referirse a esta técnica. La denominación "Sistema de Intestino Artificial" ha sido recientemente introducida como sinónimo de APT.[3] El autor considera a este término equívoco, pues la técnica de ninguna manera se asemeja al tracto alimentario o a su función.

Antecedentes

Históricamente, la técnica de alimentación endovenosa tiene sus raíces en muchas y variadas observaciones y avances científicos y tecnológicos. El análisis bioquímico de sangre de pacientes de cólera, realizados en 1831 por O'Shaughnessy, seguidos un año más tarde por los espectaculares resultados obtenidos por Latta al revivir pacientes moribundos de cólera mediante la inyección de soluciones endovenosas salinas y alcalinas, son probablemente los primeros ejemplos prácticos dignos de citarse. Estos, conjuntamente con los estudios y tratamiento de la cetoacidosis diabética y de la diarrea infantil, son la base del interesante capítulo introductorio en el manual clínico de Moyer, "*Fluid Balance*", publicado en 1952.[4]

Otros aspectos del empleo racional de fluídos y electrolitos han sido revisados por diversos autores.[5-7] La mayoría de estas referencias se dirigen fundamentalmente a la corrección de déficits preexistentes de agua y electrolitos, y al mantenimiento de pacientes por períodos limitados mediante alimentación endovenosa. Tradicionalmente se suponía que un paciente de 70 kg perdía 0.5 kg por día, a pesar del "efecto del ahorro de nitrógeno" de 150 g de glucosa administrados con agua y minerales. Durante y después de la Segunda Guerra Mundial tuvieron lugar numerosos intentos para lograr una adecuada nutrición endovenosa, que permitieron definir la relación entre la ingesta calórica, la ingesta nitrogenada y la utilización de nitrógeno.[8,9] Balances nitrogenados positivos fueron logrados transitoriamente por diversos investigadores.[10,11] Sin embargo la forma de proveer las calorías que permitieran derivar los aminoácidos hacia la síntesis proteínica, y no hacia la producción de energía, continuaba siendo un obstáculo. La glucosa tenía que ser administrada en soluciones hipertónicas, las cuales esclerosaban las venas periféricas. Si se administraba en forma diluída, los volúmenes requeridos frecuentemente resultaban excesivos.

En la década del 50 se trabajó mucho en APT empleando Lipomul

endovenoso.[12] Esta preparación de lípidos producía reacciones adversas cuando era administrada diariamente durante 3 ó 4 semanas, por lo que su empleo fue descontinuado. La administración de soluciones hipertónicas de glucosa a través de catéteres venosos centrales (donde el flujo venoso rápidamente diluye las soluciones) era práctica común en pacientes urémicos en los que la restricción de líquidos es fundamental;[13] pero correspondió a Dudrick y colaboradores combinar soluciones glucosadas hipertónicas con hidrolizados proteínicos para perfundirlos lentamente a lo largo del día a través de un catéter venoso central, obteniendo así balances nitrogenados positivos y crecimiento en cachorros, y lactantes humanos.[2,14] Aparentemente, la hiperglucemia y la resultante hipersecreción de insulina, promovían la captación de aminoácidos por los tejidos. Además, el adecuado aporte de energía hacía que los hidrolizados fueran utilizados para la síntesis de proteína en vez de ser derivados para gluconeogénesis.

El impacto de estos estudios ha sido enorme y ha llevado al empleo extensivo de esta técnica. Su potencial en muchas áreas aún no ha sido totalmente explorado y facilitado. Aunque empíricamente correcta, quedan numerosos problemas nutricionales básicos aún no resueltos. Existe incertidumbre respecto a las cantidades exactas requeridas de determinados nutrientes como los oligoelementos o las vitaminas. La estabilidad de las soluciones de APT es limitada, y los sistemas de administración necesitan ser mejorados. Las técnicas invasivas pueden abrir la puerta a infecciones, y los mismos nutrientes son excelentes medios de cultivo si se produce contaminación en cualquier punto del proceso o del suministro. Estos hechos serán discutidos en mayor detalle más adelante.

Indicaciones de la Alimentación Parenteral Total (APT)

Para cualquier situación en la que se requiera terapia endovenosa de mantenimiento en forma prolongada, la APT deberá ser tenida en consideración. Las indicaciones para iniciar APT todavía no están bien establecidas, siendo fundamentalmente un problema de criterio clínico. Se ha sugerido que cuando el peso del paciente esté 10% por debajo del peso ideal, y no haya perspectivas de que la vía digestiva sea practicable a corto plazo, la APT debería instituirse. Cualquier paciente, independientemente de su peso, que haya requerido ya tres semanas de líquidos endovenosos debería ser puesto en APT. La rehabilitación nutricional del paciente emaciado es un proceso muy lento, y la malnutrición afecta la cicatrización de heridas; además la debilidad muscular y la caquexia favorecen el desarrollo de neumonía y sepsis. Claras indicaciones para aplicar APT son las anomalías congénitas en recién nacidos previamente a su corrección quirúrgica; lactantes que no progresan en su crecimiento por insuficiencias intestinales de distintos tipos; y fístulas del intestino delgado, muchas de las cuales cierran

espontáneamente sin cirugía cuando el tracto alimentario es puesto en reposo.[15] La APT está indicada en pacientes debilitados con obstrucción del tracto alimentario superior susceptibles de ser corregidas quirúrgicamente; en casos de ileo paralítico prolongado; en resecciones masivas del intestino delgado antes de la iniciación de alimentación por vía oral o sonda; durante las etapas agudas de enfermedades inflamatorias del aparato digestivo; y en estados hipermetabólicos como quemaduras extensas, peritonitis, y traumatismos mayores en los que otras formas de alimentación son imposibles o inadecuadas. El objetivo es siempre preservar o mejorar el estado nutricional del paciente.

Existen muchas otras posibilidades de diferentes formulaciones para APT. Por ejemplo, desde hace mucho se reconoce que la alimentación oral de pacientes con uremia crónica, con pequeñas cantidades de proteína de alto valor biológico y adecuadas cantidades de energía, carbohidratos y lípidos, puede mejorar sus síntomas y postergar la necesidad de diálisis crónica. Ahora parece ser que en el fallo renal agudo, la APT empleando solamente aminoácidos esenciales como fuente de nitrógeno disminuye los niveles de urea sanguínea, alarga los intervalos entre diálisis, y hasta puede acelerar la recuperación de la función renal. Otras perturbaciones del metabolismo nitrogenado tales como en coma hepático, pueden también beneficiarse del empleo de mezclas especiales de aminoácidos.[16] Actualmente se está estudiando el empleo de la APT como coadyuvante de la radioterapia y la quimoterapia en casos de cáncer, en los que la anorexia y la desnutrición son comunes; informaciones todavía preliminares sugieren que la quimoterapia tradicional es así mejor tolerada en dosis mayores, y quizás con una mejor tasa de respuestas positivas.[17]

Durante el curso del tratamiento con APT de pacientes con enfermedades del aparato digestivo se presentan algunos de ellos en los que no puede preveerse la recuperación del tracto alimentario a pesar de estar libres de todo otro padecimiento. Con el advenimiento de la APT doméstica (en casa), este tipo de pacientes puede ser estabilizado en el hospital, para luego, tras un adecuado entrenamiento, continuar con APT en su casa concurriendo al hospital ocasionalmente para su seguimiento y reaprovisionamiento de material para la terapia.[3,18,19]

Vías de Administración y Riesgos de la Alimentación Parenteral Total

Mientras no se disponga de una emulsión grasa endovenosa en forma isotónica como fuente de calorías, glucosa en altas concentraciones deberá ser administrada por medio de un sistema de flujo rápido para lograr su pronta dilución. Habitualmente se introduce un catéter venoso central

por la vena subclavia. En niños se emplea la vena yugular externa. Se han publicado técnicas de cateterización y cuidado del catéter,[20] y la Parte III de las Memorias del Simposio sobre Alimentación Parenteral Total[21] trata sobre la administración y las medidas de seguridad química, física y bacteriológica durante su práctica.

Las técnicas invasivas pueden ser peligrosas, no sólo mecanicamente, sino también por los riesgos de infección. No hay consenso general respecto a qué tipo de catéter es mejor; en realidad, no se dispone de un catéter "ideal". Son recomendables, pero no esenciales, las bombas que proveen flujo constante, con trampas para evitar embolias gaseosas. Algunas emplean recipientes plásticos, otras. no. Un reciente artículo[22] describe importantes acumulaciones de plastificadores en los tejidos de recién nacidos como resultado de administración prolongada de derivados de sangre; el peligro parece ser limitado si se evita la utilización de estos productos. En la práctica, sin embargo, los más molestos y urgentes problemas son la infección y la coagulación en la vía de suministro.

Requerimientos Nutricionales

Aproximadamente 30 kcal/kg/día deberían ser suficientes para el paciente sedentario sin déficits preexistentes o sin estados hipermetabólicos. En los E.U.A. la fuente habitual de estas calorías es el monohidrato de glucosa que provee 3.4 kcal por gramo. Otros carbohidratos probados como sustitutos de glucosa son fructosa, sorbitol y xilitol. Según Cahill, un individuo normal puede metabolizar hasta 5 g de glucosa por minuto, siendo improbable que tal capacidad metabólica exista para otros hidratos de carbono.[23] El alcohol está contraindicado como fuente de calorías pues es a menudo mal tolerado y puede afectar adversamente algunos sistemas y órganos.[24] Emulsiones grasas que proveen 9 kcal por gramo van a ser probablemente adoptadas en un futuro próximo. Estas soluciones tienen claras ventajas sobre la glucosa en cuanto a densidad calórica.

Por el momento, la glucosa sigue siendo la única fuente de calorías. De 100 a 150 kcal de carbohidrato son necesarias para la eficiente utilización de 1 g de nitrógeno administrado simultáneamente. La relación puede ser 200:1 o más en estados hipermetabólicos, dependiendo también del tipo y cantidad de aminoácidos que se empleen. Para compensar el exceso de volumen, se emplean soluciones glucosadas hipertónicas. Esto a su vez provoca una respuesta insulínica que depende de la capacidad del páncreas para secretar insulina que puede por consiguiente resultar o no suficiente para evitar hiperglucemias. Es habitualmente prudente administrar durante las primeras 24 horas de APT solo lo mitad de los requerimientos del paciente, para ir luego incrementando la cantidad en días

sucesivos vigilando la glucemia y la glucosuria.

En diabéticos, y en pacientes con inadecuada reserva pancreática, puede resultar necesario añadir insulina a la solución de APT, o administrarla por vía subcutánea; de no hacerlo puede sobrevenir coma hiperosmolar no-cetósico. Es indudable que se produce adsorción de la insulina al frasco o a la bolsa de envase, siendo necesaria mayor información al respecto. La APT jamás debe ser interrumpida abruptamente. Si la línea de inyección se ocluye debe administrarse inmediatamente una solución de dextrosa al 10% en agua destilada, pues la insulina circulante, endógena o exógena, podría provocar hipoglucemia. Cuando se decide suspender la APT por haber desaparecido su indicación, deberá disminuirse paulatinamente a lo largo de varios días.

El requerimiento de hidrolizado de aminoácidos para la cicatrización de heridas y mantenimiento del peso es aproximadamente 0.14 g de nitrógeno por kilogramo de peso corporal;[25] 0.057 g adicionales pueden ser prescritos para restituir una masa corporal magra depletada. Las dos fuentes principales de nitrógeno disponibles son los hidrolizados de caseína o de fibrina de sangre bovina, a los que se adiciona aminoácidos para lograr una mezcla balanceada. Se presentan en soluciones al 5 ó 10%. Aproximadamente un tercio del nitrógeno está en forma de péptidos que pueden o no ser utilizables. Se dispone en la actualidad de soluciones de L–aminoácidos sintéticos, y otras sin duda aparecerán pronto. La composición promedio de estas soluciones figura en el Cuadro 1.[26] Comparadas con los hidrolizados en términos de aminograma y de balance nitrogenado, las soluciones de aminoácidos probablemente reemplazarán a los hidrolizados, pues ofrecen el potencial para elaborar con relativa facilidad formulaciones especiales para problemas específicos tales como el empleo de histidina, tirosina y cistina en pacientes pediátricos.[28] Información reciente indica que la histidina es un aminoácido esencial en la uremia y que la arginina promueve mejores balances nitrogenados.[29]

La reintroducción de emulsiones grasas endovenosas será de utilidad por diversas razones. Las grasas no sólo son una fuente concentrada de energía que no se pierden por la orina ni las heces, sino que pueden ayudar a prescindir del catéter venoso central. Al mismo tiempo proveen los ácidos grasos esenciales que no pueden ser sintetizados por el organismo; esta última consideración es de peculiar importancia durante la APT en lactantes cuyos depósitos son limitados. En ellos la dermatitis ha sido especialmente notoria, conjuntamente con niveles anormales de ácidos grasos.[30,31]

La fórmula de lípidos que será introducida en este país (EUA) es un derivado de soya (10–20%), emulsificado con fosfátidos purificados de huevo en 2.5% de glicerol. Contrariamente a las anteriores preparaciones,[12] este producto parece estar libre de efectos adversos y es bien

CUADRO 1

Composición Promedio de Soluciones Endovenosas de Aminoácidos

Nitrógeno	mEq	Hidrolizado de Fibrina (Aminosol) (por 1000ml)	Hidrolizado de Caseína (Amigen) (por 1000ml)	Framine IIx (8.5%) (por 500 ml)
Na	mEq	2.5	33.0	10
Cl	mEq	10.2	17.0	--
K	mEq	17.0	19.0	--
Ca	mg	20.0	115‡	--
P libre*	mg	10.0	220	31
P total	mg	10.0	460	--
Mg	mEq	2.2	2.2	--
Nitrógeno	g	7.4	6.8	6.25

* Como ortofosfato libre inorgánico.
‡ Entre 100–125 mg/litro.
x Freamine II está diseñado para ser usado con Hyperlyte, un aditivo electrolítico. Cuando una unidad de Hyperlyte (15 ml) se añade a 1,000 ml de Freamine (4.25%) la concentración de electrolitos final será: Na^{+}= 30 mEq/l; K^{+}= 40 mEq/l; Cl = 33 mEq/l; Mg^{++}= 8 mEq/l; Ca^{++}= 5 mEq/l; fosfato = 10 mEq/l; acetato = 40 mEq/l; glutanato = 5 mEq/l.
Modificado de Shils.[26]

utilizado.[32] Como fuera sugerido por Blackburn, el empleo de lípidos endógenos o exógenos en vez de glucosa como fuente calórica, puede disminuir la hiperinsulinemia y sus complicaciones metabólicas.[33]

Las vitaminas son, por supuesto, una parte fundamental de la APT, y la manera como son empleadas habitualmente por distintos investigadores parece correcta para lograr un crecimiento adecuado en lactantes.[2,34] Sin embargo, el empleo cotidiano exclusivo de la única combinación de vitaminas lipo– e hidrosolubles existente en el comercio (que contiene las hidrosolubles en concentraciones algo caprichosas con respecto a las recomencaciones del National Research Council), puede no resultar en una terapéutica óptima. Se requiere la suplementación con vitamina B_{12}, ácido fólico, y en algunas ocasiones también con vitamina K. El Grupo Consultor en Nutrición del Departamento de Alimentos y Nutrición de la American Medical Association ha propuesto para prueba una formulación que pareciera más realista (véase Cuadro 2). Mientras tanto, Shils utiliza

CUADRO 2

Borrador de Trabajo que Sugiere la Composición de Una Preparación Multivitamínica para el Mantenimiento Diario de Adecuado Estado Nutricional

Vitaminas	Unidades	Formulaciones	
		Pediátricas (desde la lactancia hasta 10 años)	Para adultos (11 años y mayores)
A	U.I.	2,500*	4,000
D	U.I.	400*	400
E	U.I.	7*	15*
Tiamina	mg	1.2	3
Riboflavina	mg	1.4	3.6
Niacina	mg	17	40
B_6	mg	1	4
Acido Pantoténico	mg	6	15
Folacin	µg	140	800
Acido Ascórbido	mg	100	90
B_{12}	µg	0.7	6
Biotina	µg	20	60

* En forma hidrodispersable y estable.[35]

varias preparaciones en sucesión, en lugar de una sola (ver notas al pie del Cuadro 3.

El paciente que se considera candidato para APT suele estar no sólo en un estado de desnutrición proteínico–calórica, sino también padeciendo anormalidades hidroelectrolíticas con el consiguiente desequilibrio ácido–básico. Debido a que estos trastornos pueden ser amenazas inmediatas para la supervivencia - en contraste a la inanición gradual ,su corrección debe ser una consideración primaria. Randall adecuadamente subdividió estos requerimientos de líquidos y electrolitos en basales, déficits preexistentes, y pérdidas anormales.[35] A pesar de la plétora de guías y tablas existentes indicando los requerimientos habituales, los valores promedio para drenajes y las pérdidas insensibles, cada paciente debe ser cuidadosamente pesado, evaluado física y bioquímicamente, y sus volúmenes de ingestas y excretas deben ser medidos a intervalos frecuentes hasta lograrse la estabilización.

Con el advenimiento de la APT, una cuarta categoría de consideraciones

deberá ser añadida, o sea los requerimientos minerales necesarios para reconstruir la masa tisular cuando se proveen adecuadas cantidades de energía y de nitrógeno para hacerlo posible. De particular importancia son los minerales intracelulares como potasio, magnesio y fósforo. Si estas necesidades no son tenidas en cuenta ocurrirán déficits.

El agua necesaria para una adecuada diuresis, sudoración y pérdidas insensibles es fundamental, como lo son también los minerales para reemplazar a los que se pierden o son utilizados para anabolismo. El agua habitualmente no representa un problema mayor a menos que ocurra diuresis osmótica o que los líquidos perdidos por drenajes no sean repuestos. En el adulto, entre 2,000 a 3,000 ml son requeridos para necesidades basales. El requerimiento de sodio y cloro, que son los iones extracelulares principales, puede fluctuar desde tan poco como 5–10 mEq por día hasta varios cientos o más, dependiendo de los déficits, de las pérdidas por drenajes, de la capacidad de conservación renal, y de las pérdidas cutáneas. En los drenajes gástricos se requiere un exceso de cloruros, que habitualmente es provisto en forma de cloruro de sodio; el exceso de sodio será excretado por el riñón cuando no hay depleción de potasio. Además, se requieren cloruros adicionales cuando se administran diuréticos. Pacientes con diarrea o enfermedad renal pueden necesitar cantidades adicionales de sodio en forma de bicarbonato. El potasio, principal ion intracelular, no es tan bien conservado por el riñón como el sodio. En ausencia de enfermedad renal, 20 a 40 mEq son los requerimientos mínimos, pero 200 mEq o más pueden ser necesarios en presencia de stress y de terapia con esteroides adrenales, o con diuréticos que producen pérdidas excesivas de este ion. Esto puede representar un problema, pues más de 40 mEq/l de potasio administrados rápidamente pueden producir paro cardíaco. En la fase anabólica un adulto promedio puede retener 4 g de nitrógeno al día, y requerirá entonces en consecuencia, 10 mEq de potasio y 2 mEq de magnesio adicionales. La depleción de magnesio lleva a hipocalcemia idiopática con hipokaluria e hipokalemia. Dependiendo de las pérdidas urinarias y gastrointestinales, los requerimientos de mantenimiento del adulto son alrededor de 20 mEq/día de magnesio.[26] Debe insistirse repetidamente que es necesario hacer mediciones diarias de todos los electrolitos para ajustar las prescripciones en los pacientes inestables.

El calcio es administrado en el adulto como gluconato, usualmente en la cantidad de 200–400 mg diarios; el fósforo de 300 a 350 mg por día. Si no se provee fósforo en cantidades adecuadas, la hipofosfatemia es de ocurrencia común durante la fase anabólica en pacientes bajo APT. Los hidrolizados de fibrina y las soluciones de aminoácidos contienen poco o nada de fósforo. Los niveles séricos deben ser vigilados, y de ser necesario se dará fosfato de potasio, debido a que la hipofosfatemia tiene serias repercusiones resultando en una baja concentración en eritrocitos y otros

CUADRO 3

Muestra de la Composición de Fórmula para Adultos [*26]

Frasco o bolsa	Capacidad (litros)	Cloruro de sodio al 0.9% (ml)	Hidrolizado de proteína al 5% dextrosa al 5% (ml)	Glucosa al 50% (ml)	Sulfato de magnesio al 50% (ml)	Gluconato de calcio al 10% (ml)	Cloruro de potasio (mEq)	Fosfato de potasio** (ml)	Sol. de minerales traza† (ml)	Vitaminas
A	2	350	1,000	650	4	20 (10)◇	40	0	1	‡
B	1	150	500	350	0	0	20	5(0)◇	0	0

* Composición total del hidrolizado de fibrina (Aminosol): calorías, 2,150; sodio, 80 mEq; potasio, 99 mEq; cloro, 150 mEq; calcio, 215 mg; magnesio, 20 mEq; fósforo (como fosfato inorgánico), 356 mg. Composición total con hidrolizado de caseína (Amigen): calorías, 2,150; sodio, 134 mEq; potasio, 100 mEq; cloro, 160 mEq, calcio, 295 mg; magnesio, 20 mEq; fósforo (como fosfato inorgánico libre), 350 mg.

** Fosfato de potasio, solución estéril: contiene 3 mEq de potasio y 68 mg de fósforo como fosfato inorgánico por ml.

† Solución de oligoelementos: cloruro de Zn, 0.62 g; sulfato cúprico $5H_2O$, 0.60 g; sulfato manganoso H_2O, 0.20 g; y yoduro de sodio, 0.01 g disueltos en 150 ml de solución salina, transferidos a envases estériles a través de un filtro Millipore de 0.22 μ, y esterilizado en autoclave.

‡ Vitaminas: Berocca C, 2 ml/2 veces por semana; Folbesyn, 1 ampolla por semana; AquaMephyton, 5 mg por semana; MVI, 10 ml/2 veces por semana.

◇ Cuando se emplea hidrolizado de caseína, la cantidad de gluconato de calcio se disminuye y se omite el fosfato de potasio. Hierro es administrado por vía intramuscular o endovenosa como hierro-dextrán.

CUADRO 3

Muestra de la Composición de Fórmula para Adultos[*26]

Frasco o bolsa	Capacidad (litros)	Cloruro de sodio al 0.9% (ml)	Hidrolizado de proteína al 5% dextrosa al 5% (ml)	Glucosa al 50% (ml)	Sulfato de magnesio al 50% (ml)	Gluconato de calcio al 10% (ml)	Cloruro de potasio (mEq)	Fosfato de potasio** (ml)	Sol. de minerales traza† (ml)	Vitaminas
A	2	350	1,000	650	4	20 (10)◇	40	0	1	‡
B	1	150	500	350	0	0	20	5(0)◇	0	0

* Composición total del hidrolizado de fibrina (Aminosol): calorías, 2,150; sodio, 80 mEq; potasio, 99 mEq; cloro, 150 mEq; calcio, 215 mg; magnesio, 20 mEq; fósforo (como fosfato inorgánico), 356 mg. Composición total con hidrolizado de caseína (Amigen): calorías, 2,150; sodio, 134 mEq; potasio, 100 mEq; cloro, 160 mEq, calcio, 295 mg; magnesio, 20 mEq; fósforo (como fosfato inorgánico libre), 350 mg.

** Fosfato de potasio, solución estéril: contiene 3 mEq de potasio y 68 mg de fósforo como fosfato inorgánico por ml.

† Solución de oligoelementos: cloruro de Zn, 0.62 g; sulfato cúprico $5H_2O$, 0.60 g; sulfato manganoso H_2O, 0.20 g; y yoduro de sodio, 0.01 g disueltos en 150 ml de solución salina, transferidos a envases estériles a través de un filtro Millipore de 0.22 μ, y esterilizado en autoclave.

‡ Vitaminas: Berocca C, 2 ml/2 veces por semana; Folbesyn, 1 ampolla por semana; AquaMephyton, 5 mg por semana; MVI, 10 ml/2 veces por semana.

◇ Cuando se emplea hidrolizado de caseína, la cantidad de gluconato de calcio se disminuye y se omite el fosfato de potasio. Hierro es administrado por vía intramuscular o endovenosa como hierro-dextrán.

sistemas, en transporte defectuoso de oxígeno, y en disfunción fagocitaria.[26,36] El azufre no parece ser un problema en la APT pues los aminoácidos azufrados proveen adecuadas cantidades.

Los oligoelementos también son necesarios. Con la excepción de hierro (provisto como Inferón parenteral), éstos no han sido rutinariamente administrados en el pasado. Ciertas cantidades de los restantes minerales traza han sido provistas posiblemente como contaminantes de los hidrolizados de proteína y por transfusiones periódicas de plasma o sangre. El zinc, estando involucrado en el proceso de cicatrización, probablemente deba ser provisto en forma rutinaria.[37] Hay evidencias de deficiencia de cobre en varias soluciones de APT,[38] y se han descrito síntomas clínicos carenciales en un paciente bajo APT.[39] Las necesidades de oligoelementos han sido tratadas en otros capítulos; una mezcla estándar de minerales traza para APT ha sido propuesta por Shils (ver nota al pie del Cuadro 3). Esta es solamente una primera aproximación pues no incluye flúor,. cromo, cobre, molibdeno, selenio, vanadio, niquel, ni estaño, minerales que se encuentran en el organismo pero cuyos requerimientos no han sido aún claramente definidos para el ser humano. Probablemente esto no haga diferencias en la APT de corta duración (varios meses). Sin embargo, debe reconocerse que al presente sabemos poco acerca de los requerimientos en nutrición humana, o de la cantidad de estos elementos presentes en las soluciones como contaminantes.

Finalmente, el Cuadro 3 tomada de Shils[26] muestra una fórmula representativa para un paciente adulto. Esta provee 2,150 kcal en 3,000 ml. Debe notarse que el calcio y los fosfatos son administrados en bolsas o frascos separados, a pesar de que no suelen precipitar cuando las concentraciones no exceden de 10—15 mEq/l de fosfato, 5 mEq/l de calcio y 5—10 mEq/l de magnesio. Las fórmulas nutritivas son preparadas en un sistema cerrado empleando frascos o bolsas plásticas de 1 ó 2 litros. Luego de introducir los diferentes componentes, son mezcladas y refrigeradas hasta el momento de su utilización.

Conclusiones

Es un hecho inevitable que la demanda de Alimentación Parenteral Total se incrementará en el futuro y que se dispondrá de combinaciones de nutrientes cada vez mejor diseñadas y de mejores equipos. El empleo de las mezclas actualmente disponibles permite obtener más adecuada información referente a las cantidades óptimas de los diferentes componentes. Mientras que las indicaciones principales de la APT continuarán siendo de relativamente corta duración, algunos pacientes con inadecuada cantidad de intestino para poder recibir alimentación oral, podrán ser mantenidos

con APT hasta que se logre la adaptación, o hasta que los trasplantes exitosos se conviertan en una realidad. □

REFERENCIAS

1. D.M. Watkin and J.L. Steinfeld: Nutrient and Energy Metabolism in Patients With and Without Cancer During Hyperalimentation With Fat Administered Intravenously. *Am. J. Clin. Nutrition* 16:182-212, 1965
2. S.J. Dudrick, D.W. Wilmore, H.M. Vars, and J.E. Rhoads: Can Intraveneous Feeding as the Sole Means of Nutrition Support Growth in the Child and Restore Weight Loss in an Adult? *Ann. Surg.* 169:974-984, 1969
3. J.W. Broviac and B.H. Scribner: Prolonged Parenteral Nutrition in the Home. *Surg. Gynec. Obstet.* 139:24-28, 1974
4. G.A. Moyer in *Fluid Balance*. The Year Book Publishers, Chicago, 1952
5. R. Elman in *Parenteral Alimentation in Surgery*. Paul B. Hoeber, New York, 1947
6. R.P. Geyer: Parenteral Nutrition. *Physiol. Rev.* 40:150-186, 1960
7. L.R. Mengoli: Excerpts from the History of the Postoperative Fluid Therapy. *Am. J. Surg.* 121:311-321, 1971
8. E.H. Ellison, R.S. McCleery, R.M. Zollinger, and C.T. Case: The Influence of Caloric Intake upon the Fate of Parenteral Nitrogen. *Surgery* 26:374-383, 1949
9. C.O. Rice, B.Orr, A.E. Treloar, and J.H. Strickler: Parenteral Nutrition in Surgery; Significance of Calories and Protein in Maintaining a Positive Nitrogen Balance. *Arch. Surg.* 61:977-991, 1950
10. J.M. Beal, M.A. Payne, H. Gilder, G. Johnson, Jr., and W.L. Carver: Experience with Administration of an Intravenous Fat Emulsion to Surgical Patients. *Metabolism* 6:673-681, 1957
11. W.D. Holden, H. Krieger, S. Levey, and W E. Abbott: The Effects of Nutrition on Nitrogen Metabolism in the Surgical Patient. *Ann. Surg.* 146:563-579, 1957
12. M.E. Shils: Intravenous Fat Administration. *N.Y. J. Med.* 60:2299-2304, 1960
13. J.P. Merrill: *The Treatment of Renal Failure*. Grune and Stratton, New York, 1955
14. S.J. Dudrick, D.W. Wilmore, H.M. Vars, and J E. Rhoads: Long-Term Total Parenteral Nutrition with Growth, Development, and Positive Nitrogen Balance. *Surgery* 64:134-142, 1968
15. B.V. MacFadyen, Jr., S.J. Dudrick, and R.L. Ruberg Management of Gastrointestinal Fistulas with Parenteral Hyperalimentation. *Surgery* 74:100-105, 1973
16. R.M. Abel, W.M. Abbott, C.H. Beck, Jr., J.A. Ryan, Jr , and J.E. Fischer: Essential L-Amino Acids for Hyperalimentation in Patients with Disordered Nitrogen Metabolism. *Am. J. Surg.* 128:317-323, 1974
17. E.M. Copeland, B.V. MacFadyen, Jr. and S.J Dudrick: Intravenous Hyperalimentation in Cancer Patients. *J Surg. Res.* 16:241-247, 1974
18. M.E. Shils, W.L. Wright, A. Turnbull, and F. Brescia Long-Term Parenteral Nutrition Through an External Arteriovenous Shunt. *New Engl. J. Med.* 283:341-344, 1970
19. B. Langer, J.D. McHattie, W.J. Zohrab, and K.N Jeejeehoy: Prolonged Survival after Complete Small Bowel Resection using Intravenous Alimentation at Home. *J. Surg. Res.* 15:226-233, 1973

20. D.W. Wilmore and S.J. Dudrick: Safe Long-Term Venous Catheterization. *Arch. Surg.* 98:156-258, 1969
21. *Total Parenteral Nutrition*. P.L. White and M.E. Nagy, Editors. Publishing Sciences Group, Inc., Acton, Massachusetts, 1974
22. L.S. Hillman, S.L. Goodwin, and W.R. Sherman: Identification and Measurement of Plasticizer in Neonatal Tissues after Umbilical Catheters and Blood Products. *New Engl. J. Med.* 292 381-386, 1975
23. G.F. Cahill in *Total Parenteral Nutrition*. P.L. White and M.E Nagy, Editors, pp 196-198. Publishing Sciences Group, Inc , Acton, Massachusetts, 1974
24. A Wretlind and W Schumer in *Total Parenteral Nutrition* P.L White and M.E Nagy, Editors, pp. 196-198. Publishing Sciences Group, Inc., Acton, Massachusetts, 1974
25. M.E. Shils in *Modern Nutrition in Health and Disease*. R.S Goodhart and M.E Shils, Editors, pp. 971. Lea and Febiger, Philadelphia, 1973
26. M.E. Shils: Total Parenteral Nutrition (Hyperalimentation). *Clin. Bull* 3.83-89, 1973
27. C.L. Long, B.A. Zikria, J.M. Kinney, and J.W Geiger: Comparison of Fibrin Hydrolysates and Crystalline Amino Acid Solutions in Parenteral Nutrition. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:163-174, 1974
28. L E. Holt, Jr. and S.E Snyderman in *Amino Acid Metabolism and Genetic Variation* W.L Nyhan, Editor, pp. 381-390 McGraw-Hill Book Company, New York, 1967
29. J. Bergström, H Bucht, P. Fürst, E Hultman, B Josephson, L-O Nore, and E. Vinnars: Intravenous Nutrition with Amino Acid Solutions in Patients with Chronic Uremia *Acta Med. Scandinav.* 191 359-367, 1972
30. R.T. Holman in *Total Parenteral Nutrition* P.L White and M E Nagy, Editors, pp 214-217 Publishing Sciences Group, Inc , Acton, Massachusetts, 1974
31. J R. Paulsrud, L Pensler, C.F Whitten, S Stewart, and R T. Holamn: Essential Fatty Acid Deficiency in Infants Induced by Fat-Free Intravenous Feeding. *Am J. Clin. Nutrition* 25.897-904, 1972
32 A Wretlind in *Total Parenteral Nutrition* P.L White and M E Nagy, Editors, pp. 201-214 Publishing Sciences Group, Inc , Acton, Massachusetts, 1974
33. J-P Flatt and G.L. Blackburn: The Metabolic Fuel Regulatory System Implications for Protein-Sparing Therapies during Caloric Deprivation and Disease *Am J Clin Nutrition* 27:175-187, 1974
34. R.M. Filler, A.J. Eraklis, V G. Rubin, and J B. Das: Long-Term Parenteral Nutrition in Infants *New Engl J Med.* 281:589-594, 1969
35. H.T. Randall in *Manual of Preoperative and Postoperative Care* H.T. Randall, J D. Hardy, and F D Moore, Editors, pp. 15-52. W.B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1967
36. P.R. Craddock, Y. Yawata, L. VanSanten, S. Gilberstadt, S. Silvis, and H S. Jacob: Acquired Phagocyte Dysfunction. A Complication of the Hypophosphatemia of Parenteral Hyperalimentation. *New Engl. J. Med.* 290:1403-1407, 1974
37 H.H. Sandstead in *Total Parenteral Nutrition*. P.L. White and M E. Nagy, Editors, p. 305 Publishing Sciences Group, Inc., Acton, Massachusetts, 1974
38. K M. Hambidge: Use of Static Argon Atmosphere in Emission Spectrochemical Determination of Chromium in Biological Materials. *Anal. Chem.* 43 103-197, 1971
39. J T. Karpel and V H Peden: Copper Deficiency in Long-Term Parenteral Nutrition. *J Pediat* 80:32-36, 1972

Capítulo **41** R. D. G. MILNER

Desnutrición Proteínico–Calórica

INTENTAR una breve sinopsis sobre la desnutrición proteínico-calórica (DPC) es una tarea poco alentadora para quien se responsabiliza de escribir un artículo de revisión. En este resumen el énfasis se pone en los temas que han sido tópico y objeto de estudio activo desde la última edición de este libro. Por lo tanto, algunos aspectos importantes, y hasta clásicos de la DPC no son cubiertos, ya que su relevancia ha sido claramente definida en diversos trabajos durante las últimas dos décadas. Los trabajos de investigación recientes muestran mayor interés en la endocrinología de la desnutrición, la integridad inmunológica y la respuesta a la infección de los pacientes y el posible papel de algunos elementos traza en la DPC. Ha habido, también, un interés renovado en la definición precisa de lo que realmente es la DPC y finalmente, y quizás lo más importante, en el valor potencial que puedan o no tener las investigaciones adicionales sobre este problema.

Definición

La definición de la desnutrición proteínico-calórica (DPC) resultó ser más difícil de lo que se podría haber anticipado para una condición tan común. La confusión resultó de los argumentos entre aquéllos que piensan que el marasmo y el kwashiorkor son extremos de un espectro de malnutrición,[1] con aquéllos que consideran que ambas condiciones tienen diferente etiología,[2] y algunos que no definen claramente los pacientes que están describiendo. Existe una definición práctica de marasmo, de marasmo-kwashiorkor y de kwashiorkor,[3] y ésta ha sido usada por investigadores con buen resultado. La enseñanza clásica afirma que el marasmo es el resultado de una dieta normalmente balanceada pero en cantidad insufi-

Capítulo **41** R. D. G. MILNER

Desnutrición Proteínico–Calórica

INTENTAR una breve sinopsis sobre la desnutrición proteínico-calórica (DPC) es una tarea poco alentadora para quien se responsabiliza de escribir un artículo de revisión. En este resumen el énfasis se pone en los temas que han sido tópico y objeto de estudio activo desde la última edición de este libro. Por lo tanto, algunos aspectos importantes, y hasta clásicos de la DPC no son cubiertos, ya que su relevancia ha sido claramente definida en diversos trabajos durante las últimas dos décadas. Los trabajos de investigación recientes muestran mayor interés en la endocrinología de la desnutrición, la integridad inmunológica y la respuesta a la infección de los pacientes y el posible papel de algunos elementos traza en la DPC. Ha habido, también, un interés renovado en la definición precisa de lo que realmente es la DPC y finalmente, y quizás lo más importante, en el valor potencial que puedan o no tener las investigaciones adicionales sobre este problema.

Definición

La definición de la desnutrición proteínico-calórica (DPC) resultó ser más difícil de lo que se podría haber anticipado para una condición tan común. La confusión resultó de los argumentos entre aquéllos que piensan que el marasmo y el kwashiorkor son extremos de un espectro de malnutrición,[1] con aquéllos que consideran que ambas condiciones tienen diferente etiología,[2] y algunos que no definen claramente los pacientes que están describiendo. Existe una definición práctica de marasmo, de marasmo-kwashiorkor y de kwashiorkor,[3] y ésta ha sido usada por investigadores con buen resultado. La enseñanza clásica afirma que el marasmo es el resultado de una dieta normalmente balanceada pero en cantidad insufi-

ciente; el kwashiorkor resulta de una dieta que es inadecuada pero que contiene relativamente más calorías que proteínas. Recientemente una hipótesis[4] interesante rebate este concepto, proponiendo que el retardo en crecimiento del marasmo representa un estado de buena adaptación al "stress" de la DPC y que la hiperactividad adrenocortical es crucial para esta adaptación. El trastorno de esta respuesta adrenocortical resulta en el cuadro clínico del kwashiorkor caracterizado por apatía, hepatomegalia, edema, despigmentación e hipoalbuminemia.

Cualquiera que sea el aspecto clínico que la DPC presente, juzgada numéricamente ésta es, penosamente, la mayor causa de enfermedad en el mundo.[5] Un estudio reciente de los patrones de mortalidad infantil[6] en América Latina concluye que "La deficiencia nutricional es el problema más serio de salud encontrado. . .". Esta condición está aparejada con un bajo peso al nacer, y las dos condiciones combinadas están comprometiendo la sobrevivencia e impidiendo el crecimiento y desarrollo de los infantes y niños preescolares y probablemente de las futuras madres. A través del estudio de mortalidad por múltiples causas, se encontró que el 57% de los niños que murieron antes de los 5 años de edad, tenían como causa subyacente o asociada a la muerte, inmadurez o deficiencia nutricional. En varias áreas, dos tercios de los niños muertos tenían evidencias de un aumento en la susceptibilidad a las enfermedades. La tasa de mortalidad de niños menores de 5 años de edad alcanzó hasta 50 por 1,000 habitantes.

La evidencia presentada por Bengoa[7] demuestra disminuciones graduales o abruptas en la mortalidad de los niños entre uno y cuatro años de edad en muchas partes del mundo durante los últimos 20 años. Esto indica un progreso substancial en el control de la DPC. Desafortunadamente, parece haber ahora alguna evidencia de un retroceso de esta tendencia asociado con un aumento de los precios de los alimentos y la disminución en la disponibilidad de los mismos.[8]

Desnutrición Proteínico–Calórica y Crecimiento

Ha existido gran preocupación acerca de los efectos de la DPC sobre el crecimiento y el desarrollo corporal en la infancia y especialmente en lo que se refiere al desarrollo cerebral. El crecimiento cerebral en términos de multiplicación celular continúa durante el segundo año de vida.[9] La DPC durante la primera etapa de la vida postnatal puede asociarse con déficits irreversibles en el desarrollo del cerebro. Una extensa revisión de los efectos de la DPC sobre el cerebro y sobre la consecuente función mental y conducta, puntualiza la complejidad de las interrelaciones posibles de causa y efecto,[10] pero señala también claramente la posible patología cerebral que puede derivarse de la DPC'

ciente; el kwashiorkor resulta de una dieta que es inadecuada pero que contiene relativamente más calorías que proteínas. Recientemente una hipótesis[4] interesante rebate este concepto, proponiendo que el retardo en crecimiento del marasmo representa un estado de buena adaptación al "stress" de la DPC y que la hiperactividad adrenocortical es crucial para esta adaptación. El trastorno de esta respuesta adrenocortical resulta en el cuadro clínico del kwashiorkor caracterizado por apatía, hepatomegalia, edema, despigmentación e hipoalbuminemia.

Cualquiera que sea el aspecto clínico que la DPC presente, juzgada numéricamente ésta es, penosamente, la mayor causa de enfermedad en el mundo.[5] Un estudio reciente de los patrones de mortalidad infantil[6] en América Latina concluye que "La deficiencia nutricional es el problema más serio de salud encontrado. . .". Esta condición está aparejada con un bajo peso al nacer, y las dos condiciones combinadas están comprometiendo la sobrevivencia e impidiendo el crecimiento y desarrollo de los infantes y niños preescolares y probablemente de las futuras madres. A través del estudio de mortalidad por múltiples causas, se encontró que el 57% de los niños que murieron antes de los 5 años de edad, tenían como causa subyacente o asociada a la muerte, inmadurez o deficiencia nutricional. En varias áreas, dos tercios de los niños muertos tenían evidencias de un aumento en la susceptibilidad a las enfermedades. La tasa de mortalidad de niños menores de 5 años de edad alcanzó hasta 50 por 1,000 habitantes.

La evidencia presentada por Bengoa[7] demuestra disminuciones graduales o abruptas en la mortalidad de los niños entre uno y cuatro años de edad en muchas partes del mundo durante los últimos 20 años. Esto indica un progreso substancial en el control de la DPC. Desafortunadamente, parece haber ahora alguna evidencia de un retroceso de esta tendencia asociado con un aumento de los precios de los alimentos y la disminución en la disponibilidad de los mismos.[8]

Desnutrición Proteínico–Calórica y Crecimiento

Ha existido gran preocupación acerca de los efectos de la DPC sobre el crecimiento y el desarrollo corporal en la infancia y especialmente en lo que se refiere al desarrollo cerebral. El crecimiento cerebral en términos de multiplicación celular continúa durante el segundo año de vida.[9] La DPC durante la primera etapa de la vida postnatal puede asociarse con déficits irreversibles en el desarrollo del cerebro. Una extensa revisión de los efectos de la DPC sobre el cerebro y sobre la consecuente función mental y conducta, puntualiza la complejidad de las interrelaciones posibles de causa y efecto,[10] pero señala también claramente la posible patología cerebral que puede derivarse de la DPC'

El estudio de otros tejidos del cuerpo es más fácil. Se ha comunicado que la DPC causa una reducción en el tamaño de la célula muscular y una disminución del contenido de lípidos del adipocito.[11] Durante la recuperación nutricional parece persistir el tamaño menor en las células musculares, pero la permanencia de esta alteración no está bien documentada. Las revisiones[12,13] sobre los efectos a largo plazo de la DPC durante la vida temprana están de acuerdo en que puede resultar una reducción permanente en la talla y en el tamaño de la cabeza.

Los órganos y funciones fisiológicas más vulnerables a la DPC son aquéllos en que el recambio y reemplazo celular se hace rápidamente. Estos son, particularmente, el tracto gastrointestinal, el tejido hematopoyético y, aunque quizás menos importante, la piel y el pelo. La atrofia intestinal y la deficiencia en las secreciones pancreáticas y biliares aumentan los efectos de la DPC, reduciendo la capacidad de absorción del ya escaso alimento que ingiere el niño.[14] La malabsorción de azúcares y grasas es particularmente marcada y la diarrea ácida puede ser una complicación seria de la DPC.[15] El tratamiento de la DPC está asociado con una rápida mejoría en la absorción de nitrógeno, xilosa y vitamina A. Sin embargo la absorción de grasas y vitamina B_{12} progresa más lentamenta y su mejoría está asociada con cambios en el estado nutricional proteínico del niño.[15]

Los cambios en el pelo son característicos del kwashiorkor. El pelo es escaso, quebradizo e hipopigmentado. El análisis microscópico del pelo muestra una proporción anormalmente alta de raíces displásticas y en fase telógena,[17] cambios presentes también en el marasmo crónico. El examen microscópico y análisis químico del pelo han sido propuestos como medios de diagnóstico prácticos para estudios epidemiológicos de la incidencia y severidad de la DPC en poblaciones.

Resistencia a la Infeción

La desnutrición disminuye la resistencia a la infección en varias formas. Se observa atrofia del tejido linfoideo que es detectable clínicamente por examen de las amígdalas. En la necropsia se encuentra una reducción de volumen en el timo, nódulos linfáticos y placas de Peyer.[18] Esta pérdida del tejido linfoideo puede deberse directamente a la deficiencia nutricional, pero en parte podría ser secundaria a un aumento en la secreción de glucocorticoides. Ambos mecanismos de defensa, el humoral y el celular, están alterados. La transformación linfocitaria en presencia de fitohemaglutinina está reducida, así como la respuesta cutánea a agentes sensibilizantes como el 2, 4–dinitroclorobenzeno. Los niveles de inmunoglobulinas circulantes están disminuidos, reflejando la reducción en síntesis de

proteínas. Asimismo, marcadores específicos de reacción a infección como la proteína C–reactiva, también están reducidos. Además, la carencia de hierro secundaria a una ingesta deficiente o a pérdidas excesivas es también un factor etiológico en la pobre respuesta de anticuerpos a la infección.[19] Se ha demostrado que la fagocitosis está disminuida. Los leucocitos de los niños con DPC responden al estímulo con partículas extrañas *in vitro* con una glicólisis disminuida y una deficiente actividad de la vía metabólica de la hexosa monofosfato y de la fosfatasa ácida del lisosoma. Estos cambios son reversibles con el tratamiento dietético.[20]

Otra consecuencia importante de la disminución en la síntesis de proteínas es el hecho de que, entre los de otras proteímas plasmáticas, los niveles de transferrina son de los más afectados.[19] Esta observación es de interés por el uso potencial de la transferrina sérica como un indicador bioquímico del estado nutricional. Aún más interesante es que, a pesar de que el hierro sérico total puede estar disminuido en la DPC, puede haber un aumento en el hierro sérico libre, como posible consecuencia de los bajos niveles de transferrina, condición que favorece el crecimiento bacteriano.

Las alteraciones en la resistencia a las infecciones son de gran importancia para el clínico a cargo de pacientes con DPC, no sólo porque estos pacientes son más susceptibles a las infecciones, sino porque cuando éstas ocurren pueden tener presentaciones atípicas. Los niños desnutridos se asemejan al recién nacido en que tienen mayor susceptibilidad a las bacterias gram-negativas y a los virus, muestran reacción afebril a la infección, y una tendencia a reaccionar con gangrena en la parte afectada más que con supuración. Para dar un ejemplo, el sarampión rara vez causa exantema en el malnutrido, pero comúnmente es mortal debido a neumonía de células gigantes.

La complejidad de la enfermedad infecciosa en la DPC se ilustra bien con el ejemplo del antígeno asociado a hepatitis (HAA).[21] La incidencia de sueros positivos para HAA es mucho más alta en la DPC que en los controles bien nutridos, pero entre pacientes con DPC se presentan menos casos de lo esperado de hepatitis clínica. Esto podría ser debido a inmunidad adquirida por la temprana exposición al antígeno y posiblemente también a la incapacidad de responder con una reacción inflamatoria. El riesgo para aquéllos que cuidan a los niños con DPC de contraer HAA y otras enfermedades análogas puede ser mayor de lo que comúnmente se cree.

Agua y Minerales

Las alteraciones electrolíticas en la malnutrición han sido recientemente motivo de una revisión completa.[22] La DPC conduce a hipoproteinemia, la cual se asocia con retención de agua y sodio, resultando en edema y pérdida de los principales cationes intracelulares magnesio y potasio.[23,24] Fuera de la importancia intrínseca del déficit de minerales en la patofisiología de la DPC y de la suplementación de lectrolitos en el tratamiento inicial, es también importante tener en mente las interacciones de los minerales con la función de otros sistemas del organismo. La interacción de las diferentes funciones fisiológicas está bien ejemplificada por la respuesta al desequilibrio hidroelectrolítico en la DPC. La disminución en la síntesis proteínica que conlleva al edema es fácil de entender, pero un trabajo reciente muestra que la respuesta renina–angiotensina–aldosterona está muy complicada. En el marasmo las concentraciones plasmáticas de aldosterona se conservan normales a expensas de un aumento en la velocidad de secreción. En el kwashiorkor, sin embargo, aunque la velocidad de secreción no se altera, la concentración de aldosterona está elevada debido posiblemente a una reducción en el catabolismo de la hormona.[25]

El zinc es un oligoelemento esencial que forma parte de varias metaloproteínas incluyendo la fosfatasa alcalina, la anhidrasa carbónica, la deshidrogenasa láctica y la carboxipeptidasa. La deficiencia de zinc se asocia con un proceso de cicatrización pobre, el cual se puede corregir en el hombre y en los animales con la administración oral de sales de zinc. Las deficiencias de zinc en el hombre ocurren principalmente en el Medio Oriente donde pueden estar asociadas con un retardo en el desarrollo somático y sexual.[26] El papel que pueda jugar la deficiencia de zinc en la DPC, en ésta y otras partes del mundo, aún requiere más investigación. Sin embargo, es de notar que la concentración de zinc en el pelo de niños normales muestra su nivel más bajo en las edades comprendidas entre los 3 meses y 4 años, período en el que ocurre más frecuentemente la DPC.

El cromo es otro de los elementos traza que pueden ser deficitarios en ciertas partes del Medio Oriente. Este mineral es de interés en el contexto de la DPC porque hay informes que describen una normalización aguda en la tolerancia a la glucosa en niños desnutridos, luego de la administración de una sóla dósis de una sal inorgánica de cromo.[27,28] El mecanismo de este efecto requiere más estudio, así como lo requiere el papel de la hipokalemia en la secreción alterada de insulina en casos de DPC. El potasio juega un papel importante en el control de la secreción de insulina. Aún no se conoce hasta dónde puede ser corregida la pobre respuesta de insulina a la glucosa en la DPC, corrigiendo únicamente el balance de potasio sin alterar conjuntamente el estado nutricional del paciente.

Cambios Endócrinos

Durante la DPC ocurren cambios endócrinos complejos.[29] Un trabajo reciente muestra que los patrones de respuesta en el adulto malnutrido difieren de los del niño malnutrido.[30] Los cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas resultan por alteraciones en las velocidades de síntesis o de destrucción. Un cambio menos reconocido ocurre como resultado de alteraciones en la concentración en el plasma de las proteínas transportadoras de las hormonas. La síntesis de proteínas plasmáticas está disminuida en la DPC como parte de la reducción general en el anabolismo. Esto tiene especial consecuencia en el caso de las globulinas ligadoras de las hormonas esteroideas y de la hormona tiroidea. La concentración plasmática total de una hormona particular puede estar reducida, pero si esto se asocia a una reducción aún mayor en el nivel de la globulina ligadora apropiada, el resultado neto puede ser un aumento en la concentración plasmática de la hormona libre.

El aumento en el plasma de la hormona de crecimiento (HC) en la DPC puede parecer paradójico. Debe recordarse, sin embargo, que la HC tiene otras acciones que pueden ser apropiadas para la adaptación a la desnutrición, tal como la estimulación de la lipólisis. Además, la estimulación del crecimiento somático depende del efecto de la HC sobre el hígado para producir un grupo pequeño de hormonas peptídicas llamadas somatomedinas.[31]

El eje pituitario–tiroideo es un buen ejemplo de la complejidad de la adaptación endócrina en la DPC. El metabolismo basal del niño desnutrido está disminuído cuando se expresa como una función de la masa corporal magra. Los primeros estudios de función tiroidea muestran un acuerdo general en que ambas hormonas, la tirotrópica (TSH) y la tiroidea, tienen niveles plasmáticos reducidos.[29] Sin embargo, trabajos más recientes indican que la TSH plasmática medida por radioinmunoensayo está normal y que ocurre una respuesta normal en los niveles de TSH a la estimulación con hormona liberadora de tirotropina (TRH).[32] En los adultos con DPC la tiroxina sérica total es normal, pero la fracción libre está elevada debido a una reducción en la globulina ligadora. Al mismo tiempo, los niveles de triyodotironina total y libre están bajos, debido posiblemente a una alteración en la conversión extratiroidea de tiroxina a triyodotironina.[33]

La función adrenocortical puede ser de importancia crítica en la génesis de la DPC[4] y en la respuesta deficiente de los pacientes con DPC a las infecciones.[34] Los primeros informes de atrofia adrenal encontrada en necropsias y de reducida excreción urinaria de esteroides, llevaron a los investigadores a pensar equivocadamente que la DPC se caracterizaba por hipofunción adrenocortical. Trabajos más recientes muestran que los

niveles plasmáticos normales de ACTH se conservan a pesar de existir niveles elevados de cortisol plasmático total y libre. Estos niveles elevados de cortisol se deben más a un catabolismo disminuido que a un aumento en la velocidad de producción.[35,36]

Los niños malnutridos tienen tendencia a hipoglucemia pero esto es debido a una deficiencia en el aporte de precursores de glucosa y no a un exceso en la secreción de insulina. Los niveles plasmáticos de insulina están disminuidos en la DPC y la respuesta a la glucosa y aminoácidos está deprimida. De mayor importancia es el informe que indica que la secreción de insulina vuelve a la normalidad en la mayoría de los niños examinados diez años después de recuperarse de DPC tipo kwashiorkor.[37] Esto vino a disminuir la preocupación inicial de que el defecto en la secreción de insulina pudiera ser permanente.[38]

El Fiasco

En 1974 McLaren escribió un ataque inspirado contra el concepto de que la DPC se debe primariamente a un déficit de proteínas.[39] El argüía que debido a esta equivocación mucho esfuerzo mal encaminado se ha dirigido al estudio de las deficiencias de proteína, su fisiopatología y su corrección. Esta acusación en términos tan extremos fue inevitablemente provocativa como lo muestran las columnas de correspondencia en la revista The Lancet subsiguientes a su publicación. Estas cartas son una lectura fascinante para aquéllos que desean tener una idea de cuál es la preocupación actual de los investigadores en este campo. Como en otros casos, la discusión fue puesta en su lugar por un artículo incisivo de Cicely Williams[40] en el cual ella documenta los progresos que se han logrado en los últimos 40 años. Ella arguye fuertemente que en la actualidad nos debemos preocupar más en proporcionar una atención adecuada que en seguir estudiando las minucias de la patología. □

REFERENCIAS

1. D S McLaren A Fresh Look at Protein-Calorie Malnutrition *Lancet* II 485-488. 1966
2. R.A McCance and E M Widdowson Protein Deficiencies and Calorie Deficiencies *Lancet* I 158-159 1966
3. J C Waterlow Classification and Definition of Protein-Calorie Malnutrition *Brit Med. J* 3 566-569, 1972
4. K S Jaya Rao Evolution of Kwashiorkor and Marasmus *Lancet* I 709-711, 1975
5. J G Harrar Nutrition and Numbers in the Third World *Nutrition Reviews*

32:97-104, 1974
6. *Patterns of Mortality in Childhood* by R R Puffer and C V Serrano Scientific Publication No. 262 Pan American Health Organization, World Health Organization, Washington, D C , 1973
7. *Recent Trends in Public Health Nutrition Protein-Calorie Malnutrition* by J M. Bengoa. World Health Organization. Presented at the Eighth International Congress of Nutrition, Prague, 1969
8. United Nations Childrens Fund, Executive Board 1974 Session Declaration of an Emergency for Children in Developing Countries as a Result of the Current Economic Crisis *Am J. Clin. Nutrition* 28 660, 1975
9 Growth of the Human Brain: Some Further Insights *Nutrition Reviews* 33 6-7, 1975
10. Present Knowledge of the Relationship of Nutrition to Brain Development and Behavior. *Nutrition Reviews* 31:242-246, 1973
11. Cellular Growth in Infantile Malnutrition *Nutrition Reviews* 29 6-8, 1971
12. R.H. Krueger: Some Long-Term Effects of Severe Malnutrition in Early Life *Lancet* II:514-517, 1969
13. *Calorie Deficiencies and Protein Deficiencies* R A McCance and E M Widdowson, Editors. J and A. Churchill Ltd , London, 1968
14. Structure and Function of the Jejunum in Kwashiorkor *Nutrition Reviews* 29 205-207, 1971
15. W P.T James Intestinal Malabsorption in Protein-Calorie Malnutrition *Lancet* I:333-335, 1968
16. Infantile Malnutrition and Malabsorption *Nutrition Reviews* 31 321 323, 1973
17. Hair Changes in Human Malnutrition *Nutrition Reviews* 29 143-145, 1971
18. Cellular Immunity and Malnutrition *Nutrition Reviews* 30 253-255, 1972
19. H McFarlane, S. Reddy, K.J Adcock, H Adeshina, A R Cooke and J Akene Immunity, Transferrin and Survival in Kwashiorkor *Brit Med J* 4 268-270, 1970
20. Nutrition and the Body's Defense Mechanism *Nutrition Reviews* 31 115-116, 1973
21. Malnutrition and Hepatitis-Associated Antigen Infection. *Nutrition Reviews* 31.310-312, 1973
22. *Electrolyte Metabolism in Severe Infantile Malnutrition* by J S Garrow, R Smith and E E Ward Pergamon Press, New York, 1968
23. Water and Electrolytes in Malnutrition *Nutrition Reviews* 33 74-76, 1975
24. Hypomagnesemia in Protein-Calorie Malnutrition *Nutrition Reviews* 29 89-90, 1971
25. Aldosterone Secretion in Infantile Malnutrition *Nutrition Reviews* 32 296-298, 1974
26 Growth and Zinc Deficiency *Nutrition Reviews* 31 145-146, 1973
27. W. Mertz Chromium Occurrence and Function in Biological Systems *Physiol* Rev 49 163-239, 1969
28. C.T Gürson and G Saner The Effect of Chromium on Glucose Utilization in Marasmic Protein-Calorie Malnutrition *Am J Clin Nutrition* 24 1313 1319, 1971
29. R D G Milner. Endocrine Adaptation to Malnutrition *Nutrition Reviews* 30 103-106, 1972
30 Endocrinology of Adult Protein-Calorie Malnutrition *Nutrition Reviews* 33:299-302, 1975
31 The Somatomedins and Growth *Nutrition Reviews* 33 262-265, 1975
32 B Pimstone, D. Becker and S Hendricks: TSH Response to Synthetic Thyrotropin-Releasing Hormone in Human Protein-Calorie Malnutrition *J Clin Endocrinol Metab* 36 779-783, 1973
33. I J. Chopra and S R Smith Circulating Thyroid Hormones and Thyrotropin in Adult Patients with Protein-Calorie Malnutrition *J Clin Endocrinol Metab* 40 221-227, 1975
34. M M Schonland, B C Shanley, W E K Loening, M A Parent and H M Coovadia Plasma Cortisol and Immunosuppression in Protein-Calorie Malnutrition *Lancet* II 435-436, 1972
35. G A O Alleyne and V H Young Adrenocortical Function in Children with Severe Protein-Calorie Malnutrition *Clin Sci* 33 189-200, 1967
36. S.R. Smith, T Bledsoe and M K Chhetri Cortisol Metabolism and the Pituitary-Adrenal Axis in Adults with Protein-Calorie Malnutrition *J Clin. Endocrinol. Metab.* 40:43-52, 1975
37. D.J. Becker, B L Pimstone, J D L Hansen and S Hendricks Insulin Secretion in Protein-Calorie Malnutrition I Quantitative Abnormalities and Response to Treatment *Diabetes* 20 542-551,1971
38. W.P.T James and H G Coore. Persistent Impairment of Insulin Secretion and Glucose Tolerance after Malnutrition *Am J Clin Nutrition* 23 386-389, 1970
39. D.S McLaren The Great Protein Fiasco *Lancet* II 93-96, 1974
40. C.D. Williams: On that Fiasco *Lancet* I.793-794, 1975

Capítulo **42**

COMITE DE ASUNTOS NUTRICIONALES DE LA ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS (EUA)

Peso y Longitud o Talla Corporal de Niños

Prólogo

DURANTE el desarrollo de un sistema de vigilancia nutricional en colaboración con agencias estatales y locales, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) reconoció la necesidad de disponer de recomendaciones actualizadas para el propósito de comparaciones y análisis de medidas antropométricas en niños. Al presente, numerosas poblaciones de referencia están siendo utilizadas en los Estados Unidos, tanto para el análisis de datos correspondiente a grupos, como para definir el patrón individual de crecimiento. La población de referencia de uso más frecuente es la de "Stuart Meredith" fundamentada en datos recogidos en un número relativamente pequeño de niños del estado de Iowa y de la ciudad de Boston durante la década de 1930 y primera parte de los años 40. Muchos investigadores opinan que esta población de referencia, a pesar de su amplia difusión no es adecuada debido al escaso número de niños fuente de los datos basales. Las características longitudinales de la información utilizando mediciones repetidas del mismo niño a través del tiempo, las restricciones en características socioeconómicas y étnicas de la población (incluyó únicamente niños blancos del estado de Iowa y de la ciudad de Boston), y el hecho de que tal información se recogió hace más de 30 años, contribuyen a la inadecuación de los datos. Por estas razones, y no por un simple deseo de agregar una población de referencia más a las muchas existentes, solicitamos al Comité de Asuntos Nutricionales de la Academia Nacional de Ciencias (Estados Unidos) que asesora al CDC, convocar a una reunión de un subcomité especial para examinar la situación y formular recomendaciones para un sistema más adecuado de referencia. Este informe es el resultado de las deliberaciones de dicho subcomité. En la actualidad el CDC está en el proceso de hacer efectivas

estas recomendaciones y las utilizará como base para la evaluación antropométrica dentro del sistema de vigilancia nutricional que desarrolla.

Metodología en la Toma de Medidas Antropométricas

Peso

El peso corporal debe medirse utilizando balanzas de tamaño apropiado, ya sean de brazo o de contrapeso. Se recomienda el uso de balanzas con pesas no removibles. Se necesitan dos tipos de balanzas con escalas legibles hasta 0.1 kilos: una con capacidad de 15 kg (33 lb) y otra con capacidad hasta 100 kg (220 lb), para niños de tierna edad (criaturas) y niños mayores, respectivamente. Debe disponerse además de pesas estándar*, o calibradas para poder verificar la exactitud de la balanza por lo menos dos o tres veces al año. En la práctica pueden pesarse libros de texto o volúmenes empastados de revistas en unidades o en conjunto, a fin de poder utilizarlos luego como pesas calibradas. Es preferible realizar las mediciones de peso bajo condiciones de temperatura ambiental confortable con el sujeto desnudo o en el caso de niños mayores, en calzoncillos o bien cubiertos con una bata liviana de algodón. En los informes correspondientes se deben definir las condiciones bajo las cuales se tomaron los pesos; si se usó cualquier tipo de ropa, es necesario indicar su peso aproximado o bien especificar que el peso de la ropa ha sido sustraído de los pesos consignados en los registros correspondientes. Los datos de referencia deben manejarse en forma semejante.

Longitud o Talla

LONGITUD: Hasta los 25 ó 36 meses de edad (dependiendo de los datos de refencia usados) debe medirse y registrarse la longitud en supino dorsal en vez de la talla de pie. Para medir satisfactoriamente la longitud corporal se requiere equipo apropiado y dos examinadores. Uno de los examinadores sostiene la cabeza del niño con el plano de Frankfort**

* Pesas estándar o calibradas pueden obtenerse de "Toledo Scales Company, Toledo, Ohio", o bien de otros proveedores o representantes de equipos utilizados en la toma de pesas y medidas.

** Este plano, definido con referencia al esqueleto, pasa a través del porión izquierdo, porión derecho y orbitale. En terminos de los tejidos, el plano se establece por los puntos superiores del trágion izquierdo y trágion derecho y el punto inferior palpable a lo largo del margen inferior de la órbita izquierda. El "plano usual de visión" y el plano de Frankfort son aproximadamente equivalentes.

vertical, aplicando una suave tracción a fin de poner en contacto la parte superior de la cabeza con el tablero extremo fijo del infantómetro. El segundo examinador sostiene los pies del niño, con los dedos apuntando directamente hacia arriba, aplicando una suave tracción a fin de colocar el tablero móvil del infantómetro firmemente apoyado a los talones del niño. No hay disponible comercialmente en la actualidad un infantómetro satisfactorio, pero se espera que un tablero de plástico que podría ser apropiado esté disponible a corto plazo. Una mesa de exámenes, modificada sin mayor costo de acuerdo a las especificaciones de Falkner[1], proporciona un equipo apropiado para medir la longitud corporal. Como alternativa es posible contruir un tablero portátil para medir la longitud de niños de corta edad. Al tomar la medida de longitud al nacimiento y durante la temprana infancia, la extensión de los miembros inferiores presenta problemas especiales. La técnica que se recomienda es la siguiente: después de colocar al niño en posición supino dorsal, el examinador junta las rodillas del niño y le extiende las extremidades inferiores. Con la ayuda del asistente, se levanta ligeramente al niño (a fin de disminuir la tensión sobre los tejidos producida por la compresión de las rodillas) y se le orienta en forma tal que el plano de Frankfort se encuentre perpendicular y al mismo tiempo el vértice de la cabeza haga un firme contacto con el extremo fijo del infantómetro El asistente mantiene la posición de la cabeza, mientras el antropometrista utiliza una mano para prevenir que el niño separe o flexione sus rodillas, mientras que con la otra mano coloca el tablero móvil del infantómetro contra los talones del niño.

TALLA: En niños mayores de 24 meses de edad es posible tomar la talla de pie. El equipo y la técnica requeridos para realizar la toma de la medida de pie han sido previamente descritos.[2] Debe fijarse una vara de medir o una cinta métrica a una superficie plana completamente vertical. El niño debe colocarse de pie, descalzo, sobre una plataforma o piso liso perfectamente horizontal, con los talones casi en contacto lateral, la espalda tan recta como sea posible, con la parte posterior de los talones, glúteos y hombros tocando la pared o superficie vertical sobre la que se ha colocado la vara o cinta métrica; el plano de Frankfort debe de estar en posición horizontal. Se coloca un trozo de madera cortado en ángulos rectos a escuadra sobre la pared o superficie vertical deslizándolo luego hasta hacer contacto con la parte superior de la cabeza y se anota la cifra correspondiente a la medida de la talla leída directamente sobre la vara de medir o cinta métrica. Cuando pueda disponerse de un asistente, éste debe colocar una mano sobre las rodillas del niño para detectar flexión de las extremidades inferiores; la otra mano del asistente se ubica sobre la superficie superior de los pies para detectar separación de los talones. Se recomienda muy especialmente que no se utilicen balanzas de plataforma con varas móviles para tomar la talla de niños.

Registro de Datos

Tanto la fecha de nacimiento como la fecha del examen deben ser registrados con la misma exactitud que corresponde a los datos del peso y la talla o longitud. Errores en la fecha de nacimiento introducirán discrepancias grandes en la interpretación de las medidas. Cuando sea posible deben obtenerse datos de las oficinas de registro de nacimientos.

Datos de Referencia

Puede considerarse lógica la sugerencia de que el tamaño de los niños pertenecientes a distintos subgrupos étnicos en los Estados Unidos, sea evaluado en términos de datos de referencia basados en medidas antropométricas de niños más favorecidos en términos socioeconómicos, pero del mismo origen étnico. Sin embargo, tales datos no se encuentran disponibles para submuestras de poblaciones hispanoamericana, amerindia y oriental; de hecho, para ciertos grupos de edad, aún los datos disponibles para niños negros y blancos no son del todo satisfactorios. Es necesario notar que los matrimonios cruzados entre los distintos subgrupos pueden afectar la utilidad de datos de referencia específicos para distintos grupos étnicos.

Cualquier solución a este problema es probablemente no del todo correcta. En teoría es deseable utilizar datos específicos para sexo y raza derivados de una muestra probabilística de niños de los Estados Unidos. Por lo menos para ciertos grupos de edad, tales datos existen para niños blancos y podrían subsecuentemente estar disponibles también para niños negros. Cuando no se tienen datos de referencia para una raza es generalmente satisfactorio utilizar datos de referencia correspondiente a niños socioeconómicamente favorecidos de la raza blanca, reconociendo que el potencial genético de crecimiento puede ser distinto en los niños de referencia y los niños de estudio.

Los datos de referencia deben basarse en medidas tomadas por personal adiestrado, utilizando métodos estandarizados, en una muestra probabilística de niños estudiada en los últimos quince años. Datos correspondientes cuando menos a 200 niños de cada sexo deberían estar disponibles para cada año de edad desde los dos hasta los 18 años; a intervalos de tres meses durante el primer año de vida y a intervalos de seis meses durante el segundo año de vida. Observaciones transversales son preferibles a observaciones longitudinales. De los datos de referencia correspondientes a los primeros dos años de vida deben excluirse los

niños con peso al nacimiento inferior a 2,500 gramos.

Datos Propuestos

Existen datos de referencia que satisfacen los criterios mencionados para niños de 6 a 18 años de edad y estarán disponibles también dentro de los próximos años para niños de 1 a 6 años de edad. Al momento no hay datos completamente satisfactorios para los primeros seis años de vida y parece que no será posible durante los próximos años obtener una muestra probabilística de niños de los Estados Unidos de estas tempranas edades. Las siguientes fuentes de información* han sido identificadas y examinadas. Se recomiendan para uso inmediato o bien para uso transitorio como estándares de referencia.

Del nacimiento hasta los 24 meses - Fels Research Institute
2 a 6 años - Encuesta Nacional de Preescolares (EUA)
6 a 12 años - Encuesta Nacional de Salud, Ciclo II (EUA)
12 a 18 años - Encuesta Nacional de Salud, Ciclo III (EUA)

Tan pronto como los datos estén disponibles, los resultados de la encuesta de salud y nutrición (Health and Nutrition Survey - HANES) actualmente en proceso de ejecución, deberán sustituir a los datos del Instituto Fels y a la encuesta nacional de preescolares. Restricción a una muestra probabilística de niños blancos en vez de niños de los Estados Unidos es deseable.

Datos del Instituto Fels: Los datos que se proponen para uso transitorio para las edades del nacimiento hasta los 2 años representan medidas cuidadosamente realizadas de la longitud corporal y del peso de niños blancos, predominantemente de la clase media, habitantes en ciudades pequeñas y ciudades de mediano tamaño (ejemplo, Xenia, Springfield, Ohio) con una representación no menor de 140 medidas para cada una de las siguientes edades: 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses. Cada medida se realizó dentro del período de una semana a la edad especificada. Los datos son semi-longitudinales y tomados durante el período comprendido entre los años 1929 y 1972. Existe una descripción concisa de la población estudiada.[3]

Encuesta Nacional de Preescolares: Aunque el muestreo para esta encuesta fue planificado sobre bases probabilísticas a nivel nacional, únicamente alrededor de la mitad de los niños seleccionados, o aproximadamente 3,500 niños, fueron estudiados. Los datos se acumularon durante el período comprendido entre el año de 1969 y 1971 según lo ha descrito Owen.[4]

Encuesta Nacional de Salud, Ciclo II: Esta encuesta se realizó durante el período comprendido entre el mes de julio de 1963 y diciembre de 1965, en una muestra probabilística de niños no institucionalizados, desde los 6 hasta (pero sin incluir) los 12 años de edad. De los 7,417 niños seleccionados para la muestra, el 95 por ciento fue examinado. Detalles de la encuesta y un resumen de los datos han sido publicados.[5] Los datos de la submuestra más numerosa, la de niños blancos, han sido analizados separadamente.

Encuesta Nacional de Salud, Ciclo III: Una encuesta semejante a la realizada durante el Ciclo II, se llevó a cabo durante el período comprendido entre marzo de 1966 y marzo de 1970. El número de niños examinados de los 12 hasta (pero sin incluir) los 18 años de edad fue de 6,768. Detalles de esta encuesta y un resumen de los datos han sido publicados.[6] En este caso, como en el del grupo de menor edad, los datos relacionados con el grupo submuestral mayoritario de niños blancos incluidos en la muestra se han analizado separadamente.

Métodos Propuestos para la Integración de los Datos de Referencia

Ya que generalmente serán utilizadas computadoras electrónicas en el procesamiento de datos de encuestas realizadas en los Estados Unidos, será posible comparar el tamaño de los niños en la población encuestada con el tamaño de los niños en la población de referencia a edades precisas. Por medio de la construcción de gráficas con los datos de referencia es posible ubicar manualmente en ellos el peso y la longitud o talla de los niños encuestados en función de la edad* en vez de (o además de) una integración de los datos en forma tabular con respecto a grupos de edad. El 5o., 10o., 25o., 75o., 90o. y 95o., percentilo de los datos de referencia serán incluidos en los informes corrrespondientes.

Aunque se ha hecho poco uso de la distribución de percentilos de peso para talla o longitud al interpretar anormalidades en el tamaño de los niños, este tipo de análisis ofrece suficiente promesa como para justificar su exploración.

---

* En todos los estudios mencionados hay una sobre-representación de hermanos.

* Aunque la consideración de niños individuales no es el propósito de esta afirmación, es aparente que tales gráficas pueden también ser útiles para la identificación de niños que ameritan atención médica especial por mostrar un peso y/o talla extremadamente bajos o altos.

Interpretación

Con toda probabilidad, los datos de referencia se usan de tres maneras: (1) Como ayuda al describir el tamaño corporal relativo de la población estudiada, (2) como ayuda al comparar dos o más poblaciones estudiadas, y (3) como ayuda al comparar una población a distinto tiempo para identificar efectos de medidas de intervención o cambios. Para los propósitos (2) y (3), los dos grupos deben compararse usando promedios, desviaciones estándar y pruebas de F y de t. En el caso de más de dos grupos, el análisis de varianza es deseable. Para que los datos de referencia sean útiles para estos propósitos, las poblaciones de referencia y de estudio deben ser medidas utilizando los mismos métodos, las edades de los sujetos estudiados deben establecerse de la misma manera, y deben emplearse los mismos criterios para la inclusión o exclusión de sujetos.

Tanto las influencias del ambiente como las genéticas son importantes determinantes del tamaño de los niños en distintos grupos de población de los Estados Unidos. Cuando los niños de peso y longitud o talla reducidos pertenecientes a subgrupos étnicos o culturales específicos son provistos de una nutrición mejorada, de cuidados de salud que incluyen la prevención de enfermedades infecciosas y de mejores condiciones generales de vida semejantes a las de grupos más favorecidos económicamente, es posible anticipar que a través del tiempo el tamaño corporal habrá de cambiar acercándose al de la población de referencia.

Niños con peso y longitud o talla inferiores al 5o. ó 10o. percentilo de los datos de referencia pueden concentrar un porcentaje mayor de niños con nutrición calórica deficiente o deficiencias nutricionales específicas que el resto de la población. Tal relación del peso y la longitud o talla con una nutrición subnormal acompañada de aumento de morbilidad y mortalidad, ha sido demostrada en países en donde la malnutrición severa es prevalente. Es necesario establecer hasta dónde tal relación es aplicable a grupos de población de los Estados Unidos. □

REFERENCIAS

1 F Falkner Office Measurement of Physical Growth *Pediat Clin N Am* 8 13, 1961
2 G M Owen The Assessment and Recording of Measurements of Growth of Children *Pediatrics* 51 461, 1973
3 V C Crandall The Fels Study Some Contributions to Personality Development and Achievement in Childhood and Adulthood *Sem Psych* 4 383, 1972
4. G M Owen, K M. Kram, P J Garry, J E Lowe, Jr and A H Lubin A Study of Nutritional Status of Preschool Children in the U S , 1968 70 *Pediatrics* (Suppl.) 53 597-646, 1974

5. R.M. Malina, P.V V. Hamill and S. Lemeshow: Selected Body Measurements of Children 6-11 Years DHEW Publication No. (HSM) 73-1601 U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1973
6. P.V.V. Hamill, F E. Johnston and S. Lemeshow Height and Weight of Youths 12-17 Years. DHEW Publication No. (HSM) 73-1606 U.S Government Printing Office, Washington, D.C., 1973

Capítulo **43**

DAVID MORLEY

Utilidad de las Gráficas de Crecimiento

LA PREVENCION de la malnutrición como objetivo al que pueden aspirar los trabajadores en salud tiene serias limitaciones. Al igual que todo programa preventivo, éste es también esencialmente negativo y no inspira al trabajador de campo en sus actividades. El trabajador de campo no puede establecer cuáles de los 1,000 o más niños pequeños que están bajo su cuidado van a desarrollar malnutrición y en dónde sería necesario concentrar esfuerzos para prevenirla. Como alternativa, la promoción de un crecimiento adecuado es un objetivo positivo que el trabajador de campo puede compartir con los padres de los niños, uniéndose a ellos en el entusiasmo derivado de lograr un crecimiento adecuado. Al igual que otros procesos dinámicos, el crecimiento satisfactorio requiere de una medida, y al igual que otras medidas, será difícil de interpretar a menos que pueda valorarse contra el tiempo, tal como se hace en un gráfico de crecimiento.

Evolución de las Gráficas de Crecimiento en los Países en Vías de Desarrollo

Hace más de 10 años el Comité Conjunto de Expertos en Nutrición de la FAO/OMS,[1] recomendó el uso de gráficos de crecimiento. La implementación lenta de esta recomendación se ha debido a una comprensión inadecuada de los mecanismos involucrados en el proceso, y dificultades en interpretar las gráficas de crecimiento por parte de los trabajadores en salud. Muchos sistemas educacionales logran habilidad considerable en términos de alfabetización pero no introducen las técnicas de graficar hasta después de una edad de 9 a 12 años, a pesar de que tales conceptos se asimilan fácilmente en esta edad más temprana. Como resultado, la

presentación lineal del concepto del crecimiento sobre una gráfica no es comprensible fácilmente aún para algunos médicos.

La sencillez del gráfico "Camino a la Salud",[2] desarrollado originalmente en el Africa Occidental, ha resultado en su adopción en más de 50 países. El gráfico (Figura 1) se ha estructurado con 2 propósitos fundamentales. En primer lugar proporciona, en forma sencilla, un registro visual del cuidado integral ofrecido al niño y presenta al mismo tiempo una medida estimada del éxito de los padres y de los trabajadores en salud en asegurar un crecimiento adecuado del niño. Para el segundo de estos objetivos, se asume que todo niño que crece en forma satisfactoria nunca desarrollará malnutrición, ya sea en su forma clínica franca o en su forma más común de crecimiento deficiente. Más importante aún, la posible limitación del potencial intelectual, que puede derivarse de una nutrición inadecuada en los primeros meses de vida, puede prevenirse. En los años

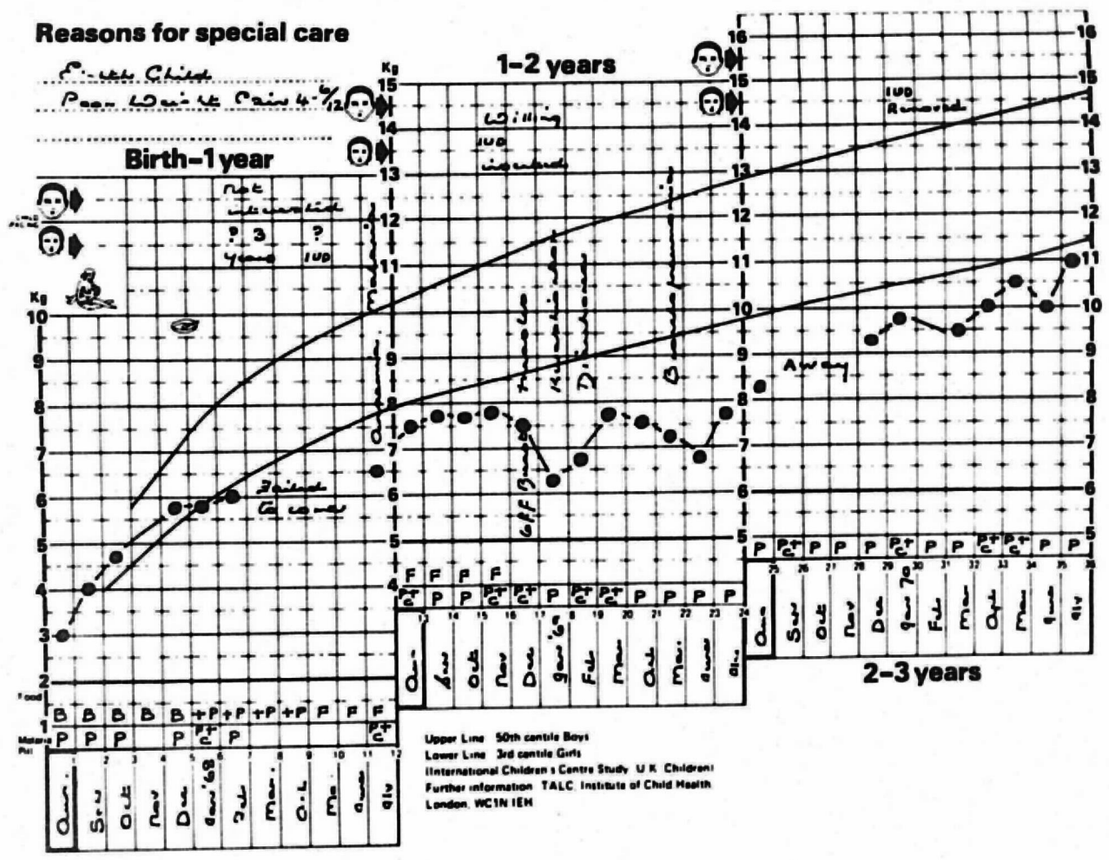


Fig. 1

preescolares un crecimiento adecuado no garantiza un desarrollo intelectual completo, ya que el niño requiere también de un ambiente que lo estimule.

Método de Pesar

La curva de peso según la edad constituye uno de los registros más valiosos para el cuidado de la salud, y es también uno de los más económicos. Pesar con precisión y exactitud puede aprenderse fácilmente y las balanzas de buena calidad prestan muchos años de servicio. Las balanzas más satisfactorias son las de brazo (Figura 2). Estas son apropiadas para clínicas estacionarias y tienen gran duración. En algunos casos puede requerirse de una balanza más barata y portátil y con la mejoría del acero

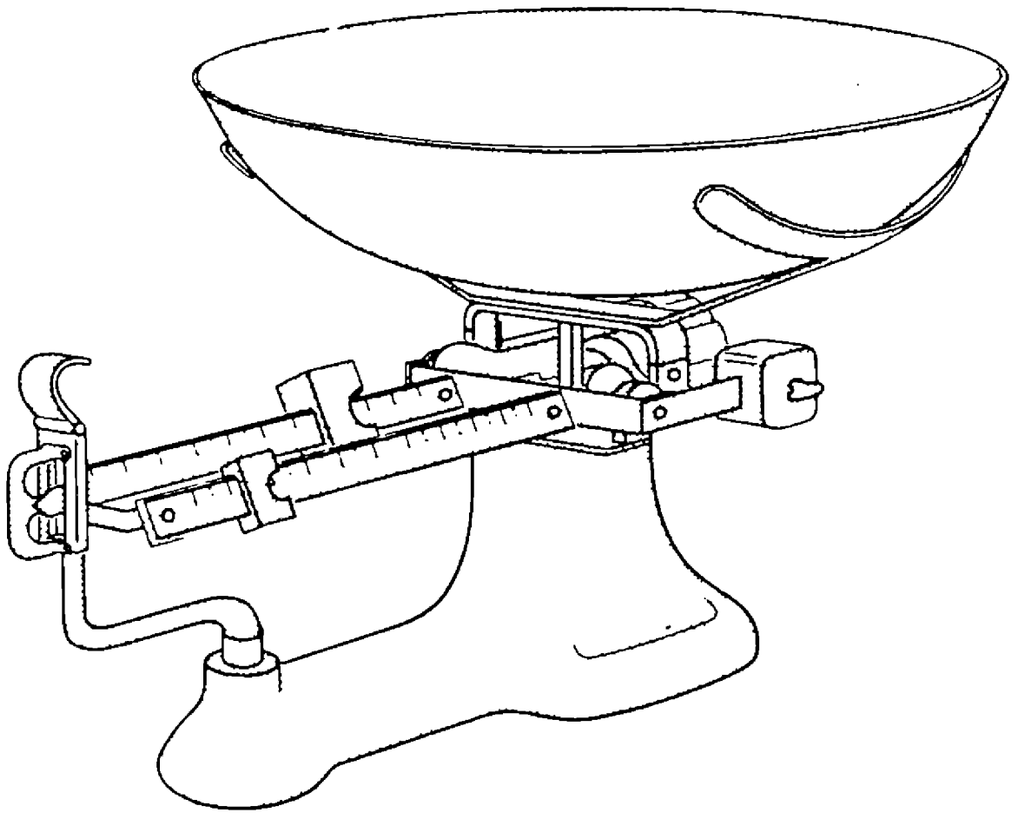


Figura 2

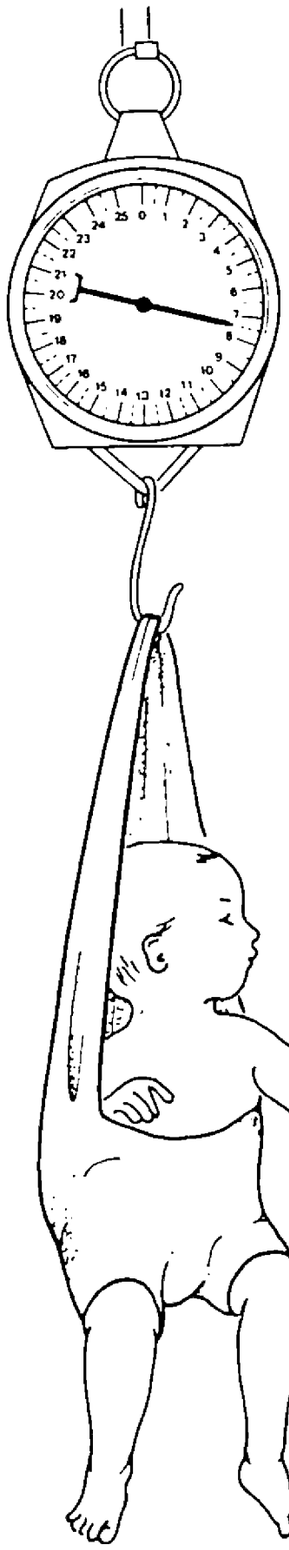


Fig. 3.

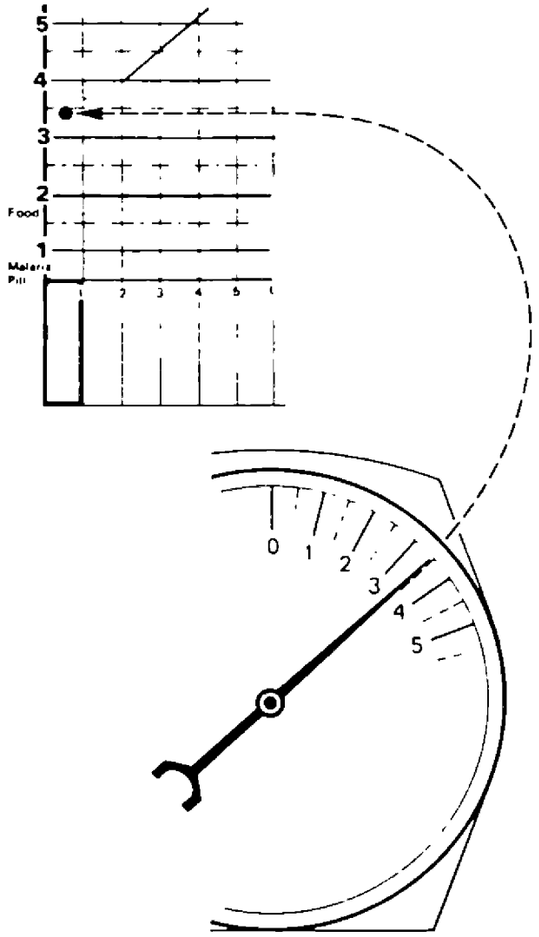


Fig. 4.

utilizado en la fabricación de resortes, tales balanzas son ahora muy confiables. El niño puede ser pesado en pantalones, en un tazón o en cualquier otro recipiente que cuelgue por debajo de la balanza (Figura 3). Una ventaja adicional de estas balanzas radica en que las marcas de la escala son idénticas con las del gráfico del peso. El trabajador no tiene necesidad de convertir el peso a decimales de kilo, ya que simplemente coloca el punto en el gráfico del peso en el lugar indicado por la aguja de la balanza (Figura 4).

Valor de la Curva de Peso del Niño

El peso no es la medida más satisfactoria del crecimiento. Para estudios científicos, tiene uso limitado cuando se aplica en poblaciones en donde la obesidad es corriente, a menos que sea evaluado conjuntamente con otras medidas. Tiene, sin embargo, un buen número de ventajas. Los niños pueden perder peso pero no pierden talla; incrementos significantes pueden medirse en períodos cortos de tiempo en las primeras semanas y meses de vida; fallos significativos en el crecimiento pueden detectarse más temprano y más fácilmente, a través de cambios en la velocidad de ganancia de peso que por cualquier otra medida. No se recomienda la medición rutinaria de la longitud o talla a menos que decisiones importantes puedan ser tomadas como resultado de ello. La medida exacta de la longitud o talla es difícil y requiere de dos examinadores, uno de ellos con varios meses de adiestramiento especializado, si se espera que las medidas sean exactas y reproducibles. En favor del peso aboga la relativa facilidad con que las medidas pueden ser realizadas por trabajadores con adiestramiento limitado. Una vez que las medidas han sido ubicadas sobre el gráfico de peso, aún trabajadores a tiempo parcial y de escasos conocimientos pueden aprender a detectar una disminución en la velocidad de la ganancia de peso que se hace aparente por el aplanamiento de la curva de crecimiento o bien por una pérdida real más seria de peso (Figura 5).

En comunidades con alimentación satisfactoria pueden esperarse variaciones "normales" de más de 2.5 kg de la mediana del peso a la edad de 3 años. Variaciones semejantes de origen genético también se encuentran en niños de poblaciones desnutridas y la variabilidad debida a una nutrición inadecuada puede ser inferior a aquella debida a causas genéticas. Por esta razón cualquier línea que se trace en un gráfico de crecimiento por encima de la cual los niños son "normales" y por debajo de la cual son "malnutridos", es engañosa y debe de evitarse. Por razón de simplicidad sólo se utilizan dos líneas. Estas tienen un valor limitado excepto como indicadores de la dirección en la cual se mueve la curva de crecimiento del niño. Estándares nacionales deben ser usados cuando éstos se

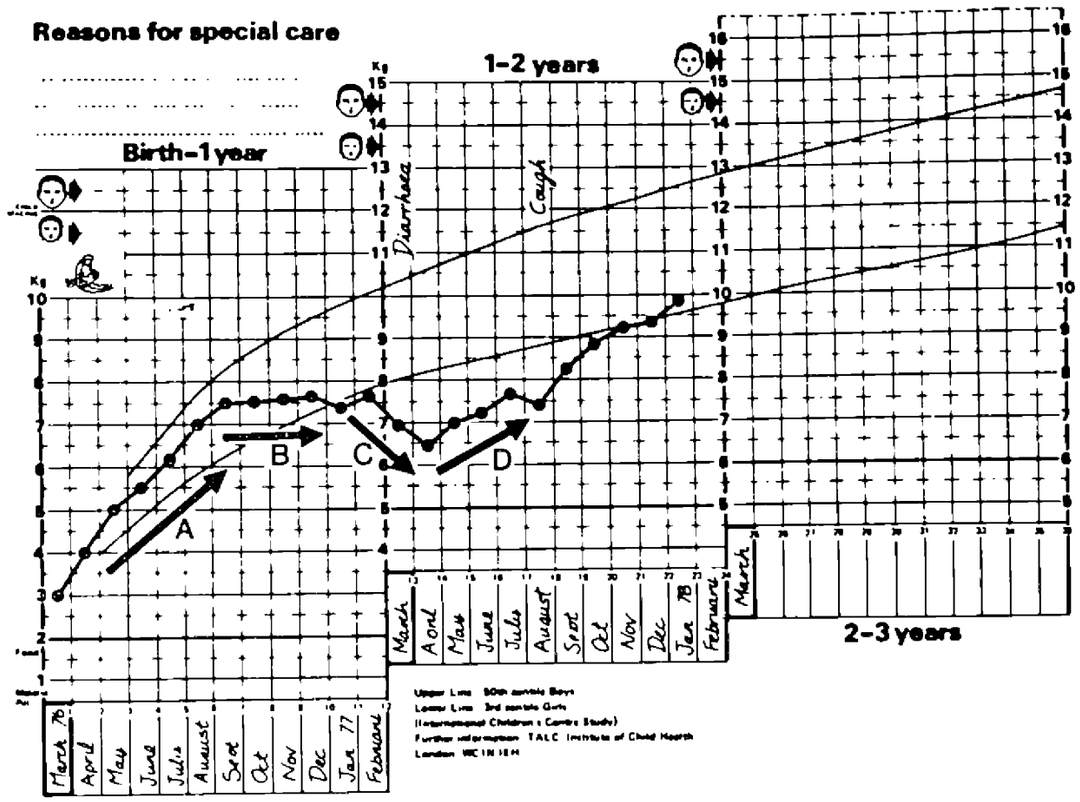


Fig. 5

encuentren disponibles para niños sanos. Sin embargo, en su defecto, una comisión internacional en Ginebra recomendó el uso generalizado de la mediana y el tercer percentilo calculados de observaciones tomadas de un número grande de niños normales.

Estos criterios son semejantes a los "estándares de Harvard" y al "80% del estándar", utilizados en el pasado con éxito en Africa, Asia y América del Sur. Desafortunadamente, sin importar cuales líneas se utilicen, muchos de los trabajadores en salud consideran las observaciones únicamente en términos de si están por encima o por debajo de la línea de referencia como hecho significativo desde el punto de vista nutricional. El concepto de la dirección de la curva, que es lo que realmente importa, no es tan fácilmente comprendido.

La Gráfica de Peso como el Registro Principal de la Salud del Niño

Una gráfica de peso puede ser utilizada en distintas formas como el registro principal del estado de crecimiento y salud del niño. Las enfermedades más serias que sufre el niño, o eventos tales como el nacimiento

de un hermano o una hermana que puedan afectar su crecimiento, se anotan en el espacio provisto para el mes apropiado. El trazo subsiguiente de la curva del niño registra el éxito de los trabajadores de salud en recuperar la pérdida de peso observada después de estos incidentes o de cualquier enfermedad severa. En las gráficas de peso también se registran importantes detalles relacionados con la familia y las vacunas que el niño recibe.

Identificación de Niños "A Riesgo"

En todas las comunidades, ciertas familias y niños se encuentran en mayor riesgo que otros. Por ejemplo, en una comunidad de Africa Occidental, los siguientes hechos se identificaron como importantes para establecer riesgo:

Peso materno por debajo de las 96 libras (43.5 kg)
Todos los niños después del séptimo
Desintegración del matrimonio, separación de los padres, o muerte de cualquiera de ellos
Familias en las que han ocurrido más de 4 muertes en niños
Niños de bajo peso al nacer
Mellizos
Crecimiento insatisfactorio durante los primeros 6 meses
Infecciones del seno materno, enfermedad psiquiátrica en la madre y otras dificultadas en la alimentación al seno materno
Sarampión, coqueluche (tos ferina) o diarrea severa en los primeros meses de vida

Niños que se identifican con estas características, o las pertinentes en otras comunidades, tienen tal información registrada en el lugar apropiado sobre el gráfico de peso, y entonces se hace posible hacer más asequibles a ellos cualquiera de los recursos disponibles para la protección de su salud.

Espaciamiento entre Nacimientos

Hasta hace poco se resaltaba la importancia del tamaño de la familia en la propaganda diseñada para los padres. Por muchas razones fundamentales, sin embargo, tal tipo de premisas no es aceptable a la mayoría de los padres en países en vías de desarrollo. Un enfoque más razonable es aquél que resalta la importancia del intervalo entre los nacimientos de los niños. Los padres en la mayoría de las comunidades están conscientes de que los niños deben nacer a intervalos adecuados, y ninguna madre desea dar a

luz repetidamente a intervalos de un año o menos. En muchas sociedades tradicionales el intervalo natural entre nacimientos es de 3 años. Existe ahora creciente evidencia de que éste puede ser también el intervalo adecuado para sociedades de los países en vías de desarrollo. Hay evidencia de que los niños crecen mejor y tienen oportunidad de desempeñarse mejor en la escuela cuando han nacido a intervalos satisfactorios. Un crecimiento adecuado y una habilidad escolástica satisfactoria son atractivos para la mayoría de los padres. El mejor estado de salud del niño que nace a intervalos adecuados puede explicarse fácilmente en términos de cómo la madre centra su cuidado en el último niño que ha nacido. Cuando hay un intervalo adecuado entre nacimientos, el niño más reciente tiene mejor oportunidad de iniciar su vida en forma más apropiada en términos de una mejor nutrición y del estímulo que le proporciona el cuidado de la madre.

El gráfico de peso tiene bastantes ventajas en términos de mantener intervalos satisfactorios entre nacimientos. En cualquier área puede calcularse la distribución de los intervalos entre nacimientos, y la longitud del 5%/o de los intervalos más cortos puede ser identificada. Si a estos intervalos se les restan 9 meses, es posible identificar el mes en el cual 5%/o de las madres podrían concebir de nuevo. Si esto es reconocido por los trabajadores locales de salud, ellos pueden tomar las medidas del caso para asegurar que las facilidades en planificación familiar sean ofrecidas a la madre en los meses inmediatos previos al período cuando ella está en alta probabilidad de concebir. Estos registros se consignan en la parte superior del gráfico de peso.

El Gráfico de Peso como un Registro a Nivel del Hogar

El gráfico de peso en colores vivos, se proporciona a la madre en un sobre fuerte de polietileno y para ella, es su "pasaporte" a los servicios de salud. Se ha demostrado que las madres lo cuidan bien; pérdidas tan bajas como del 1%/o por año han sido registradas tanto en Africa como en Asia. En cierto número de centros, se ha tratado de mantener un duplicado de los gráficos. La experiencia ha demostrado, sin embargo, que esto no es necesario y que el mantenimiento de registros adicionales toma demasiado tiempo. Dado que el gráfico de peso es casero y retenido por la madre en su sobre fuerte de polietileno, a donde ella vaya en búsqueda de atenciones en salud lleva consigo este registro. Los registros del crecimiento pasado, de enfermedades y de vacunas, están así también disponibles a la nueva clínica. Aquéllos que han tenido experiencia en visitas del hogar en áreas en donde se usan los registros "caseros" del niño informan de muchas ventajas en el uso de su tiempo y la forma en que se les recibe en el hogar.

Cuando los registros se conservan solo en la clínica, cualquier análisis del servicio de entrega del cuidado de salud se basa únicamente en los registros de aquellos niños que asisten a la clínica. Sin embargo, si los registros son caseros, el análisis, si se hace de las visitas al hogar, identificará el monto de la participación de la comunidad a la atención en salud. Se obtiene entonces no solo información de los niños que asisten a las clínicas, sino también de aquéllos que no llegan a ella. El hecho mismo de realizar análisis dentro de la comunidad resulta en mayor asistencia a las clínicas. Al presente se están desarrollando métodos por medio de los cuales la comunidad puede evaluar la atención en salud que recibe, en forma tal que permita a los comités de salud que representan a la comunidad, tomar decisiones sensatas y medir el logro de sus objetivos.

Estos registros son particularmente apropiados en comunidades en donde la atención en salud es provista por un número grande de trabajadores en salud a tiempo parcial que vienen y trabajan dentro de la comunidad. Por tal razón, ellos pueden establecer en mejor forma una comunicación efectiva con la mayoría de las personas en las comunidades. Los trabajadores a tiempo parcial son supervisados por auxiliares que trabajan en equipo, dirigidos por un trabajador de rango superior, quien en algunas comunidades es médico.

Los gráficos de peso son de importancia central en clínicas para menores de 5 años, una forma de entrega de atención en salud a este grupo vulnerable que ha sido adoptado en un buen número de países. En Zambia, Malawi, y Sarawak la mitad de los niños asisten a las clínicas y están en posesión de gráficos de peso. También son ampliamente usados en el Congo, Nigeria y la India. En Zambia y Malawi, cada vez que el niño asiste a la clínica se registra si su peso cae por debajo o por arriba de la línea inferior registrada en el gráfico de peso. La proporción de todos los niños que asisten a las clínicas con pesos que caen por debajo de la línea inferior, probablemente constituya el mejor método epidemiológico desarrollado hasta la fecha para la vigilancia del estado nutricional de los niños de una nación. □

REFERENCIAS

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization Technical Reports Series No 245, 25, 27, 1961
2. *Paediatric Priorities in the Developing World* by D Morley Butterworths, London, 1973

Capítulo **44**

JOHN DOBBING

Nutrición y Desarrollo del Cerebro

NO ES sorprendente que los científicos, periodistas, políticos e industriales estén interesados profundamente en la pregunta de si la desnutrición infantil reduce permanentemente los logros intelectuales del hombre. La malnutrición infantil es, sin duda, uno de los mayores azotes creado por el hombre. El intelecto, el otro parámetro de la expresión, es el atributo más distintivo del hombre. La asociación de ambos constituye un tópico potencialmente explosivo.

Los avances más importantes en esta materia en los últimos años, se pueden atribuir al creciente reconocimiento de dos tipos principales de complejidades hasta ahora grandemente subestimadas. La primera de éstas, al reconocimiento de la cual Joaquín Cravioto y Herbert Birch han contribuido grandemente, es la complejidad de la naturaleza *per se* de los logros humanos, así como de la interdependencia esencial de una multiplicidad de factores ambientales, tanto físicos como no físicos, que ayudan a modelarla. Los científicos que no están versados en las ciencias de la conducta, incluyendo a los nutricionistas, están, aunque un poco tardíamente, abandonando hasta ahora la creencia sobresimplificada de que los logros mentales pueden medirse por pruebas psicométricas, y que la interdependencia de los diferentes factores ambientales pueden identificarse, categorizarse y caracterizarse cuantitativamente por análisis de multivarianza.

Este capítulo está más relacionado con otro tipo de complejidad. Asumiendo que la desnutrición pueda tener un efecto físico sobre el desarrollo físico del cerebro, el cual sería responsable de una reducción en la capacidad mental, nos enfrentamos con la intrincada estructura física y la heterogeneidad de ese órgano, especialmente en su desarrollo y con los problemas de la relación que ésta tiene con una función mental superior. En relación a lo último debe aceptarse que virtualmente no

tenemos ninguna noción de lo que puedan ser las bases físicas del intelecto; prácticamente el pensar que existan estas bases es un artículo de fe.

Crecimiento del Cerebro

El hecho de que la microcefalia sea un acompañante común del retardo mental severo ha conducido a muchos investigadores incautos a asumir que las variaciones en circunferencia cefálica o en el tamaño del cerebro en una población subalimentada pero normal en otros aspectos, sea necesariamente de significación en relación con la inteligencia. En efecto, el tamaño del cerebro no puede considerarse necesariamente más importante que el tamaño del dedo grande del pie (con el cual está relacionado estrechamente al igual que con el tamaño de otros órganos), a menos que su tamaño sea groseramente inapropiado en relación al cuerpo que lo contiene. Esto mismo puede aplicarse probablemente a otros parámetros cuantitativos tales como el de "el número o el tamaño de las células cerebrales", los cuales frecuentemente han sido discutidos sin rigurosidad científica en relación a este tópico. Asimismo "cierta reducción en la circunferencia de la cabeza" no se considera una observación más valedera que la de "cierta reducción en la capacidad craneal" de todas las mujeres o de algunos grupos étnicos, si no se le relaciona al tamaño del cuerpo.

Presumiblemente la mayor parte de la masa cerebral está comprometida directamente con el funcionamiento del cuerpo. El número de células cerebrales, especialmente cuando se basa en estimaciones de DNA, es aún menos significativo, ya que ignora las amplias diferencias entre tipos de células cerebrales. Las células de la neuroglia exceden grandemente en número a las células nerviosas. Con pocas excepciones, es probable que el número de células de la neuroglia sea el que está reducido en la desnutrición infantil humana en vez del número de neuronas.[1] Aún si el número de neuronas pudiera determinarse y mostrar reducción, esta reducción tendría que ser muy substancial para considerársele significativa. Es posible que haya una reserva funcional considerable en el número normal de las neuronas. Sin embargo, podría ser más significativo si algunas neuronas faltaran selectivamente de ciertas regiones, conduciendo a una distorsión de la arquitectura del cerebro más que a una mera miniaturización. Recientemente ha habido varios intentos para medir la complejidad dentrítica, con su conectividad sináptica,[2,3] siendo posible que sus alteraciones sean también funcionalmente mucho más significativas.

En contraste, es muy poco probable que los efectos medibles de la desnutrición sobre la mielinización durante el desarrollo sean significativos para el intelecto. Lo más que puede suceder es una reducción de unas pocas láminas en la vaina de mielina multilaminada, sin ningún efecto probable sobre la conducción del impulso nervioso. Finalmente el concepto de *daño cerebral* al referirse al efecto de la desnutrición durante el desarrollo ha sido notablemente malinterpretado. No se está discutiendo una patología destructiva o dañina en ningún sentido literal, sino una distorsión de los complejos patrones normales de crecimiento. Si algo hace falta, es porque no ha llegado y no porque haya sido destruido.

Con los comentarios anteriores algo negativos, no se pretende sugerir que no tengan importancia los cambios permanentes que se han encontrado en cerebros previamente desnutridos; sino simplemente que no debe asumirse que estos cambios físicos sean la base directa de los cambios de conducta sospechados. Mientras sea un misterio la conexión entre el cerebro y la conducta, será legítimo conjeturar que simples déficits en las estructuras cerebrales probablemente son funcionalmente muchos menos significativos que la distorsión estructural. Así pues, debería prestarse atención a alteraciones tales como: un cerebro más pequeño que lo que sería apropiado para el tamaño corporal;[4] un cerebelo que es demasiado pequeño en relación a lo que sería apropiado aun considerando un tamaño cerebral reducido;[5] la reducción diferencial en el número de algún tipo de neurona cerebelar; la reducción zonal selectiva en el número de las neuronas corticales;[6] menos sinapsis en relación al número de neuronas.[2] Probablemente estas distorsiones son más significativas que los simples déficits que hace tan sólo unos pocos años eran comentados tan ampliamente. Sin embargo, aún las distorsiones descritas probablemente sean solamente índices de otras distorsiones todavía no identificadas las cuales podrían constituir la raíz del desorden funcional. El hecho de que este tipo de cambio permanente puede ser producido por desnutrición del cerebro en desarrollo debe ser considerado solamente como una indicación de *algo* que pueda ser más significativo, pero que sólo será descubierto buscando más allá.

Períodos Vulnerables

Se dice a menudo y con buena razón, que continuar con las costosas investigaciones en esta área, con todos sus detalles neurobiológicos mecanísticos difíciles, no tiene justificación socialmente, si la única conclusión fuera que deberíamos alimentar a los niños del mundo. Tal crítica sería válida si no fuera por otra cuestión central como es el de la existencia y la necesidad de describir mejor los períodos vulnerables del desarrollo del cerebro.[7] Hay buena razón para creer que el tiempo en que ocurre una injuria tal como desnutrición en relación a los diferentes estadíos (no edades) del crecimiento del cerebro, sea un factor tan importante como

su severidad, naturaleza y duración.[8] En efecto, podría ser que la desnutrición no necesitara ser muy severa si se presenta en momento crítico del desarrollo; desde el punto de vista nutricional puede ser que la restricción del crecimiento *per se* sea más importante que la forma de injuria nutricional que la produce. Todo esto se deriva del concepto que el cerebro tiene solamente una oportunidad cronológica de pasar por su infinitamente compleja secuencia de procesos de desarrollo y si no la aprovecha bajo apropiadas condiciones ambientales (por ejemplo, nutricionales), se distorsiona permanentemente. Tal concepto emerge claramente de la literatura sobre estudios experimentales en animales.[4] Siempre que las extrapolaciones entre especies sean hechas correctamente, es probable que haya mucho que puede derivarse de estas investigaciones en animales que sea de gran significado práctico para poblaciones humanas. Puede proponerse, por ejemplo, que durante los períodos vulnerables reconocidos el cerebro no solamente debe protegerse contra condiciones adversas, sino que en tales períodos puede promoverse de manera efectiva un buen crecimiento del cerebro. La clarificación de estos efectos tiene potencialmente profundas implicaciones con respecto a la distribución de ayuda nutricional escasa e inadecuada a poblaciones deprivadas en las cuales no tendrían las mismas prioridades todos los grupos de edad de la niñez. La información necesaria debe derivarse inevitablemente de animales en los cuales los procesos de crecimiento cerebral y las unidades anatómicas del cerebro afortunadamente son notoriamente similares. Sin embargo, una gran diferencia entre especies ha interferido poderosamente con la interpretación válida de los experimentos animales para su aplicación al hombre; o sea las diferencias tan grandes en madurez neurológica al nacimiento.[9] Así pues, aunque la secuencia de eventos en el desarrollo cerebral es similar en ratas, cobayos y humanos, cada especie nace con una etapa diferente de esa secuencia. Un cobayo al nacimiento tiene la madurez neurológica de una rata de 21 días, o de un niño de 2 a 3 años de edad. Una rata nace en un estado equivalente a la mitad del período de gestación del humano. Ya que la vulnerabilidad del cerebro en desarrollo está relacionada a los estadíos de crecimiento cerebral más que a la edad prenatal o postnatal, es obvio que al hacer las extrapolaciones tan importantes de animales de laboratorio a humanos deben parearse los estadíos y no las edades. Esto a su vez significa que deben conocerse las relaciones de tiempo de los estadíos de desarrollo cerebral en las especies involucradas y en los humanos para que pueda tocarse correctamente a tiempo—escala la concertina. Además, si el nacimiento como evento no tiene significancia en cuanto al desarrollo cerebral, se concluye que no puede adjudicarse ningún sentido (en este contexto) a las expresiones "cerebro fetal" o "cerebro postnatal".

Esto nos lleva a informaciones recientes sobre la "tabla de tiempo" del

crecimiento del cerebro humano[9] la cual difiere de algunos de los datos previos.[10] Al describir los estadíos de desarrollo del cerebro, es conveniente relacionarlos con la época del llamado *período de crecimiento* cerebral rápido.[9] Este es un período en que el cerebro en desarrollo tiene una vulnerabilidad notablemente incrementada a las restricciones nutricionales del crecimiento. La mayor parte de la multiplicación neuronal precede al inicio del período de crecimiento cerebral rápido. Este empieza con la fase más substancial de la multiplicación de células de la neuroglia y finaliza con el cierre de la fase rápida de mielinización y del crecimiento en peso fresco del cerebro. Estos, por supuesto, son únicamente índices o marcadores de un período durante el cual ocurren muchos más procesos importantes del desarrollo cerebral. Observaciones recientes sobre el crecimiento del cerebro humano muestran que este período, que abarca apenas tres semanas postnatales en la rata, es mucho más prolongada en el humano. En el hombre este proceso principia a media gestación y se extiende hasta el segundo año postnatal, o aún más allá si se incluye al período de mielinización rápida. Por consiguiente, no es cierto que la multiplicación de las "células cerebrales" se complete en el humano alrededor de los cinco meses postnatales. Esto podría tener importantes consecuencias prácticas en relación a nuestra actitud con respecto a la desnutrición durante la edad lactante y al desarrollo del cerebro humano. La fase de multiplicación celular del crecimiento del cerebro humano se extiende hasta el segundo año postnatal, aunque como en otras especies, esta fase no es neuronal sino principalmente neuroglial durante el período de crecimiento cerebral rápido.

El futuro de este tópico desde el punto de vista de su importancia social y política, puede basarse, por consiguiente, en una comprensión más completa del concepto de período vulnerable. Se necesita conocer mucho más sobre su duración y sobre el momento en que ocurre. Se necesita también mucho más conocimiento sobre la duración, severidad y naturaleza de las condiciones ambientales restrictivas necesarias y en especial sobre los períodos críticos en que estas restricciones deben presentarse para producir los déficits y distorsiones en el cerebro en desarrollo que persistirán hasta la vida adulta. □

Reconocimientos

El Consejo de Investigación Médica y el Fondo Nacional para Investigación de Enfermedades Incapacitantes dieron apoyo para la realización de este trabajo. La continua colaboración de mis colegas, la Srita. J. Sands y el Dr. J. L. Smart es también altamente apreciada.

REFERENCIAS

1. J. Dobbing: The Developing Brain A Plea for More Critical Interspecies Extrapolation. *Nutrition Rep. Int.* 7:401-406, 1973
2. B.G. Cragg: The Development of Cortical Synapses during Starvation in the Rat. *Brain* 95:143-150, 1972
3. M. Salas, S. Diaz, and A. Nieto: Effects of Neonatal Food Deprivation on Cortical Spines and Dendritic Development of the Rat *Brain Res* 73:139-144, 1974
4. J. Dobbing and J. Sands. Vulnerability of Developing Brain. IX. The Effect of Nutritional Growth Retardation on the Timing of the Brain Growth Spurt. *Biol. Neonat.* 19:363-378, 1971
5. J. Dobbing in *Developmental Neurobiology* W A Himwich, Editor, pp. 260-261. Thomas, Springfield, Illinois, 1970
6. J. Dobbing, J.W. Hopewell, and A Lynch· Vulnerability of Developing Brain: VII. Permanent Deficit of Neurons in Cerebral and Cerebellar Cortex Following Early Mild Undernutrition. *Exp. Neurol.* 32 439-447, 1971
7. J. Dobbing: The Later Growth of the Brain and Its Vulnerability. *Pediatrics* 53:2-6, 1974
8. J. Dobbing and J.L. Smart: Vulnerability of Developing Brain and Behaviour. *Brit. Med. Bull.* 30:164-168, 1974
9. J. Dobbing in *Scientific Foundations of Paediatrics* J A Davis and J. Dobbing, Editors, pp. 565-577. Heinemann, London, and Saunders, Philadelphia, 1974
10. M. Winick: Changes in Nucleic Acid and Protein Content of the Human Brain during Growth. *Pediat. Res.* 2 352-355, 1968

Capítulo **45**

HYLTON MCFARLANE

Nutrición e Inmunidad

EL fenómeno del sinergismo de infección y malnutrición ha sido bien documentado;[1,2] sin embargo, cada una de estas condiciones podría resultar en un deterioro de la respuesta inmune. La infección, especialmente asociada con pirexia, produce frecuentemente pérdidas significativas de nitrógeno por excreción a través de los riñones y del intestino, y también resulta en disminución del apetito. Cualquier manifestación de diarrea que acompaña a las infecciones gastrointestinales contribuye asimismo a una pérdida adicional de proteínas y de otros nutrimentos. Las proteínas son esenciales para la síntesis adecuada de los anticuerpos y de otros componentes del sistema inmunológico. Por consiguiente, a través de estos diferentes procesos, la infección puede causar deterioro de la respuesta inmune.

Las infestaciones por helmintos causan, por lo general, pérdidas de nitrógeno en el hospedero, ya que los helmintos compiten por el nitrógeno disponible y además, producen enzimas antiproteolíticas. La malaria frecuentemente va acompañada por anemia. Cuando los pacientes están además desnutridos pueden desarrollar anemia macrocítica severa así como inmunosupresión.

En asociación con la pérdida de proteína por el intestino y por los riñones, la infección produce frecuentemente una elevación marcada en las proteínas de la fase aguda, tales como las proteínas C-reactivas, la alfa 2—macroglobulina, la alfa 1—antitripsina y la haptoglobina. Por consiguiente el aumento en la síntesis de esas proteínas puede tener también un efecto adverso en la síntesis de anticuerpos específicos necesarios para la respuesta inmune.

Las Inmunoglobulinas y la Desnutrición

Dependiendo de la edad en que se inicia la desnutrición, las tres inmu-

noglobulinas séricas principales, IgG, IgA e IgM usualmente se mantienen normales. Sin embargo, cuando la desnutrición se inicia *in utero* o antes de los siete meses de edad, puede haber un retardo significativo en la maduración de los niveles normales de estas inmunoglobulinas. En la desnutrición infantil es frecuente encontrar hipogamaglobulinemia, la cual puede persistir durante 12 meses o más. Por otro lado, los pacientes con desnutrición e infecciones concomitantes tienen usualmente concentraciones de inmunoglobulinas séricas elevadas o normales.[3,4]

En un grupo de 97 niños, que presentaban diferentes grados clínicos de kwashiorkor y que fueron realimentados con una dieta rica en proteína, se observaron dos fenómenos. Primero, la malnutrición proteínica no deterioró la producción de inmunoglobulinas; y segundo, no hubo diferencias significativas en los valores promedio de inmunoglobulinas séricas entre los niños con kwashiorkor moderado y los que presentaban el cuadro severo.[5]

La IgA sérica algunas veces puede estar elevada en los niños con kwashiorkor infectados, pero esto no es lo más frecuente. Sin embargo, se ha reportado que la SIgA de la saliva y de la nasofaringe están disminuídas en sujetos desnutridos. Zucker y colaboradores,[4] han hecho notar que en sujetos desnutridos la variación en las concentraciones de las inmunoglobulinas séricas podía clasificarse en dos grupos: desnutridos infectados y no-infectados. Posteriormente se ha confirmado esta observación.

Smythe y colaboradores[6] encontraron en observaciones ante- y post-morten practicadas en 8 casos de kwashiorkor, que los niveles de inmunoglobulinas séricas eran normales aún en los pacientes que tenían una depleción total de los centros germinales de las glándulas linfáticas.

Los resultados de investaciones efectuadas en niños con kwashiorkor sobre la tasa sintética de las inmunoglobulinas, confirmaron que en los niños cuyo kwashiokor estaba complicado con infección, la tasa de síntesis de albúmina era únicamente alrededor de un tercio de lo normal, mientras que la tasa de síntesis de gama globulina estaba marcadamente aumentada. La tasa de síntesis de gama globulina en niños con kwashiorkor e infección fue tres veces más alta que la de los niños con kwashiorkor sin infección.[7]

Producción de Anticuerpos Específicos

Aunque la concentración sérica de inmunoglobulinas puede ser normal en la malnutrición, frecuentemente se encuentra un deterioro en la síntesis de anticuerpos específicos tanto en humanos como en animales de experimentación. Por ejemplo, en niños malnutridos la respuesta de anticuerpos a polio y la respuesta clínica a los antígenos de viruela estaba normal, pero la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la fiebre amarilla estaba

deteriorada.[8] Tanto en la respuesta inmune primaria como en la secundaria, los títulos de anticuerpos de aglutininas contra *Salmonella typhi* se encontraron más bajos en los niños con kwashiorkor que en los controles sanos. Este mismo grupo de niños malnutridos tuvo también una inadecuada respuesta de anticuerpos al toxoide tetánico en comparación a los controles pareados por edad.[9] Similarmente, la respuesta inmune al toxoide diftérico en niños mexicanos con malnutrición también se encontró deteriorada y no hubo correlación entre la respuesta de anticuerpos específicos y los niveles de proteínas séricas.[10]

Es interesante notar que Mathews y colaboradores[11] observaron que niños escolares desnutridos de Nueva Guinea mostraban una respuesta mayor de anticuerpos humorales a antígenos flagelares y una reducción en la incidencia de enfermedad, cuando recibieron alimentación suplementaria de caseína con metionina. Además, la respuesta de anticuerpos a la vacuna de la influenza fue significativamente menor en niños aborígenes australianos que tenían retardo en el crecimiento que en niños controles.[12] Por otro lado, existe una observación de que la vacunación contra la viruela en niños de Guatemala que habían sido totalmente recuperados de malnutrición proteínico-calórica severa, resultó en una disminución en la retención de nitrógeno así como en una vaccinia diseminada.[8]

En prisioneros adultos sometidos a una dieta baja en proteínas la producción de anticuerpos específicos a los antígenos de tifoidea "O" y "H", así como a los antígenos tetánicos, fue significativamente más baja que la de prisioneros alimentados con una dieta alta en proteínas. Resultados semejantes se obtuvieron en niños marasmáticos y en niños con kwashiorkor, en cuanto a que ambos tenían deterioro significativo en la respuesta de anticuerpos aglutinantes al antígeno del cólera.[13].

Los niveles bajos de anticuerpos específicos encontrados en pacientes con malnutrición, a una variedad de antígenos, pueden ser debidos ya sea a una baja afinidad de unión de los anticuerpos, o bien a la incapacidad de las células sintetizadoras de anticuerpos de los individuos malnutridos para incorporar los aminoácidos apropiados a la porción específica de la molécula de la inmunoglobulina, propiedad que es esencial para la formación de anticuerpos específicos. Esto último parece bastante posible, en vista de las aberraciones conocidas del ácido nucleico y de los cromosomas, encontradas en los leucocitos de niños malnutridos.[14]

El Sistema Timo-Linfático

Niños de Africa oriental que murieron de malnutrición, presentaban un cambio atrófico intenso del timo.[15] De todos los órganos timo-linfáticos, el timo es el que parece sufrir los cambios atróficos más pro-

nunciados. Esto se ha confirmado por el hallazgo de que en ratas malnutridas que fueron realimentadas, el timo necesitó un tiempo mayor que el bazo para recuperar su peso y función normales.

En perros y ratas malnutridos el bazo mostró una tasa más rápida de pérdida de peso que el timo, mientras que en el conejo la tasa de pérdida de peso del timo fue más rápida que la del bazo. La tasa de pérdida de peso fue menor en los ganglios linfáticos que en el timo y en el bazo, y aún menor en el apéndice.[16]

Durante la evaluación de la respuesta inmune primaria y secundaria, incluyendo la producción de anticuerpos en malnutrición experimental, se ha observado una disminución notoria en el timo y en el bazo tanto de las células formadoras de rosetas (sensibles al antígeno), como en las células formadoras de placas (sintetizadoras de anticuerpos). Durante la realimentación de animales desnutridos pueden detectarse en el bazo números normales de células formadoras de anticuerpos y de células antígeno-sensibles aproximadamente al décimo día, mientras que se requieren 30 días de recuperación para que esto se observe en el timo.[17,18]

Cuadro Histológico de los Organos Timo-Linfáticos en la Malnutrición

En la malnutrición el timo usualmente se encuentra infiltrado con tejido fibroso observándose una pérdida de la zona de unión córticomedular. Los corpúsculos de Hassall en el timo están a menudo agrandados y los pigmentos oscuros normales desaparecen. Sin embargo, al realimentar a las ratas malnutridas con una dieta normal durante 42 días, la población de células en el timo aumentó considerablemente y se volvió a diferenciar bien la zona de unión córticomedular. Similarmente, en el bazo de las ratas malnutridas se encontró una reducción marcada en el tamaño de los centros germinales y megacariocitos con mucho menos pigmento que en los de las ratas control. La morfología del bazo de las ratas malnutridas se normalizó dentro de los primeros cinco días de realimentación.

Inmunidad Celular

Estudios *in vitro* de los linfocitos de sangre periférica de niños con kwashiorkor muestran una disminuida transformación a fitohemaglutina,[6] así como una disminución considerable en el número de linfocitos que reaccionan a eritrocitos de carnero formando rosetas espontáneas. En otras palabras, estos tests *in vitro* muestran que la función de los linfocitos-T está deteriorada en los niños malnutridos. Aún más, la formación de rosetas de células-T fue notablemente más baja en niños con kwashiorkor que en niños con marasmo; la función deteriorada de los linfocitos-T pudo corregirse al realimentar a estos niños con una dieta normal.

Pruebas *in vivo* de la inmunidad celular en niños malnutridos revelan que la conversión Mantoux después de la vacunación con B.C.G. fue significativamente más baja en los niños con kwashiorkor que en los controles.[9] La reacción de hipersensibilidad cutánea tardía a los antígenos de *Candida* y toxoide diftérico también estaba disminuida. Sin embargo, una vez iniciada la realimentación las pruebas *in vivo* de inmunidad celular mostraron signos de recuperación.[19] La sensibilidad a tuberculina después de la vacunación con B.C.G. se encontró deteriorada en niños cuyo único signo de desnutrición era un retardo en el crecimiento.[20] La depresión de la prueba de Heaf en niños con malnutrición está bien documentada[21,22] y confirma la defectuosa respuesta de la inmunidad celular.

Respuesta Inflamatoria

En un estudio efectuado en niños asiáticos malnutridos, se encontró un deterioro en la respuesta inflamatoria así como una anormal hipersensibilidad cutánea tardía al dinitrofluorobenzeno y a *Cándida albicans*, en el 80% de los niños estudiados durante su primera admisión al hospital. Después de la recuperación nutricional, estas pruebas se normalizaron.[23]

Fagocitosis

Estudios detallados en niños con kwashiorkor han mostrado que la opsonización y la fagocitosis pueden estar dentro de los límites normales pero que la destrucción intracelular de las bacterias fagocitadas está disminuida. Parece ser que algunas de las enzimas del desvío metabólico de la hexosa-monofosfato en los fagocitos están normales[24] a pesar de que hay una deficiencia en la actividad de la mieloperoxidasa.[25] En base a esa evidencia, se ha sugerido que en los niños con desnutrición que muestran una actividad bactericida intracelular disminuida, la deficiencia de hierro correlaciona mejor con la acción bactericida deteriorada que la deficiencia proteínica. Sin embargo,debe hacerse énfasis en que la administración de hierro puede estar contraindicada en el tratamiento inicial de casos muy severos de malnutrición, ya que un aumento súbito en el hierro plasmático podría estimular un sobrecrecimiento bacteriano,[22]

antes de que se produjeran suficientes fagocitos con actividad normal de mieloperoxidasa.

Componentes del Complemento

Con la excepción del C4, las concentraciones de los otros componentes del sistema del complemento se encuentran significativamente disminuidas en niños malnutridos.[26] Parece ser que los niños con kwashiorkor tienen concentraciones de complemento sérico más bajas que los niños con marasmo. Además, se ha encontrado una relación estrecha entre la severidad de la malnutrición y la concentración sérica de los componentes del complemento. Tanto en humanos como en animales malnutridos, la concentración del complemento sérico regresa rápidamente a los valores normales poco después que la realimentación se ha iniciado; una recuperación similar se ha observado en el caso de la transferrina.[23]

Las Proteínas en la Fase Aguda

En el sujeto desnutrido no todas las proteínas del plasma muestran una disminución en concentración. Por ejemplo, las proteínas de la fase aguda, tales como la proteína C-reactiva, la alfa 1 —antitripsina, la alfa 2—macroglobulina y la haptoglobina, pueden estar aumentadas en pacientes con malnutrición, especialmente en aquellos con infecciones concomitantes.[27] En efecto, la medida de las concentraciones séricas de las proteínas de la fase aguda podría ser utilizada como un buen índice de la presencia o ausencia de infección en cualquier grupo de pacientes malnutridos.

Resumen

En poblaciones que viven en regiones tropicales y subtropicales, el sinergismo de infección y malnutrición deteriora frecuentemente su respuesta inmune. Las infecciones por sí solas, especialmente cuando están acompañadas por pérdida de proteínas y otros nutrimentos, o bien la malnutrición por sí misma, podrían también deteriorar la capacidad inmunológica del individuo.

Los efectos de la malnutrición sobre la respuesta inmune son más pronunciados y prolongados cuando ésta se inicia ya sea *in utero* o en el recién nacido. En niños mayores con malnutrición pero sin evidencia de infección, las inmunoglobulinas séricas se encuentran usualmente dentro de los límites normales. Sin embargo, en los niños con malnutrición e infección, la concentración de inmunoglobulinas séricas puede estar elevada. La producción de anticuerpos específicos a una amplia variedad de antígenos es subnormal, y hay evidencia de que la inmunización del niño malnutrido puede no ser efectiva si el programa de inmunización se aplica durante un período de malnutrición severa.

La inmunidad celular se encuentra deteriorada, como lo muestran tanto las pruebas *in vitro* como *in vivo*. Esta anormalidad, así como la defectuosa hipersensibilidad cutánea tardía y la baja respuesta inflamatoria en los sujetos malnutridos, pueden ser corregidas por una realimentación adecuada.

Hay evidencia de que la deficiencia enzimática de los fagocitos reduce su capacidad bactericida, aunque el proceso de fagocitosis en sí pueda estar normal. Los componentes del complemento sérico con la excepción del C4 se encuentran significativamente reducidos, pero rápidamente regresan a concentraciones normales durante la realimentación. Es posible que las concentraciones séricas de proteínas de la fase aguda, las cuales se encuentran elevadas en niños malnutridos infectados, puedan usarse como un índice para distinguir entre pacientes malnutridos con y sin infecciones. □

REFERENCIAS

1. N S. Scrimshaw, C E Taylor, and J E Gordon Interactions of Nutrition and Infection *Am. J. Med. Sci* 237:367-403, 1959
2. C E. Taylor and C. De Sweemer in *Food, Nutrition and Health*. M. Rechcigl, Editor. vol. 16, pp. 204-225, Karger, Basel, 1973
3. G.H. Aref, M.K. el Din, A.I. Hassan, and I.I Araby: Immunoglobulins in Kwashiorkor *J Trop. Med. Hyg.* 73.186-191, 1970
4. J M. Zucker, P. Malenga, R Masseyeff, G Tchernia, and P. Satge Evolution des Ig Sériques au Cours du Kwashiorkor *Rev Europ Etud. Clin. Biol* 16:1043-1047, 1971
5. H McFarlane, S Reddy, A. Cooke, O Longe, M O Onabamiro, and J E. Houba: Immunoglobulins. Transferrin, Caerulcplasmin and Heterophile Antibodies in Kwashiorkor. *Trop. Geogr. Med.* 22 61-64, 1970
6 P M Smythe, M. Schonland, G G Brereton-Stiles, H M Coovadia, H J. Grace, W E K Loening, A Mafoyane, M A. Parent, and G H. Vos Thymolymphatic Deficiency and Depression of Cell-Mediated Immunity in Protein-Calorie Malnutrition *Lancet* II.939-943. 1971
7 S Cohen and J D L Hansen Metabolism of Albumin and γ-Globulin in Kwashiorkor *Clin Sci* 23 351-359, 1962
8 R E Brown and M Katz Antigenic Stimulation in Undernourished Children *E Afr Med. J.* 42 221-232. 1965

9. R.K. Chandra: Immunocompetence in Undernutrition. *J. Pediat.* 81:1194-1200, 1972
10. J. Olarte, J. Cravioto, and B. Campos: Immunidad en al Nino Desnutrido I Produccion de Antitoxina Difterica. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 13:467-472, 1956
11. J.D. Mathews, I.R. Mackay, S. Whittingham, and L.A. Malcolm: Protein Supplementation and Enhanced Antibody-Producing Capacity in New Guinea School-Children. *Lancet* II:675-677, 1972
12. D.J. Jose, J.S. Welch, and R.L. Doherty: Humoral and Cellular Immune Responses to Streptococci, Influenza and Other Antigens in Australian Aboriginal School Children. *Aust. Paediat. J.* 6:192-202, 1970
13. R.E. Hodges, W.B. Bean, M.A. Ohlson, and R.E. Bleiler: Factors Affecting Human Antibody Response. II. Effects of Large Doses of Homologous Gamma Globulin. *Am. J. Clin. Nutrition* 10:500-511, 1962
14. S. Armendares, F. Salamanca, and S. Frenk: Chromosome Abnormalities in Protein-Calorie Malnutrition. *Nature* (London) 232:271-273, 1971
15. F.W. Vint: Postmortem Findings in the Natives of Kenya. *E. Afr. Med. J.* 13.332-340, 1937
16. J. Jolly: Modifications des Ganlions Lymphatique à la Suite de Juene *C.R. Soc Biol.* 76:146-149, 1914
17. H. McFarlane: Cell-Mediated Immunity in Protein-Calorie Malnutrition. *Lancet* II:1146-1147, 1971
18. H. McFarlane and J. Hamid: Cell-Mediated Immune Response in Malnutrition. *Clin. Exp. Immunol.* 13:153-164, 1973
19. J. Geefhuysen, E.U. Rosen, J. Katz, I. Ipp, and J. Mettz: Impaired Cellular Immunity in Kwashiorkor with Improvement after Therapy. *Brit. Med. J.* 4:527-529, 1974
20. P.S.E.G. Harland and R.E. Brown: Tuberculin Sensitivity Following B C G. Vaccination in Undernourished Children. *E. Afr. Med. J.* 42:233-238, 1965
21. T. Watts: Thymus Weights in Malnourished Children. *J. Trop. Pediat.* 15.155-158, 1969
22. H. McFarlane, S. Reddy, K.J. Adcock, H. Adeshina, A.R. Cooke, and J Akene: Immunity, Transferrin, and Survival in Kwashiorkor. *Brit. Med. J* 4 268-270, 1970
23. R. Edelman, R. Suskind, R.E. Olson, and S. Sirisinha: Mechanisms of Defective Delayed Cutaneous Hypersensitivity in Children with Protein-Calorie Malnutrition. *Lancet* 1:506-508, 1973
24. S.D. Douglas and K. Schopfer: Phagocyte Function in Protein-Calorie Malnutrition *Clin. Exp. Immunol.* 17:121-128, 1974
25. D.P. Nelson and P M. Newberne: The Effect of Chronic Protein Deficiency on Intestinal Mucosal Granulocytes in the Rat. *Nutrition Rep. Int.* 8:283-300, 1973
26. S. Sirisinha, R. Edelman, R. Suskind, C. Charapatana, and R.E. Olson: Complement and C3 Proactivator Levels in Children with Protein-Calorie Malnutrition and Effect of Dietary Treatment. *Lancet* I: 1016-1020, 1973
27. H. McFarlane, V.A. Ngu, I.O.K. Udeozo, B.O. Osunkoya, L Luzzatto, and F C. Mottram: Some Acute Phase Proteins in Burkitt Lymphoma in Nigerians *Clin. Chim. Acta* 17:325-329, 1967

Capítulo **46**

CHARLES H. HALSTED

Implicaciones Nutricionales del Alcohol

EL ALCOHOLISMO es probablemente la enfermedad que produce desnutrición con mayor frecuencia en la población adulta de los Estados Unidos. Se estima que 6 a 10 millones de estadounidenses ingieren alcohol en exceso, pero no existen hasta la fecha estadísticas que permitan saber cuántos de estos individuos están pobremente nutridos. La incidencia de tal estado nutricional deficiente puede depender de la población estudiada. Así, en 120 pacientes de un hospital general seleccionados al azar, se encontró que el alcoholismo era la causa principal o contribuyente de enfermedad en 86% de estos individuos; usando métodos microbiológicos y químicos se pudo demostrar que el 88% de estos últimos sufrían deficiencias de una o más vitaminas.[1] El consumo de una dieta deficiente que pudiera explicar el hallazgo arriba mencionado se pudo confirmar en más o menos la mitad de los pacientes. La deficiencia más frecuente fue la de ácido fólico (45%), siguiéndole en frecuencia las deficiencias de tiamina, niacina y vitamina B_6. En la mayoría de las ocasiones, fueron observadas deficiencias múltiples, haciendo imposible adscribir signos clínicos tales como neuropatía o glositis a una deficiencia única específica. En otro hospital general, se efectuó una encuesta en 70 alcohólicos indigentes, encontrándose que, tomando como criterio los niveles séricos de folatos, el 80% presentaban deficiencia de esta vitamina; 44% de estos últimos individuos presentaban también anemia debida a deficiencia de folatos.[2] La deficiencia de folatos correlacionó con el consumo de una dieta inadecuada y con la ingesta reciente excesiva de etanol. Por el otro lado, en un grupo de 34 pacientes alcohólicos, la mayoría de ellos con un ingreso económico aceptable y en quienes la ingesta dietética calculada así como su composición no fue diferente a la de un grupo control, no se encontró evidencia de deficiencias de tiamina, riboflavina o niacina (medidas por métodos de excreción urinaria).[3]

En las siguientes secciones se discutirá el problema de nutrición y alcoholismo de acuerdo a los efectos que este último ejerce sobre el hígado, el sistema nervioso, la sangre y el tracto gastrointestinal.

Hígado

El hígado es el órgano más directa y significativamente afectado en el alcoholismo, mostrando un espectro muy amplio de cuadros patológico—clínicos que van desde la esteatonecrosis (hígado graso) a la hepatitis alcohólica, la cirrosis y hasta la muerte. Ha sido siempre motivo de gran controversia si la enfermedad hepática del alcoholismo es causada por la malnutrición asociada o si es debida a un efecto tóxico del etanol en sí. El hígado graso del alcoholismo es morfológicamente indistinguible del observado en el niño con malnutrición proteínico—calórica o en individuos obesos en los cuales se les induce una forma de malnutrición proteínico—calórica al sometérseles a operaciones de derivación yeyuno—ileal.[4] Experimentalmente, la administración de dietas deficientes en proteínas a ratas y monos resulta en hígado graso con un aumento de su contenido de triglicéridos, así como en la aparición de mitocondrias más grandes y distorsionadas, pero sin proliferación del colágeno o progresión a cirrosis.[5] Por otro lado, cuando se administró a ratas dietas con cantidades variables de proteína y grasa con o sin sustitución isocalórica de los carbohidratos por etanol, se produjo un aumento significativo de los triglicéridos hepáticos en los animales que recibieron etanol, independientemente del contenido de proteína de la dieta. Cuando se redujo el contenido de grasa de la dieta la cantidad de triglicéridos hepáticos disminuyó,pero no a niveles tan bajos como los observados en los animales control que no ingerían etanol.[6] El papel tan importante que juega el etanol en la inducción de hígado graso fue documentado con mayor énfasis en estudios efectuados en un grupo de voluntarios formado por alcohólicos crónicos y controles normales.[7,8] Se pudo observar que la administración por una semana de una dieta en la que se habían sustituído isocalóricamente los carbohidratos por el alcohol (36%) indujo cambios grasientos en el hígado de alcohólicos que se habían mantenido abstemios antes del experimento.[7] El contenido de triglicéridos del hígado de estudiantes voluntarios no alcohólicos a quienes se alimentó con dietas altas en proteínas con cantidades mínimas o muy bajas de grasas y en las que se sustituyeron isocalóricamente los carbohidratos por etanol, aumentó de 3 a 14 veces, observándose además esteatosis histológica y edema de las mitocondrias; dichos cambios no se vieron influenciados por la proporción de proteína o de grasa de la dieta. Los hallazgos descritos aparecieron ya a los 2 días de iniciar la ingestión de alcohol, aún cuando los niveles de alcohol en la sangre permanecieron

por debajo de 100 mg por 100 ml (intoxicación legal) en todos los voluntarios.[8]

Es evidente por lo tanto, que el etanol debe de considerarse como una sustancia hepatotóxica, la cual produce cambios en el hígado similares a los producidos por la malnutrición proteínica clínica o experimental. El papel tan complejo que juega el etanol en la patogénesis de la acumulación de grasas en el hígado ha sido resumido en una revisión reciente.[9] El metabolismo del etanol induce a la formación de niacina adenina dinucleótido reducida (NADH), que a su vez induce la generación aumentada de acetilcoenzima A, de ácidos grasos, y de alfa—glicerofosfato. Estos eventos metabólicos pueden explicar parcialmente la síntesis aumentada de triglicéridos hepáticos que se observa después de la ingestión de etanol.

La hepatitis alcohólica es una forma clínica más importante de enfermedad hepática ya que representa el estadío inflamatorio precursor de cirrosis. No ha sido posible demostrar que estados de deficiencia nutricional jueguen un papel directo en la patogénesis de la hepatitis alcohólica. Por otro lado, se ha demostrado que la predisposición a desarrollar hepatitis alcohólica se correlaciona con la duración y severidad del alcoholismo. Se estima que un tercio de los alcohólicos desarrollarán hepatitis alcohólica y que este grupo está formado primordialmente por aquellos que han ingerido alcohol por más de 5 años en cantidades mayores a 1 litro de vino u 8 onzas de whisky (46°G.L.) por día.[10] Recientemente se logró producir en primates no humanos (mandril) el espectro completo de la enfermedad alcohólica hepática, desde el hígado grado a la hepatitis alcohólica y finalmente a la cirrosis, en un período de 4 años; esto se logró alimentándolos con una dieta con cantidades normales de proteína, grasa, vitaminas y minerales, pero que contenía alcohol en cantidad suficiente para proveer el 50% del total de las calorías.[11]

Mientras que la evidencia hasta el presente indica que la enfermedad hepática del alcohólico refleja más el efecto tóxico del alcohol que la malnutrición proteínica que frecuentemente sufre, es también evidente que la alteración metabólica hepática en el alcohólico afecta la utilización de los nutrientes. Se ha podido demostrar en experimentos de perfusión que la síntesis de albúmina disminuye en el hígado de rata ya sea por efecto del ayuno o por la administración de alcohol.[12] Alteraciones en el metabolismo de la vitamina A, así como ceguera nocturna y deficiencia de zinc pueden estar relacionadas con la enfermedad hepática del alcohólico.[13] Individuos alcohólicos con enfermedad hepática presentan frecuentemente deficiencia de zinc, posiblemente como resultado de pérdidas renales aumentadas.[14] Recientemente se ha presentado evidencia de que la deficiencia experimental de zinc se asocia con una síntesis disminuida de la proteína fijadora de retinol (RBP) y con una liberación disminuida de vitamina A de los depósitos hepáticos.[15,16] Este mecanismo puede explicar los bajos niveles de vitamina A y de RBP observados

en alcohólicos con daño hepático.[17]

Aun cuando no necesariamente relacionada con la enfermedad hepática, los alcohólicos crónicos presentan también con cierta frecuencia deficiencia de magnesio. La ingestión de alcohol se asocia con una excreción urinaria aumentada de magnesio.[18] A su vez, se ha demostrado que la hipomagnesemia disminuye la capacidad de respuesta del organismo a la hormona paratiroidea. Este mecanismo podría explicar los períodos transitorios de hipocalcemia observados en alcohólicos crónicos después de una ingestión alcohólica reciente. Aún más, la hipomagnesemia puede estar relacionada de manera significativa con la hiperirritabilidad del sistema nervioso central observada durante el síndrome de abstinencia de alcohol.[19]

Sistema Nervioso Central

Los alcohólicos crónicos debilitados por deficiencias nutricionales son propensos a varios síndromes neurológicos. El síndrome de Wernicke-Korsakoff - confusión mental, ataxia, movilidad ocular anormal y polineuropatía - está claramente asociado con una deficiencia de tiamina.[20] Se ha demostrado que con la administración de tiamina el nistagmus. y la oftalmoplejía, y en menor grado la ataxia de este síndrome, desaparecen en término de horas a días aun cuando persista la ingestión de alcohol. Sin embargo, la administración de dietas deficientes en tiamina produjeron empeoramiento de los signos neurológicos.[20]

Por el otro lado, componentes clásicos de la psicosis de Korsakoff como la confusión mental, pérdida de memoria reciente e inhabilidad para aprender, generalmente solo mejoran en parte cuando se administra tiamina. Esto sugiere que algunos de los hallazgos clínicos del síndrome de Korsakoff pueden estar relacionados a anormalidades bioquímicas asociadas con el metabolismo de la tiamina, mientras que otros, que responden muy poco a dicho tratamiento, probablemente representan cambios patológicos irreversibles.

Basándose en estos estudios se puede recomendar que en la práctica se administren inmediatamente 50 mg de tiamina a aquellos alcohólicos con nistagmus o ataxia repitiendo su administración todos los días hasta que se observe una franca mejoría. Los estudios arriba mencionados mostraron que puede esperarse una recuperación completa en tres cuartas partes de los casos tratados.

Sangre

Los alcohólicos frecuentemente presentan anemia, alteraciones funcionales plaquetarias y leucopenia. Estas anormalidades son clínicamente más obvias en alcohólicos malnutridos aún cuando varios estudios metabólicos cuidadosamente efectuados han demostrado que el etanol tiene una relación muy compleja con varios nutrientes esenciales para la formación de la sangre.

La deficiencia de folato es probablemente la causa más común de anemia en los alcohólicos. Más de la mitad de los pacientes alcohólicos indigentes admitidos a los hospitales generales presentan deficiencia de folatos y frecuentemente tienen también cambios megaloblásticos en la médula ósea.[2,21,22] Mientras que las deficiencias dietéticas constituyen una causa obvia para explicar la deficiencia de folatos en alcohólicos indigentes, varios estudios han demostrado también que el etanol *per se* puede limitar la disponibilidad metabólica de folato. En un estudio llevado a cabo en 3 alcohólicos con deficiencia de folato y anemia megaloblástica Sullivan y Herbert mostraron que dosis tóxicas de whiskey podían inhibir la respuesta reticulicitaria inducida por la administración oral. o parenteral de ácido fólico en pequeñas dosis, produciendo a la vez la reversión de una médula normoblástica a megaloblástica.[23] En otros experimentos se pudo observar que la inducción de un estado de deficiencia de folatos en distintos grupos de individuos se asoció con la aparición de una médula megaloblástica con anemia en períodos variables; así ocurrió después de 19 semanas en individuos no alcohólicos,[24] después de 5 a 10 semanas en alcohólicos abstemios[25] y en sólo 1 a 5 semanas en alcohólicos que mantuvieron una ingesta etanólica continuada además de una dieta deficiente de folato.[22,26] Dentro de las razones posibles que se han planteado para explicar la mayor propensión de los alcohólicos activos a desarrollar un estado de deficiencia de folatos se incluyen la presencia de reservas deficientes de folatos, una capacidad disminuída del hígado a retener folatos,[27] el efecto inhibidor ejercido por el etanol sobre los depósitos de folatos impidiendo su liberación[28] y finalmente una absorción intestinal disminuida de folatos.[26] Los efectos producidos por una deficiencia dietética de folatos y alcoholismo sobre la absorción intestinal serán discutidos en mayor detalle en otra sección de este artículo.

Además de los cambios megaloblásticos corrientes se ha observado la presencia de sideroblastos en forma de anillo en la médula ósea de un tercio a la mitad de alcohólicos indigentes.[22,29] La presencia de una médula sideroblástica se asoció en la mayoría de las veces con deficiencia de folatos y fue más prominente en alcohólicos severamente malnutridos.[29] En un estudio detallado efectuado en 3 alcohólicos que fueron mantenidos por 8 a 12 semanas en una dieta deficiente de folatos suplementada con 1 litro de whiskey por día, Hines y Cowan fueron capaces de inducir cambios megaloblásticos y sideroblásticos en la médula ósea de los 3 sujetos con una elevación de los niveles séricos de hierro asociados

a una pobre utilización del mismo por parte de lás células de la serie roja.[30] Además de estos hallazgos se encontraron también niveles séricos disminuídos de fosfato de piridoxal. En contraste a lo observado en un grupo control, los pacientes de este estudio mostraron sólo un aumento marginal de sus niveles de fosfato de piridoxal después que les fuera administrada piridoxina por vía endovenosa. Además se pudo observar que los cambios sideroblásticos y de reticulocitosis que presentaban se corrigieron sólo después de la administración de fosfato de piridoxal, pero que la administración de piridoxina no tuvo efecto. Los autores postularon que el etanol tenía un efecto supresivo sobre la fosfoquinasa de piridoxal, evitando así la formación de fosfato de piridoxal que representa la forma activa de la vitamina B_6 y que es necesaria para la síntesis del hem.[27] Por el otro lado, los estudios de Eichner y Hillman señalan el hecho de que es necesaria la existencia concomitante de un estado deficiente de folatos con la ingesta de alcohol para que se desarrollen sideroblastos en anillo.[22] En otros 9 pacientes alcohólicos quienes ingirieron alcohol en cantidades equivalentes a 46 – 66% de las calorías ingeridas además de una dieta adecuada (incluyendo 100 mg de piridoxina y 200 mg de ácido fólico) no se observó el desarrollo de sideroblastos en anillo ni de cambios megaloblásticos, aún después de 2 meses de mantener a estos individuos en este tratamiento.[31]

Fuera de la anemia, es frecuente que los alcohólicos indigentes presenten niveles bajos de plaquetas.[21] Esta trombocitopenia no correlaciona con la presencia de anemia o con los niveles de folatos séricos; además cuando existe una ingesta continuada de alcohol tampoco se ve afectada por la administración de folatos o fosfato de piridoxal.[21] Por lo tanto, parece ser que el alcohol tiene un efecto directo sobre la producción plaquetaria y/o su sobrevivencia sin tener ninguna relación con factores nutricionales.

Tracto Gastrointestinal

El alcoholismo produce efectos diversos sobre el funcionamiento del estómago, páncreas e intestino delgado. En los últimos años se ha podido documentar que frecuentemente existen grados variables de mala digestión y mala absorción, asociados a la ingesta abundante de alcohol; esta situación puede contribuir a explicar la pérdida de peso observada en alcohólicos consuetudinarios.

Estómago

Los individuos alcohólicos sufren frecuentemente de náusea debido a una disminución en la motilidad y en el tiempo de vaciamiento gástrico. Este efecto puede contribuir significativamente a la anorexia y pobre ingesta de alimento observada durante las borracheras. Además la ingestión aguda de alcohol produce inflamación gástrica y posiblemente frecuentes pérdidas subclínicas de sangre con la disminución consecuente de depósitos de hierro. Estudios gastroscópicos llevados a cabo en un grupo de soldados durante estados de intoxicación alcohólica aguda mostraron la existencia de hiperemia y erosiones gástricas en 30 de los 34 sujetos estudiados.[32] Otras causas frecuentes de hemorragia gastrointestinal superior en la población alcohólica consisten en el desarrollo de erosiones en la mucosa esofágica, secundario a esfuerzos prolongados por vomitar (síndrome de Mallory-Weiss), así como la ruptura de várices esofágicas en pacientes con hipertensión portal y cirrosis del hígado. No existe a la fecha evidencia definitiva que las úlceras sean más frecuentes en la población alcohólica. Análisis gástricos efectuados en sujetos alcohólicos y no alcohólicos han mostrado que la producción de ácido durante la fase basal y después de estimulación son similares en ambos grupos.[33] Una cuarta parte de un grupo de 70 pacientes alcohólicos crónicos mostró también, por biopsia, evidencia de gastritis atrófica, la que probó ser reversible si se abstenían de ingerir alcohol. No está claro cuáles pueden ser las consecuencias nutricionales que pueda acarrear la presencia de una gastritis atrófica en el alcohólico crónico y si dichas consecuencias son importantes o no.

Páncreas

En los Estados Unidos el acoholismo constituye la causa más importante de pancreatitis aguda y recurrente. Una de las principales complicaciones de la pancreatitis recurrente es la insuficiencia pancreática con esteatorrea y pérdida de peso.[34] Menos aparente, aún cuando muy importante, es la incidencia de insuficiencia funcional pancreática durante borracheras prolongadas. Así se encontró que un tercio de 37 alcohólicos consuetudinarios presentaban esteatorrea (excreción fecal de grasa por día por encina del 6% de la grasa presente en la dieta) aún cuando no presentaban clínicamente evidencia de enfermedad hepática o pancreática.[35] Además de la esteatorrea el páncreas de estos sujetos respondió pobremente al ser estimulado con secretina; esta última situación mejoró cuando se les dió una dieta normal por 3 semanas sin importar el que se les diera o no alcohol. En otro estudio similar, se midió la digestión intraluminal de la grasa en 15 alcohólicos consuetudinarios quienes tenían una semana de haber dejado de beber.[36] Aún cuando no existía esteatorrea, los estudios arriba mencionados demostraron que estos sujetos tenían una deficiente capacidad para solubilizar grasa en su sistema micelar debido a una

secreción defectuosa de lipasa pancreática. La concentración de sales biliares intraluminales era normal. Aún cuando la respuesta pancreática anormal pueda haber reflejado un estado de insuficiencia pancreática, no puede excluirse la posible contribución de una respuesta inadecuada duodeno-hormonal a la presencia de los alimentos.

Intestino Delgado

El alcoholismo crónico afecta no solo la ultraestructura epitelial del intestino delgado, sino también su capacidad de absorción. El pobre estado nutricional que acompaña al alcoholismo crónico potencia el efecto ejercido por el alcohol sobre el intestino delgado. Biopsias de la mucosa yeyunal de individuos alcohólicos con deficiencia severa de folatos, muestran franco aumento del tamaño de los núcleos de las células epiteliales, de las criptas de Lieberkuhn y de las vellosidades; estos cambios son muy semejantes a los cambios megaloblásticos observados en las células de la serie roja de la médula ósea.[37,38] El hecho de que los mismos no hayan sido descritos en estados de deficiencia de folatos no asociados a alcoholismo ni en alcoholismo prolongado que no esté asociado a deficiencia de folatos, sugiere la presencia de un efecto sinergístico de ambos factores sobre la célula epitelial de la mucosa intestinal.[39] Al administrarles a un grupo de voluntarios alcohólicos una dieta en la cual se había sustituído isocalóricamente los carbohidratos por alcohol durante 2 meses, se pudo observar cambios ultraestructurales en la mitocondria de la célula epitelial, así como también del retículo endoplásmico y del citoplasma; estos cambios eran muy similares a aquellos que se presentan en la célula hepática durante la administración experimental de alcohol.[40]

Experimentalmente se observa que al exponer la mucosa intestinal a soluciones de etanol del 0.5 al 3% se produce una inhibición en la absorción de aminoácidos y glucosa[41] a la vez que se estimula la síntesis intestinal de triglicéridos.[42] Una solución de etanol al 11% estimula la adenilciclasa de la mucosa intestinal.[43] Estos estudios *in vitro* probablemente tienen importancia fisiológica ya que la administración de una dosis tóxica de alcohol en voluntarios alcohólicos mantuvo en el lumen del duodeno y yeyuno proximal niveles que variaron del 0.5 a 0.8 g por ciento por aproximadamente 1 hora.[44]

Clínicamente, los alcohólicos después de una borrachera frecuentemente reportan diarrea a la que se asocia pérdida de peso. La diarrea durante estas borracheras puede estar relacionada al efecto directo del etanol sobre la motilidad del intestino delgado[45] o sobre los mecanismos responsables de la absorción de líquidos a nivel del intestino. Una encuesta efectuada hace algún tiempo sobre la función intestinal en alcohólicos consuetudinarios mostró una alta incidencia de mala absorción de D-xilosa.[46] Estudios más recientes describen la presencia de esteatorrea y mala absorción de D-xilosa en aproximadamente un tercio de alcohólicos sin enfermedad hepática, quienes tenían, por biopsia, yeyuno aparentemente normal.[35] La absorción intestinal de tiamina,[47] vitamina B_{12},[48] y ácido fólico[49,50] está disminuida en alcohólicos consuetudinarios. A pesar de que la administración de alcohol a sujetos bien nutridos ha producido una disminución en la absorción de tiamina[47] y vitamina B_{12},[48] la mala absorción de folatos ocurre únicamente en aquellos individuos malnutridos pero no en alcohólicos bien nutridos.[50] Otros estudios han mostrado el efecto sinergístico de la deficiencia de folatos y la ingestión crónica de alcohol sobre el intestino delgado al someter a alcohólicos voluntarios a una dieta deficiente en folatos.[26] En dos de estos últimos sujetos, a quienes se les administró su dieta con alcohol, la deficiencia de folatos se acompañó de mala absorción de D-xilosa, glucosa y folato; estos efectos no se observaron en casos donde existía deficiencia de folatos no asociada con ingesta alcohólica crónica ni tampoco en casos con una ingesta alcohólica crónica que ingerían una dieta normal. Así pues, la evidencia que existe hasta la fecha, sugiere que la ingestión de alcohol más la deficiencia de folatos pueden combinarse para alterar la función de la célula intestinal. Queda aún por determinar cuál es el papel que pueda jugar esta función de absorción intestinal alterada en la producción de la malnutrición que frecuentemente acompaña al alcoholismo crónico. □

REFERENCIAS

1. C M Leevy, L. Cardi, O Frank R Gellene and H Baker Incidence and Significance of Hypovitaminemia in a Randomly Selected Municipal Hospital Population *Am. J. Clin. Nutrition* 17 259-271, 1965
2. V. Herbert, R Zalusky, and C S Davidson Correlation of Folate Deficiency with Alcoholism and Associated Macrocytosis, Anemia, and Liver Disease *Ann. Int Med*. 58:977-988, 1963
3. J.N. Neville, J.A. Eagles, G. Samson, and R E Olson Nutritional Status of Alcoholics. *Am. J. Clin. Nutrition* 21 1329-1340, 1968
4. R.T. Moxley, III, T. Pozefsky, and D H Lockwood Protein Nutrition and Liver Disease after Jejunoileal Bypass for Morbid Obesity *New Engl J Med* 290:921-926, 1974
5. E A. Porta and W S. Hartcroft Protein Deficiency and Liver Injury *Am J Clin Nutrition* 23 447-461, 1970
6. C.S. Lieber and L.M. DeCarli. Quantitative Relationship between Amount of Dietary Fat and Severity of Alcoholic Fatty Liver *Am J Clin Nutrition* 23 474-478, 1970
7. E. Rubin and C S Lieber: Early Fine Structural Changes in the Human Liver Induced by Alcohol. *Gastroenterology* 52 1 13, 1967
8. E Rubin and C S. Lieber: Alcohol-Induced Hepatic Injury in Non Alcoholic Volun-

teers *New Engl. J Med*. 278 869-876, 1968
9 C.S Lieber, E Rubin, and L.M DeCarli in *The Biology of Alcoholism* B Kissin and H Begleiter, Editors, vol. 1, pp 263-305. Plenum Press. New York, 1971
10. J.T. Galambos in *The Liver and Its Diseases* F Schaffner, S Sherlock, and C M Leevy, Editor, pp 255-267. Intercontinental Medical Book Corporation, New York 1974
11. E. Rubin and C.S Lieber: Fatty Liver, Alcoholic Hepatitis and Cirrhosis Produced by Alcohol in Primates *New Engl. J Med* 290 128-135, 1974
12. M.A Rothschild, M. Oratz, and S.S Schreiber Alcohol, Amino Acids and Albumin Synthesis *Gastroenterology* 67 1200-1213, 1974
13. J.A. Halsted and J C. Smith, Jr : Night Blindness and Chronic Liver Disease *Gastroenterology* 67:193-194, 1974
14. J.A. Halsted, B. Hackley, C Rudzki, and J C Smith, Jr . Plasma Zinc Concentrations in Liver Diseases. Comparison with Normal Controls and Certain Other Chronic Diseases. *Gastroenterology* 54.1098-1105, 1968
15. J.C. Smith, Jr., E.G. McDaniel, F F. Fan, and J.A. Halsted' Zinc A Trace Element Essential in Vitamin A Metabolism. *Science* 181 954-955, 1973
16. J E. Smith, E.D. Brown, and J C Smith' The Effect of Zinc on the Metabolism of Retinol-Binding Protein in the Rat. *J Lab Clin Med* 84 692-697, 1974
17. F.R. Smith and D.S. Goodman The Effects of Diseases of the Liver, Thyroid, and Kidney on the Transport of Vitamin A in Human Plasma *J Clin Invest* 50:2426-2436, 1971
18. C B. Flink in *The Biology of Alcoholism* B Kissin and H Begleiter, Editors, pp 377-395 Plenum Press, New York, 1971
19. S.M. Wolfe and M Victor' The Relationship of Hypomagnesemia to Alcohol Withdrawal Seizures and Delerium Tremens *Ann N Y Acad Sci* 162 973-984, 1969
20. M. Victor, R.D. Adams, and G H Collins in *The Wernicke-Korsakoff Syndrome* F A Davis, Philadelphia, 1971
21. D.H. Cowan and J.D. Hines. Thrombocytopenia of Severe Alcoholism. *Ann. Int. Med*. 74:37-43, 1971
22. E.R. Eichner and R.S. Hillman: The Evolution of Anemia in Alcoholic Patients. *Am. J. Med*. 50:218-231, 1971
23. L.W. Sullivan and V. Herbert: Suppression of Hematopoesis by Ethanol. *J. Clin. Invest*. 43:2048-2062, 1964
24. V. Herbert: Experimental Nutritional Folate Deficiency in Man. *Trans. Assn. Am. Physicians* 75:307-320, 1962
25. E.R. Eichner, H.I. Pierce, and R.S. Hillman: Folate Balance in Dietary-Induced Megaloblastic Anemia. *New Engl. J. Med*. 284:933-938, 1971
26. C.H. Halsted, E.A. Robles, and E. Mezey: Intestinal Malabsorption in Folate-Deficient Alcoholics. *Gastroenterology* 64:526-532, 1973
27. G.R. Cherrick, H. Baker, O. Frank, and C.M. Leevy: Observations on Hepatic Avidity for Folate in Laennec's Cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med*. 66:446-451, 1965
28. E.R. Eichner and R.S. Hillman: Effect of Alcohol on Serum Folate Level. *J. Clin. Invest*. 52:584-590, 1973
29. J.D. Hines: Reversible Megaloblastic and Sideroblastic Marrow Abnormalities in Alcoholic Patients. *Brit. J. Haematol*. 16:87-101, 1969
30. J.D. Hines and D.H. Cowan: Studies on the Pathogenesis of Alcohol-Induced Sideroblastic Bone-Marrow Abnormalities. *New Engl. J. Med*. 283:441-446, 1970

31. J. Lindenbaum and C.S. Lieber: Hematologic Effects of Alcohol in Man in the Absence of Nutritional Deficiency. *New Engl. J. Med*. 281:333-338, 1969
32. E.D. Palmer: Gastritis: A Reevaluation. *Medicine* 33:199-290, 1954
33. V.P. Dinoso, Jr., W.Y. Chey, S.P. Braverman, A.P. Rosen, D. Ottenberg, and S.H. Lorber: Gastric Secretion and Gastric Mucosal Morphology in Chronic Alcoholics. *Arch. Int. Med*. 130:715-719, 1972
34. W.B. Strum and H.M. Spiro: Chronic Pancreatitis. *Ann. Int. Med*. 74:264-277, 1971
35. E. Mezey, E. Jow, R.E. Slavin, and F. Tobon: Pancreatic Function and Intestinal Absorption in Chronic Alcoholism. *Gastroenterology* 59:657-664, 1970
36. G.M. Roggin, F.L. Iber, and W.G. Linscheer: Intraluminal Fat Digestion in the Chronic Alcoholic. *Gut* 13:107-111, 1972
37. A. Bianchi, D.W. Chipman, A. Dreskin, and N.S Rosenweig: Nutritional Folic Acid Deficiency with Megaloblastic Changes in the Small Bowel Epithelium. *New Engl. J. Med*. 282:859-861, 1970
38. J.A. Hermos, W.H. Adams, Y.K. Lin, and J.S. Trier: Mucosa of the Small Intestine in Folate-Deficient Alcoholics. *Ann. Int. Med*. 76.957-965, 1972
39. C.H. Halsted: The Small Intestine in Vitamin B_{12} and Folate Deficiency. *Nutrition Reviews* 33:33-37, 1975
40. E. Rubin, B.J. Rybak, J. Lindenbaum, C D Gerson, B. Walker, and C.S. Lieber: Ultrastructural Changes in the Small Intestine Induced by Ethanol. *Gastroenterology* 63:801-814, 1972
41. T. Chang, J. Lewis, and A.J. Glazko' Effect of Ethanol and Other Alcohols on the Transport of Amino Acids and Glucose by Everted Sacs of Rat Small Intestine. *Biochem. Biophys. Acta* 135:1000-1007, 1967
42. E.A. Carter, G.D. Drummey, and K.J. Isselbacher: Ethanol Stimulates Triglyceride Synthesis by the Intestine. *Science* 174:1245-1247, 1971
43. H.L. Greene, R.H. Herman, and S Kraemer Stimulation of Jejunal Adenyl Cyclase by Ethanol. *J. Lab. Clin. Med*. 78:336-342, 1971
44. C.H. Halsted, E.A. Robles, and E Mezey Distribution of Ethanol in the Human Gastrointestinal Tract. *Am. J Clin. Nutrition* 26 831-834, 1973
45. E.A. Robles, E. Mezey, C H. Halsted, and M M. Schuster' Effect of Ethanol on Motility of the Small Intestine. *Johns Hopkins Med J*. 135:17-24, 1974
46. M. Small, A. Longarini, and N. Zamcheck Disturbances of Digestive Physiology Following Acute Drinking Episodes in "Skid-Row" Alcoholics. *Am J. Med*. 27:575-585, 1959
47. A.D. Thomson, H. Baker, and C M Leevy Patterns of ^{35}S-Thiamine Hydrochloride Absorption in the Malnourished Alcoholic Patient *J Lab. Clin. Med*. 76:34-45, 1970
48. J. Lindenbaum and C.S. Lieber: Alcohol Induced Malabsorption of Vitamin B_{12} in Man. *Nature* (London) 224.806. 1969
49. C.H. Halsted, R.C. Griggs, and J W Harris' The Effect of Alcoholism on the Absorption of Folic Acid (^{3}H-PGA) Evaluated by Plasma Levels and Urine Excretion. *J. Lab. Clin. Med*. 69:116-131, 1967
50. C.H. Halsted, E.A. Robles, and E. Mezey: Decreased Jejunal Uptake of Labeled Folic Acid (^{3}H-PGA) in Alcoholic Patients: Roles of Alcohol and Nutrition. *New Engl. J. Med*. 285:701-706, 1971

Capítulo **47**

CALVIN W. WOODRUFF

Intolerancia a la Leche

LA intolerancia a la leche de vaca por los humanos debe definirse como un amplio espectro de sintomatología clínica que puede relacionarse al consumo de leche de vaca y que desaparece cuando ésta se elimina de la dieta. Existen dos componentes principales de la leche de vaca que pueden producir intolerancia clínica, la proteína y la lactosa. Los posibles efectos que la grasa de la leche puede tener sobre el humano a largo plazo, se discuten más apropiadamente bajo el tema de la aterosclerosis y no se tratarán en este artículo.

Proteína

La intolerancia a la proteína de la leche constituye al presente un área del conocimiento muy complicada y oscura. Existen múltiples proteínas en la leche de vaca ante las cuales el organismo humano puede reaccionar. Estas reacciones caen dentro de un amplio espectro, desde la anafilaxis inmediata hasta diversos tipos de hipersensibilidad retardada, o incluso hasta reacciones que normalmente no se clasificarían como alérgicas. Desde el punto de vista inmunológico, el estudio de las respuestas antigénicas a proteínas específicas de la leche se encuentra en su etapa exploratoria inicial. Un reconocimiento completo del tema hace necesaria la separación de estos antígenos dentro de tipos específicos de inmunoglobulinas y otros fenómenos cuantificables en el plasma tales como reacciones de hemaglutinación y de precipitina. Ya que la mayoría de investigadores en este campo no han logrado definir todas las variables antes mencionadas en sus pacientes, no es de sorprender que existan lagunas en el entendimiento y comprensión de la intolerancia clínica a la leche de vaca.

Puesto que la mayor parte de la información reciente sobre las reacciones producidas por la proteína de la leche de vaca se limita a los primeros dos años de vida, esta revisión se concentrará en este limitado grupo etario.

Las estimaciones sobre la incidencia de la intolerancia a la proteína de la leche durante los dos primeros años de vida son variables, abarcando cifras desde 0.4 por ciento de la población infantil,[1] hasta 7.5 por ciento cuando se emplea un criterio clínico muy estricto.[2] Esta última cifra concuerda con los resultados obtenidos al emplear tests dermatológicos.[3] Un estudio reciente[4] describe una incidencia de 1.8 por ciento durante los primeros seis meses de vida. La conclusión de Freier[5] de que la incidencia general es de 0.5 a 1 por ciento pareciera representar la cifra mediana en la infancia. No existen observaciones recientes sobre la frecuencia de la intolerancia a la leche en niños mayores y adultos.

Criterios para Diagnosticar

El criterio para establecer un diagnóstico de "enfermedad inducida por la leche de vaca" lo definió Gerrard[2] como la sintomatología que involucra al tracto respiratorio, la piel o el tracto gastrointestinal y la cual desaparece cuando la leche de vaca se elimina de la dieta y reaparece en dos situaciones de prueba en las cuales se da leche de vaca al sujeto durante un período libre de síntomas. La reacción a la leche de vaca fue inmediata en unos pocos infantes, se presentó dentro de los siete días siguientes en 41 por ciento de ellos y en el resto en general dentro de un período de tres meses. En este grupo de infantes la mayoría logró tolerar la leche de vaca al llegar a la edad de dos años. La desaparición de los síntomas producidos por la ingestión de leche de vaca durante y después de esta edad, es característica de un gran número de infantes con historia de intolerancia a la proteína de la leche de vaca.

Ese espectro clínico es similar al descrito previamente por Goldman[3] en el cual los pacientes se sometían a pruebas con los principales componentes de la leche de vaca, caseína, beta-lactoglobulina, alfa-lactalbúmina, y albúmina bovina sérica. Muchos de estos pacientes presentaban sintomatología múltiple, la cual involucraba el sistema respiratorio, la piel y el tracto gastrointestinal, con anafilaxis a pequeñas cantidades de proteína de leche de vaca purificada en un 9 por ciento de los sujetos estudiados. La incidencia de reacciones producidas por las proteínas purificadas varió desde 52 hasta 62 por ciento y en muchos pacientes se dio el caso de que reaccionaban ante más de una proteína específica. Además, la titulación con cantidades variables de proteínas purificadas de leche de vaca sugirió que unas dosis considerablemente variadas producen síntomas clínicos. Las proteínas de la leche de vaca que ellos emplearon, eran estables al

calor y activas en leches evaporadas comerciales. La beta-lactoglobulina presente en la leche de vaca como la principal proteína del suero, no está presente aparentemente en la leche humana,[6] pero no produce sintomatología clínica con mayor frecuencia que cualquier otra proteína de la leche de vaca.

Resultados Inmunológicos

Los resultados inmunológicos son más objetivos que los datos clínicos para la evaluación de la intolerancia a la leche. En un estudio en recién nacidos normales,[7] se midieron los anticuerpos a la leche en infantes alimentados con fórmulas de leche de vaca en polvo. Las inmunoglobulinas G(IgG) y los anticuerpos hemaglutinantes aparecieron durante el primer mes de vida, alcanzaron su pico a los tres meses, y gradualmente cayeron durante el primer año de vida. Los anticuerpos IgA alcanzaron un pico máximo a los siete o nueve meses de vida y después cayeron gradualmente, mientras los anticuerpos IgM en el suero apenas subieron. No hubo diferencia significativa entre la alimentación con leche de vaca fresca pasteurizada y con leche en polvo. Un retraso en la respuesta ocurrió en los infantes que fueron alimentados al seno materno por períodos variables de tiempo durante los primeros meses de vida. Aun cuando hubo una diferencia en la cantidad de anticuerpos producidos por la leche en los dos grupos de infantes, la cantidad total de IgA, IgM, e IgG fue idéntica en ambos grupos. Debido a que estos infantes no presentaban manifestaciones clínicas de intolerancia a la leche, debe asumirse que la presencia de anticuerpos a la leche en el suero de infantes alimentados artificialmente es un fenómeno fisiológico normal.

El uso de radio-inmunoelectroforesis, concebida como una técnica más sensible,[8] permitió concluir que los anticuerpos séricos IgA a la leche se encontraban principalmente en infantes que presentaban intolerancia a la leche o enfermedades intestinales. Anticuerpos IgA se detectaron en el agua de las heces casi exclusivamente en infantes con sintomatología clínica. El número de células que contienen inmunoglobulinas en la mucosa duodenal puede determinarse empleando inmunofluorescencia directa.[9] Desde un punto de vista cuantitativo, el sistema de producción de IgA en la mucosa intestinal no se encuentra desarrollado a plenitud en la infancia, y alcanza las características propias del adulto al llegar a los dos años de edad. El sistema de producción de IgM está más prominente durante la infancia tanto en cuanto al número de células fluorescentes como a la cantidad de IgM de las secreciones intestinales.

Dieciocho pacientes con antecedentes clínicos de malabsorción de leche de vaca, que mejoraron al ser alimentados con leche humana, fueron

estudiados después de ser sometidos a pruebas con leche de vaca en polvo.[10] Ocho de estos pacientes presentaron reacciones clínicas; el número de células de la mucosa intestinal que contenían IgA e IgM se incrementó por un factor de 2.4 y retornó a la normalidad cuando la alimentación al seno materno se reinició. Se observó un alza en los anticuerpo IgA e IgM a la leche en el agua de las heces, así como un incremento de los anticuerpos séricos tanto del tipo IgA como de hemaglutinantes. No hubo aumento en los anticuerpos IgE ni cambios en el complemento del suero. De los pacientes que no presentaron una recurrencia de los síntomas clínicos al someterse a pruebas con leche, algunos mostraron un incremento en el número de células productoras de IgA e IgM en la mucosa intestinal. Se observó también atrofia de las vellocidades, infiltración de células redondas, acortamiento de las microvellosidades, irregularidades de la forma del núcleo y pérdida de la orientación perpendicular de los núcleos.[11] Estos cambios se presentaron 20 horas después de la prueba en un infante, pero a los cuatro y treintaiocho días en otros dos infantes. La observación de que los infantes lograron tolerar la leche de vaca después de alcanzar los dos años de edad sugiere que la inmadurez inmunológica constituye parte de la patogénesis; sin embargo la naturaleza del mecanismo es aun oscura.

Intolerancia a la Leche de Vaca y al Gluten de Trigo

Se ha descrito un síndrome de intolerancia tanto a la leche de vaca como al gluten de trigo, el cual ocurre durante los dos primeros años de edad con evidencia de malabsorción de grasa y xilosa, y mayor o menor atrofia viliar revelada por biopsia del intestino.[12] Estos infantes se recuperaron al ser alimentados con leche humana, lo cual sugiere que la intolerancia a la lactosa no era la responsable del cuadro clínico. Los pacientes reaccionaron ante las proteínas purificadas de leche de vaca, y esto sugiere que factores termolábiles no estaban tampoco involucrados. Este síndrome se diferencia de la enteropatía inducida por el gluten porque la tolerancia a ambas proteínas reapareció después de varios meses o años. Un síndrome similar ha sido descrito en niños mayores y en adultos, los cuales presentan reacciones clínicas a la leche o al gluten y evidencia de malabsorción transitoria.[13] Se reportó además el caso de cuatro infantes que presentaban diarrea fermentativa,en los cuales la proteína de la leche o la beta-lactoglobulina afectaban al intestino interfiriendo con la absorción de lactosa y de grasa.[14] En base al estudio realizado con seis pacientes, tres de los cuales tenían más de dos años de edad, Waldmann y colaboradores concluyen que la intolerancia a la leche pudiera ser una causa de la enteropatía exudativa.[15]

Intolerancia a la Leche de Vaca Fresca

Prácticamente todos los estudios anteriormente citados, se referían a la intolerancia a la leche en polvo o sometida al calor en alguna forma. En 1962, Heiner y colaboradores[1] describieron un síndrome que incluía retardo en el crecimiento, síntomas gastrointestinales, evidencia de alergia respiratoria, anemia por deficiencia de hierro y hemosiderosis pulmonar. En el suero se encontraron bandas múltiples de precipitina contra la leche de vaca. Algunos de estos casos mejoraron cuando la leche de vaca fresca y pasteurizada fue tratada por calor, pero para otros fue necesario eliminar totalmente la leche de la dieta.

La asociación entre altas ingestas de leche fresca con anemia por deficiencia de hierro, hipoalbuminemia y enteropatía exudativa ha sido revisada recientemente.[16] En este síndrome hay dos aspectos que difieren en alguna forma de los infantes con intolerancia a la leche descritos anteriormente. En la mayoría de estos niños, el cambio de leche de vaca fresca a leche evaporada pareció hacer reversibles los síntomas de enteropatía exudativa y pérdida de sangre oculta. Además, Wilson y colaboradores[17] demostraron una clara relación cuantitativa entre la cantidad de leche ingerida y las pérdidas de sangre oculta. La leche de vaca fresca, en la cual la pasteurización tiene poco efecto sobre las sustancias termolábiles, puede producir pérdidas de sangre oculta y de albúmina mediante mecanismos diferentes a los encontrados en un pequeño porcentaje de infantes que por lo demás se considerarían sanos, tal como se describiera anteriormente. La presencia de estos cambios en un grupo reducido de infantes[18] sugiere que la frecuencia es mayor de lo que generalmente se acepta para la alergia a la leche. Se espera que estudios inmunológicos futuros puedan poner en claro esta relación.

En resumen, podemos concluir que la intolerancia clínica a la leche durante los dos primeros años de vida es un síndrome relativamente común entre infantes que no han sido amamantados. En la actualidad, se piensa que este fenómeno está relacionado con la madurez inmunológica. El hallazgo de síndromes similares en niños mayores y adultos sugiere sin embargo que la recuperación, aunque se logre en la mayoría de los infantes no siempre se lleva a cabo,y que es posible que se presente una intolerancia crónica o recurrente a la proteína de la leche.[35]

Lactosa

Desde hace aproximadamente 70 años, se reconoció un complejo de síntomas que consistía en malestar abdominal, diarrea y heces ácidas y que resultaba de la ingestión de lactosa o productos lácteos que contenían

lactosa, tanto en animales adultos como en el hombre. No ha sido sino hasta los últimos 15 años que se ha podido acumular información específica suficiente para describir en detalle la biología e historia de la intolerancia a la lactosa. Una revisión muy detallada ha sido publicada recientemente a ese respecto.[19]

Debido a que una serie de terminologías diferentes se encuentran en la literatura, es preciso describir a continuación algunas de las condiciones clínicas que se discuten en esta revisión:

Ausencia congénita de lactasa en la mucosa intestinal es un desorden extremadamente raro, y el cual debe hacerse obvio durante las primeras semanas de vida.[20]

Hipolactasia y deficiencia primaria de lactasa son términos empleados para describir los niveles bajos de lactasa en la mucosa intestinal de niños mayores y adultos que presentan intolerancia a la lactosa.

Malabsorción de lactosa, describe la deficiencia relativa que se caracteriza por una falla en el incremento de la glucosa sanguínea, el cual no llega a más de 20 mg por 100 ml después de una sobrecarga de lactosa que es generalmente de 50 g en adultos y de 0.5 a 2 g por kilogramo de peso en niños.[21]

Deficiencia secundaria de lactasa, es una reducción temporal de la lactasa intestinal producida por gastroenteritis o desnutrición.

Intolerancia a la lactosa, describe los síntomas que ocurren después de la ingestión de lactosa o de productos lácteos que contienen lactosa.[22]

La mayoría de los mamíferos, con excepción de los pinnípedos del Pacífico (Pacific Basin pinnepeds),[23] producen leche que contiene lactosa. Existen muy pocas excepciones, si es que las hay, a la observación de que animales pequeños que están siendo amamantados presentan cantidades fisiológicamente adecuadas de lactasa en la mucosa intestinal, y que la concentración de esta enzima se reduce significativamente después del período de lactancia. La mayoría de los estudios realizados con animales no han podido demostrar un incremento en la actividad de la lactasa en la mucosa intestinal como respuesta a períodos de alimentación con lactosa. Un estudio reciente realizado en monos Galago demostró un incremento estadísticamente significativo tanto en la absorción de lactosa como en la actividad de la lactasa en la mucosa después de un período de 4 meses de alimentación con una dieta semipurificada conteniendo 20% de lactosa.[24] Debido a que la diferencia no fue grande y a que la concentración normal de lactasa en la mucosa intestinal de esta especie en el período de lactancia aparentemente se desconoce, la evaluación de estas observaciones es difícil.

Incidencia

Las observaciones hechas en la actualidad en adultos humanos sugieren que el patrón observado en otros mamíferos no siempre se encuentra en el hombre. Una gran proporción de la población mundial presenta hipolactasia con evidencia de malabsorción de lactosa e intolerancia a la lactosa. Al presente, aun cuando varias áreas del mundo no se han estudiado, pareciera que los grupos culturales que tradicionalmente han sido ganaderos y por lo tanto generalmente consumidores de leche, presentan una incidencia baja de intolerancia a la lactosa.[25] La población que compone el resto del mundo, por el contrario, presenta una alta incidencia de intolerancia a la lactosa.

La mayoría de la población originaria del norte de Europa, que ha estado consumiendo leche durante varios miles de años, tiene una baja incidencia de intolerancia a la lactosa. Una situación similar se ha descrito en poblaciones que tradicionalmente son consumidoras de leche en Nigeria.[26] Es de suponerse que grupos básicamente arios que emigraron al noroeste de la India puedan presentar características similares. La mayoría de la población de Africa, sur de Europa, el Cercano Oriente, India y el Lejano Oriente, desarrollan intolerancia a la lactosa durante la niñez tardía y la vida adulta.[27]

Hipótesis Genéticas Versus Adaptativas

La información actual es compatible con la hipótesis de que los adultos en quienes persiste la actividad de lactasa intestinal fueron siendo seleccionados por un proceso de mutación que tuvo su origen aproximadamente hace 10,000 años. Esta tuvo lugar bajo condiciones ecológicas específicas que proporcionaban ventajas de supervivencia a las poblaciones dedicadas al pastoreo y producción de leche. Esta hipótesis genética sugiere que la persistencia de la actividad de la lactasa hasta la niñez tardía y en la edad adulta es una desviación de lo "normal"; lo "normal" sería la desaparición completa de la actividad de dicha enzima después del período de lactancia, tal como ocurre en la mayoría de la población mundial.[19,25,27,34]

Otra alternativa la constituye la hipótesis adaptativa y debe ser considerada también. En los animales, la ingestión de lactosa no previene la disminución de la actividad de la lactasa conforme aumenta la edad. La alimentación con lactosa puede estimular la sucrasa, y la isomaltasa además de la lactasa[27] y la magnitud registrada de todos estos cambios ha sido pequeña. Observaciones en humanos indican que los niños galactosémicos no pierden la actividad de la lactasa a pesar de consumir una dieta libre de lactosa. No se ha encontrado respuesta en adultos después de haber sido alimentados con lactosa durante períodos de tiempo relativamente largos, en los cuales se midió la actividad enzimática y la absorción.[28]

Algunos investigadores han considerado la posibilidad de que la intolerancia a la lactosa pudiera inducirse mediante el daño producido a la mucosa intestinal en enfermedades gastrointestinales o malnutrición. La deficiencia secundaria de lactasa es un fenómeno reconocido ampliamente tanto en gastroenteritis aguda como en malnutrición. En aquellas poblaciones en las cuales estos problemas son frecuentes, es posible que la explicación de la aparición temprana de la intolerancia a la lactosa podría ser la existencia de deficiencia secundaria de lactasa. No es posible, sin embargo, explicar la distribución geográfica de este síndrome en base a la prevalencia de desnutrición o gastroenteritis.

Debido a que el período de la lactancia en los humanos no ha sido claramente definido, la aparición de malabsorción de la lactosa puede ocurrir entre las edades de tres y siete años. En un estudio reciente del desarrollo de la intolerancia a la lactosa en niños, no se encontraron diferencias relacionadas con la cantidad de leche consumida.[29]

Implicaciones

Una de las preguntas importantes que surgieron como resultado de los estudios geográficos de la intolerancia a la lactosa es la relacionada con la lógica del uso de leche en la alimentación de poblaciones tradicionalmente no consumidoras de este alimento. Aparentemente, adultos con malabsorción de lactosa pueden adaptarse a cantidades relativamente grandes de leche, un litro diario.[28] El Grupo de Expertos en Proteínas de las Naciones Unidas,[30] el Comité de Alimentación y Nutrición del Consejo Nacional de Investigaciones ("The Food and Nutrition Board of the National Research Council, U.S.A.),[31] y el Comité sobre Nutrición de la Academia Americana de Pediatría[32] concuerdan en que "sería inapropiado el desestimular los programas para incrementar la disponibilidad y consumo de leche por temor a una intolerancia a la leche".[32] Sin embargo, en niños mayores de los tres años de edad que viven en áreas donde la malabsorción de lactosa es común, el uso de leche en el tratamiento de la desnutrición proteínico-calórica podría contribuir a la aparición de diarrea y a un deterioro del estado nutricional.[33] Johnson y colaboradores[19] recomiendan el empleo de productos lácteos fermentados con bajo contenido de lactosa, o aún de sustitutos más baratos de productos lácteos, aduciendo no solamente razones económicas.

En resumen, la deficiencia primaria de lactasa puede considerarse como el estado normal en los mamíferos después del período de lactancia. Ciertos grupos étnicos, aquellos con una larga historia de crianza de

ganado y consumo de leche, mantienen su actividad de lactasa intestinal a través de la vida adulta. Este fenómeno es genético más que adaptativo. □

REFERENCIAS

1. D.C. Heiner, J.W. Sears, and W.T. Kniker: Multiple Precipitins to Cow's Milk in Chronic Respiratory Disease. A Syndrome Including Poor Growth, Gastrointestinal Symptoms, Evidence of Allergy, Iron Deficiency Anemia, and Pulmonary Hemosiderosis. *Am. J. Dis. Child* 103:634-654, 1962
2. J.W. Gerrard, J.W.A. MacKenzie, N. Goluboff, J.Z. Garson, and C.S. Maningas: Cow's Milk Allergy: Prevalence and Manifestations in an Unselected Series of Newborns. *Acta Paediat. Scandinav.* (Suppl.) 234:1-21, 1973
3. A.S. Goldman, D.W. Anderson, Jr., W.A. Sellers, S. Saperstein, W.T. Kniker, and S.R. Halpern: Milk Allergy. 1. Oral Challenge with Milk and Isolated Milk Proteins in Allergic Children. *Pediatrics* 32:425-443, 1963
4. S.R. Halpern, W.A. Sellars, R.B. Johnson, D.W. Anderson, S. Saperstein, and J.S. Reisch: Development of Childhood Allergy in Infants Fed Breast, Soy, or Cow's Milk. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 51:139-151, 1973
5. S. Freier: Paediatric Gastrointestinal Allergy. *Clin. Allerg.* 3:597-618, 1973
6. K. Bell and H.A. McKenzie: Beta Lactoglobulins. *Nature* 204:1275-1279, 1964
7. B. Kletter, I. Gery, S. Freier, and A.M. Davies: Immune Responses of Normal Infants to Cow's Milk. I. Antibody Type and Kinetics of Production. II. Decreased Immune Reactions in Initially Breast-fed Infants. *Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol.* 40:556-566 and 667-674, 1971
8. B. Kletter, S. Freier, A.M. Davies, and I. Gery: The Significance of Coproantibodies to Cow's Milk Proteins. *Acta Paediat. Scandinav.* 60:173-180, 1971
9. E. Savilahti: Immunoglobulin-Containing Cells in the Intestinal Mucosa and Immunoglobulins in the Intestinal Juice in Children. *Clin. Exp. Immunol.* 11:415-425, 1972
10. E. Savilahti: Immunochemical Study of the Malabsorption Syndrome with Cow's Milk Intolerance. *Gut* 14:491-501, 1973
11. P. Kuitunen, J. Rapola, E. Savilahti, and J.K. Visakorpi: Response of the Jejunal Mucosa to Cow's Milk in the Malabsorption Syndrome with Cow's Milk Intolerance. A Light- and Electron-Microscopic Study. *Acta Paediat. Scandinav.* 62:585-595, 1973
12. J.K. Visakorpi and P. Immonen: Intolerance to Cow's Milk and Wheat Gluten in the Primary Malabsorption Syndrome in Infancy. *Acta Paediat. Scandinav.* 56:49-56, 1967
13. O. CH. Pock-Steen: The Role of Gluten, Milk and Other Dietary Proteins in Chronic or Intermittent Dyspepsia. *Clin. Allerg.* 3:373-383, 1973
14. H.Y. Liu, M.U. Tsao, G. Moore, and Z. Gaday: Bovine Milk Protein-Induced Intestinal Malabsorption of Lactose and Fat in Infants. *Gastroenterology* 54:27-34, 1967
15. T.A. Waldmann, R.D. Wockner, L. Laster, and R.S. Gorden, Jr.: Allergic Gastroenteropathy. A Cause of Excessive Gastrointestinal Protein Loss. *New Engl. J. Med.* 276:762-769, 1967

16. Fresh Cow's Milk and Iron Deficiency in Infants. *Nutrition Reviews* 31:318-320, 1973
17. J.F. Wilson, M.E. Lahey, and D.C. Heiner: Studies on Iron Metabolism. V. Further Observations on Cow's Milk-Induced Gastrointestinal Bleeding in Infants with Iron Deficiency Anemia. *J. Pediat.* 84:335-344, 1974
18. C.W. Woodruff, S.W. Wright, and R.P. Wright: The Role of Fresh Cow's Milk in Iron Deficiency: II. Comparison of Fresh Cow's Milk with a Prepared Formula. *Am. J. Dis. Child.* 124:26-30, 1972
19. J.D. Johnson, N. Kertchner, and F.J. Simoons: Lactose Malabsorption: Its Biology and History. *Adv. Pediat.* 1:197-237, 1974
20. A. Holzel, V. Schwartz, and K.W. Sutcliffe: Defective Lactose Absorption Causing Malnutrition in Infancy. *Lancet* I:1126-1128, 1959
21. The Etiology and Implications of Lactose Intolerance. *Nutrition Reviews* 31:182-183, 1973
22. L.S. Stephenson and M.C. Latham: Lactose Intolerance and Milk Consumption: The Relation of Tolerance to Symptoms. *Am. J. Clin. Nutrition* 27:296-303, 1974
23. N. Kretchmer and P. Sunshine: Intestinal Disaccharidase Deficiency in the Sea Lion. *Gastroenterology* 53:123-129, 1967
24. C-P. Wen, I. Antonowicz, E. Tovar, R.B. McGandy, and S.N. Gershoff: Lactose Feeding in Lactose Intolerant Monkeys. *Am. J. Clin. Nutrition* 26:1224-1228, 1973
25. F.J. Simoons: Progress Report: New Light on Ethnic Differences in Adult Lactose Intolerance. *Am. J. Dig. Dis.* 18:595-611, 1973
26. Lactose Activity Levels in Nigeria - Genetic or Acquired Phenomenon? *Nutrition Reviews* 30:156-158, 1972
27. G. Neale: The Geographical Incidence of Lactase Deficiency. *Path. Microbiol.* 39:238-247, 1973
28. T. Gilat, S. Russo, E. Gelman-Malachi, and T.A.M. Aldor: Lactase in Man: A Nonadaptable Enzyme. *Gastroenterology* 62:1125-1127, 1972
29. T. Gilat, F. Dalizky, E. Gelman-Malachi, and I. Tamir: Lactase in Childhood—A Nonadaptable Enzyme. *Scandinav. J. Gastroenterol.* 9:395-398, 1974
30. Protein Advisory Group of the United Nations: Low Lactase Activity and Milk Intake. *PAG Bull.* II Spring, 1972
31. Background Information on Lactose and Milk Intolerance. *Nutrition Reviews* 30:175-176, 1972
32. Committee on Nutrition, AAP: Should Milk Drinking by Children be Discouraged? *Pediatrics* 53:576-582, 1974
33. M.D. Bowie, G.L. Brinkman, and J.D.L. Hansen: Acquired Disaccharide Intolerance in Malnutrition. *J. Pediat.* 66:1083-1091, 1965
34. N.S. Rosensweig in *Sugars in Nutrition*. H.L. Sipple and K.W. McNutt, Editors, pp. 173-186. Academic Press, New York, 1974
35. J. Walker-Smith: Cow's Milk Protein Intolerance. Transient Food Intolerance of Infancy. *Arch. Dis. Child.* 50:347-350, 1975

Capítulo **48**

ALBERT T. BROWN

El Papel de los Carbohidratos Dietéticos en la Formación de la Placa Bacteriana y en la Inducción de Enfermedad Oral

LA CARIES dental y la enfermedad periodontaria afectan un gran porcentaje de la población de los Estados Unidos de Norte América, produciendo un impacto severo sobre la salud integral de los individuos que las padecen. Desde hace algún tiempo, se sabe que la acumulación de placas bacterianas está íntimamente asociada con la frecuencia y la incidencia de caries dental. Recientemente se ha demostrado también que existe una correlación entre la formación de placas y la enfermedad periodontaria.[1-6] La placa se describe generalmente como un material adhesivo y gelatinoso que cubre la superficie dentaria y está compuesto por una población muy densa de microorganismos orales ($\cong 4.0 \times 10^{11}$ células por gramo de peso húmedo) y una matriz interbacteriana que consiste de polisacáridos extracelulares de origen bacteriano, leucocitos, glucoproteínas salivares, agua y restos de células epiteliales descamadas. Se ha determinado con alto grado de certeza que la actividad metabólica de la placa bacteriana es debida principalmente a su contenido microbiano.[7-9]

Los carbohidratos dietéticos son de importancia primordial para que se produzca colonización de microorganismos sobre las superficies dentarias. Asimismo, permiten que los microorganismos de la placa continúen sus funciones vitales aun en períodos de stress nutricional. La acumulación de gran número de bacterias orales en la placa, sumada a su actividad metabólica continua, conduce a la producción de caries dental y enfermedad periodontaria.

La evidencia actual indica que la sacarosa es de importancia central en la formación de la placa y en el metabolismo de los microorganismos orales.[9-15] Sin embargo, debe hacerse énfasis en que otros carbohidratos dietéticos son también importantes puesto que contribuyen a la formación de la placa y a sostener las funciones vitales de algunos componentes de la microflora oral.[9,14,16-22] En la utilización de los carbohidratos

dietéticos por microorganismos orales, por lo menos cuatro aspectos contribuyen colectivamente a su potencial patógeno a consecuencia de su papel en la formación de la placa bacteriana y de la actividad metabólica de varios componentes de la microflora cuyos productos interactúan directamente con los tejidos orales, duros y blandos, produciendo una respuesta apropiada en el hospedero.

Las cuatro áreas importantes del metabolismo de los carbohidratos dietéticos son: su conversión en polímeros extracelulares de origen bacteriano con propiedades adhesivas; en polisacáridos bacterianos extracelulares de almacenaje; en polisacáridos bacterianos intracelulares de almacenaje; y su utilización como fuentes fermentables de energía (ATP) por los microorganismos de la placa. Posiblemente el aspecto más relacionado con la virulencia, es la utilización de los carbohidratos para generar la energía que requieren los procesos biosintéticos de las bacterias orales, puesto que todos los carbohidratos dietéticos comunes son utilizados fácilmente en esta forma por varios de los componentes microbianos de la placa bacteriana. La interrelación entre los cuatro aspectos mencionados en la formación de la placa y en los procesos de caries y enfermedad periodontaria es representada esquemáticamente en la Figura 1.

Producción de Polímeros Bacterianos Adhesivos

En diversas especies de estreptococo, que son miembros importantes de la placa bacteriana, se ha estudiado exhaustivamente la capacidad de producir polímeros extracelulares adhesivos, propiedad que les permite colonizar en superficies duras.[18,23] La formación de una clase de estos polisacáridos extracelulares depende del metabolismo de sacarosa exógena por enzimas designadas como dextransacarasas o glucosiltransferasas.[24-28] Las glucosiltransferasas se encuentran en el sobrenadante de cultivos de estreptococos orales, tal como en el grupo cariogénico *Streptococcus mutans*,[29-34] y también en la superficie celular de estos microorganismos. Las glucosiltransferasas catalizan la conversión de sacarosa a fructosa libre y un polímero de glucosa conocido como dextrán o glucán, tal como se muestra a continuación.[35-40]

$$(\text{glucosa})_{n-1} + \text{sacarosa} \longrightarrow (\text{glucosa})_n + \text{fructosa}$$

Por lo menos 2 clases de glucanes se forman a partir de sacarosa por la acción de las glucosiltransferasas. Uno de ellos es de alto peso molecular, está asociado a la célula bacteriana y es relativamente insoluble. En contraste, la otra clase importante de glucanes es soluble y se encuentra en el líquido sobrenadante de cultivos o en la matriz interbacteriana de la placa. La evidencia más reciente indica que los glucanes insolubles de

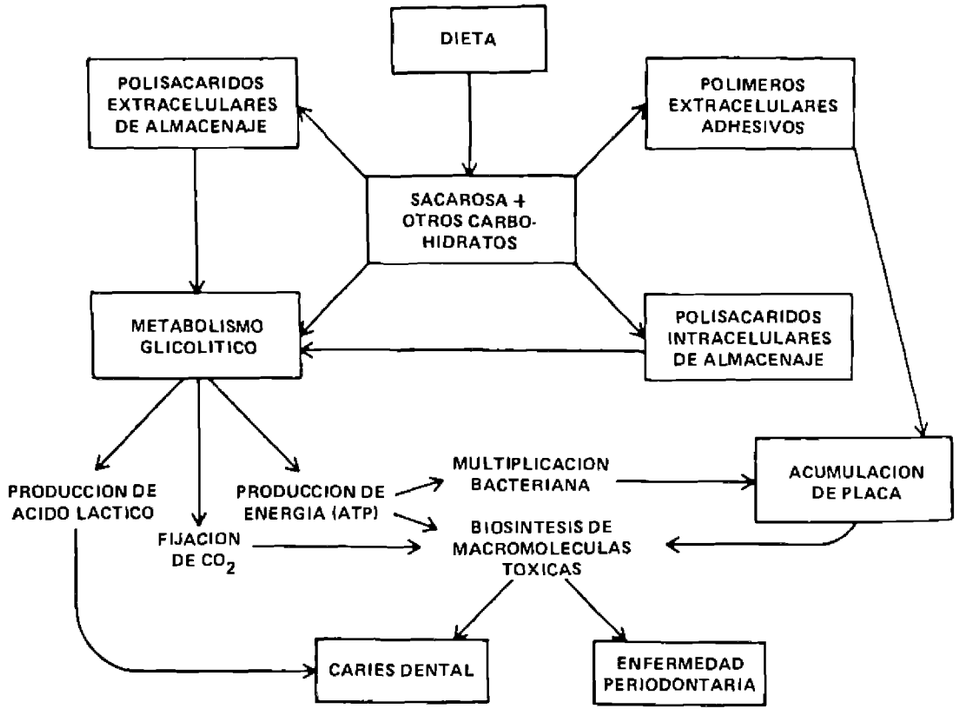


Fig. 1. Representación esquemática del papel de los carbohidratos dietéticos en la caries dental y la enfermedad periodontaria.

alto peso molecular, que están asociados a células, determinan la adhesión de los estreptococos orales a las superficies dentarias duras[28,41-44,89] mientras que los glucanes solubles extracelulares de alto peso molecular probablemente participan en la cohesión o aglutinación de ciertas especies de estreptococos orales.[45]

Los polímeros extracelulares de fructosa, llamados levanes o fructanes, también son sintetizados a partir de sacarosa por una variedad de microorganismos de la placa, principalmente por miembros del genero *Streptococcus*.[46-53] La producción de fructanes a partir de sacarosa es catalizada por enzimas asociadas a células y/o enzimas extracelulares llamadas levansucrasas o fructosiltransferasas, las cuales producen la reacción que se presenta a continuación.[54-55]

$$(\text{fructosa})_{n-1} + \text{sacarosa} \longrightarrow \text{glucosa} + (\text{fructosa})_n$$

La mayoría de fructanes son altamente solubles y se cree que existen principalmente en el líquido sobrenadante de cultivos o en la matriz interbacteriana de la placa. Sin embargo, evidencia reciente ha sugerido

que pequeñas cantidades de fructanes insolubles pueden contribuir a la capacidad de *S. mutans* para formar placa *in vitro*.[28,43,44] El papel de los glucanes y fructanes como polisacáridos extracelulares de almacenaje para la nutrición bacteriana será discutido más adelante.

Aunque no han sido estudiados exhaustivamente, algunos carbohidratos dietéticos, además de la sacarosa, son precursores de polímeros bacterianos extracelulares con propiedades adhesivas y pueden jugar un papel en la acumulación de ciertos microorganismos sobre la superficie dentaria. Por ejemplo, miembros del género *Actinomyces* se encuentran comúnmente en la placa bacteriana y se ha demostrado que *Actinomyces viscosus* y *Actinomyces naeslundii* forman placa tanto *in vivo*[56] como *in vitro*.[57] Estos organismos han sido implicados como agentes etiológicos de la enfermedad periodontaria,[58-61] caries radicular[62] y caries coronal.[63-65] En contraste con los estreptococos orales, *A. viscosus* y *A. naeslundii* no producen glucanes asociados a células ni glucanes extracelulares a partir de sacarosa, y su habilidad para formar placas *in vivo* e *in vitro* no depende de la presencia de este carbohidrato.[56-57] Estos microorganismos son capaces de adherirse a superficies duras en presencia de diferentes carbohidratos y su habilidad para formar placas parece depender de la producción de un polisacárido adhesivo a partir de varios carbohidratos precursores.[66]

Papel Primordial de los Carbohidratos Dietéticos en la Producción de Energía

Aun cuando los carbohidratos dietéticos son precursores de polisacáridos bacterianos extracelulares, que permiten la colonización de microorganismos en las superficies dentarias, posiblemente su papel más importante en la patogenia de la caries dental y la enfermedad periodontaria es su utilización como fuentes fermentables de energía por los microorganismos orales, dado que sin producción de energía un organismo no podría soportar sus procesos biosintéticos ni podría permanecer viable en el medio oral. Todos los carbohidratos dietéticos comunes pueden ser metabolizados por varios de los microorganismos de la placa bacteriana. Parece ser que las transformaciones metabólicas generadoras de energía que sufren los carbohidratos exógenos por la acción de los diferentes microorganismos de la placa, contribuyen a su potencial patogénico en tres formas distintas que se describen a continuación.

Contribución de la Producción de Energía a la Acumulación Microbiana

El metabolismo intracelular generador de ATP de los microorganismos

orales contribuye a su acumulación en la placa al soportar los eventos biosintéticos que favorecen la multiplicación bacteriana. Aun cuando la velocidad de crecimiento de microorganismos en la placa bacteriana no se acerca a la observada en cultivos de laboratorio,[67,68] no se puede desestimar la contribución del crecimiento microbiano que depende de la producción de energía, especialmente en la placa de reciente formación, puesto que este crecimiento facilita la acumulación de organismos en varias zonas del ambiente oral. Dado que un amplio espectro de carbohidratos sirve como fuente potencial de energía para la mayoría de bacterias orales, su papel en la acumulación microbiana (formación de placa) es de suma importancia.

La producción de energía a partir de carbohidratos dietéticos contribuye a la formación de placas bacterianas en una forma menos directa que simplemente manteniendo el crecimiento celular. La síntesis de enzimas que producen polímeros bacterianos extracelulares adhesivos depende estrictamente de la energía derivada del metabolismo de carbohidratos, los cuales de hecho provienen de la dieta. El recambio constante de las enzimas extracelulares en la placa bacteriana, hace absolutamente necesario que éstas sean sintetizadas continuamente para que puedan jugar un papel determinante en la formación de esta estructura.

Formación de Productos Tóxicos de Fermentación durante el Metabolismo Energético

La actividad metabólica en la placa bacteriana es el resultado del metabolismo de sus distintos componentes microbianos. Dado que la placa es considerada esencialmente como un medio anaeróbico, la utilización de los carbohidratos exógenos debe llevarse a cabo por procesos de fermentación. Algunos productos de fermentación de bajo peso molecular, generalmente de naturaleza acídica que tienen el potencial de dañar los tejidos orales, son producidos *in vitro* por muestras de placa total y por cultivos puros de varias bacterias orales.[5,6] El ácido láctico es el producto de fermentación generado predominantemente al ser metabolizados los carbohidratos dietéticos por microorganismos de la placa bacteriana.[69-72] Este ácido orgánico es considerado generalmente como el principal responsable del pH ácido de la placa bacteriana[73,75] especialmente después de ser expuesta a carbohidratos exógenos. Además de ser un determinante ecológico al contribuir al pH ácido de la placa, se considera que el ácido láctico juega un papel central en la etiología de la caries, al participar en la desmineralización del esmalte y del cemento en el desarrollo de caries coronal y radicular.

Biosíntesis de Macromoléculas Tóxicas Dependiente de la Producción de Energía

Varias macromoléculas producidas por microorganismos orales han sido implicadas en la producción de caries dental y enfermedad periodontaria. La biosíntesis de estas sustancias tóxicas por los microorganismos de la placa bacteriana, en cantidad suficiente para dañar los tejidos orales o para generar una respuesta particular en el hospedero, depende generalmente de la producción de energía derivada de la fermentación de carbohidratos. Estas macromoléculas producidas por microorganismos orales comprenden varias enzimas que tienen en común la capacidad para degradar componentes orgánicos del esmalte y la dentina, alterar la matriz intercelular del epitelio oral, destruir componentes del tejido conectivo, alterar la membrana celular y su permeabilidad, afectar la adhesión intercelular, e iniciar una respuesta inflamatoria aguda.[5,6,75,76] Otras macromoléculas no enzimáticas producidas por bacterias orales tienen también el potencial para iniciar una respuesta inflamatoria. Estas incluyen endotoxinas producidas por ciertas bacterias gram negativas, peptidoglicanes, factores quimotácticos y otros antígenos somáticos bacterianos.[5,6,77-79] Es importante señalar nuevamente que la energía necesaria para la producción de estas macromoléculas tóxicas, procede del catabolismo de carbohidratos por los microorganismos de la placa bacteriana. En el Cuadro 1 se presenta una lista de algunas de las macromoléculas tóxicas producidas por microorganismos de la placa, indicándose también su papel potencial en la producción de caries dental o enfermedad periodontaria.

Importancia de los Polímeros Bacterianos Extracelulares como Fuentes de Energía

Los polisacáridos bacterianos extracelulares derivados de carbohidratos exógenos constituyen una porción significativa de la matriz interbacteriana de la placa. Estos polímeros, además de jugar un papel principal en la adhesión de microorganismos orales a las superficies duras de los dientes y de favorecer la cohesión o aglutinación de ciertas bacterias orales, también desempeñan un papel nutricional y ecológico dentro de la placa sirviendo como fuentes fermentables de la energía. Esta energía soporta las actividades biosintéticas de los microorganismos que componen la placa durante períodos de carencia de carbohidratos de la dieta. Existe evidencia de que además de los estreptococos, otros microorganismos de la placa también son capaces de producir polímeros extracelulares semejantes al glucán. Por ejemplo se ha estudiado una cepa oral de *Lactobacillus casei* que produce grandes cantidades de glucanes extracelulares a partir de varios

CUADRO 1

Algunas Macromoléculas Sintetizadas por microorganismos de la Placa que Tienen un Papel Potencial en la Etiología de la Caries Dental y la Enfermedad Periodontaria

Macromolécula	Papel potencial
Enzimas	
1. Proteasas 2. Hialuronidasas 3. Neuraminidasas 4. Colagenasa 5. Condroitinsulfatasa 6. Glicósido hidrolasas 7. Esterasas	Colectivamente degradan componentes orgánicos del esmalte y la dentina, destruyen la matriz intercelular, degradan sustancia fundamental amorfa y tejido conectivo, alteran la superficie celular, alteran la adhesión intercelular y modifican la permeabilidad celular.
Mediadores de la Inflamación	
1. Proteasas 2. Endotoxinas 3. Peptidoglicanes 4. Factores quimotácticos 5. Antígenos somáticos	Colectivamente llevan a destrucción del periodoncio al producir directamente reacción inflamatoria, o inducir respuestas inflamatorias alérgicas

carbohidratos además de sacarosa.[80] Gibbons y Banghart también han demostrado que una cepa cariogénica de *Lactobacillus acidophilus* produce glucán extracelular antigénicamente similar al producido por estreptococos cariogénicos.[81] Parece ser que la síntesis de glucán en la placa no es un proceso totalmente irreversible. Manly y colaboradores encontraron actividad de glucanasa en muestras de placa total.[82] También se ha comunicado que cepas orales de *Streptococcus mitis*,[83] así como de otros microorganismos de la placa incluyendo *S. mutans*[84-86] son capaces de producir glucanasa. En consecuencia, existe en la placa el potencial enzimático para catabolizar glucanes y para usar los monómeros de glucosa derivados de estos polímeros, como fuente de energía.

Parece ser que los fructanes producidos por varios microorganismos de la placa, particularmente miembros del género *Streptococcus*, son mucho más lábiles que los glucanes y por lo tanto, pueden jugar un papel aun más significativo en la nutrición y ecología de la placa bacteriana.[9,87] Se han encontrado varios microorganismos orales capaces de producir

altos niveles de enzimas llamadas levanasas o fructanasas.[88-92] Estas enzimas sirven para degradar fructanes a polímeros de fructosa de más bajo peso molecular o a fructosa libre, los cuales pueden ser utilizados como una fuente fermentable de energía por varias bacterias de la placa.[16-18]

Además de glucanes y fructanes las bacterias orales pueden utilizar otros polisacáridos extracelulares que sirven por lo tanto como determinantes nutricionales y ecológicos. Algunas cepas de *S. mutans* y especies de lactobacilo son capaces de metabolizar un polímero extracelular de tipo amilopectina producido por ciertos miembros del género *Neisseria*, y crecen mucho más rápido en presencia de este polisacárido que en presencia de sacarosa.[91] Un porcentaje significativo de la microflora oral que coloniza sobre superficies dentarias limpias consiste de *Neisseria;* por lo tanto, los polisacáridos extracelulares producidos por este género de microorganismos pueden ser de importancia primordial en las primeras etapas de la formación de la placa bacteriana.[23,93]

Importancia de los Polisacáridos Intracelulares de Almacenaje como Fuentes de Energía

Además de producir polisacáridos extracelulares a partir de los carbohidratos dietéticos, muchos microorganismos de la placa tienen el potencial de sintetizar polisacáridos intracelulares a partir de varios carbohidratos exógenos.[94-98] Por ejemplo, *L. casei*,[99] *S. mitis*[100,101] y varias cepas de *S. mutans*[102] son capaces de producir grandes cantidades de polisacáridos intracelulares a partir de varios azúcares fermentables. Los polímeros intracelulares obtenidos de bacterias orales son generalmente de tipo amilopectina y probablemente son sintetizados por el proceso descrito por Nikaido y Hassid.[103] El papel de estos polisacáridos intracelulares es probablemente semejante al papel nutricional de los polisacáridos bacterianos extracelulares, en el sentido de que también sirvan como reserva de fuentes de energía, permitiendo a los microorganismos orales sostener sus actividades biosintéticas por largos períodos de tiempo en ausencia de carbohidratos dietéticos disponibles en el medio oral, tal como durante períodos de ayuno del individuo.

Papel Primordial de la Glicólisis en la Producción de Energía y en la Biosíntesis por las Bacterias Orales

La vía metabólica por la cual la mayoría de los microorganismos generan la energía (ATP) necesaria para sostener sus funciones biosintéticas es la glicólisis.[12] El metabolismo glicolítico de los carbohidratos

dietéticos y de los polisacáridos bacterianos, extracelulares o intracelulares, genera grandes cantidades de ácido láctico, dado que el piruvato en vez del oxígeno, actúa como receptor terminal de electrones en este proceso de oxidación. El medio anaeróbico de la placa también hace obligatorio que sus componentes microbianos usen mecanismos fermentativos para la producción de energía. La mayoría de carbohidratos dietéticos resultan en la formación de ácido láctico durante la glicólisis. Tomando en cuenta que la producción de este ácido es considerada como un factor principal en la etiología de la caries dentaria, se puede afirmar que otros carbohidratos dietéticos además de la sacarosa, son capaces de jugar un papel causal en esta enfermedad. De igual manera, la utilización glicolítica de un amplio espectro de carbohidratos exógenos para la producción de energía y para la biosíntesis de macromoléculas tóxicas por los microorganismos orales, también contribuye en la etiología de la enfermedad periodontaria. En la Fig. 2 se muestra la relación de varios carbohidratos dietéticos tales como sacarosa, almidón, lactosa, maltosa, fructosa, manitol y sorbitol con la glicólisis. También se muestra la conexión del metabolismo de los polisacáridos bacterianos con este proceso.

Además de la generación de energía, otro papel de la glicólisis en el

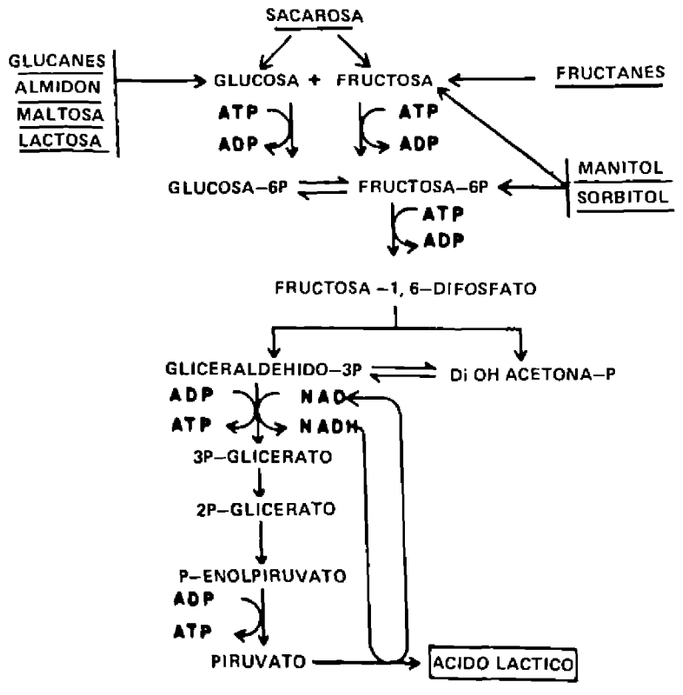


Fig. 2. Relación entre el metabolismo de los carbohidratos por microorganismos orales y la glicólisis.

metabolismo biosintético de los microorganismos de la placa, es la utilización de ciertos compuestos intermediarios para la síntesis de macromoléculas. Este proceso también permite a los microorganismos de la placa utilizar bióxido de carbono (CO_2) presente en la saliva para la biosíntesis de componentes celulares. Consecuentemente, el bicarbonato salivar puede tener funciones nutricionales y fisiológicas para los microorganismos orales además de su papel principal como tampón o buffer de la saliva. Por ejemplo, el *Streptococcus sanguis* convierte fosfoenolpiruvato más CO_2 en oxalacetato vía fosfoenolpiruvato carboxilasa.[104] Por otra parte, cepas orales de *A. viscosus* y de *A. naeslundii* convierten piruvato más CO_2 en oxalacetato vía piruvato carboxilasa.[105] En la Fig. 3 se muestra la relación entre glicólisis y estas reacciones. La incorporación de oxalacetato en macromoléculas se produce con más probabilidad por su conversión a ácido aspártico, cuyo papel está bien establecido en el metabolismo bacteriano biosintético.

Resumen

Se considera que todos los carbohidratos dietéticos, y no sólo la

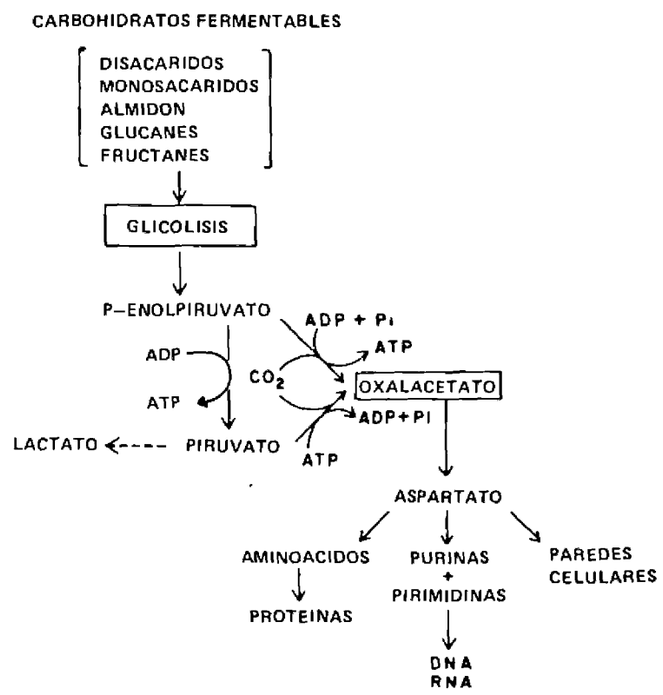


Fig. 3. Incorporación de carbohidratos a macromoléculas por los microorganismos orales.

sacarosa, juegan un papel etiológico en la caries dental y la enfermedad periodontaria, puesto que contribuyen colectivamente a la acumulación de microorganismos sobre las superficies dentarias; proveen la energía para la biosíntesis de macromoléculas tóxicas las cuales interactúan con los tejidos orales duros y blandos; y son precursores de productos acídicos de fermentación que contribuyen a la desmineralización del esmalte y del cemento. □

Reconocimiento

El autor desea expresar su agradecimiento a Stephanie Smith por la ayuda proporcionada en la preparación de este manuscrito y al Dr. Gerald I. Roth por su ayuda y estímulo.

REFERENCIAS

1. A. Lovdal, A Arno, and J. Waerhaug. Incidence of Clinical Manifestation of Periodontal Disease in Light of Oral Hygiene and Calculus Formation *J. Am. Dent. Assn.* 56:21-33, 1958
2. J.B. MacDonald, R.J. Gibbons, and S.S. Socransky. Bacterial Mechanisms in Periodontal Disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 85:467-478, 1960
3. R.J. Gibbons: Some Aspects of the Bacteriology of Periodonal Disease. *Int. Dent. J.* 14:407-410, 1964
4. H. Löe, E. Theilade, and S.B. Jensen: Experimental Gingivitis in Man. *J Periodont* 36:177-187, 1965
5. A.N. Bahn: Microbial Potential in the Etiology of Periodontal Disease *J. Periodont.* 41:603-610, 1970
6. S.S. Socransky: Relationship of Bacteria to the Etiology of Periodontal Disease. *J. Dent. Res.* 49:203-222, 1970
7. A. Tatevossian and G.N. Jenkins: The Source of Metabolic Activity in Human Saliva. *Arch. Oral Biol.* 14:1121-1123, 1969
8. I. Kleinberg: Biochemistry of the Dental Plaque *Adv Oral Biol.* 4:43-90, 1970
9. K.K. Makinen in *Sugars in Nutrition*. H.L. Sipple and K W. McNutt, Editors, pp. 645-687. Academic Press, New York, 1974
10. T.H. Grenby: The Effects of Some Carbohydrates on Experimental Dental Caries in the Rat. *Arch. Oral Biol. 8*:27-30, 1963
11. B. Guggenheim, K.G. König, E. Herzok, and H R. Mühlemann. The Cariogenicity of Different Dietary Carbohydrates Tested on Rats in Relative Gnotobiosis with a Streptococcus Producing Extracellular Polysaccharide. *Helv. Odontol. Acta* 10:101-113, 1966
12. E. Newbrun: Sucrose, The Arch Criminal of Dental Caries *J. Dent. Child.* 36:239-248, 1969
13. K.G König and H R. Mühlemann: The Cariogenicity of Refined and Unrefined Sugar in Animal Experiments. *Arch. Oral Biol.* 12:1297-1298, 1967

14. K.K. Mäkinen and L. Philosophy: The Role of Sucrose and Other Sugars in the Development of Dental Caries. *Int. Dent. J.* 22:363-386, 1972
15. A.T. Brown in *Sugars in Nutrition*. H.L. Sipple and K.W. McNutt, Editors, pp. 689-719. Academic Press, New York, 1974
16. J. Carlsson: A Numerical Taxonomic Study of Human Oral Streptococci *Odontol. Rev.* (Malmo) 2:137-160, 1968
17. S. Edwardsson: Characteristics of Caries-Inducing Human Streptococci Resembling *Streptococcus mutans*. *Arch. Oral Biol.* 13:637-646, 1968
18. B. Guggenheim: Streptococci of Dental Plaques. *Caries Res.* 2:147-163, 1968
19. R.M. Green and R.L. Hartles: The Effect of Diets Containing Mono- and Disaccharides on the Incidence of Dental Caries in the Albino Rat. *Arch. Oral Biol.* 14:235-241, 1969
20. S. Rosen: Comparison of Sucrose and Glucose in the Causation of Dental Caries in Gnotobiotic Rats. *Arch. Oral Biol.* 14:445-450, 1969
21. M.N. Naylor, R.F. Wilson, and M.R.B. Melville in *Dental Plaque*. W D McHugh, Editor, pp. 41-47. D.C Thomson and Co . Ltd., Dundee, Scotland, 1970
22. T.H. Grenby: Dental Plaque Studies on Baboons Fed on Diets Containing Different Carbohydrates. *Arch. Oral Biol* 16:631-638, 1971
23. H.L. Ritz: Microbial Population Shifts in Developing Human Dental Plaque. *Arch. Oral Biol.* 12:1561-1568, 1967
24. J. Carlsson, E. Newbrun, and B. Krasse: Purification and Properties of Dextransucrase from *Streptococcus sanguis*. *Arch. Oral. Biol.* 14:469-478, 1969
25. B Guggenheim and E. Newbrun: Extracellular Glucosyltransferase Activity of an HS Strain of *Streptococcus mutans*. *Helv. Odontol Acta* 13 84-97, 1969
26. A.M. Chludzinski, G.R. Germaine, and C.F. Schachtele: Purification and Properties of a Dextransucrase from *Streptococcus mutans*. *J. Bact.* 118:1-7, 1974
27. H.K. Kuramitsu: Characterization of Cell-Associated Dextransucrose Activity from Glucose-Grown Cells of *Streptococcus mutans*. *Infection and Immunity* 10:227-235, 1974
28. H Mukasa and H.D Slade: Mechanism of the Adherence of *Streptococcus mutans* to Smooth Surfaces. III. Purification and Properties of the Enzyme Complex Responsible for Adherence. *Infection and Immunity* 10 1135-1145, 1974
29. R.J. Fitzgerald and P.H. Keyes: Demonstration of the Etiologic Role of Streptococci in Experimental Caries in the Hamster. *J. Am. Dent. Assn.* 61:9-19, 1960
30. D.D. Zinner, J.M. Jablon, A.P. Aran, and M.S. Saslaw Experimental Caries Induced in Animals by Streptococci of Human Origin. *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* 118:766-770, 1965
31. R J Gibbons, K.S. Berman, P. Knoettner, and B. Kapsimalis: Dental Caries and Alveolar Bone Loss in Gnotobiotic Rats Infected with Capsule-Forming Streptococci of Human Origin. *Arch. Oral Biol.* 11:549-560, 1966
32. B. Krasse: Human Streptococci and Experimental Caries in Hamsters. *Arch. Oral Biol.* 11:429-436, 1966
33. J.D. de Stoppelaar, J. van Houte, and O. Backer Dirks: The Relationship between Extracellular Polysaccharide-Producing Streptococci and Smooth Surface Caries in 13-Year Old Children. *Caries Res.* 3:190-199, 1969
34. N.W. Littleton, S. Kakehashi, and R.J. Fitzgerald: Recovery of Specific "Caries-Inducing" Streptococci from Carious Lesions in the Teeth of Children. *Arch. Oral Biol.* 15:461-463, 1970

35. J.M. Wood and P. Critchley: The Extracellular Polysaccharide Produced from Sucrose by a Cariogenic Streptococcus. *Arch. Oral Biol.* 11 1039-1042, 1966
36. P. Critchley, J.M Wood, C.A. Saxton, and S.A. Leach: The Polymerization of Dietary Sugars by Dental Plaque. *Caries Res.* 1:112-129, 1967
37. A. Dahlqvist, B. Krasse, I. Olsson, and S. Gardell: Extracellular Polysaccharides Formed by Caries-Inducing Streptococci. Monosaccharide Composition of the Substrate Soluble Component. *Helv. Odontol. Acta* 11.15-21, 1967
38. B. Guggenheim and H.E. Schroeder: Biochemical and Morphological Aspects of Extracellular Polysaccharides Produced by Cariogenic Streptococci. *Helv. Odontol.* Acta 11:131-152, 1967
39. R.J. Gibbons and M. Nygaard. Synthesis of Insoluble Dextran and Its Significance in the Formation of Gelatinous Deposits by Plaque-Forming Streptococci. *Arch. Oral. Biol.* 13:1249-1262, 1968
40. E. Newbrun: Extracellular Polysaccharides Synthesized by Glycosyltransferases of Oral Streptococci. Composition and Susceptibility to Hydrolysis. *Caries Res.* 6:132-147, 1972
41. J.D. de Stoppelaar, K.G. König, A.J.M. Plasschaert, and J.S. van der Haven: Decreased Cariogenicity of a Mutant of *Streptococcus mutans. Arch. Oral Biol.* 16:971-975, 1971
42. M.L. Freedman and J.M. Tanzer. Dissociation of Plaque Formation From Glucan-Induced Agglutination of Mutants of *Streptococcus mutans. Infection and Immunity* 10.189-196, 1974
43. H Mukasa and H D. Slade The Mechanism of Adherence of *Streptococcus mutans* to Smooth Surfaces I. Roles of Insoluble Dextran-Levan Synthetase Enzymes and Cell Wall Polysaccharide Antigen in Plaque Formation. *Infection and Immunity* 8.555-562, 1973
44. H. Mukasa and H.D. Slade: The Mechanism of Adherence of *Streptococcus mutans* to Smooth Surfaces. The Nature of the Binding Site and the Adsorption of Dextran-Levan Synthetase Enzymes on the Cell Wall Surface of the Streptococcus. *Infection and Immunity* 9:419-429, 1974
45. R.J. Gibbons and R J. Fitzgerald: Dextran-Induced Agglutination of *Streptococcus mutans* and Its Potential Role in the Formation of Microbial Dental Plaque. *J. Bact.* 98:341-346, 1969
46. W.A. McDougal: Studies on Dental Plaque. IV. Levans and the Dental Plaque. *Aust. Dent. J.* 9:1-5, 1964
47. R.S. Manley, R. Liberfarb, M. Freese, and A. O'Brien: Determination of Levan Content and Formation Rate in Dental Plaque. *Int. Assn. Dent. Res.* Abstract No. 201, 1966
48. A. Howell, Jr. and H.V. Jordan: Production of an Extracellular Levan by *Odontomyces viscosus. Arch. Oral Biol.* 12:571-573, 1967
49. J.M. Wood: The Amount, Distribution and Metabolism of Soluble Polysaccharides in Human Dental Plaque. *Arch. Oral Biol.* 12:849-858, 1967
50. J.M. Wood and P. Critchley: The Soluble Carbohydrates of the Plaque Matrix. *J. Dent. Res.* (Suppl.) 46:129-130, 1967
51. R.J. Gibbons and S. Banghart: Induction of Dental Caries in Gnotobiotic Rats Infected with a Levan-Forming Streptococcus and a Streptococcus Isolated from Subacute Bacterial Endocarditis. *Arch. Oral Biol.* 13:297-308, 1968

52. E. Newbrun and S. Baker: Physico-Chemical Characteristics of the Levan Produced by *Streptococcus salivarius. Carbohydrate Res.* 6:165-170, 1968
53. M. Higuchi, Y. Iwami, T Yamada, and S. Araya: Levan Synthesis and Accumulation by Human Dental Plaque. *Arch. Oral Biol.* 15:563-567. 1970
54. J. Carlsson: A Levansucrase from *Streptococcus mutans. Caries Res.* 4:97-113, 1970
55. S.M. Garszczynski and J K. Edwards Synthesis of a Broth Levan by a Cell-Bound Levansucrase from *Streptococcus salivarius* (SS 2). *Arch. Oral Biol.* 18:239-251, 1973·
56. H.V. Jordan, P.H. Keyes, and S. Lim. Plaque Formation and Implantation of *Odontomyces viscosus* in Hamsters Fed Different Carbohydrates. *J. Dent. Res.* 48:824-831, 1969
57. G.J. Hageage, Jr., I Johanssen, and J.M. Tanzer· In Vitro Plaque Formation by Several Oral Diphtheroids Implicated in Periodontal Disease. *Infection and Immunity* 2:683-685, 1970
58. P.H. Keyes and H.V. Jordan: Periodontal Lesions in the Syrian Hamster. III. Findings Related to an Infectious and Transmissible Component. *Arch. Oral Biol.* 9:377-400, 1964
59. H V. Jordan and P.H. Keyes: Aerobic, Gram-Positive Filamentous Bacteria as Etiologic Agents of Experimental Periodontal Disease in Hamsters. *Arch. Oral. Biol.* 9:401-414, 1964
60. H.V. Jordan, R.J. Fitzgerald, and H.R. Stanley: Plaque Formation and Periodontal Pathology in Gnotobiotic Rats Infected with an Oral Actinomycete. *Am. J. Path.* 47:1157-1167, 1965
61. H.V. Jordan, P.H. Keyes, and S. Bellack· Periodontal Lesions in Hamsters and Gnotobiotic Rats Infected with Actinomyces of Human Origin. *J. Period. Res.* 7:21-28, 1972
62. H.V. Jordan and B.F. Hammond: Filamentous Bacteria Isolated from Human Root Surface Caries. *Arch. Oral Biol* 17:1333-1342, 1972
63. H. Llory, B. Guillo, and R M. Frank: A Cariogenic *Actinomyces viscosus*—A Bacteriological and Gnotobiotic Study. *Helv. Odontol. Acta* 15:134-138, 1971
64: R.M. Frank, B. Guillo, and H. Llory: Caries dentaires chez le rat gnotobiote inoculé avec *Actinomyces viscosus* et *Actinomyces naeslundii. Arch. Oral Biol.* 17:1249-1253, 1972
65. B. Guillo, J.P. Klein, and R.M. Frank: Fissure Caries in Gnotobiotic Rats Infected with *Actinomyces naeslundii* and *Actinomyces israelii. Helv. Odontol. Acta* 17:27-30, 1973
66. B. Rosan and B.F. Hammond: Extracellular Polysaccharides of *Actinomyces viscosus. Infection and Immunity* 10:304-308, 1974
67. J.M. Tanzer, W.I. Wood, and M.I. Krichevsky: Linear Growth Kinetics of Plaque-Forming Streptococci in the Presence of Sucrose. *J. Gen. Microbiol.* 58:125-133, 1969
68. C.A. Saxton and P. Critchley in *Dental Plaque*. W.D. McHugh, Editor, pp. 109-127. D.C. Thomson and Co., Ltd. Dundee, Scotland, 1970
69. H.V. Jordan: Bacteriological Aspects of Experimental Dental Caries. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 131:905-912, 1965

70. D.B. Drucker and T.H. Melville: Fermentation End-Products of Cariogenic and Non-Cariogenic Streptococci. *Arch. Oral Biol.* 13:565-570, 1968
71. J.M. Tanzer, M.I. Kritchevsky, and P.H. Keyes: The Metabolic Fate of Glucose Catabolized by a Washed Stationary Phase Caries-Conducive Streptococcus. *Caries Res.* 3.167-177, 1969
72. D A. Geddes: The Production of L (+) and D (−) Lactic Acid and Volatile Acids by Human Dental Plaque and the Effect of Plaque Buffering and Acidic Strength on pH. *Arch. Oral Biol.* 17:537-545, 1972
73. G. Charlton, R J. Fitzgerald, and P.H. Keyes: Determination of Saliva and Dental Plaque pH in Hamsters with Glass Microelectrodes. *Arch. Oral Biol.* 16:649-654, 1971
74. G. Charlton, D.B. Fitzgerald, and P.H. Keyes: Hydrogen Ion Activity in Dental Plaques of Hamsters during Metabolism of Sucrose, Glucose, and Fructose. *Arch. Oral Biol.* 16:655-661, 1971
75. G.W. Burnett and H.W. Scherp in *Oral Microbiology and Infectious Disease*. Third edition. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1968
76. S.E. Mergenhagen: Complement as a Mediator of the Inflammatory Response: Interaction of Complement with Mammalian and Bacterial Enzymes. *J. Dent. Res.* (Suppl.) 51.251-256, 1972
77. S.E. Mergenhagen: Nature and Significance of Somatic Antigens of Oral Bacteria. *J. Dent. Res.* 46.46-52, 1967
78. T.R. Tempel, R. Snyderman, H.V. Jordan, and S.E. Mergenhagen: Leukocyte Chemotectic Activity from Oral Bacteria. *J. Periodont. Res.* (Suppl.) 4:13-15, 1969
79 S.E. Mergenhagen, T.R. Tempel, and R Snyderman: Immunologic Reactions and Periodontal Inflammation. *J. Dent. Res.* (Suppl.) 49.256-261, 1970
80. B.F. Hammond Dextran Production by a Human Oral Strain of *Lactobacillus casei*. *Arch Oral Biol* 14:897-890, 1969
81. R.J. Gibbons and S B Banghart. Synthesis of Extracellular Dextran by Cariogenic Bacteria and Its Presence in Human Dental Plaque. *Arch. Oral Biol.* 12:11-24, 1967
82. R.S Manly, J H. Kerrigan, and I.R. Sklair: Polysaccharide Metabolism of Dental Plaque. *Int. Assn. Dent. Res.* Abstract 505, 1971
83. G J. Walker. Some Properties of a Dextraglucosidase Isolated from Oral Streptococci and Its Use in Studies on Dextran Synthesis. *J. Dent. Res.* (Suppl.) 51.409-414, 1972
84 KK. Mäkinen and I.K. Paunio: Exploitation of Blue Dextran as a Dextranase Substrate. *Ann. Biochem.* 39:202-207, 1971
85. R.H Staat, T H. Gawronski, and C.F. Schachtele: Detection and Preliminary Studies on Dextranase-Producing Microorganisms from Human Dental Plaque. *Infection and Immunity* 8 1009-1016, 1973
86. R.H. Staat and C F. Schachtele: Dextranase Producing Bacteria from Human Dental Plaque. *J Dent. Res. Int. Assn. Dent. Res.* 53:211, 1974
87. S.A Leach in *Dental Plaque*. W.D. McHugh, Editor, pp. 143-156. D.C. Thomson and Co., Ltd., Dundee, Scotland, 1970
88. T. da Costa and R.J. Gibbons: Hydrolysis of Levan by Human Plaque Streptococci. *Arch. Oral Biol.* 13:609-617, 1968
89. R.S. Manley and D.T. Richardson: Metabolism of Levan by Oral Samples. *J. Dent. Res.* 47.1080-1086, 1968

90. J.H. van Houte and H.M. Jansen: Levan Degradation by Streptococci Isolated from Human Dental Plaque. *Arch. Oral Biol.* 13:827-830, 1968
91. R.B. Parker and H.R. Creamer: Contribution of Plaque Polysaccharides to Growth of Cariogenic Microorganisms. *Arch. Oral Biol.* 16:855-862, 1971
92. C.H. Miller: Degradation of Sucrose by Whole Cells and Plaque of *Actinomyces naeslundii*. *Infection and Immunity* 10:1280-1291, 1974
93. H.L. Ritz in *Dental Plaque*. W.D. McHugh, Editor, pp. 17-26. D.C. Thomson and Co., Ltd., Dundee, Scotland, 1970
94. J. van Houte: Relationship between Carbohydrate Intake and Polysaccharide-Storing Micro-Organisms in Dental Plaque. *Arch. Oral Biol.* 9:91-93, 1964
95. K.S. Berman and R.J. Gibbons: Iodophilic Polysaccharide Synthesis by Human and Rodent Oral Bacteria and Its Relation to Cariogenicity. *Arch. Oral Biol.* 11:533-542, 1966
96. J.H. van Houte, O. Backer Dirks, J.P. de Stoppelaar, and H.M. Jansen: Iodophilic Polysaccharide-Producing Bacteria and Dental Caries in Children Consuming Fluoridated and Non-Fluoridated Drinking Water. *Caries Res.* 3:178-189, 1969
97. J. van Houte, C.E. de Moor, and H.M. Jansen: Synthesis of Iodophilic Polysaccharide by Human Oral Streptococci. *Arch. Oral Biol.* 15:263-266, 1970
98. J. van Houte and C.A. Saxton: Cell Wall Thickening and Intracellular Polysaccharide in Microorganisms of the Dental Plaque. *Caries Res.* 5:30-43, 1971
99. B.F. Hammond: Intracellular Polysaccharide Production by Human Oral Strains of *Lactobacillus casei*. *Arch. Oral Biol.* 16:323-338, 1971
100. R.J. Gibbons: Metabolism of Intracellular Polysaccharide by *Streptococcus mitis* and Its Relation to Inducible Enzyme Synthesis. *J. Bact.* 87:1512-1520, 1964
101. K.S. Berman, R.J. Gibbons, and J. Nalbandian: Localization of Intracellular Polysaccharide Granules in *Streptococcus mitis*. *Arch. Oral Biol.* 12:1133-1138, 1967
102. J.R. DiPersio, S.J. Mattingly, M.L. Higgins, and G.D. Shockman: Measurement of Intracellular Iodophilic Polysaccharide in Two Cariogenic Strains of *Streptococcus mutans* by Cytochemical and Chemical Methods. *Infection and Immunity* 10:597-604, 1974
103. H. Nikaido and W.Z. Hassid: Biosynthesis of Saccharides from Glycopyranoyl Esters of Nucleoside Pyrophosphates ("Sugar Nucleotides"). *Adv. Carbohydrate Chem. Biochem.* 26:351-483, 1971
104. T. Yamada and J. Carlsson: Phosphoenolpyruvate Carboxylase and Ammonium Metabolism in Oral Streptococci. *Arch. Oral Biol.* 18:799-812, 1973
105. A.T. Brown, unpublished observations

Capítulo **49**

JOHN N. HATHCOCK

Nutrición: Toxicología y Farmacología

LA ingestión de nutrientes forma un continuum que abarca desde deficiencias letales hasta excesos letales. La nutrición óptima requiere que la ingestión de todos los nutrientes esenciales satisfaga los requerimientos mínimos, y que ninguna substancia sea ingerida en cantidades lo suficientemente altas como para causarle daño al organismo. Por falta de un término más apropiado, toxicología nutricional puede usarse para describir el estudio de las toxicidades debidas a nutrientes, incluyendo imbalances y antagonismos, así como las interacciones entre nutrientes y substancias tóxicas. El término puede usarse también para describir el estudio de los usos y acciones farmacológicos de los nutrientes, así como de las interacciones entre nutrientes y drogas. La presente revisión discute referencias seleccionadas en las áreas de toxicidad de nutrientes, interacciones entre nutrientes y substancias tóxicas, interrelaciones entre drogas y nutrición y usos farmacológicos de los nutrientes.

Definición de Términos

Debe tenerse cuidado en diferenciar bien entre los términos potencia, toxicidad, riesgo y efecto farmacológico de las substancias químicas ingeridas, incluyendo los nutrientes. La toxicidad ha sido definida como la capacidad intrínseca de una substancia de producir daño cuando se ingiere sola; y riesgo se refiere a la capacidad de una substancia de causar los mismos efectos bajo condiciones normales de exposición.[1] En otra interpretación, toxicidad se usa para describir el grado de los efectos dañinos de la substancia, mientras que potencia se usa para describir su eficiencia cuantitativa en producir dichos efectos.[2] En esta revisión, toxicidad y potencia se usarán como términos cualitativo y cuantitativo,

respectivamente. Los efectos farmacológicos de los nutrientes pueden definirse como interacciones entre drogas y nutrientes, efectos benéficos de derivados de nutrientes metabólicamente activos que no se encuentran en cantidades efectivas en los alimentos, y efectos no nutricionales de dosis muy altas de nutrientes ingeridas con propósitos terapéuticos o profilácticos. Obviamente existe un traslape entre los aspectos toxicológicos y farmacológicos de la nutrición.

Vitamina A

La toxicología de la vitamina A ha sido estudiada y revisada extensamente en el pasado.[3,4] El desarrollo de hipervitaminosis A se cataloga generalmente como agudo o crónico. La intoxicación aguda por vitamina A en el adulto usualmente incluye uno o más de los siguientes síntomas: somnolencia, irritabilidad, cefalalgia, vómitos y niveles de vitamina A sérica sumamente elevados. Los síntomas de hipervitaminosis A crónica en adultos incluyen dermatosis, alopecia, anorexia, náusea persistente, patología osea extensa incluyendo desmineralización, hipertrofia del hígado y del bazo y muchos otros cambios. El niño es más sensitivo que el adulto tanto a la toxicidad crónica como a la aguda de la vitamina A. El patrón de sintomatología varía con la edad. Hidrocefalia transitoria se presenta a menudo en los niños. En los embriones de rata el exceso de vitamina A produce alteraciones teratogénicas que resultan en macroglosia, labio leporino, paladar hendido, defectos severos en el desarrollo del ojo e hidrocefalia.[4]

Vitamina D

La toxicidad de la vitamina D ha sido también extensamente estudiada y revisada.[3,5] Los síntomas de intoxicación aguda por vitamina D incluyen anorexia, vómitos, poliuria, cefalalgia y númerosos cambios más. Los niños son más susceptibles que los adultos. La intoxicación crónica por vitamina D causa cambios en el metabolismo de calcio que resultan en hipercalcemia y mineralización de los tejidos blandos. La hipercalcemia idiopática de la infancia y síntomas asociados pueden ser causados por hipervitaminosis D. Esta vitamina tiene un índice terapéutico relativamente bajo: el umbral de toxicidad puede ser tan solo tres a cuatro veces la ingesta diaria recomendada. El riesgo más común de toxicidad de vitamina D reside en la entusiástica, pero poco documentada, suplementación de fórmulas para niños lactantes con la vitamina.

La absorción y movilización exagerada de calcio debidas al efecto

tóxico de la vitamina D parecería implicar al metabolito activo de la vitamina, el 1,25—dihidroxicolicalciferol, como la forma tóxica. Sin embargo, la lenta velocidad de hidroxilación del 25—hidroxicolecalciferol en posición 1—, aunada a la actividad considerable de transporte de calcio del derivado 25—hidroxi después de su síntesis rápida,[6] indican que los efectos tóxicos de la vitamina D son probablemente causados por el derivado 25—hidroxi de la vitamina D_3.

Vitaminas E y K

Se ha considerado generalmente que la vitamina E tiene poca toxicidad, o por lo menos muy baja potencia.[7] En dosis suficientemente altas, sin embargo, la vitamina E produce efectos adversos. La toxicidad de cualquiera de las dos vitaminas E o K puede incluir, además de otros síntomas, la deficiencia inducida de la otra vitamina.[3] La cantidad de cualquiera de las dos vitaminas necesaria para producir síntomas tóxicos es bastante alta y, por lo tanto, es muy poco probable que puedan encontrarse dichas cantidades en una dieta normal a menos que se suplemente masivamente. En la enfermedad hemorrágica del recién nacido, cuando se han administrado hasta 25 mg de vitamina K se ha presentado anemia hemolítica (posiblemente asociada con deficiencia de vitamina E), hiperbilirrubinemia, kernicterus y tiempo de protrombina prolongado asociado a daño hepático.[8] Aún ingestas de vitamina E no mayores de 800 a 1,200 UI por día resultaron en tiempos de protrombina prolongados en un caso aislado.[9]

Vitamina C

Se ha asumido que el ácido ascórbico no es tóxico aun consumido en cantidades de gramos por día. Esto es aceptado, por supuesto, como una premisa básica, cuando se recomiendan ingestas masivas de la vitamina para combatir el resfriado común.[10] Aunque no se ha informado de algún síndrome específico directo de toxicosis de vitamina C, existe un riesgo posible cuando se ingieren altas cantidades de esta vitamina.[3] Los efectos tóxicos en humanos incluyen aciduria oxálica, acidemia úrica, aumento del calcio y disminución del sodio urinarios, y aborto en cobayos y ratas.[3] La suplementación proteínica dietética ayudó a prevenir la toxicidad de la vitamina C en cobayos alimentados con germen de trigo.[11] Datos de análisis de alimentos, así como de niveles bajos de vitamina B_{12} sérica sugieren que existe una toxicidad indirecta de la vitamina C a través de un antagonismo con la vitamina B_{12}.[12] Cualquier consecuencia biológica de esta interacción se manifestaría como

deficiencia de vitamina B_{12} más bien que como un daño tisular directo causado por el ácido ascórbico.

Niacina

En algunas ocasiones se ingieren dosis muy altas de niacina en el tratamiento profesional o en el auto-tratamiento de la esquizofrenia.[13] Esta práctica puede tener cierto riesgo directo ya que ingestas de 3 a 9 gramos por día producen efectos tóxicos en el hígado caracterizados por fibrosis aumentada y múltiples cambios enzimáticos.[14]

Acido Fólico

Un efecto peligroso, pero no tóxico, de las ingestas altas de ácido fólico es el enmascaramiento de la anemia perniciosa debida a deficiencia de vitamina B_{12}. Dosis de ácido fólico mayores de 1 mg por día pueden prevenir la anemia megaloblástica pero no la degeneración neural causada por deficiencia de vitamina B_{12}.[3] En ratones, el ácido fólico inyectado ha mostrado toxicidad severa pero baja potencia. Inyecciones diarias de 75 mg de ácido fólico por kilogramo de peso por un período de tres semanas produjeron cambios extensos en la anatomía renal y en la función reasorptiva del riñón.[15]

Aminoácidos

Se ha considerado que la proteína dietética no tiene ninguna implicación toxicológica excepto en lo que se refiere a fallo renal,[16] toxinas proteicas específicas[17] y composición de aminoácidos.[18] La toxicidad de los aminoácidos dietéticos puede ser considerada como directa en el caso de la metionina,[19] como imbalance, en el cual el segundo aminoácido limitante así como otros aminoácidos se encuentran en una concentración alta en relación al primer aminoácido limitante,[20] y como resultado de un antagonismo específico como en el caso de la interacción lisina-arginina.[21]

La metionina es uno de los aminoácidos más potentes en producir efectos tóxicos. Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar esta toxicidad, tales como donación excesiva de grupos metilo, inhibición competitiva de transporte de aminoácidos y depleción de trifosfato de adenosina.[19] Ya que la toxicidad de la metionina disminuye en presencia de aceptadores de grupos metilo tales como el ácido guanidinoacé-

tico[20] y ya que la arginina contrarresta la toxicidad del amoníaco,[22] debe considerarse la posibilidad de que la toxicidad de la metionina pueda deberse a una disminución de los niveles tisulares de arginina, lo cual resultaría en un aumento de la concentración de amoníaco.

La fenilalanina no parece tener toxicidad excepto en la fenilquetonuria,[18] en la cual existe una ausencia congénita de hidroxilasa de fenilalanina necesaria para la conversión de fenilalanina a tirosina. La toxicidad de la tirosina en ratas alimentadas con dietas bajas en proteína puede prevenirse con suplementación proteínica o con administración parenteral de glucagón.[23]

Elementos Traza

Numerosos elementos traza esenciales incluyendo el cobre, el molibdeno, el manganeso, el zinc, el flúor y el selenio son substancias tóxicas potentes.[24,25] Afortunadamente, se consumen en pequeñas cantidades y el organismo los necesita en cantidades aún más pequeñas. Algunos otros elementos tóxicos están siendo reconocidos como esenciales, tales como el vanadio,[26] el nickel[27] y el estaño.[28] El plomo, el mercurio, el cadmio y el arsénico son extremadamente tóxicos[25] y hasta ahora no se les reconoce como esenciales.

Entre los elementos traza existen muchas interacciones que modifican o afectan su toxicidad. El selenio, por ejemplo, protege contra la toxicidad del mercurio y del cadmio.[29] La deficiencia de cobre aumenta la susceptibilidad a la toxicidad del zinc, cadmio, mercurio y plata, mientras que la deficiencia de zinc aumenta la susceptibilidad a la toxicidad del cobre, cadmio y mercurio, pero no a la de la plata.[30,31] La base química de las interacciones en la deficiencia de cobre y zinc se interpreta como un antagonismo competitivo basado en similaridades entre estos elementos en lo que respecta a su número de coordinación y a la geometría de sus cationes. Las similaridades en los orbitales aniónicos moleculares son aparentemente las responsables del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa causada por el ortoarsenato y el ortovanadato.[30] En esos estudios, el selenato disminuyó el desacoplamiento causado por el arsenato pero no por el vanadato, y el cromato disminuyó el desacoplamiento causado por el vanadato pero no el causado por el arsenato.

Sodio

El sodio tiene una potencia muy baja en lo que respecta a toxicidad aguda. El riesgo de toxicidad crónica por sodio incluye hipertensión y sus secuelas.[32] Observaciones clínicas y epidemiológicas y experimentos en animales indican que no puede consumirse un exceso crónico de sodio sin impunidad. Un factor crucial a este respecto puede ser la proporción de sodio a potasio, porque el aumento de potasio dietético aumenta la tolerancia al sodio.[33]

Flúor

Ingestas de fluoruro mayores de 20 mg por día resultan en fluorosis esquelética la cual puede conducir a la invalidez en 10 a 20 años, e ingestas de más de 80 mg por día pueden resultar en intoxicación aguda.[34] Deficiencias dietéticas de calcio, de vitamina C o de proteína, aumentan la susceptibilidad a la fluorosis.[35]

Interacciones entre Nutrientes y Substancias Tóxicas

Existen numerosas interacciones entre nutrientes y substancias tóxicas. Algunas substancias tóxicas producen parte o todo su efecto a través de un mecanismo de antagonismo con ciertos nutrientes, mientras que otras interacciones tienen efectos detoxificantes sin intervenir directamente en el mecanismo de toxicidad.[36] Los fitatos[37] y muchos otros agentes quelantes[38] disminuyen la absorción intestinal y la biodisponibilidad de algunos elementos traza esenciales, y causan efectos indeseables. La toxicidad del plomo disminuye por acción del calcio,[39] hierro,[40] proteína[41] y otros nutrientes, aunque el mecanismo de toxicidad del plomo probablemente no involucra a ninguno de estos nutrientes directamente. Una disminución en la absorción intestinal del plomo y posiblemente otros mecanismos, son los responsables del efecto beneficioso de estos nutrientes contra su toxicidad.[41]

La proteína tiene un efecto destoxificante sobre los elementos traza,[36] numerosos pesticidas,[42] aflatoxinas[43,44] y muchas otras substancias tóxicas. La calidad de la proteína, y particularmente su contenido de metionina, son muy importantes en la destoxificación de pesticidas.[45] Considerando la gran variedad de compuestos que pueden ser destoxificados por la proteína dietética, es difícil concebir que el mecanismo responsable sea una disminución en la absorción de estos compuestos a nivel intestinal. Una alternativa más probable es que la disponibilidad de la proteína dietética, y especialmente de los aminoácidos esenciales, permite la síntesis de proteínas enzimáticas necesarias para ligar *in vivo* o para metabolizar las substancias tóxicas.

Existen también interacciones potencialmente importantes entre el ácido ascórbico y los nitritos. Los niveles altos de ácido ascórbico disminuyen, pero no eliminan, la potencia de los nitritos en la producción de metahemoglobinemia en cobayos;[46] el ascorbato bloquea la producción *in vitro* de compuestos carcinogénicos N—nitroso a partir de nitrito y de aminas secundarias;[47] y el nitrito dietético aumenta el requerimiento de ácido ascórbico de cobayos.[48] Estos resultados sugieren que a pesar de que el ácido ascórbico no es completamente eficiente en prevenir la toxicidad del nitrito, la interacción puede ser importante en la deficiencia marginal o franca de ácido ascórbico. El riesgo asociado a los nitritos dietéticos en humanos incluye la susceptibilidad especial de los niños lactantes[49] y, quizás, la de aquellos individuos que consumen cantidades inadecuadas de vitamina C.

El ácido ascórbico juega un papel muy importante en el metabolismo de numerosos compuestos incluyendo drogas y otros xenobióticos,[50] el colesterol,[51] y ciertos aminoácidos.[52,54] El posible mecanismo de estas acciones incluye inducción enzimática, agregación efectiva y un posible papel de co-substrato en reacciones de hidroxilación.

Drogas y Nutrición

Existe una compleja y extensa relación entre la nutrición y las drogas. Las drogas afectan las funciones de los nutrientes y sus requerimientos; la ingesta de nutrientes y el estado nutricional modifican el metabolismo de las drogas y su acción; las drogas se encuentran en los alimentos y en los forrajes ya sea naturalmente o como aditivos y en ciertos casos los nutrientes se usan como drogas. Varias drogas afectan las funciones y requerimientos de vitaminas, minerales y aminoácidos.[55,56] De especial importancia es la inhibición de la utilización de la piridoxina[57] y del ácido fólico[58] por los contraceptivos orales, los extensos efectos del alcohol en los tejidos y sobre la utilización de las vitaminas[59,60] y la inhibición de la absorción del hierro por los antibióticos.[61]

Cantidades bajas de proteína dietética[62] así como la mala calidad de esta proteína,[63] disminuyen el metabolismo de las drogas y aumentan su toxicidad. Varios aminoácidos disminuyen la toxicidad del etanol, aparentemente por medio de una reacción no específica que resulta en la formación de complejos de aminoácidos con acetaldehido.[64] Las interrelaciones entre varias drogas y la proteína dietética probablemente implican numerosos mecanismos. Algunas deficiencias de elementos traza disminuyen el metabolismo de las drogas[62] o modifican la respuesta en experimentos farmacológicos.[65]

Muchas de las aminas vasopresoras que se consumen con algunos alimentos, tales como el queso, se convierten en tóxicas cuando se ingieren drogas inhibidoras de la monoamino oxidasa.[66] Estas aminas vasopresoras no son generalmente tóxicas a menos que se consuman en grandes cantidades. Cuando dichas aminas se consumen sin que al mismo tiempo se ingieran drogas inhibidoras de la monoamino oxidasa, manifiestan una toxicidad leve caracterizada principalmente por cefalalgia.[67]

Los lípidos dietéticos modifican también la acción de las drogas y su toxicidad.[55,62] El desplazamiento competitivo de las drogas producido por los ácidos grasos libres en los sitios de enlace aniónico de la albúmina plasmática, aumenta la actividad farmacológica de las drogas desplazadas.[68]

Muchos alimentos contienen naturalmente drogas.[67,69]. Ciertos antibióticos y hormonas han sido usados extensamente como estimulantes del crecimiento en raciones para animales de crianza. Se han suscitado controversias con respecto a la conveniencia del uso de estas drogas debido al posible efecto carcinogénico de los residuos de estrógeno,[70,71] y al desarrollo de cepas de bacterias con resistencia a una gran variedad de antibióticos.[72] El punto básico de discusión en lo que respecta a los estrógenos está relacionado con la validez o mérito de la Cláusula Delaney que prohibe la presencia de residuos de substancias carcinogénicas en los alimentos. Un punto de vista sostiene que debe haber "umbrales" de concentración para el efecto adverso de todas las substancias químicas,[73] y que los métodos de determinación de substancias carcinogénicas en animales son inadecuados para extrapolarlos a los humanos.[74] Otro punto de vista alternativo es que a falta de métodos para determinar estos "umbrales" del efecto de los carcinogénicos, si es que existen, el camino más prudente a seguir es prohibir su presencia en los alimentos hasta que se desarrollen los métodos apropiados y se determinen los "umbrales" estadísticos de riesgo.[70]

Usos Farmacológicos

Existen numerosos usos farmacológicos de los nutrientes y sus derivados. Los derivados 1—hidroxi y 1,25—dihidroxi de la vitamina D_3 se usan en el tratamiento de enfermedad metabólica del hueso.[6] Estos derivados son efectivos, mientras que la vitamina D_3 no lo es, debido a la lenta hidroxilación del 25—hidroxicolecalciferol en algunos individuos. La niacina es ocasionalmente usada en el tratamiento de la esquizofrenia[13] con una eficiencia dudosa.[75]

El ácido ascórbico se usa actualmente como auto-medicación en casos de resfriado común. Las cantidades en gramos de ácido ascórbico deben catalogarse como dosis farmacológicas aunque algunos afirman que la supuesta función de combatir el resfriado común es el mejor criterio

determinante del verdadero requerimiento nutricional. La vitamina E ha sido ampliamente usada sin mayor éxito en el tratamiento clínico de la distrofia muscular, desórdenes de la reproducción y ciertas enfermedades del corazón.[76] Esta vitamina ha demostrado alguna eficacia en el tratamiento de la anemia hemolítica del recién nacido.[7] La efectividad de dosis terapéuticas de cualquier nutriente con el propósito de corregir un estado deficitario, aun cuando dicho estado sea inducido por otra substancia, debe ser considerada como una acción nutricional más que como un efecto farmacológico. □

REFERENCIAS

1. J.M. Coon in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Second edition, pp. 173-194. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
2. *Essentials of Toxicology* by T.A. Loomis. Second edition. Lea and Febiger, Philadelphia, 1974
3. K.C. Hayes and D.M. Hegsted in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Second edition, pp. 239-253. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
4. T. Moore in *The Vitamins*. I.W.H. Sebrell, Jr. and R.S. Harris, Editors, second edition, pp. 280-294. Academic Press, New York, 1967
5. B. Kramer and D. Gribetz in *The Vitamins*. III. W.H. Sebrell, Jr. and R.S. Harris, Editors, second edition, pp. 278-285. Academic Press, New York, 1971
6. M.R. Haussler: Vitamin D: Mode of Action and Biomedical Applications. *Nutrition Reviews* 32:257-266, 1974
7. M.K. Horwitt and K.E. Mason in *The Vitamins*. V. W.H. Sebrell, Jr. and R.S. Harris, Editors, second edition, pp. 309-312. Academic Press, New York, 1972
8. Committee on Nutrition: Vitamin K Compounds and the Water-Soluble Analogues. Use in Therapy and Prophylaxis in Pediatrics. *Pediatrics* 28:501-507, 1961
9. J.J. Corrigan, Jr. and F.I. Marcus: Coagulopathy Associated with Vitamin E Ingestion. *J. Am. Med. Assn*. 230:1300-1301, 1974
10. L. Pauling in *Vitamin C and the Common Cold*. W.H. Freeman and Company, San Francisco, 1970
11. B K. Nandi, A.K. Majumder, N. Subramanian, and I.B. Chatterjee: Effects of Large Doses of Vitamin C in Guinea Pigs and Rats. *J. Nutrition* 103:1688-1695, 1973
12. V. Herbert and E. Jacob: Destruction of Vitamin B_{12} by Ascorbic Acid. *J. Am. Med. Assn*. 230:241-242, 1974
13. A. Hoffer: Pellagra and Schizophrenia. *Psychosomatics* 11:522-525, 1970
14. S.L. Winter and J.L. Boyer: Hepatic Toxicity from Large Doses of Vitamin B_3 (Nicotinamide). *New Engl. J. Med* 289:1180-1182, 1973
15. C.E. Searle and J.A. Blair: The Renal Toxicity of Folic Acid in Mice. *Food Cosmet. Toxicol*. 11:277-281, 1973
16. G.M. Berlyne: Nutrition in Renal Failure. *Nutrition Reviews* 27:219-222, 1969
17. W.G. Jaffee in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Second edition, pp. 106-129. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
18. A.E. Harper in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Second edition, pp. 130-152. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973

19. N.J. Benevenga: Toxicities of Methionine and Other Amino Acids. *J. Agr. Food Chem*. 22:2-9, 1974
20. A.E. Harper, N.J. Benevenga, and R.M. Wohlhueter: Effects of Ingestion of Disproportionate Amounts of Amino Acids. *Physiol. Rev*. 50:428-558, 1970
21. J.D. Jones, S.J. Petersburg and P.C. Burnett: The Mechanism of Lysine-Arginine Antagonism in the Chick: Effect of Lysine on Digestion, Kidney Arginase, and Liver Transamidinase. *J. Nutrition* 93:103-116, 1967
22. F. Salvatore, F. Cimino, M. d'Ayello-Caracciolo, and D. Cittadini: Mechanism of the Protection by L-Ornithine-L-Aspartate Mixture and by L-Arginine in Ammonia Intoxication. *Arch. Biochem. Biophys*. 107:499-503, 1964
23. C. C. Y. Ip and A.E. Harper: Effects of Dietary Protein Content and Glucagon Administration on Tyrosine Metabolism and Tyrosine Toxicity in the Rat *J. Nutrition* 103.1594-1607, 1973
24. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition* by E.J. Underwood Third edition. Academic Press, New York, 1971
25. E.J. Underwood in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Second edition, pp. 43-87. National Academy of Sciences, Washington, D C., 1973
26. L L. Hopkins, Jr. and H.E. Mohr: Vanadium as an Essential Nutrient. *Fed. Proc*. 33.1773-1775, 1974
27. F.H Nielsen and D.A Ollerich: Nickel: A New Essential Trace Element. *Fed. Proc*. 33:1767-1772, 1974
28. K. Schwarz. Recent Dietary Trace Element Research, Exemplified by Tin, Fluorine, and Silicon. *Fed Proc*. 33.1748-1757, 1974
29. J. Parizek, J Kalouskova, A. Babicky, J. Benes, and L Pavlik in *Trace Element Metabolism in Animals-2*. W.G Hoekstra, J W Suttie, H E. Ganther, and W Mertz, Editors, pp. 119-131 University Park Press, Baltimore, 1974
30. C H Hill and G. Matrone Chemical Parameters in the Study of In Vivo and In Vitro Interactions of Transition Elements. *Fed. Proc*. 29 1474-1481, 1970
31. G. Matrone in *Trace Element Metabolism in Animals-2* W.G. Hoestra, J.W. Suttie, H.E. Ganther and W Mertz, Editors, pp. 91-103. University Park Press, Baltimore, 1974
32. G R Meneely in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Second edition, pp. 26-42. National Academy of Sciences, Washington, D C., 1973
33. W J Louis, R. Tabei, and S. Spector Effects of Sodium Intake on Inherited Hypertension in the Rat *Lancet* II.1283-1286, 1971
34. B R Bhussry, V Demole, H.C. Hodge, S S Jolly, A Singh and D R Taves in *Fluorides in Human Health*. Pp 225-271. World Health Organization, Geneva, 1970
35. Skeletal Fluorosis and Dietary Calcium, Vitamin C and Protein *Nutrition Reviews* 32:13-15, 1974
36. R.A. Shackman: Nutritional Influences on the Toxicity of Environmental Pollutants. *Arch. Environ. Health* 28:105-113, 1974
37. D. Oberleas in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Second edition, pp. 363-371. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
38. J.P. Christopher, J C Hegenauer, and P.D. Saltman in *Trace Element Metabolism in Animals-2*. W.G Hoekstra, J.W. Suttie, H.E. Ganther, and W. Mertz, Editors, pp. 133-146. University Park Press, Baltimore, 1974

39. K M. Six and R A Goyer: Experimental Enhancement of Lead Toxicity by Low Dietary Calcium. *J Lab. Clin. Med* 76:933-942, 1970
40. K M Six and R A. Goyer: The Influence of Iron Deficiency on Tissue Content and Toxicity of Ingested Lead. *J Lab. Clin Med*. 79.128-136, 1972
41. R A Goyer and K R Mahaffey: Susceptibility to Lead Toxicity *Environ. Health Perspect*. 2:73-80, 1972
42 *Protein Deficiency and Pesticide Toxicity* by E M. Boyd. Thomas, Springfield, Illinois, 1972
43 T.V. Madhaven, K.S. Rao, and P.G. Tulpule: Effect of Dietary Protein Level on Susceptibility of Monkeys to Aflatoxin Liver Injury. *Indian J. Med. Res.* 53:984-989, 1965
44. J.A Miller in *Toxicants Occurring Naturally in Foods* Second edition, pp 508-549. National Academy of Sciences, Washington, D.C , 1973
45. R.E. Webb and C.L. Miranda: Effect of the Quality of Dietary Protein on Heptachlor Toxicity. *Food Cosmet. Toxicol*. 11:63-67, 1973
46. G.S. Stoewsand, J.L. Anderson, and C.Y. Lee: Nitrite-Induced Methemoglobinemia in Guinea Pigs: Influence of Diets Containing Beets with Varying Amounts of Nitrite, and the Effect of Ascorbic Acid, and Methionine *J Nutrition* 103:419-424, 1973
47 S.S. Mirvish, L. Wallcave, M. Eagen, and P Shubik Ascorbate-Nitrite Reaction: Possible Means of Blocking the Formation of Carcinogenic N-Nitroso Compounds *Science* 177:65-68, 1972
48. J.N. Hathcock: Nitrite Effect on Ascorbic Acid Requirement of Guinea Pigs. Abstracts of 9th Annual Conference on Trace Substances in Environmental Health. University of Missouri, Columbia, 1975
49. I.A Wolff and A.E. Wasserman: Nitrates, Nitrite, and Nitrosamines *Science* 177:15-19, 1972
50. V.G. Zannoni, E.J. Flynn and M. Lynch: Ascorbic Acid and Drug Metabolism *Biochem. Pharmacol*. 21:1377-1392, 1972
51. E. Ginter, R. Ondreieka, P. Bobek, and V. Simko. The Influence of Chronic Vitamin C Deficiency on Fatty Acid Composition of Blood Serum, Liver Triglycerides and Cholesterol Esters in Guinea Pigs. *J. Nutrition* 99 261-266, 1969
52. Ascorbate Stimulation of Tyrosine Hydroxylase Formation. *Nutrition Reviews* 31:93-94, 1973
53. Activation of Prolyl Hydroxylase by Ascorbic Acid. *Nutrition Reviews* 31 255-257, 1973
54 New Roles for Ascorbic Acid *Nutrition Reviews* 32:53-55, 1974
55. G. Christakis and A. Miridjanian: Diets, Drugs, and Their Interrelationships *J Am. Dietet Assn*. 52:21-24, 1968
56. C.E. Butterworth, Jr.: Interactions of Nutrients with Oral Contraceptives and Other Drugs. *J. Am. Dietet. Assn*. 62:510-514, 1973
57. H E. Aly, E A Donald, and M.H W. Simpson: Oral Contraceptives and Vitamin B_6 Metabolism. *Am. J. Clin Nutrition* 24:297-303, 1971
58 E Beutler: Drug-Induced Anemia. *Fed. Proc*. 31:141-146, 1972
59. W.Y. Chey: Alcohol and Gastric Mucosa. *Digestion* 7:239-251, 1972
60. E. Rubin, D S. Beattie, A. Toth, and C.S. Lieber: Structural and Functional Effects of Ethanol on Hepatic Mitochondria. *Fed. Proc*. 31:131-140, 1972

61. N.J. Greenberger: Effects of Antibiotics and Other Agents on the Intestinal Absorption of Iron. *Am. J. Clin. Nutrition* 26 104-112, 1973
62. E.M. Boyd: Diet and Drug Toxicity *Clin Toxicol*. 2 423-433, 1969
63. C.L. Miranda and R E Webb Effects of Dietary Protein Quality on Drug Metabolism in the Rat. *J. Nutrition* 103:1425-1430, 1973
64. R.J. Breglia, C.O. Ward, and C I. Jarowski Effect of Selected Amino Acids on Ethanol Toxicity in Rats. *J. Pharm Sci*. 62.49-55, 1973
65. P.M. Newberne: Influence on Pharmacological Experiments of Chemicals and Other Factors in Diets of Laboratory Animals. *Fed. Proc* 34.209-218, 1975
66. A.A. Milne: Food and Drug Interactions *Canad Dietet. Assn J* 34 40-50, 1973
67. W. Lowenberg in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Second edition, pp 170-188. National Academy of Sciences, Washington, D.C 1973
68. A.A. Spector, E.C Santos, J D Ashbrook, and J E Fletcher Influence of Free Fatty Acid Concentration on Drug Binding to Plasma Albumin *Ann N Y Acad Sci*. 226.247-258, 1973
69. M. Stob in *Toxicants Occurring Naturally in Foods* Second edition, pp 550-557 National Academy of Science, Washington, D C , 1973
70. A.H. Wolff and F W Oehme: Carcinogenic Chemicals in Food as an Environmental Health Issue. *J Am Vet Med Assn* 164 623-629, 1974
71. H.H. Cole, G H Gass, R J. Gerrits, H D Hafs, W H Hale, R L Preston, and L C. Ulberg On the Safety of Estrogenic Hormone Residues in Edible Animal Products *Bioscience* 25 19 25, 1975
72 W L. Hewitt: Clinical Implications of the Presence of Drug Residues in Food *Fed Proc*. 34.202-204, 1975
73. B.D. Dinman: "Non-Concept" of "No-Threshold" Chemicals in the Environment *Science* 175.495-497 1972
74. H.E. Stokinger Sanity in Research and Evaluation of Environmental Health *Science* 174 662 665, 1971
75. Megavitamin and Orthomolecular Therapy in Psychiatry *Nutrition Reviews* (Suppl) 32:44-47, 1974
76. Vitamin E-Miracle or Myth? *Nutrition Reviews* (Suppl.) 32:35-36, 1974

Capítulo **50**

F. M. STRONG

Tóxicos que se Encuentran Presentes Naturalmente en los Alimentos

DESDE el punto de vista del químico de productos naturales, el alimento humano es una mezcla fantásticamente compleja de compuestos químicos, probablemente unos cientos de miles. La mayor atención, claro está, ha sido enfocada hacia aquellos compuestos que son necesarios para la nutrición de los organismos vivos, particularmente de los animales superiores y del hombre. Las grasas digestibles, las proteínas y los carbohidratos, más las vitaminas y los elementos minerales nutricionalmente esenciales, constituyen apenas una pequeña proporción del surtido completo de los compuestos químicos alimentarios. Ciertos otros, tales como los que imparten sabor, olor o color, juegan papeles secundarios aunque muy útiles, en los alimentos, mientras la mayoría del resto son esencialmente inertes desde el punto de vista nutricional, aparentemente no teniendo ningún efecto particularmente bueno o malo para el organismo. Sin embargo, algunos de los productos químicos presentes en forma natural en los alimentos, pueden producir efectos indeseables que oscilan en severidad, pudiendo causar desde malestar hasta muerte.

La extrema complejidad de esta situación provee oportunidades casi infinitas causantes de problemas. El alimento puede ser insuficiente en cantidad total, o en su contenido de calorías, deficiente en aminoácidos esenciales, vitaminas o elementos individuales esenciales; puede contener substancias nocivas de origen natural o agregadas por el hombre; puede estar contaminado con microorganismos dañinos o con sus productos metabólicos; o puede haber adquirido otros contaminantes ambientales aún no reconocidos. Aun cuando se eviten todas las dificultades de este tipo, estados patológicos serios pueden resultar, y aparentemente resultan, del uso no razonable de algunos de los mismos componentes químicos que son normalmente deseables o aún esenciales para la vida, tales como la sal, el azúcar, las grasas saturadas, o cantidades excesivas de ciertas

vitaminas u oligoelementos. Es sorprendente que a pesar de esto, relativamente nos vaya tan bien.

Toxicidad versus Riesgo

La toxicidad - la capacidad de una substancia química de producir daño a los organismos vivientes - es una propiedad general de la materia; el riesgo es la capacidad de un producto químico de hacer daño bajo las condiciones ordinarias de uso. Todas las substancias son potencialmente tóxicas, pero conllevan riesgo únicamente cuando son consumidas en cantidades suficientemente grandes. En lenguaje común, solo aquellas substancias capaces de producir daño en cantidades relativamente pequeñas son llamadas venenos, aunque las cantidades de componentes químicos alimentarios en ciertas dietas, tales como las vitaminas A o D que pocas personas llamarían venenosas, pueden presentar más riesgo que, por ejemplo, trazas de arsénico presentes en alimentos naturales tales como los camarones. Estas consideraciones son básicas para lograr una perspectiva realista referente a los tóxicos naturales de los alimentos.

Definición de los Tóxicos Alimentarios Naturales

Las substancias incluidas en esta categoría son las que se encuentran en los alimentos por razones otras que como resultado directo de la actividad humana, siendo principalmente componentes naturales de los tejidos vegetales y animales producidos durante el crecimiento normal, varias otras substancias derivadas de los alimentos para animales o del ambiente del suelo, o acuático, en el cual las plantas o los peces han crecido, y compuestos producidos por, o como resultado de, la contaminación microbiana de los alimentos.

Por conveniencia, estos tóxicos pueden ser agrupados en categorías según su tipo químico, su efecto fisiológico, su modo de entrada en los alimentos, o el grado de riesgo que involucran. No existe ninguna clasificación realmente satisfactoria. En cualquier caso, es imposible evitar todos los tóxicos en los alimentos, pero éstos tienen que ser reconocidos y su significación bien apreciada. En una breve revisión no pueden considerarse más que algunos de los tóxicos alimentarios naturales más prominentes.

Componentes Intrínsecos de los Tejidos

Es una verdad inapelable que la naturaleza no ha diseñado los tejidos

vegetales y animales principalmente para servir como alimentos ideales para el hombre. Al contrario, es el hombre el que se ha visto forzado a comer lo que ha encontrado disponible y no le ha causado reacciones adversas demasiado rápida o violentamente, y como resultado se ha adaptado bien a través de su evolución bioquímica a la ingestión de una gran variedad de estructuras químicas. Mecanismos metabólicos se han ido desarrollando para la degradación, detoxificación, eliminación u otros medios de manejar bastante efectivamente la mayor parte de los tipos químicos de los alimentos, siempre y cuando no se consuman cantidades excesivas de un determinado producto químico de una sola vez.

Algunos de los constituyentes alimentarios popularmente conocidos como "malos" son en realidad de poca consecuencia. Se ha culpado, por ejemplo, a los oxalatos dietéticos por tales efectos como cálculos renales, interferencia con la absorción y metabolismo del calcio, y por vómitos y otros signos de envenenamiento que han sido observados después de consumir ruibarbo, en particular sus hojas. Extensos estudios en animales y sujetos humanos señalan que es muy probable que ningún alimento humano comido en cantidades corrientes - ni aún la espinaca - provea suficiente ácido oxálico o sales del mismo como para producir tales efectos en cualquier grado significante, a menos que el resto de la dieta sea baja en calcio y/o vitamina D.[1] El té, incidentalmente, proporciona el grueso de los oxalatos dietéticos en áreas donde esta bebida se usa extensamente, como en Inglaterra.[2]

El peligro del mercurio en peces marinos grandes, tales como el atún ha sido probablemente muy exagerado. Los niveles actuales en los tejidos de tales peces, excepto en algunas áreas costeras sujetas a la contaminación industrial, están esencialmente sin cambio en comparación con los observados hace muchos años. En todo caso, el contenido de mercurio del atún, por ejemplo, resulta probablemente no tóxico por la presencia simultánea de niveles aproximadamente equivalentes de selenio, elemento que puede reaccionar con el mercurio de varias maneras reduciendo su toxicidad, inclusive por la formación de un compuesto no tóxico.[3]

Otros componentes intrínsecos de los tejidos vegetales y animales que son más peligrosos para los humanos incluyen compuestos naturalmente presentes como los latirógenos, alcaloides del Solanum, bociógenos y glucósidos cianogénicos, entre otros. El latirismo, una parálisis de las extremidades inferiores, es todavía un problema de salud pública serio en ciertas áreas rurales de la India y recurrente todavía en Eritrea, así como lo fue en el pasado en partes de España y de otros países de la región del Mediterráneo. Es consecuencia de un alto nivel de consumo de semillas de la leguminosa *Lathyrus sativus* y especies relacionadas. *Lathyrus sativus* crece bajo condiciones muy adversas de humedad y suelo, en tiempos cuando otras plantas alimenticias no se consiguen, y la gente por

lo tanto no tiene más remedio que subsistir de esta leguminosa o morirse de hambre. Después de varios meses, durante los cuales esas semillas han constituido el grueso de la dieta, la parálisis se desarrolla gradualmente, atacando particularmente a los jóvenes adultos masculinos de la población. Esta condición ha sido atribuida a la presencia de ácido beta—N—oxalilo—L—alfa, beta—diamino propiónico.[4]

La solanidina, un alcaloide esteroideo, que se encuentra presente como una serie de derivados glucosídicos en las papas a nivel de mercado, ha sido responsable por algunos casos de envenenamiento en el hombre. Los glucósidos, colectivamente llamados solanina, ocurren directamente debajo de la cáscara, y particularmente en los brotes de la papa, así como en los tallos y hojas de la planta. La inducción de retoños verdes en los tubérculos de la papa por exposición a la luz resulta en un aumento considerable del contenido de solanina. El rango normal de solanina en papas de mercado de buena calidad es alrededor de 3 a 6 mg por 100 g, y rara vez excede 10 a 13 mg por 100 g. Un nivel de 20 mg por 100 g se considera normalmente como la cantidad máxima inocua. Debe evitarse la exposición de las papas a iluminación bastante fuerte en los expendios por considerables períodos de tiempo, ya que provoca la producción posible de retoños verdes y el consiguiente desarrollo de toxicidad.

Una relación que ha sido sugerida entre el consumo de papas de calidad deteriorada y los defectos de nacimientos anencefalia y *spina bifida*[5] atrajeron considerable atención hace unos dos años y estimularon un número de estudios experimentales, los cuales están todavía en progreso. Parece improbable que esta hipótesis resulta ser correcta.[6]

El bocio, uno de los grandes problemas de salud pública del mundo que afecta un estimado de doscientos millones de personas,[7] es debido principalmente a la deficiencia de yodo, pero se estima que los compuestos antitiroidicos presentes en muchas plantas alimenticias comúnmente consumidas contribuyen alrededor de 4 por ciento a la incidencia mundial del bocio.[8] Esto significa que esta última causa afecta tal vez a unas 8,000,000 de personas. Los más activos de estos compuestos son las goitrinas derivadas del (R)—2—hidroxi—3—butenilo—glucosinolato presente en el repollo, la colifor, la col de Bruselas, el brócoli, el bretón (col brizada), el colinabo, el nabo y la rutabaga (nabo sueco) y en la torta de las semillas oleaginosas del nabo y de la rutabaga, así como el correspondiente (S)glucosinolato en "*crambe*", especie de repollo.[9] Usando la prueba de captación de yodo radiactivo,, estas goitrinas muestran tener un 2 por ciento y 133 por ciento de la actividad de la droga antitiróidica propiltiouracilo, en la rata y en el hombre, respectivamente. El efecto antitiróidico de las goitrinas no es contrarrestado por el yodo de la dieta.

Otros glucosinolatos presentes en las plantas arriba mencionadas y en

otras crucíferas tales como el berro, el rábano, el rábano picante y las mostazas parda, negra y blanca, dan origen a nitrilos, tiocianatos e isotiocianatos orgánicos (aceites de mostaza) que son substancias bastante tóxicas. El metabolismo subsecuente de los nitrilos y aceites de mostaza, tanto en humanos como en animales experimentales, produce ion tiocianato, el cual también posee acción antitiróidica. El tiocianato es menos activo que las goitrinas y su efecto es neutralizado por niveles adecuados de yodo en la dieta. Sin embargo, este ion puede bien ser un factor significante en áreas carentes de yodo donde las crucíferas constituyen una parte importante de la dieta.

Plantas alimenticias del género *Allium* - cebolla, ajo, cebollina - así como el nabo, el repollo, el colinabo, la mostaza, la coliflor y el brocolí *(cruciferae)* - contienen sulfoxidos de L—cisteína substituidos con radiales metil, propil, *trans* - 1—propenil, y alil—S, - así como péptidos correspondientes. Estos compuestos son precursores de una serie de alkil—tiosulfinatos, tiosulfonatos y de dialkil mono, di, y trisulfuros. El ajo, por ejemplo, contiene alrededor de 2,500 ppm de (+)—S—alil—L-cisteín sulfóxido (aliina), y la cebolla contiene el compuesto análogo *trans*—1—propenilo en concentración de alrededor de 2,000 ppm. La degradación enzimática y química convierte estos precursores en los varios tipos de compuestos azufrados ya listados. Los dialkilsulfuros tienen propiedades ligeramente bociogénicas.

El famoso factor lacrimógeno de la cebolla, el cual tal como ocurre normalmente es una molestia más bien que un agente tóxico serio, ha sido al fin, después de muchos esfuerzos, identificado inequivocamente como el S—óxido de tiopropanal, $CH_3CH_2CH = S = O$.

Los glucósidos cianogénicos, beta glucósidos de alfa—hidroxinitrilos derivados de benzaldehido, acetona u otros compuestos de carbonilo, se encuentran en muchas plantas usadas como alimento humano, en forrajes para ganado, y en productos vegetales no alimenticios ingeridos ocasionalmente (por ejemplo, por los niños).[10] El compuesto más importante presente en los alimentos es la linamarina, o sea el beta—glucósido de acetona cianohidrina presente en la mandioca o yuca y en las habas-Lima. La linamarina, así como otros glucósidos cianogénicos, es hidrolizada fácilmente por la beta—glucosidasa y la cianohidrina resultante es luego desdoblada por hidroxinitrilo liasa produciendo HCN y acetona. Ambas enzimas están presentes en el tejido de la planta y son liberadas cuando las células se rompen. Aunque usualmente se hace referencia al "contenido del HCN" de las plantas, debe quedar entendido que HCN libre no está nunca presente sino hasta que los glucósidos se degradan según se ha explicado arriba.

Intoxicaciones fatales en el hombre con HCN, por inhibición de la oxidasa del citocromo, ocurre después de la ingestión de 0.5 a 3.5 mg por

kilogramo, o sea 50 a 250 mg para un adulto. Las semillas de haba-Lima de diferentes variedades producen de 10 a 300 mg HCN por 100 g de semilla, mientras que la mandioca fresca libera alrededor de 38 mg por 100 g. Este ultimo alimento, sin embargo, se procesa normalmente antes de su uso reduciéndose el "contenido" de cianuro a 1—6 mg por 100 g en diferentes preparaciones. Estudios de poblaciones en Africa Occidental, Jamaica y Malasia que consumen altos niveles de mandioca (hasta 750 g por persona por día) sugieren que la ambliopía tropical (ceguera)[11] y la ataxia neuropática tropical, una enfermedad degenerativa,[12] pueden bien ser causadas por el envenenamiento crónico con cianuro.

El ion de cianuro se "detoxifica" *in vivo* por interacción con tiosulfato para producir tiocianato y sulfito, una reacción catalizada por la rodanasa en tejidos animales. Puesto que el tiocianato, sin embargo, es bociógeno, puede estar probablemente involucrado en el problema del bocio en Nigeria oriental, donde la mandioca no fermentada constituye un alimento principal.[13]

Toxinas Microbianas

Tal vez los más importantes tóxicos alimentarios naturales que han sido responsables por grandes sufrimientos humanos y pérdidas de vidas son las micotoxinas, metabolitos tóxicos producidos por hongos imperfectos, los cuales infectan los alimentos "naturalmente" en el sentido de que lo hacen sin participación del hombre, y frecuentemente a pesar de sus esfuerzos.

El ejemplo clásico más conocido de envenenamiento humano por micotoxinas es "El Fuego de San Antonio", causado por alcaloides producidos por el cornezuelo de centeno, *Claviceps purpurea*, que crece sobre los granos de cereales. Aunque en la Edad Media el ergotismo era una plaga terrible, ahora es prácticamente desconocido, por lo menos en los países desarrollados.

Actualmente las micotoxinas más ampliamente reconocidas, más estudiadas y más popularmente temidas, son las aflatoxinas, descubiertas en los años 1960-61 en la torta de maní contaminada por el moho común *Aspergillus flavus*. La alimentación con esa harina resultó en la muerte de más de 100,000 pavos en Gran Bretaña, seguida por brotes de intoxicación en anadinos, faisanes jóvenes, cerdos y terneros.[14] La aflatoxina B_1 es probablemente el hepatocancerígeno más potente conocido, por lo menos en especies susceptibles como la rata y el anadino. La sensibilidad humana es evidentemente menor, como lo evidencia el hecho de que la ingesta humana anual promedio en un área rural de Tailandia se encontró que alcanzaba 73 a 81 ng de aflatoxinas totales por kilogramo por día,

dosis que es un 20 a 30 por ciento de la que produce esencialmente 100 por ciento de cáncer en ratas,[15] y sin embargo, la incidencia de esta enfermedad entre la población humana en esa área era solamente de 12 por 100,000.[16] Esta incidencia, no obstante, es de tres a seis veces más alta que la de la mayoría de otras áreas del mundo.[16] Se ha demostrado también que las aflatoxinas son probablemente las más responsables por el síndrome de Reye en niños.[17]

Los tricotecenos, un grupo de unos 30 sesquiterpenoides tetracíclicos que ocurren naturalmente,[18] parecen ser las micotoxinas causantes de la aleukia tóxica alimentaria (ATA), una toxicosis recurrente periódicamente que ha matado a miles de personas en Rusia. Esta enfermedad ha sido precedida por el consumo de granos enmohecidos, tales como el sorgo, en tiempos de guerra y hambruna. *Fusarium tricinctum* y su metabolito, la toxina T−2, han sido implicados más directamente como agentes causales.[19] Los tricotecenos cercanamente relacionados, fusarenona y nivalenol, son producidas por *F. nivali* que crece sobre arroz y otros granos en Japón y se les incrimina como responsables por akakabibyo (la enfermedad del moho rojo) tanto en el ganado como en el hombre.[20]

Una situación un poco diferente es el caso de las batatas (camotes) infectadas con *F. solani javanicum*, un moho que por sí mismo no produce metabolitos tóxicos pero que provoca al tejido de la batata a sintetizar fitoalexinas, ipomeamarona, ipomeanina y 1− y 4−ipomeanol.[21] Los dos últimos compuestos son aparentemente la causa de envenenamientos por batatas en gran escala en el ganado. Altos niveles de ipomeamarona, una hepatoxina, fueron encontrados en batatas dañadas puestas a la venta en mercados de alimentos, pero ningún caso de envenenamiento humano ha sido documentado.

La ciclocloratina, un polipéptido cíclico que contiene cloro, y la luteosquirina, una *bis*−polihidroxi−dihidroantraquinona substituida, son micotoxinas cancerigénicas encontradas en el arroz amarillo, las cuales han sido estudiadas extensamente por los investigadores japoneses.[22] Se ha sugerido que otra micotoxina de la misma fuente, la citreoveridina, puede haber sido responsable en parte por la alta incidencia de beriberi entre los pueblos orientales unos años atrás.[23]

Otra amenaza importante para la nutrición humana proveniente de micotoxinas surge indirectamente como resultado de la intoxicación del ganado por el consumo de forrajes enmohecidos. Epidemias de amplio alcance con serias pérdidas de ganado ovino, en Nueva Zelandia y Australia, han sido atribuidas a las esporodesminas.[24] La ocratoxina ha sido identificada como la micotoxina principal en cebada enmohecida responsable por la hipertrofia renal, el escaso aumento de peso y la falta de vigor general, que afecta unos 500,000 cerdos anualmente en Dinamarca.[25] La zearalenona, un metabolito de *F. graminearum* que crece sobre el maíz, es un importante veneno para el cerdo que causa serios problemas reproductivos.[26] Muchas otras micotoxinas podrían listarse, por ejemplo la patulina, un cancerígeno detectado en sidra;[27] sin embargo, los ya mencionados deberían ser suficientes para resaltar la importancia del tema.

El aspecto práctico con respecto a las micotoxinas en alimentos enmohecidos para animales es cómo enfrentar el problema. El uso de productos químicos antifúngicos no es factible con las enormes cantidades de granos de cereales, semillas oleaginosas y sus productos, que se producen y usan anualmente. La refrigeración es prácticamente inútil en la prevención del enmohecimiento, ya que aunque la tasa de crecimiento se reduce, el rendimiento final de micotoxinas puede aún aumentar. Concentraciones de ácido penicílico hasta 1.5 por ciento de peso seco se han desarrollado durante un período de varios meses en maíz desgranado mantenido a 5° o menos.[28] Aleukia tóxica alimentaria, en humanos, resulta del consumo de granos incompletamente cosechados que se han dejado invernar en los campos, puesto que ciertos hongos productores de tricotecenos son capaces de crecer bajo la nieve a temperaturas de 0°C o aún más bajas. Asimismo, las tentativas de quitar de los alimentos y forrajes las toxinas una vez formadas, no han sido muy exitosas debido a sus costos, la multiplicidad de toxinas posiblemente involucradas y alteraciones indeseables del producto. En general, el único procedimiento factible es el secado hasta alcanzar una humedad no mayor de 15 por ciento, insuficiente para el desarrollo de los hongos.

Entre otras toxinas microbianas producidas por bacterias y algas debe mencionarse el botulismo, el cual, aunque devastador para los individuos afectados y dinamita política para la industria de alimentos, es demasiado raro para catalogarse como un problema mayor de salud pública en este país (EUA).

Una dificultad más generalizada es causada por *Pseudomonas cocovenenans* cuando éste contamina la torta de coco fermentada llamada "bongkrek", alimento común en Java central.[29] La fermentación se lleva a cabo normalmente por medio de *Rhizopus oryzae*, un hongo inocuo usado para la preparación de "tempeh" y "ontjom" de soya y maní respectivamente. Si el pH de la torta es demasiado alto, las bacterias predominan sobre este moho y el resultado es un alimento tóxico. La toxina, el ácido de "bongkrek", induce una hipoglicemia fatal que no puede contrarrestarse con glucosa intravenosa.[29] Un tipo más de problema causado por tóxicos microbianos es el envenenamiento paralítico por mariscos tales como ostras, almejas, conchas y otros, que ha causado numerosas muertes humanas. Este es un caso de envenenamiento indirecto por transferencia secundaria de un producto químico tóxico, la

saxitoxina, producida por el dinoflagelado *Gonyaulax catennela.* En efecto, los mariscos lo transfieren del organismo que lo produce al hombre.[30] Mieles tóxicas, producidas cuando las abejas toman néctar de plantas venenosas, es otro ejemplo de tal transferencia indirecta,[31] así como también el famoso caso del envenenamiento por trematol, producido por el consumo de leche de vacas que ingerían la raíz de serpentaria blanca y que causó extensas pérdidas de vida humana en el este de los Estados Unidos en el siglo pasado.[32]

Significación para la Salud Pública

Es evidente que los casos hasta ahora conocidos de intoxicaciones en humanos por tóxicos alimentarios naturales han ocurrido usualmente, aunque no siempre, en tiempos de calamidad cuando los alimentos más deseables no estaban disponibles. Si al presente se están produciendo efectos seriamente nocivos a través del consumo de alimentos tradicionales y preferidos, debe ser porque la acción del agente químico causativo en los mismos es lenta, no obvia y consecuentemente difícil de asociar con la ingesta del alimento responsable. Casos de este tipo pueden existir, pero son extremadamente difíciles de establecer.

Se ha postulado que quizás una fracción importante de la incidencia del cáncer en el hombre es atribuible a cancerígenos naturales presentes en los alimentos. El hecho de que las substancias químicas ambientales son un factor importante en el problema del cáncer ha sido establecido de manera bastante convincente,[33] y tiene que admitirse que la mayor parte de la exposición humana a substancias químicas ambientales proviene de los alimentos.[34] Igualmente hay poca duda de que la presencia de carbohidratos solubles, principalmente de sacarosa, es uno de los factores de la patogénesis bioquímica de la caries dental - el más común de los problemas médicos en los Estados Unidos hoy en día, y además de inmensa importancia para la salud personal y pública.[35] Está bien establecida la importancia de restringir la ingesta de sodio en personas con hipertensión, pero está menos bien establecido el papel de la ingesta excesiva de sodio - principalmente en forma de sal común - en la patogénesis de la hipertensión. Sin embargo, se sabe que el margen de seguridad entre los niveles de cloruro de sodio comúnmente consumidos y los niveles seriamente tóxicos es muy pequeño - del orden de tres a cinco veces la cantidad consumida por mucha gente.[36] La aterosclerosis probablemente también tiene un componente nutricional significante. Aun cuando productos químicos particulares en la dieta contribuyan únicamente una pequeña fracción de ese problema, tales productos químicos deberían lógicamente considerarse riesgosos y de importancia en salud pública. Además del

bocio, el latirismo y la intoxicación por mariscos ya discutidos, el favismo y la intolerancia a disacáridos son también problemas importantes.[37]

Toxicos Alimentarios Naturales versus Aditivos Alimentarios

No cabe duda de que diferentes componentes químicos presentes naturalmente en alimentos humanos han causado mucha enfermedad, sufrimientos e incluso la muerte de gran número de gente. Esto ha sucedido usualmente porque los individuos involucrados no se daban cuenta de que los alimentos eran peligrosos, y no tenían conocimiento exacto de los productos químicos en cuestión o de sus efectos fisiológicos. En contraste, los aditivos actualmente agregados a los alimentos para producir varios efectos deseables, son substancias específicas bien conocidas que están sujetas a rigurosas especificaciones de pureza e identidad, y se añaden en cantidades controladas que han demostrado por experimentación con animales y en experiencias con humanos, tan convincentemente como posible, que son libres de efectos nocivos. Tales productos químicos, deliberadamente añadidos a los alimentos bajo condiciones controladas y de acuerdo con reglamentos gubernamentales, no han mostrado efectos adversos para la salud humana.[38]

Reconocimiento

Este artículo está en gran parte basado en una monografía reciente y extensamente documentada sobre el tema "Tóxicos que se encuentran presentes naturalmente en los alimentos", la segunda edición de la cual fue publicada recientemente por la Academia Nacional de Ciencias.[1] Me da mucho gusto reconocer las contribuciones de los autores individuales que han hecho posible esta obra, de la cual tomé mucha información para este resumen. □

REFERENCIAS

1. *Toxicants Occurring Naturally in Foods* Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 346-362. National Academy of Sciences, Washington, D C , 1973
2. P.M. Zarembski and A. Hodgkinson: The Oxalic Acid Content of English Diets. *Brit. J. Nutrition* 16:627-634, 1962
3. H.E. Ganther, C. Goudie, M.L. Sunde, M J Kopecky, P. Wagner, S–H. Oh and W.G.

Hoekstra: Selenium: Relation to Decreased Toxicity of Methylmercury Added to Diets Containing Tuna. *Science* 175:1122-1124, 1972
4. E.A. Bell in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 154-160. National Academy of Sciences, Washington, D.C. 1973
5. J.H. Renwick: Spina Bifida and the Potato. *New Scientist* 56:277-279, 1972
6. R. Haines: Personal View. *Brit. Med. J.* 23:684, 1972
7. F.C. Kelly and W.W. Snedden in *Endemic Goitre*. World Health Organization Monog. Series No. 44, Geneva, 1960
8. M.A. Greer: The Natural Occurrence of Goitrogenic Agents. *Rec. Prog. Horm. Res*. 18:187-219, 1962
9. C.H. Van Etten and I.A. Wolff in *Toxicants Occurring Naturally in Foods.* Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, p. 214. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
10. E.E. Conn in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 299-308. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
11. R.D. Montgomery: The Medical Significance of Cyanogen in Plant Foodstuffs. *Am. J. Clin. Nutrition* 17:103-113, 1965
12. B.O. Osuntokun, A. Aladetoyinbo and A.O.G. Adenja: Free-Cyanide Levels in Tropical Ataxic Neuropathy. *Lancet* II: 372-373, 1970
13. O.L. Ekpechi, A. Dimitriadou and R. Fraser: Goitrogenic Activity of Cassava (A Staple of Nigerian Food). *Nature* 210:1137-1138, 1966
14. R. Ashcroft in *Aflatoxin*. L. Goldblatt, Editor, p. 237. Academic Press, New York, 1969
15. R.C. Shank, J.E. Gordon, G.N. Wogan, A. Nondasuta and B. Subhamani: Dietary Aflatoxins and Human Liver Cancer. III. Field Survey of Rural Thai Families for Ingested Aflatoxins. *Food Cosmet. Toxicol.* 10:71-84, 1972
16. R.C. Shank, N. Bhamarapravati, J.E. Gordon and G.N. Wogan: Dietary Aflatoxins and Human Liver Cancer. IV. Incidences of Primary Liver Cancer in Two Municipal Populations of Thailand. *Food Cosmet. Toxicol.* 10:171-179, 1972
17. D.M.O. Becroft and D.R. Webster: Aflatoxins and Reye's Disease. *Brit. Med. J.* 4:117, 1972
18. J.R. Bamburg and F.M. Strong in *Microbial Toxins*. S. Kadis, A. Ciegler and S.J. Ajl, Editors, p. 207, vol. 7. Academic Press, New York, 1971
19. C.J. Mirocha and S. Pathre: Identification of the Toxic Principle in a Sample of Poaefusarin. *Appl. Microbiol.* 26:719-724, 1973
20. M. Saito and T. Tatsuno in *Microbial Toxins*. S. Kadis, A. Ciegler and S.J. Ajl, Editors, p. 293. Academic Press, New York, 1971
21. B.J. Wilson and A.W. Hayes in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 409-411. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
22. J.A. Miller in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, p. 515. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
23. K. Uraguchi, *J. Stored Prod. Res*. 5:227, 1969 and Y. Ueno: Temperature-Dependent Production of Citreoviridin, A Neurotoxin of *Penicillium citreo-viride* Biourge. *Jap. J. Exp. Med.* 42:107-114, 1972
24. D.C. Dodd in *Mycotoxins in Foodstuffs*. G.N. Wogan, Editor, p. 105. MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1965
25. P. Krogh, B. Hald and E.J. Pederson: Occurrence of Ochratoxin A and Citrinin in Cereals Associated with Mycotoxic Porcine Nephropathy. *Acta Path. Microbiol. Scandinav*. 81 (Section B): 689-695, 1973
26. C.J. Mirocha, C.M. Christensen and G.H. Nelson in *Microbial Toxins*. S. Kadis, A. Ciegler and S.J. Ajl, Editors, pp. 107-137. Academic Press, New York, 1971
27. Patulin, A Carcinogenic Mycotoxin Found in Cider. *Nutrition Reviews* 32:55-56, 1974
28. C.P. Kurtzman and A. Ciegler: Mycotoxin from a Blue-Eye Mold of Corn. *Appl. Microbiol.* 20:204-207, 1970
29. A.G. Van Veen in *Toxicants Occurring Naturally In Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 470-472. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
30. E.J. Schantz in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 425-435. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
31. V.N. Patwardhan and J.W. White, Jr. in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 495-502. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
32. J.M. Kingbury: *Poisonous Plants of the United States and Canada*. P. 397. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1964
33. T.H. Maugh II: Chemical Carcinogenesis: A Long-Neglected Field Blossoms. *Science* 183:940-944, 1974 and J.A. Miller in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 508-549. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
34. J.M. Coon in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, p. 575. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
35. H.W. Scherp: Dental Caries: Prospects for Prevention. *Science* 173:1199-1205, 1971
36. G.R. Meneely in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 26-38. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
37. V.N. Patwardhan and J.W. White, Jr. in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, pp. 477-484, 489-495. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973
38. J.M. Coon in *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Committee on Food Protection, Food and Nutrition Board, National Research Council, second edition, p. 574. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1973

Capítulo **51**

JULIUS M. COON

Tóxicos Alimentarios Naturales – Una Perspectiva

CUALQUIER consideración comprensiva de la toxicología de compuestos químicos naturales de los alimentos debería tomar en cuenta el cuadro total de los alimentos como la parte más compleja del ambiente químico del hombre. Para ver en esta perspectiva las substancias tóxicas que se encuentran presentes naturalmente en los alimentos, se presenta la siguiente tabla para clasificar los orígenes posibles - tanto creados por el hombre como naturales - de substancias potencialmente nocivas en los alimentos del hombre. La tabla constituye un esquema–esqueleto del tema de la toxicología alimentaria. No se incluyen en la misma organismos infecciosos que son riesgos importantes como contaminantes de los alimentos, porque las enfermedades que ellos producen no se consideran ordinariamente como procesos toxicológicos.

La presencia de toxinas de origen bacteriano en los alimentos consumidos por el hombre, tales como la enterotoxina de estafilococos y la toxina del botulinum (así como algunas micotoxinas), es usualmente el resultado de métodos inadecuados de procesamiento, y de descuido o ignorancia en el almacenamiento o preparación para el consumo. Por otro lado, las toxinas de alimentos marinos y las otras clases de substancias designadas naturales en el esquema, están ya presentes en ciertos alimentos *antes* de llegar a las manos del hombre para ser procesados para el consumo.

Este artículo presenta extractos del capítulo escrito por el Dr. Coon en la segunda edición de "Tóxicos que se encuentran presentes naturalmente en los alimentos". Ese libro está disponible en la Printing and Publishing Office, National Academy of Sciences, 2101 Constitution Avenue, N. W., Washington, D. C. 20418.

Muchas de las substancias químicas presentes en los alimentos como resultado de procesos naturales son las mismas que muchas de las que entran en los alimentos como resultado de la acción del hombre al producirlos, elaborarlos, o distribuirlos y prepararlos para su consumo inmediato. Por ejemplo, un número predominante de aditivos alimentarios (vitaminas; aminoácidos, ácidos grasos y sus ésteres; polisacáridos; sales inorgánicas y orgánicas de sodio, potasio, calcio y magnesio; compuestos de otros elementos esenciales; especias, sabores y colorantes naturales) son constituyentes normales de productos alimenticios naturales. Metales tóxicos como plomo, mercurio, cadmio, arsénico y zinc, que pueden contaminar a los alimentos a partir de utensilios o a través de la contaminación ambiental, están también normal y naturalmente presentes en los mismos. De hecho son inevitables, puesto que se encuentran en el suelo, el agua y las plantas por razón de la geoquímica natural de la tierra. Substancias generadas por cambios químicos causados por calor, desecación, congelación, encurtido e irradiación son obviamente derivados de

CUADRO 1

Substancias Químicas Tóxicas en los Alimentos

Naturales

1. Componentes normales de productos alimenticios naturales
2. Contaminantes naturales de productos alimenticios naturales
   a. De origen microbiológico – toxinas
   b. De origen no microbiológico (p. ej. Hg, Se), tóxicos ingeridos con el forraje por animales usados por el hombre como fuentes de alimentos

Producidos por el hombre

3. Productos agroquímicos (p. ej., plaguicidas, fertilizantes)
4. Aditivos alimentarios
5. Productos químicos derivados de los materiales de envase de alimentos
6. Substancias químicas producidas en el curso del procesamiento de los alimentos (p. ej., por calor, radiaciones ionizantes)
7. Contaminantes accidentales o introducidos inadvertidamente
   a. Accidentes o equivocaciones en la preparación de alimentos
   b. Contaminantes provenientes de los utensilios
   c. Contaminación ambiental
   d. Contaminación durante almacenamiento o transporte

componentes químicos naturales de los alimentos sometidos a esos métodos de procesamiento.

En escala mundial varias substancias en el Cuadro 1 han producido daños conocidos al hombre más grandes que en otras categorías. La categoría 7 ha también contribuido substancialmente, aunque en menor grado, a la incidencia total de enfermedades acarreadas por alimentos. Por otro lado, los grupos 3 al 6 no han sido descritos como responsables de efectos adversos en la salud humana cuando tales materiales se han usado respetando buenas prácticas agrícolas y manufactureras. Estas comparaciones de la extensión del daño a la salud humana causado por los diferentes grupos de agentes, parecen estar en paralelo a la susceptibilidad relativa de los grupos al control reglamentario. En efecto, los procesos que el hombre ha diseñado para producir, elaborar y empacar alimentos pueden estar sujetos a controles rígidos; mientras que la composición natural de los alimentos y los procesos naturales de contaminación de los alimentos son relativamente inmunes a las medidas regulatorias legales.

Componentes Químicos Naturales de los Alimentos

Los componentes normales de los productos alimenticios naturales constituyen más del 99% en peso de nuestra dieta diaria. Aditivos alimentarios comprenden la mayor parte del resto, mientras que residuos de plaguicidas, y contaminantes tanto de origen natural como introducidos por el hombre contribuyen apenas trazas en el orden de partes por millón. Cuando se considera que en su mayor parte los aditivos alimentarios son en sí mismos suplementos dietéticos y materiales derivados de, o presentes en, fuentes naturales, se hace obvio que solamente una pequeña fracción del 1% de nuestra dieta no deriva de productos alimenticios naturales.

Así pues, los componentes químicos naturales de los alimentos se sitúan en el contexto toxicológico general de la dieta moderna del hombre como la mayor parte de su ambiente químico. Los constituyentes normales y naturales de los alimentos contribuyen con creces la cantidad más grande y la variedad más amplia de substancias químicas consumidas por el hombre en el curso de su vida. Ninguna planta usada como fuente de alimentación ha sido caracterizada químicamente tan bien como el aire que respiramos o el agua que bebemos, aun cuando éstos estén bastante contaminados. La papa, usualmente considerada como uno de los alimentos más sencillos del hombre, es un complejo conjunto químico. Alrededor de 150 substancias químicas distintas han sido identificadas en este producto natural, entre los cuales se encuentran alcaloides de solanina, ácido oxálico, arsénico, taninos, nitratos, así como más de cien

otros compuestos sin reconocida significación nutritiva para el hombre.[1] Cuarenta y dos entidades químicas han sido encontradas en el aceite de naranja,[2] incluyendo 12 alcoholes, 9 aldehidos, 2 ésteres, 14 hidrocarburos y 4 cetonas. La naranja entera incluye una multitud de otras substancias químicas. Todas las hortalizas y frutas y otros productos alimenticios naturales son igualmente complejos.

Así, muchos componentes químicos de productos alimenticios naturales han sido identificados. Es probable, sin embargo, que aún queda un número mayor sin identificar. La mayor parte de las substancias químicas descubiertas en cualquier alimento estudiado sugiere una variedad casi infinita de compuestos químicos específicos que quedan por ser descubiertos en todos los alimentos que componen la dieta del hombre. Con cada paso en el contínuo aumento de la sensibilidad de nuestros métodos analíticos, se encontrarán sin duda más y más entidades químicas distintas.

Toxicidad versus Riesgo

Relativamente pocos de los compuestos químicos específicos, ya sea que se haya demostrado o no su presencia natural en nuestros alimentos, han sido evaluadk toxicológicamente. Además, es toxicológicamente axiomático que si casi cualquiera de esos miles de substancias químicas fuera ensayada en animales experimentales bajo las normas actuales de evaluación de inocuidad, ésta sería declarada tóxica. Así pues, se puede decir que en los alimentos naturales de nuestra dieta diaria se encuentran miles de substancias tóxicas. No obstante, esto no implica que exista un riesgo en esta situación.

La *toxicidad* de una substancia es una capacidad intrínseca de producir daño al ser ensayada aisladamente. El *riesgo* de una substancia es su capacidad de producir daño en las circunstancias de exposición. En relación con la inocuidad de productos alimenticios naturales, nuestra preocupación no es directamente la toxicidad intrínseca de sus innumerables componentes químicos sino más bien los riesgos potenciales cuando nosotros ingerimos alimentos en los cuales estos compuestos están presentes. Por ejémplo, el arsénico, el plomo, el mercurio y el flúor tienen altas toxicidades intrínsecas, pero ningún riesgo está asociado con su presencia natural en los alimentos. El oxalato es tóxico, pero su presencia en la espinaca no es un riesgo. El glucósido cianogénico en habas-Lima es una substancia altamente tóxica, pero no impone ningún riesgo bajo las condiciones usuales de consumo de este alimento.

A pesar de la multitud de substancias tóxicas consumidas diariamente en *una dieta normal por individuos sanos normales*, hay poco riesgo

evidente involucrado. Hay tres explicaciones básicas interrelacionadas para esto:

Primero, las concentraciones de cada una de las substancias tóxicas en cualquiera de los alimentos comúnmente aceptados son tan bajas que se requiere el consumo de una cantidad groseramente exagerada del alimento en cuestión, usualmente durante un largo período de tiempo, antes de que la toxicidad de alguna substancia particular pueda representar riesgo. Tal situación sí ha sido el caso de las substancias bociogénicas en repollo cuando este alimento ha constituído una proporción excesivamente grande de la dieta durante largo tiempo, y del licopeno como resultado de un consumo diario de medio galón de jugo de tomate por varios años.[3] Si la dieta contiene una diversidad razonable de alimentos sin ninguna cantidad extraordinaria de un alimento específico, es improbable que se consuma cualquier producto químico particular en cantidad tóxica.

Segundo, las toxicidades de los miles de diferentes productos químicos presentes en nuestra dieta diaria no se suman. Por ejemplo, sobre bases toxicológicas teóricas, si una centésima parte de la dosis letal de cada uno de cien diferentes componentes alimentarios de acciones biológicas distintas se combinaran, la mezcla sería inocua. Si las acciones subliminales de pequeñas dosis de la gran variedad de las substancias tóxicas fueran aditivas, se podría especular que un menú normal de un solo día tendría efectos adversos. El organismo humano puede fácilmente tolerar pequeñas cantidades de muchas substancias químicas diferentes ingeridas simultáneamente, aún cuando cualquiera de ellas posiblemente no sería tolerada en una cantidad algo más alta.

Tercero, hay numerosos ejemplos entre los oligoelementos, de demostradas interacciones antagonísticas en animales. En esa forma, la toxicidad de un elemento es neutralizada por la presencia de una cantidad suficiente del otro. Por ejemplo, los efectos de un nivel tóxico de cadmio en la dieta se reducen por un alto nivel concomitante de zinc. El efecto adverso del manganeso debido a la interferencia con la absorción de hierro puede neutralizarse por la adición de hierro a la dieta. El cobre antagoniza el efecto tóxico de altos niveles de molibdeno. Hay evidencia de antagonismos entre selenio y mercurio[4] y entre cobalto y hierro.[5] De manera similar, el yodo inhibe la acción de algunos bociógenos. Se conocen muchas otras interacciones antagonísticas entre productos químicos, incluyendo plaguicidas y drogas.

Seguridad en Números

La existencia y la frecuencia de estos antagonismos entre los distintos constituyentes de los alimentos refuerzan el concepto de la "seguridad en números" en su aplicación a los componentes químicos de la dieta. Entre más amplia es la variedad de la ingesta alimentaria, más grande es el número de diferentes substancias químicas consumidas y menor es la posibilidad de que cualquiera de ellas alcance un nivel peligroso en la dieta. Este principio ha sido reconocido como aplicable también a los aditivos alimentarios y plaguicidas.[6] El Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios ha afirmado:

"un aumento en el número de aditivos alimentarios de una lista permitida no implica un aumento general de (la cantidad total de) aditivos usados; los diferentes aditivos se usan en gran parte como alternativas..... Desde el punto de vista toxicológico hay menos probabilidad de exposición prolongada, o de alcanzar dosis a niveles altos o acumulativos si se encuentra disponible para el uso una amplia gama de substancias. Consideraciones similares se aplican a los plaguicidas."

Seguridad por Medio de la Tecnología

La tecnología del hombre ha sido obviamente responsable por gran parte de su protección contra riesgos potenciales de la composición química natural o contaminación de sus alimentos. Calentamiento u otros métodos de elaboración destruyen o quitan tales componentes tóxicos como glucósidos cianogénicos y algunos de los bociógenos. Refrigeración, enlatado, empacado y otros métodos de conservación reprimen la contaminación por toxinas microbianas y cambios químicos en alimentos que podrían generar materiales tóxicos. Además, la amplia distribución geográfica de productos alimenticios resulta en el consumo por la población en una determinada área geográfica, de alimentos producidos en una variedad de otras áreas. Riesgos que podrían resultar de los desequilibrios geoquímicos u otros factores ambientales localizados - si la población consumiera únicamente aquellos alimentos producidos en su propia área - son de esta manera en gran parte obviados. El sistema de distribución de alimentos que ha contribuído a esta protección ha sido hecho posible por la moderna tecnología de producción y elaboración de los alimentos, incluyendo el uso de plaguicidas y aditivos alimentarios.

Circunstancias Anormales o Insólitas

Se ha explicado por qué una dieta razonablemente variada compuesta naturalmente de miles de substancias químicas tóxicas no intoxica a un individuo sano normal que la consume. . . . Existen tres tipos generales de circunstancias *anormales* bajo las cuales los compuestos químicos presentes naturalmente en alimentos han causado daño:

1. Las toxinas marinas y microbianas, así como los glucósidos cardiactivos en la miel se categorizan como contaminantes *anormales* aunque naturales, que afectan adversamente al consumidor *normal* que ingiere cantidades *normales* de estos alimentos.

2. Los bociógenos, latirógenos, glucósidos cianogénicos y la avidina son constituyentes *normales* de alimentos y sin embargo, han causado enfermedad en gente *normal* que ingiere cantidades *anormales* de los alimentos que los contienen.

3. Numerosos componentes *normales* de los alimentos son dañinos en individuos *anormales* que tienen aumentada susceptibilidad asociada con condiciones patológicas, malnutrición, sensibilidades alérgicas, errores congénitos del metabolismo o intolerancias no específicas. Aún niveles dietéticos ordinarios de sodio se consideran indeseables para pacientes hipertensos. La enfermedad de Wilson, un defecto hereditario en el metabolismo de cobre, puede aparecer con una ingesta normal de cobre. La intolerancia a lactosa, la sensibilidad hacia el glúten, el fabismo, la enfermedad de almacenamiento del ácido fitánico y la fenilcetonuria se asocian con defectos genéticos del metabolismo en los cuales los individuos afectados no pueden tolerar niveles dietéticos normales de entidades químicas específicas en los alimentos, que la mayoría de la gente sí puede consumir sin efectos adversos. . . . Así pues, contaminantes anormales, cantidades anormales de ingesta, o la salud y constitución fisiológica anormal del consumidor individual, pueden revelar el potencial tóxico de numerosos componentes químicos naturales de los alimentos.

Efectos Retardados

Las plantas y los animales que han servido históricamente como fuentes de alimentación para el hombre no fueron diseñados para ese propósito por la naturaleza. El hombre tuvo que descubrir por sí mismo, ensayando y errando, lo que podía comer sin riesgo. Rechazaba cosas que tenían mal sabor o lo enfermaban. Indudablemente, la mayor parte de sus decisiones de rechazar se basaban en lo que ahora nosotros llamaríamos experimentos agudos; los efectos dañinos ocurrían tan pronto después de la comida que había poca duda sobre lo que los había causado. Sin embargo, los efectos nocivos muy retardados del consumo crónicamente repetido de ciertos productos naturales permanecieron por cierto un misterio hasta tiempos relativamente modernos. La relación del bocio, latirismo, favismo y ergotismo con sus causas dietéticas específicas, fue revelada lentamente. El número y complejidad de los problemas en el establecimiento de las causas de efectos que aparecen lentamente o retardados por mucho tiempo, se han incrementado recientemente a medida

que han surgido nuevas sospechas a la luz de nuevos conocimientos. Se sospecha ahora, por ejemplo, que el sodio y el exceso de cadmio en la dieta juegan un papel en la patogénesis de la hipertensión.

Se sabe o se sospecha que numerosas substancias que se encuentran presentes naturalmente en alimentos vegetales son cancerígenas para los animales. Entre éstas se encuentran el safrol y compuestos relacionados, estrógenos, compuestos antitiroídicos, plomo presente naturalmente en ciertos alimentos, y algunas de las toxinas fúngicas presentes como contaminantes naturales. Más recientemente, el descubrimiento de los potentes cancerígenos, nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos, como constituyentes naturales de ciertas plantas ha intensificado la preocupación de que la incidencia de cáncer en la población humana se pueda atribuir en parte a las fuentes naturales de nuestros alimentos. Se suma a tales incertidumbres otra sospecha, de que cancerígenos no descubiertos aún siguen escondidos entre los miles de compuestos químicos conocidos y desconocidos presentes naturalmente en nuestros alimentos.

En el complejo contexto químico de nuestro abastecimiento total alimentario, difícilmente puede esperarse que las tentativas de desentrañar la relación causa–efecto respecto a la cancerigénesis sean fructíferas. La identificación de un cancerígeno en un alimento puede ser sencilla, pero el determinar su cancerigenicidad bajo las condiciones normales de consumo del alimento en el cual aquel se encuentra, será indudablemente imposible en la mayoría de los casos. Parece razonable presumir que cualquier esfuerzo por eliminar de los alimentos todos los cancerígenos que están presentes o puedan ser descubiertos en el futuro, desorganizaría las provisiones de alimentos fuera de proporción en comparación con cualquier posible beneficio que se pudiera lograr.

En todo caso, está claro que el verdadero desafío que estamos enfrentando es la toxicidad crónica a largo plazo o los efectos a lo largo de la vida, de los componentes conocidos y todavía desconocidos de nuestros alimentos. Los efectos que podrían resultar de patrones ordinarios de consumo son de la mayor importancia potencial puesto que es de esperar que son los que afectan al mayor número de gente. Aunque arriba se hace énfasis en el problema de cancerigénesis, atención similar debería dedicarse a las funciones reproductivas, mutagénesis, enfermedades cardiovasculares y renales, desórdenes mentales y otras dolencias crónicas de la humanidad cuyas causas no se conocen.

Aditivos Alimentarios

. . . La mayor parte de aditivos alimentarios provienen de fuentes naturales, o son idénticos o estrechamente relacionados con substancias

presentes en alimentos naturales. Mucho daño para la salud humana ha sido causado por componentes naturales de los alimentos, mientras que hasta la fecha, no puede atribuirse daño similar a los aditivos alimentarios o plaguicidas cuando estos agentes, o los materiales a los cuales los mismos son agregados se usan de acuerdo a lo recomendado.

En vista de la preocupación pública actual acerca de los contaminantes (aditivos, plaguicidas, contaminantes propiamente dichos) en nuestros abastecimientos alimentarios y de la relativa poca preocupación por su composición química natural que constituye más del 99.5% de nuestra ingesta dietética, estas dos categorías de substancias deberían examinarse más a fondo en términos de su relativa importancia.

Más de 2,000 diferentes substancias se usan como aditivos alimentarios. Aun cuando relativamente pocos de estos han sido sometidos a investigación toxicológica completa, la inocuidad de muchos de ellos ha sido evaluada científicamente bajo condiciones de uso prolongado. Otros han sido aceptados en base a una larga historia de su uso, a pesar de la aceptada creencia de que la ingesta extensa y prolongada de una substancia sin que aparezcan efectos nocivos no constituye suficiente prueba de su inocuidad al ser consumida durante toda la vida. Tal concepto ha sido aplicado en el caso de la sacarina, la cual ha sido usada extensamente en muchos países por 80 años sin daño aparente para el consumidor. No obstante, por ser un producto químico sintético, la sacarina fue sometida a un escrutinio científico más intensivo, que lo usualmente considerado necesario para los aditivos alimentarios de origen natural. El safrol fue usado como agente saporífero en la "cerveza de raíz" ("root beer") hasta que se reveló que es un débil cancerígeno en ratas; sin embargo, el safrol está presente naturalmente en varias especias aún en extenso uso. El hallazgo de que la vinil–tiooxazolidona y compuestos relacionados son potentes bociógenos fácilmente formados a partir de precursores en repollo, brócoli y nabos, no ha influenciado la producción o el consumo de estos vegetales. Así pues, el safrol y la vinil–tiooxazolidona se consideran inocuos cuando se consumen en su contexto natural en alimentos, pero ninguno de estos dos agentes sería aceptable como aditivo alimentario.

Si se encontrara que algún componente químico natural de un alimento tuviera una propiedad deseable como aditivo alimentario y su actividad biológica fuera todavía desconocida, estaría ahora sujeto a los mismos procedimientos de evaluación de inocuidad requeridos para los nuevos compuestos sintéticos. Así pues, un alimento o un aditivo que ha tenido una larga historia de uso sin evidencia de efectos nocivos es usualmente considerado inocuo hasta no demostrarse lo contrario, mientras que un alimento o aditivo nuevo, o incluso un nuevo uso para un aditivo antiguo, es considerado nocivo hasta que se le pruebe ser inocuo.

Sobre bases superficiales podría preguntarse por qué, si hay tantas

substancias tóxicas conocidas y desconocidas presentes naturalmente en nuestros alimentos, nos preocupamos tanto por cantidades relativamente pequeñas de productos químicos adicionales incorporados en nuestra alimentación como resultado de las actividades humanas de producción, elaboración y contaminación. Esta pregunta puede contestarse fácilmente considerando que la presencia de tal abundancia de tóxicos es por si misma una razón importante para exigir precaución respecto a permitir la incorporación de más agentes nocivos en los alimentos. El concepto de la "seguridad en números" previamente descrito no tiene validez para todas las contingencias, especialmente cuando un producto químico tóxico que se agrega al alimento estaba ya presente naturalmente. . . .

Interacciones Toxicológicas

No es probable que algunos de los aditivos alimentarios sintéticos del hombre o plaguicidas usados para cultivos de alimentos se sumen directamente a la cantidad de los componentes naturales de los alimentos. Sin embargo, existe la posibilidad de que tales agentes puedan participar en interacciones toxicológicas aditivas, sinergísticas o potenciantes con los constituyentes químicos naturales de los alimentos. Los insecticidas organosfoforados son potentes inhibidores de la colinesterasa y teóricamente se podría esperar que actuaran aditivamente con los inhibidores de colinesterasa que se sabe están presentes en una variedad de alimentos comunes. No se conoce en la práctica, sin embargo, ningún riesgo derivado de esta situación, y tampoco se ha encontrado todavía ningún otro riesgo dietético definido basado en interacciones toxicológicas entre componentes naturales de los alimentos y aditivos alimentarios o plaguicidas. En efecto, existe razón para creer que el tipo de interacción antagonística o protectora entre los productos químicos naturales y los agregados por el hombre a los alimentos, pueda ser mucho más común que el tipo sinergístico. El DDT, por ejemplo, y la mayoría de los otros insecticidas organoclorados promueven la producción de enzimas en el organismo, que detoxifican muchos otros productos químicos, incluyendo algunos de los insecticidas organofosforados.[10] El píretro[11] y el butóxido de piperonilo[12] tienen propiedades similares de inducción enzimática. Nitritos producidos a partir de nitratos en los alimentos, producen methemoglobinemia que detoxifica el cianuro generado por los glucósidos cianogénicos. Se ha encontrado experimentalmente que el gosipol de la semilla de algodón promueve la detoxificación de algunos insecticidas del grupo de los carbamatos.[13] Se ha informado que el lindano antagoniza el efecto depresivo del plomo sobre los niveles de hemoglobina en ratones.[14]

Numerosos ejemplos de relaciones antagonísticas entre los oligoelementos, aminoácidos y vitaminas A y D han sido descritos. Sin embargo, como en el caso de las interacciones toxicológicas aditivas o sinergísticas entre los productos químicos de los alimentos, no existe todavía un solo caso en que una interacción experimentalmente comprobada de significado práctico entre un producto químico natural y uno agregado por el hombre haya sido demostrada, en cuanto a la reducción de algún riesgo potencial en la dieta humana.

Puesto que un producto químico puede influenciar el grado al cual otro afecta la interacción toxicológica entre otros dos, se hace fácilmente aparente que - en la multitud de las entidades moleculares que componen naturalmente y artificialmente la dieta de cualquier individuo - el problema de interacciones potencialmente toxicológicas no es una cuestión de simples parejas de compuestos, sino una de innumerables combinaciones de muchos. El esclarecimiento de las complejidades de estas interacciones se dificulta aún más debido a lo incompleto de nuestros conocimientos sobre la composición química natural de la mayoría de los alimentos de nuestra dieta.

Margen de Seguridad

Al proponer el uso de una substancia química como aditivo alimentario o plaguicida en cultivos de alimentos, la cantidad permisible que puede quedar en los productos alimenticios se fija a tal nivel que su porcentaje estimado en la dieta total del consumidor humano representa solamente una fracción del porcentaje más alto que se puede administrar a animales experimentales por el período total de su vida sin ningún efecto deletéreo. Esa fracción es una expresión del margen de seguridad. Una regla empírica más practicada fija el porcentaje aceptable de la substancia en la dieta humana en un centésimo del nivel "máximo sin efecto adverso" en la dieta experimental del animal, es decir, un margen de seguridad de 100 veces. Sin embargo, el margen de seguridad aplicado a una determinada substancia puede ser mayor o menor de 100, dependiendo de la naturaleza del efecto deletéreo observado en animales alimentados con niveles altos del compuesto, del alcance de los conocimientos toxicológicos acerca del mismo, y de la estimación de la confiabilidad de los datos disponibles. Las bases posibles para aumentar o reducir el margen de seguridad se han discutido en otra publicación.[6]

Está claro que se está prestando mucha más atención a los márgenes de seguridad de los aditivos alimentarios y de los plaguicidas que a los de las substancias químicas que se encuentran presentes naturalmente en alimentos. Estos últimos han sido aceptados comúnmente no con base en pruebas

científicas, sino porque el hombre ha aprendido por experiencia que esos materiales no le hacen daño en el contexto de la dieta ordinaria. Muy pocos constituyentes químicos naturales de los alimentos han sido ensayados en animales de tal manera que se puedan establecer márgenes de seguridad para su consumo humano a lo largo de la vida. . .

La experiencia pasada del hombre ha contribuído mucho más a nuestros conocimientos de los márgenes de seguridad de los alimentos naturales que la experimentación con animales, aunque ha habido pocos esfuerzos para expresar tales márgenes específicos en términos cuantitativos. Una amplia variedad de alimentos comunes contiene conocidas substancias bociogénicas, o actividad antitiroídica debida a componentes desconocidos. En este caso, el margen de seguridad, asumiendo una dieta normal bien balanceada consumida crónicamente, es indudablemente menor de 10. Se podría probablemente estimar un margen similar para la actividad estrogénica.

Es probable que la ingesta dietética diaria de tales elementos como flúor y selenio no se pueda aumentar cinco o diez veces sin efecto adverso para muchos individuos. De los datos presentados por Meneely provenientes de observaciones tanto en ratas como en el hombre, el margen de seguridad para NaCl en la dieta, podría ser menor de cinco, si se considera la diferencia entre las cantidades requeridas y las hipertensigénicas. Sin embargo, la respuesta a este respecto parece ser condicionada en gran medida por factores hereditarios y enfermedad. Es bien sabido que el margen de seguridad del NaCl en el sector hipertenso de la población es menor de 1. . . Los márgenes para las vitaminas A y D, en relación con lo que se consideran ser sus requerimientos diarios, parece ser de 25 a 40 en adultos y posiblemente menor de 10 para infantes menores de un año o niños muy jóvenes.

La verdadera dificultad en el proceso de hacer estimaciones confiables de márgenes de seguridad para consumo prolongado de substancias tóxicas en base a observaciones en humanos estriba en la falta de pruebas de tipo realmente crónico controladas científicamente. No es posible someter a sujetos humanos a procedimientos experimentales bien controlados por la mayor parte de su vida como se hace con animales experimentales. Enfoques epidemiológicos son más factibles. En toda caso, es probable que las estimaciones del margen de seguridad para diferentes componentes alimentarios serían más bajas que las citadas, si se basaran en observaciones hechas realmente a largo plazo. Así puede verse que los márgenes de seguridad para muchos componentes naturales de nuestra dieta diaria son del mismo orden de magnitud (o en algunos casos considerablemente más bajos) que los legalmente permitidos para aditivos alimentarios y plaguicidas.

Natural Contra Sintético

El proceso de síntesis química no confiere a la substancia sintetizada propiedades tóxicas peligrosas, como comúnmente se piensa. Muchas de las vitaminas, por ejemplo, y muchas drogas importantes derivadas originalmente de las plantas, son sintetizadas químicamente por el hombre con el objeto de proveer suministros suficientes para las necesidades de la salud. Está bien establecido que los efectos beneficiosos o tóxicos de una determinada substancia son idénticos, sea ésta derivada de fuentes naturales o sintetizada en el laboratorio químico.

Normalmente la sospecha es mayor hacia productos químicos sintetizados por el hombre y cuya existencia en la naturaleza se desconoce. Lo más temido por algunos, es el posible efecto dañino de tales productes químicos sobre el conjunto de los genes del hombre. Se llega hasta pensar que una sola mutación inducida por un producto químico podría llegar a alterar el proceso evolucionario. . .

Es obvio que el hombre no se ha adaptado completamente a los componentes químicos naturales de sus alimentos; esto es particularmente cierto para los efectos cancerigénicos y muchos otros efectos adversos. ¿Debemos presumir que el hombre se ha adaptado genéticamente a los productos naturales que ha ingerido a través de su evolución? Más de cien enfermedades hereditarias son ahora conocidas, pero no hay razón para creer que hay más de esas enfermedades ahora, que cuando el ambiente del hombre era totalmente natural. Es lógico suponer que si los componentes químicos naturales de nuestros alimentos comunes fueran examinados uno por uno, desde el punto de vista de su efecto mutagénico, un porcentaje tan alto de ellos sería positivo a este respecto como para los productos sintéticos que el hombre ha añadido a su alimentación.

El hombre ha agregado muy pocos productos químicos sintéticos totalmente nuevos a su alimentación en proporción al numero de diferentes substancias químicas que existen naturalmente. . . No hay razón para creer que los mecanismos de detoxificación del organismo son menos eficientes para manejar productos químicos sintéticos no naturales, que para los componentes químicos naturales de los alimentos. En último término, el hombre solamente hace uso de las *fuerzas naturales* cuando sintetiza moléculas en el laboratorio, siendo estas fuerzas las mismas, por ejmeplo, en la síntesis de la sacarina que en la de la vitaminà C. Además, los procesos químicos sintéticos naturales son más sofisticados e insidiosamente productivos que los artificialmente llevados a cabo por el hombre. Muchas substancias han sido encontradas en la naturaleza que son significativamente más tóxicas que cualquiera sintetizada por el hombre.

Beneficio Versus Riesgo

Al hacer un balance de los beneficios contra los riesgos asociados con el consumo de aditivos alimentarios y de residuos de plaguicidas, las consideraciones son diferentes en ciertos aspectos a las involucradas cuando se piensa en los beneficios y riesgos asociados con los constituyentes químicos naturales de nuestros alimentos.

La justificación esencial para el agregado de un aditivo alimentario a un alimento o de un plaguicida que deja un residuo tóxico en los alimentos, es que tenga algún beneficio directo o indirecto para el consumidor. Además, ęs un principio básico que los riesgos considerados potencialmente asociados con el uso de cualquier substancia de este tipo deberían disminuir de acuerdo a la importancia del efecto beneficioso que se espere que tenga. Un valor nutritivo mejorado, un más alto suministro, disponibilidad o conservabilidad, o una substancial reducción en el costo al consumidor, son los beneficios que podría considerarse para justificar un pequeño grado de riesgo teórico. Sin embargo, el mejoramiento de tales cualidades estéticas superficiales del alimento como el sabor, color o consistencia, que no conllevan beneficio para la salud básica o bienestar económico del consumidor, no son bases aceptables para el uso de una substancia poseedora de un riesgo conocido o razonablemente sospechado.

En los alimentos naturales existen innumerables substancias, muchas conocidas y muchas desconocidas, que pueden proveer sabores, olores y colores atractivos o modificar su forma y consistencia. Un número aún mayor de componentes químicos presentes naturalmente no poseen tales funciones y tampoco proveen ningún beneficio conocido, ya sea para el incremento de la fuente misma del alimento natural, ó para el consumidor humano. En el caso de muchas de estas substancias que se sabe tienen propiedades tóxicas, cuyos riesgos son reconocidos o sospechados, es aparente que tales riesgos son ampliamente aceptados aunque sus beneficios conocidos sean totalmente inexistentes o, en el mejor de los casos, sean únicamente de naturaleza estética. Los bociógenos, estrógenos y cancerígenos presentes naturalmente en productos ampliamente usados en nuestra dieta pueden citarse como ejemplos.

Es interesante reflexionar sobre la ecuación beneficio—riesgo aplicada a los nutrientes esenciales en los alimentos. Muchos de estos tienen propiedades tóxicas, pero como son indispensables para la vida, sus beneficios son máximos. Bajo estas circunstancias, es lógico pensar que cierto grado de riesgo puede ser aceptable.

. . .Sin embargo, cuando algunos nutrientes esenciales se usan como aditivos alimentarios, el balance entre beneficios y riesgos se hace importante. Los beneficios indudables para la mayoría de la adición apropiada de vitamina D o hierro a los alimentos pueden acompañarse por un grado

aceptable de riesgo para unas pocas personas. . .

Las consideraciones beneficio—riesgo se encuentran también en varias circunstancias entre los nutrientes calóricos, proteínas y aminoácidos, grasas y ácidos grasos, y ciertos disacáridos. . . No obstante, para este tipo del problema de beneficio—riesgo poco se puede hacer aparte de la vigilancia médica y el control dietético del individuo expuesto al riesgo.

Surgen amplias implicaciones para importantes segmentos de la población, cuando uno considera beneficios y riesgos de alimentos como la sacarosa y las grasas poli—insaturadas. Esto se ha tornado importante en relación a estos dos materiales en cuestión, a causa de los incrementos relativamente recientes, o que se ven venir, en su consumo. Sin embargo, en ninguno de estos casos existe un acuerdo universal en cuanto a sus beneficios o riesgos. Aunque se tiene en considerable duda cualquier beneficio para la salud proveniente de una gran proporción de la azúcar consumida en los Estados Unidos, es altamente controversial la determinación del riesgo de este consumo en base en los resultados de muchos estudios experimentales y epidemiológicos que relacionan específicamente el azúcar dietética con la enfermedad coronaria del corazón.[17]

En el caso de las grasas no saturadas, se han descrito varios hallazgos que confunden el problema beneficio—riesgo. Es bien conocido que el consumo de grasas insaturadas disminuye la concentración de ciertos lípidos en la sangre, un efecto ampliamente interpretado como beneficioso en la prevención o tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, se ha informado que una dieta con alto contenido de grasas no saturadas aumenta el efecto cancerigénico de un carcinógeno en ratas, en grado mayor que una dieta con alto contenido de grasas saturadas.[18] Otro estudio demostró una reducción en la duración promedio de la vida de ratones machos y hembras y de ratas machos alimentados con grasa no saturada, en comparación con animales alimentados con una cantidad isocalórica de grasa saturada.[19] Así pues, si se juzgara que estos beneficios y riesgos fueran reales y se aplicaran al hombre, una ingesta liberal de grasa insaturada aumentaría su riesgo de cáncer disminuyendo al mismo tiempo su riesgo de enfermedad cardiovascular, de manera que pudiera sobrevivir un tiempo suficientemente largo, solo para morir de un proceso de envejecimiento acelerado. Sin embargo, el significado de esos hallazgos para el hombre no es conocido. Aunque fuera así, es probable que cada individuo desearía balancer por sí mismo los beneficios y riesgos, más bien que basarse en el control regulatorio como es el caso de plaguicidas y de la mayoría de los aditivos alimentarios. Lo mismo se aplicaría sin duda a la sacarosa.

¿Qué se Debería Hacer?

El valor de una dieta variada para asegurar que la ingesta de nutrientes esenciales sea *suficiente* para una buena nutrición es aceptado desde hace tiempo. En este trabajo hacemos más énfasis en el valor de una dieta variada para asegurar que la ingesta de substancias químicas específicas sea *insuficiente* para causar daño. Esto se aplica no solamente a los componentes químicos naturales de los alimentos sino también a los aditivos y contaminantes y sirve como base del concepto "seguridad en números" previamente descrito. Así pues, los programas públicos de educación nutricional deberían hacer hincapié en la dieta diversificada y balanceada como la base para evitar riesgos toxicológicos, además de para adquirir los nutrientes esenciales. Se esperaría que tal enseñanza pudiera aclarar las dudas nutricionales de los que han sido mal informados respecto a los riesgos de la llamada dieta macrobiótica de Zen. Esa dieta es una antítesis exacta de una considerada como óptima en base de sanos principios nutricionales y toxicológicos. A través de una secuencia de regímenes dietéticos se progresa hasta la dieta compuesta 100% de cereales. No es sorprendente que tales estados de malnutrición como escorbuto, anemia, hipocalcemia y otros (incluso la muerte) han sido observados en los seguidores de esta peligrosa filosofía dietética.[20,21]

Y sin embargo una dieta extensamente variada no constituye una respuesta definitiva bajo todas las condiciones, a la cuestión de máxima seguridad de los alimentos que el hombre come. Primero, se han citado numerosas instancias en las cuales los márgenes de seguridad de ciertos componentes naturales de los alimentos no son lo suficientemente amplios para permitir variaciones en los patrones de consumo aun dentro de lo normal. Tal es la situación en casos de sensibilidad altamente aumentada asociada con errores congénitos del metabolismo, sensibilidades alérgicas, intolerancias no específicas individuales, o una variedad de estados de enfermedad. Bajo algunas de esas condiciones puede ser necesario restringir la diversidad de la dieta, neutralizando así algunas de las ventajas de una dieta ampliamente variada como la que consumen individuos de buena salud y constitución normal.

Segundo, existen extensas lagunas en nuestro conocimiento de la identidad de muchos componentes químicos naturales de los alimentos y de su significado toxicológico potencial. Otra área de ignorancia involucra el significado que para la salud puedan tener muchas de las substancias conocidas presentes en alimentos naturales. El desafío principal que enfrentamos a este respecto son los efectos crónicos a largo plazo para la salud. Por ejemplo, ¿son los bociógenos, los estrógenos, el safrol y otros conocidos compuestos que son tumorígenos para los animales, responsables por algunas formas de enfermedad maligna en el hombre en virtud de su

presencia en muchos alimentos comunes? ¿Juegan el sodio y el cadmio de los alimentos un papel en la patogénesis de la hipertensión en el hombre? ¿Cuáles substancias podrían ser responsables por el desarrollo de ciertos desórdenes endócrinos o mentales? Estos serán problemas difíciles de resolver, complicados aún más por la interacción de muchas variables. Aunque estos problemas puedan ser inescrutables, deberían dirigirse esfuerzos más intensificados hacia un conocimiento más completo de la composición química natural de nuestros alimentos y una mejor comprensión de su significado a largo plazo para la salud humana.

Las industrias alimentarias y agrícolas encargadas del desarrollo y producción de productos alimenticios nuevos o modificados, tienen una clara obligación de tomar en cuenta la conocida composición química del producto con el cual están trabajando, especialmente respecto a los componentes que tienen propiedades tóxicas, no importando si tales substancias ya han sido comprobadas como nocivas para el hombre cuando se consumen con los alimentos de su dieta. La importancia de esto es ilustrada por el reciente hallazgo de que una nueva variedad de papa con mejores propiedades de corte y tostado para fabricar "papalinas", desafortunadamente contenía una mayor concentración de solanina que no permitió continuar con su uso.

La industria alimentaria debe también mantener una conciencia de las propiedades tóxicas de ciertos nutrientes esenciales y de las cantidades presentes en los alimentos que se están elaborando, con el objeto de evitar la suplementación de sus productos con cantidades peligrosas de estos agentes.

Cuando existan riesgos potenciales, es totalmente razonable y aconsejable recurir a los métodos de cruce y selección genética para reducir los niveles de substancias tóxicas en las fuentes vegetales de alimentos. Por medio de dichos métodos el ácido erúcico, que tiene efectos tóxicos, ha sido prácticamente eliminado del aceite de colza derivado de un tipo de nabo producido en Canadá; la semilla de algodón libre de gosipol ha sido también desarrollada por esos métodos. Por selección genética la haba—Lima con bajo contenido de glucósidos cianogénicos también ha sido fomentada, y la variedad de este alimento cultivado en los Estados Unidos o cuya importación es permitida, tiene una capacidad relativamente baja de generar cianuro. Es obvio que al aplicar métodos de este tipo debe prestarse atención a posibles cambios asociados que puedan ocurrir en el alimento y que resulten en incrementos indeseables de otros componentes tóxicos o en una reducción en la calidad nutritiva.

Es probable que no sea factible o beneficioso como práctica general en el procesamiento de productos agrícolas alimenticios, el tratar de extraerles o eliminar muchos de los componentes tóxicos conocidos tales como bociógenos, glucósidos cianogénicos, oxalatos, alcaloides de solanina, safrol, así como aminoácidos y ácidos grasos tóxicos. Tales procedimientos indudablemente reducirían a menudo su aceptabilidad para el consumidor, inducirían cambios químicos que podrían introducir otras diferentes substancias tóxicas, o podrían afectar la calidad nutritiva, haciendo por ende necesaria la realización de extensos estudios en animales para establecer la inocuidad del consumo prolongado de dichos productos. En la práctica, algunos procesos sencillos han sido usados desde hace tiempo para convertir a los productos naturales en inocuos o aceptables.

Viendo en perspectiva todas las substancias químicas que están presentes en nuestros alimentos - componentes naturales, agroquímicos, aditivos alimentarios y contaminantes naturales o agregados por el hombre - está claro que el área desconocida más grande es la de los componentes naturales y normales de nuestros alimentos. Para lograr un balance más apropiado en los esfuerzos que se hacen para evaluar la inocuidad de los alimentos en general, es razonable que debería prestarse por lo menos tanta atención a los componentes naturales de los alimentos como se está prestando a los aditivos y a los residuos de plaguicidas que se incorporan a los alimentos como resultado de las exitosas tentativas del hombre de mejorarlos. No se quiere sugerir que se dé menos atención a estos últimos en comparación con los primeros. De hecho, debería darse la debida consideración a los problemas potenciales que puedan surgir de la presencia simultánea de estos dos grupos de productos químicos y a las interacciones entre ellos, así como con otros contaminantes misceláneos presentes en los alimentos. En el contexto de la ingesta alimentaria del hombre, el objetivo final debería ser el lograr una comprensión no solamente de lo que constituye lo óptimo en el contenido nutricional, sino también de lo que representa el mínimo de riesgo toxicológico en la dieta a lo largo de toda la vida. □

REFERENCIAS

1. W.F. Talburt and O. Smith in *Potato Processing*. Second edition, Avi, Westport, Conn., 1967
2. R.L. Coleman and P.E. Shaw: Analysis of Valencia Orange Essence and Aroma Oils. *J. Agric. Food Chem.* 19:520, 1960
3. P. Reich, H. Schwachman, and J.M. Craig: Lycopenemia A Variant of Carotenemia. *N. Engl. J. Med.* 262:263, 1960
4. H.E. Ganther, C. Goudie, M.L. Sunde, M.J. Kopecky, P. Wagner, S–H. Oh, and W. G. Hoekstra: Selenium: Relation to Decreased Toxicity of Methyl-Mercury Added to Diets Containing Tuna. *Science* 175:1122, 1972
5. K.N. Chetty and C.H. Hill: In Vivo Interaction of Cobalt and Iron in Chicks. *Fed. Proc.* 31:700, 1972

6. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Procedures for Investigating Intentional and Unintentional Food Additives. *WHO Tech. Rep. Ser.* No. 348, 1967
7. C.R. Schriver: Mutants: Consumers with Special Needs. *Nutrition Reviews* 29:155, 1971
8. The Experts Debate the Added Enrichment of Bread and Flour with Iron. *Nutrition Today* 7(2): 2, 1972
9. C.A. Finch and E.R. Monsen: Iron Enrichment and the Fortification of Food with Iron. *J. Am. Med Assn.* 219:1469, 1972
10. S.W. Bass, A.J. Triolo, and J M Coon: Effect of DDT on the Toxicity and Metabolism of Parathion in Mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22:684, 1972
11. A.C. Springfield, G.P Carlson, and J.J. DeFoe: Increased Microsomal Enzyme Activity due to Pyrethum Administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19:394, 1971
12. D.J. Wagstaff and C.R. Short: Introduction of Hepatic Microsomal Enzymes by Technical Piperonyl Butoxide and some Related Compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19:395, 1971
13. M.B. Abou-Donia and J.W. Dieckert: Gossypol: Subcellular Localization and Stimulation of Rat Liver Microsomal Enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18:507, 1971
14. C.R. Cress and R.E. Larson: Lead and Lindane Interaction on Heme Synthesis in the Mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 17 293, 1970
15. Hermann Muller, FDA, and Chemical Mutagens *FDA Papers* 3(6):15, 1969
16. J.F. Robens: Teratogenic Effects of Hypervitaminosis A in the Hamster and Guinea Pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16:88, 1970
17. Sugar: Dangerous to the Heart? *Med. World News* 12:38, 1971
18. E.B. Gammal, K.K. Carroll, and E.R. Plunkett: Effects of Dietary Fat on Mammary Carcinogenesis by 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene in Rats. *Cancer Res.* 27:1737, 1967
19. H. Denham: Prolongation of Life: Role of Free Radical Reactions in Aging. *J. Am. Geriatr. Soc.* 17:721, 1969
20. Council on Foods and Nutrition: Zen Macrobiotic Diets. *J. Am. Med. Assn* 218:397, 1971
21. F.J. Stare: This Diet Can Kill. *Ladies Home J* (Oct 1971) (Condensed in *Reader's Dig.*, Feb. 1972)

Capítulo **52**

E. NEIGE TODHUNTER

Sucesos que Hicieron Epoca en la Historia de la Nutrición

"CUALQUIER descubrimiento, por importante y trascendental que parezca, no es sino el resultado natural e inevitable de una gran cantidad de trabajo, involucrando muchos fracasos, y realizado por una multitud de diferentes observadores", según el fisiólogo inglés E. H. Starling (1866-1927). Esto es especialmente el caso de la nutrición. El concepto de un principio alimentario único prevaleció en los tiempos de Hipócrates y existió hasta los inicios de la química moderna en el siglo XIX. Los caminos que llevaron al surgimiento de la nutrición como ciencia separada son muchos, y nacieron de la fisiología, la química, la biología, la patología, la microbiología, la medicina, la agricultura y ganadería, la salud pública, y la producción y tecnología de alimentos. Dependieron, además, del desarrollo de una terminología sistemática, de métodos analíticos incluyendo pruebas biológicas, y de instrumentos sofisticados capaces de medir cantidades pequeñísimas de nutrientes tales como los oligoelementos y las vitaminas.

La palabra nutrición, como término científico, aparecía raras veces en la literatura hasta aproximadamente 1898, a pesar de que sus raíces pueden encontrarse más lejos en la historia. Reconstruir el desarrollo de la nutrición tomaría más espacio que lo que está permitido en esta publicación.[1-7] Por este motivo, se presenta aquí un panorama de los conceptos generales que ilustran la unidad de la nutrición contemporánea, acompañado de algunos de los acontecimientos históricos que explican su evolución. Estos conceptos son los siguientes.

La Digestión es un Proceso Químico

La digestión de los alimentos es una primera etapa en el proceso

nutricional. Hasta mediados del siglo XVIII, sin embargo, se creía que el estómago digería los alimentos mediante molienda mecánica y putrefacción. Reamur en 1752, utilizando aves que regurgitaban sus alimentos, demostró la existencia de cambios químicos durante la digestión. Spallanzani en 1780 continuó esas experiencias, y las confirmó en aves, en otros animales y en su propia persona, recuperando los alimentos con tubos de armadura metálica y con esponjas para absorber el jugo gástrico. Prout (1824) identificó la presencia de ácido clorhídrico libre en el jugo gástrico, y Schwann (1833) identificó pepsina en el mismo. Los trabajos clásicos de William Beaumont y sus observaciones de la digestión gástrica, publicados en 1833, sentaron las bases de nuestros conocimientos modernos, y la química y fisiología de la digestión han hecho progresos continuos desde esa época.

La Respiración es un Proceso Químico y la Producción de Energía es Medible

En 1783, Laboisier con Laplace, colocando un cobayo en un calorímetro de hielo, mostraron que la respiración es una forma de combustión, un proceso químico que podía medirse. Con Seguin en 1789, Laplace midió el consumo de oxígeno y el anhidrido carbónico producido por el hombre tanto en reposo como trabajando o después de la ingesta de alimentos. Fue así que la nutrición empezó a adquirir un enfoque cuantitativo y que se sentaron los fundamentos del cálculo de las necesidades alimentarias de energía, del valor calórico de los alimentos, y de otros estudios metabólicos.

La calorimetría progresó en Alemania a partir de 1824 con Liebig, y en forma más intensa con Pettenkofer, Voit, y Rubner. Atwater, un estudiante de Voit, introdujo la bomba calorimétrica e inició la calorimetría en los Estados Unidos utilizando un calorímetro respiratorio desarrollado con Benedict en 1904. Lusk utilizó esos calorímetros en sus estudios básicos de metabolismo intermediario.

Un Cierto Número de Elementos y de Compuestos Complejos son Esenciales para la Nutrición del Hombre

Prout[8] en 1824 sumarizaba los conocimientos de nutrición de su época cuando clasificaba los elementos proximales de los cuerpos organizados en albuminosos, oleaginosos, y azucarados. Esos nombres fueron cambiados poco tiempo después a proteínas, grasas e hidratos de carbono. Los minerales fueron agregados más tarde, y por fin las vitaminas.

Proteínas: Magendie en 1816, alimentando experimentalmente a perros, mostró que los alimentos nitrogenados son esenciales para mantener la vida. La palabra "proteína" fue introducida por el médico y químico holandés Jan Mulder en 1838. El francés Boussingault hizo en 1839, el primer experimento de balance nitrogenado en animales (caballos y vacas). El demostró que éstos no fijan el nitrógeno atmosférico como lo hacen las plantas y que entonces los alimentos nitrogenados son esenciales para la vida animal.

La cantidad de proteína se volvió inmediatamente el centro de interés. Liebig enseñaba que la actividad muscular se hacía a expensas de la proteína tisular, pero en 1866, Fick y Wislicenus probaron que esta afirmación era errónea midiendo su propia excreción de nitrógeno mientras escalaban una montaña.

Que todas las proteínas no tienen un valor nutritivo igual fue demostrado tanto analíticamente como mediante experiencias de alimentación animal en Rothamsted, Inglaterra, en los años de la década 1850. Este principio fundamental debido principalmente a los trabajos de Lawes y Gilbert,[9] no fue aceptado, sin embargo, hasta haber sido confirmado y ampliado por Osborne y Mendel en Yale, a inicios del siglo XX. La calidad de las proteínas se volvió un nuevo concepto y Karl Thomas introdujo en 1909 el término valor biológico (VB) proponiendo métodos de medirlo. Otras fórmulas para determinar la calidad de las proteínas siguieron: Block y Mitchell (1946),[10] desarrollaron el método del "score químico" basado en el patrón de aminoácidos de las proteínas.

El entendimiento de los factores que influencian la calidad de proteína, progresó con el descubrimiento de los aminoácidos: la cistina por Wollaston en 1810, la leucina por Proust en 1819, y el último aminoácido esencial, la treonina, por Rose y sus colaboradores en 1935.[11]

La identificación de los aminoácidos esenciales o indispensables (aquéllos que no pueden ser sintetizados por el cuerpo y deben por consiguiente ser proporcionados preformados en la dieta) fue un descubrimiento clave. En 1906 Willcock y Hopkins[12] en Cambridge, Inglaterra, y Osborne y Mendel (1916) demostraron que las proteínas son diferentes y que las que contienen el aminoácido triptofano son esenciales en la dieta. Rose y sus colaboradores (1938) identificaron ocho aminoácidos esenciales para el hombre adulto.[13,14]

Grasas: El francés Chevreul fue el primero que determinó la composición química de las materias grasas. En su trabajo pionero "Recherches Chimiques sur les Corps Gras d'Origine Animale", publicado en 1828, él demostró que las grasas son una combinación de ácidos grasos con glicerol, y aisló algunos de los ácidos grasos. Se creía que la grasa alimentaria era la única fuente de grasa en el organismo animal hasta que las experiencias controladas de Boussingault con gansos y patos en 1845 compro-

baron la conversión metabólica de carbohidratos a grasas. En la misma época Lawes y Gilbert mostraban hechos comparables con animales de crianza.

Se consideraban las grasas principalmente en razón de su valor energético hasta el descubrimiento de las vitaminas liposolubles (1913-1915) y los experimentos de Burr y Burr (1929) mostrando que el ácido linoleico es un nutriente esencial.[15] En los años de la década 1950 se reanudó el interés nutricional por las grasas a raíz de investigaciones que indicaban una posible relación entre la cantidad y el tipo de grasas en la dieta, y la arteriosclerosis coronaria.

Hidratos de Carbono: En términos nutricionales, los hidratos de carbono se consideraban básicamente como fuentes de energía. Schmidt identificó la presencia de azúcar en la sangre en 1844; Fehling introdujo una prueba sensible para la dosificación de la glucosa en 1849, y Claude Bernard descubrió la presencia de glucógeno en el hígado en 1856. Estos descubrimientos sentaron las bases de la identificación química de los sacáridos y de sus funciones nutricionales.

Minerales: Los elementos minerales constituyen un caso aparte: el descubrimiento de sus funciones nutricionales esenciales no obedece a ningún patrón o período determinado. Se descubrió el hierro en la sangre en 1713 y se aisló el yodo en 1812. Aún en el siglo XIX, los análisis de alimentos y el estudio de la significación biológica de los constituyentes de la dieta tendían a no considerar los elementos contenidos en las cenizas. En la segunda mitad del siglo XIX, sin embargo, la cría de animales demostró la necesidad de minerales en la dieta. En el siglo actual, el desarrollo de métodos de dosificación biológica demostró la importancia de estos elementos en la nutrición humana, y gracias a técnicas analíticas modernas se han podido identificar a los oligoelementos como nutrientes esenciales. Al presente esta área de investigación está atrayendo gran interés.

Vitaminas: Que la ausencia de algunas substancias en los alimentos pudiese ser causa de enfermedad, era una teoría difícil de aceptar por los clínicos, por lo menos hasta dos décadas después de que el término "vitamina" fue acuñado por Funk (1912). Evidencia de la existencia de algunos constituyentes dietéticos hasta entonces desconocidos pero necesarios para el crecimiento y la salud de los animales experimentales, provino de hechos tales como la larga historia del escorbuto y los experimentos clínicos controlados de Lind (1753) mostrando que el jugo de limón curaba la enfermedad; de los estudios del beriberi y los efectos preventivos y curativos del arroz "no pulido" desarrollados por Eijkmann (1896) y otros investigadores; pelagra y su asociación con una dieta predominante de maíz; los experimentos de Hopkins (1906-1912) y las propuestas de la existencia de factores accesorios en los alimentos.[16]

Los experimentos de McCollum y Davies, y de Osborne y Mendel (1913-1915) con ratas alimentadas con dietas "purificadas", condujeron al descubrimiento de dos factores dietéticos esenciales y desconocidos. Ellos denominaron a estos dos factores nuevos vitaminas A y B. Estudios con cobayos llevaron al descubrimiento de la vitamina C en 1917. Se añadieron las vitaminas D y E a la lista en 1922, y en 1926 se demostró en forma definitiva que lo que se llamaba vitamina B consistía en realidad de dos factores, uno termostable y otro termolábil. Se descubrieron a continuación otras vitaminas del grupo B en rápida secuencia, la última siendo la vitamina B_{12} en 1947. Ya desde 1932 se había comenzado a identificar las vitaminas como componentes de sistemas coenzimáticos.

Los Nutrientes están Interrelacionados, y se Deben Mantener Equilibrios Metabólicos; el Exceso, tanto como la Deficiencia de un Nutriente Puede ser Perjudicial

La interacción y las interrelaciones cuantitativas entre nutrientes son fundamentales en los procesos metabólicos. Unos pocos ejemplos bastarán para ilustrar este concepto nacido de investigaciones en las últimas décadas: el efecto de ahorro de proteínas producido por las grasas y los carbohidratos; el incremento de los requerimientos de tiamina cuando la dieta es alta en carbohidratos; el aumento de la excreción de calcio con mayores ingestas proteínicas; la relación fósforo–calcio; y el balance sodio–potasio.

En el caso de muchos nutrientes existe un margen relativamente pequeño entre la ingesta mínima esencial para el crecimiento y el mantenimiento de la salud, y el nivel de ingesta que produce toxicidad o trastornos metabólicos en el hombre. Los efectos de la deficiencia proteínica han sido bien documentados.[13] Como ejemplos clásicos de enfermedades por deficiencias vitamínicas se pueden citar el escorbuto, el beriberi, la pelagra, el raquitismo y las anemias macrocíticas. Entre las enfermedades debidas a deficiencias minerales se encuentran el bocio endémico, las anemias ferroprivas, y más recientemente el enanismo asociado con la deficiencia de zinc.[17] Pero excesos de nutrientes pueden ser igualmente detrimentales. El hecho de que dosis altas de vitamina A son altamente tóxicas ha sido conocido desde los tiempos en que los exploradores del Artico consumían hígado de oso polar. Dosis altas de vitamina D son tóxicas particularmente para los lactantes y niños de corta edad, y algunas vitaminas hidrosolubles tienen grados variables de toxicidad. La toxicidad de nutrientes minerales tales como el selenio, el flúor, el hierro, el cobre y el zinc, es bien reconocida.

El Estado Dinámico de los Constituyentes Corporales

Experimentos de balance metabólico proporcionan información sobre las cantidades y los tipos de nutrientes consumidos y excretados (los productos iniciales y finales del metabolismo), pero dan poca información sobre las interacciones que se llevan a cabo en el organismo. Un método para marcar componentes químicos usando isótopos estables o radiactivos ha hecho posible el estudio de las tasas y magnitud de las interacciones metabólicas. Esto se inició en 1923, cuando Hevesy[18] usó por primera vez un isótopo radiactivo natural del plomo. El descubrimiento del deuterio por Urey en 1932, y la concentración del isótopo N^{15}, proporcionaron a Schoenheimer y colaboradores[19] la metodología que les permitió, entre 1935 y 1940, seguir el metabolismo intermediario de las grasas y de los aminoácidos, y demostrar que los constituyentes del organismo se encuentran en un estado altamente dinámico. El uso de isótopos es ahora muy común en muchas áreas de la ciencia de la nutrición.

Los Requerimientos de los Nutrientes Pueden Determinarse Cuantitativamente, dentro de Ciertos Límites

La identificación de los principales nutrientes fue seguida de esfuerzos por determinar cuantitativamente sus requerimientos. Ya desde mediados del siglo XIX, la existencia de pobreza en Inglaterra, Europa y los Estados Unidos había estimulado, a través de estudios dietéticos, los primeros intentos de elaborar los tipos de dietas de más bajo costo y mayor valor nutritivo para los sectores pobres y los desempleados.[20,21] Voit en Alemania y Atwater en Estados Unidos fueron pioneros en proponer patrones nutricionales derivados de observaciones sobre el tipo y la cantidad de alimentos que consumían grupos o poblaciones considerados sanos.

Chittenden (1904), Sherman, y otros intentaron usar un enfoque fisiológico, y utilizaron técnicas de balance para determinar los requerimientos de proteínas y minerales. En la década de los años 30 la determinación de los requerimientos vitamínicos progresó gracias a estudios de crecimiento, pruebas de "saturación", y observaciones sobre los niveles de ingesta necesarios para la prevención y la cura de síntomas de deficiencia.

Todas estas investigaciones culminaron en la primera publicación, en 1943, de las *Recomendaciones Dietéticas Diarias del Consejo Nacional de Investigaciones de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (National Academy of Sciences/National Research Council)*. Estas recomendaciones dietéticas han sido revisadas aproximadamente cada cinco años, y se han agregado más nutrientes cada vez que se dispone de suficiente información científica.[22] Otros países desarrollaron sus propios

"requerimientos", y la FAO y la OMS han tratado desde 1950 de coordinar la información de las diferentes recomendaciones dietéticas de distintos países.

Mejoramiento Nutricional por Medios Dietéticos

El concepto general de que se puede mejorar la salud nutricional de grupos de población se desarrolló desde 1920, siguiendo tres líneas:

(a) La fortificación de alimentos con nutrientes se inició en los Estados Unidos con la yodización de la sal de consumo doméstico en 1924, la adición de vitamina A a la margarina en 1939, y la adición de vitamina D a la leche en los años 30. Un programa de cobertura nacional de fortificación del pan y de la harina con algunas vitaminas y minerales se inició a instancias del Comité de Alimentación y Nutrición de la Junta Nacional de Investigaciones en 1941, y se hizo obligatorio durante la Segunda Guerra Mundial. Varios estados prosiguieron con esta legislación, e inclusive extendieron el enriquecimiento a otros cereales.

(b) El concepto de suplementación mutua entre proteínas vegetales ha sido aplicado a programas de nutrición desde los años 20, y ha sido extendido en varias formas a todo el mundo. Alimentos ricos en proteínas o concentrados tales como la leche descremada, la harina de soya, la harina de pescado o la harina de hojas, están actualmente siendo utilizados.

(c) El descubrimiento en 1964 de que el maíz Opaco–2 tiene el doble del contenido de lisina del maíz ordinario, demostró las posibilidades de mejorar la calidad nutritiva de alimentos específicos por manipulación genética. Centros internacionales de fitomejoramiento han sido establecidos en las dos últimas décadas; el mejoramiento del arroz en Los Baños, Filipinas, proporciona un buen ejemplo de las potencialidades en esta área.

Se Puede Estimar el Estado Nutricional de Grupos y de Individuos

La combinación de técnicas bioquímicas, de determinación de nutrientes en la sangre, los tejidos, y la excreta, desarrollados principalmente desde la década de 1950, complementada con mediciones antropométricas y estudios dietéticos, ha permitido la realización de encuestas internacionales de nutrición para evaluar el estado nutricional y las necesidades dietéticas de grupos de población, en muchos países. Después de la Segunda Guerra Mundial se llevaron a cabo en varios países numerosos

estudios por un Comité con representación de los Estados Unidos (ICNND) y de grupos internacionales.[23] Dentro de los Estados Unidos mismos la estimación del estado nutricional en base a una muestra de la población nacional, fue llevada a cabo durante la última década.[34]

La Deprivación Nutricional Puede Influenciar el Desarrollo Intelectual y la Conducta

Disturbios profundos de la conducta provocados en jóvenes adultos por un estado de semi-inanición experimental fueron demostrados por Keys y sus colaboradores en 1950.[25]

La descripción del kwashiorkor por Cicely Williams en 1933 y estudios ulteriores, han demostrado características anormales de conducta en niños desnutridos. Evidencia colectada en experimentos con animales por numerosos investigadores,[26,27] apoyan el concepto de que el sistema nervioso central es afectado por la ingesta de nutrientes durante la infancia. La aplicación a seres humanos de estas conclusiones es extremadamente compleja en vista de las interrelaciones que existen entre factores sociales, culturales y económicos, y aún se necesita más investigación.

Comunicación a través de Sociedades y Revistas Profesionales

Líneas semejantes de investigación por científicos trabajando independientemente en laboratorios separados han llevado a descubrimientos casi simultáneos tales como el descubrimiento del oxígeno en Inglaterra por Priestley y por Scheele en Suecia (1771-1774). La comunicación, "intercambio de ideas y metabolismo intelectual",[2] ha facilitado la investigación científica. En el siglo XVII la comunicación verbal en reuniones de pequeños grupos de científicos condujo a la creación de sociedades profesionales tales como la Royal Society de Gran Bretaña (1660). La comunicación escrita es ilustrada por las cartas de Leeuwenhoek a la Royal Society en las cuales describe "animalcules" que observaba con sus lentes de aumento, observaciones que después fueron formalmente publicadas. Esos inicios llevaron a la creación de sociedades y revistas que estaban directa o indirectamente, y en época más reciente, en forma específica, dedicadas a investigación nutricional. En los Estados Unidos éstas son: American Medical Association (Asociación Médica Americana) 1847; A.A.A.S. (Asociación Americana para el Progreso de la Ciencia), 1849; American Public Health Association (Asociación Americana de Salud Pública), 1872; American Chemical Society (Sociedad Americana de Química), 1876; Association of Official Agricultural Chemists (Asociación de Químicos Agrícolas Oficiales), 1884, hoy día de Químicos Analistas; American Physiological Society (Sociedad Fisiológica Americana), 1887; American Society of Biological Chemists (Sociedad Americana de Químicos Biólogos), 1906; American Dietetic Association (Asociación Dietética Americana), 1917; American institute of Nutrition (Instituto Americano de Nutrición), 1928 (se volvió una sociedad nacional en 1933); y la American Society of Clinical Nutrition (Sociedad Americana de Nutrición Clínica), 1960.

Las principales revistas americanas dedicadas a la nutrición, con sus fechas de inicio de publicación son: Journal of Nutrition, 1928 (antes de esta fecha el Journal of Biological Chemistry, fundado en 1905, publicaba artículos de nutrición); Journal of American Dietetic Association, 1924; Nutrition Reviews, 1942; American Journal of Clinical Nutrition, 1954 (precedido durante un año por el Journal of Clinical Nutrition); Nutrition Abstracts and Reviews (Gran Bretaña), 1931, cubre el campo internacional de las publicaciones de nutrición.

Los acontecimientos históricos significativos listados bajo los conceptos señalados, han sido puestos al día en los otros capítulos de este volumen. □

La falta de espacio sólo permite ofrecer una lista limitada de fuentes. Por este motivo se invita al lector a referirse a algunos libros históricos clave,[1-7] los cuales proporcionan bibliografías extensas. Otras referencias citadas han servido más bien de fuentes para el desarrollo de los conceptos, que para referirse a los primeros descubrimientos.

REFERENCIAS

1. G. Lusk in *Nutrition*. Clio Medica Series. Paul B Hoeber, New York, 1933
2. G Lusk in *Endocrinology and Metabolism*. L.F. Barker, Editor, vol 3, pp. 3-78 D Appleton and Company, New York, 1922
3. L.B. Mendel in *Nutrition the Chemistry of Life*. Yale University Press, New Haven, 1923
4. *Great Experiments in Biology*. M.L. Gabriel and S. Fogel, Editors. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1955
5. *A History of Nutrition* by E.V. McCollum. Houghton Mifflin Company, Boston, 1957
6. S.A. Goldblith and M.A. Joslyn in *Milestones in Nutrition* Avi Publishing Company, Westport, Conn., 1964
7. C.M. McCay in *Notes on the History of Nutrition Research*. F. Verzár, Editor Hans Huber Publishers, Berne, Switzerland, 1973
8. W. Prout: *Chemistry, Meteorology and the Function of Digestion*. William Pickering, London, 1834

9. A D. Hall in *The Book of Rothamsted Experiments*. Second edition. E.P. Dutton and Company, New York, 1917
10. R.J. Block and H.H. Mitchell: The Correlation of the Amino-Acid Composition of Proteins with their Nutritive Value. *Nutrition Abs. Rev.* 16:249-278, 1946-1947
11. R.H. McCoy, C.E. Meyer, and W.C. Rose: Feeding Experiments with Mixtures of Highly Purified Amino Acids. VIII. Isolation and Identification of a New Essential Amino Acid. *J. Biol. Chem.* 112:283-302, 1935
12. E. Willcock, and F.G. Hopkins: The Importance of Individual Amino Acids in Metabolism. *J. Physiol.* 35:88-102, 1906
13. M.I Irwin and D.M. Hegsted: A Conspectus of Research on Protein Requirements of Man *J. Nutrition* 101:385-430, 1971
14. M.I. Irwin and D.M. Hegsted: A Conspectus of Research on Amino Acid Requirements of Man. *J. Nutrition* 101:539-566, 1971
15. G.O. Burr and M.M. Burr: A New Deficiency Disease Produced by the Rigid Exclusion of Fat from the Diet. *J. Biol. Chem.* 82:345-367, 1929
16. F.G. Hopkins: Feeding Experiments Illustrating the Importance of Accessory Factors in Normal Dietaries. *J. Physiol.* 44:425-465, 1912
17. *Zinc Metabolism.* A.S. Prasad, Editor. C.C. Thomas, Springfield, Illinois, 1966
18. *Radioactive Indicators* by G. Hevesy, Wiley Interscience, New York, 1948
19. *The Dynamic State of Body Constituents* by R. Schoenheimer. Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1942
20. J.S. Gould: *A Report on Food and Diet with Observations on the Dietetical Regimen Suited for Almshouses, Prisons and Hospitals.* Wm. C. Bryant and Company, New York, 1852
21. E. Smith in *A Practical Dietary for Families, Schools, and the Labouring Classes.* Walton and Maberly, London, 1864
22. Recommended Dietary Allowances. Eighth revised edition. National Research Council, National Academy of Sciences, Washington, D C., 1974
23. International Committee on Nutrition for National Defense: *Manual for Nutrition Surveys*. Second edition. National Institutes of Health, Washington, D.C., 1963
24. Ten-State Nutrition Survey, 1968-1970. Department of Health, Education and Welfare Publication No. HSM 72-8130-4
25. A. Keys, J. Brozek, A. Henschel, O. Mickelson, and H L. Taylor in *The Biology of Human Starvation*. Vol II. University of Minnesota Press, Minneapolis, 1950
26. J. Cravioto: Application of Newer Knowledge of Nutrition on Physical and Mental Growth and Development. *Am. J. Pub. Health* 53:1803-1809, 1963
27. Relationship of Nutrition to Central Nervous System Development and Function. *Fed. Proc.* 26:134-147, 1967

Capítulo **53**

E. NEIGE TODHUNTER
WILLIAM J. DARBY
KRISTEN W. MCNUTT

Una Biblioteca al Lado de la Cama para Estudiosos de la Nutrición

Una amplia y libre educación puede ser adquirida a un costo muy bajo, tanto en tiempo como en dinero, aunque el día esté ya lleno con tareas asignadas, para hacer el mejor uso de tu único o de tus diez talentos, no descanses satisfecho con sólo tu adiestramiento profesional, pero trata de obtener la educación, si nó la de un sabio; por lo menos la de un caballero. Antes de dormir, por media hora, y por la mañana, ten un libro abierto en tu vestidor. Te sorprenderá darte cuenta de todo lo que se puede lograr en el curso de un año. He compilado una lista de diez libros a los cuales puedes hacer tus íntimos amigos.* Hay otros muchos más; estudia cuidadosamente en tus días de estudiante. Estos ayudarán mucho en la educación interior a la que me refiero.

Sir William Osler
*Bed-Side Library for Medical Students***

Esta selección de lecturas para eruditos en nutrición no pretende ser de un carácter educacional tan amplio como fue la de Osler. Está seleccionada para enriquecer el entendimiento y apreciar la evolución de la

* I. El Viejo y el Nuevo Testamento; II. Shakesperare; III. Montaigne; IV. Las Vidas de Plutarco· V. Marco Aurelio; VI. Epicteto; VII. Religio Medici; VIII. Don Quijote; IX. Emerson; X. Oliver Wendell Holmes-Breakfast-Table Series.

** Sir William Osler. Bed-Side Library for Medical Students, in Aequanimitas, with Other Addresses to Medical Students, Nurses and Practitioners of Medicine, third edition. P. Blakiston's Sons and Co., Inc., Philadelphia, Pennsylvania, 1932. Pp. 453.

ciencia de la nutrición, y hacer una presentación personal de aquellos hombres y mujeres notables que nos han dado esta ciencia, así como una imagen de las situaciones en que desarrollaron su trabajo. Esta lista no es exhaustiva ni completa en lecturas importantes; pero es selectiva para estimular el interés en una perspectiva amplia, el placer y satisfacción que pueda derivarse del conocimiento de la historia de una materia y el íntimo conocimiento con los atributos personales de grandes científicos.

Las lecturas están listadas aquí en cinco categorías:

I. Historia de la Nutrición
II. Biografía: Grandes Hombres y Mujeres y Su Trabajo
III. Biografía de las Enfermedades Nutricionales
IV. Los Alimentos en la Historia
V. Filosofía del Esfuerzo Científico

Algunos de estos libros, al presente, están agotados, pero pueden ser localizados en bibliotecas, en librerías de libros de segunda mano o en expendios de libros raros. Vale la pena el pequeño esfuerzo que se ponga en su búsqueda.

I. Historia de la Nutrición

Para comprender una ciencia es
necesario conocer su historia

Auguste Comte (1798–1857)
Positive Philosophy

Essays on History of Nutrition and Dietetics. American Dietetic Association, Chicago, Illinois, 1967. Pp. 291

Los ensayos tienen un lugar especial en la biblioteca de una persona pensante. Su brevedad y estilo los hacen deseables para las horas tranquilas de medianoche y para leerlos y releerlos en "momentos de ocio". Uno no puede fácilmente, sin embargo, dejarlos de lado hasta tanto no los haya leído todos.

Estos ensayos, compilados de los publicados en el Journal of the American Dietetic Association, están agrupados en cuatro secciones: Historia de la Nutrición y la Dietética; Historia de los Alimentos y Libros de Cocina; Historia de las Dietas Hospitalarias y Terapia; y Resúmenes Biográficos. ¡Algo para cada uno!

Harriette Chick, Margaret Hume and Marjorie McFarlane. *War on Disease: A History of the Lister Institute.* Andre Deutsch, London, England, 1971. Pp. 251.

Los notables logros de este gran centro de investigación son narrados en un relato muy humano. El dinero donado por Lord Lister estableció el Instituto Lister en 1891, a pesar de la furibunda oposición de los antivivisección ionistas. Sus trabajadores guiaron el camino en un amplio espectro de avances en medina preventiva – nutrición, cáncer, viruela, tifoidea y problemas de genética.

Sir Michael Foster. *Lectures on the History of Physiology During the Sixteenth, Seventeenth and Eighteenth Centuries.* The University Press, Cambridge, England, 1901. Pp. 310. Reprinted in paperback by Dover Publications, Inc., New York, New York, 1970.

La fisiología es una de las principales raíces de donde la nutrición ha florecido. En este libro, reflejo de realidades y erudito, un gran fisiólogo y hábil escritor describe su propio campo desde el tiempo de Vesalius hasta los principios del siglo diecinueve.

M. L. Gabriel and S. Fogel. *Great Experiments in Biology.* Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1955. Pp. 317

¿Cómo se puede tener una visión más profunda del crecimiento de la ciencia que leyendo escritos originales? Los autores han seleccionado lo que ellos consideran trabajos clásicos en las áreas de la teoría de la célula, fisiología general, hormonas, vitaminas, metabolismo, microbiología vegetal, embriología, genética y evolución. Comentarios editoriales contribuyen a la unidad de esta presentación de los fundamentos de la nutrición.

Samuel Goldblith and Maynard H. Joslyn. *Milestones in Nutrition.* The AVI Publishing Company, Inc., Westport, Connecticut, 1964. Pp. 797.

Reimpresos en facsimil contiene un considerable número de valiosas revisiones históricas y trabajos originales clave que constituyen verdaderas bases en nuestro conocimiento de las vitaminas, minerales, ácidos aminados y proteínas.

Gove Hambidge. *The Story of FAO.* Van Nostrand, Inc., New York, New York, 1955. Pp. 303.

P. Lamartine Yates. *So Bold an Aim* Food and Agriculture Organization, Rome, Italy, 1955. Pp. 174.

Estos libros pueden disfrutarse separados o juntos. Muy bien se complementan el uno con el otro relatando la historia de los primeros diez años de trabajo de esta Organización, que es uno de los

intentos internacionales más creativos que el hombre haya hecho para resolver los problemas de la nutrición mundial.

Graham Lusk. *Nutrition.* Clio Medica Series. Paul B. Hoeber, Inc., New York, New York, 1933. Pp. 142. Reprinted in paperback by Hafner Press, New York, New York, 1964.

Una historia soberbia, concisa, amena y autorizada de la ciencia de la nutrición, con énfasis en el metabolismo energético y la dietética. No incluye las vitaminas o desarrollos concernientes al metabolismo de los minerales.

E. V. McCollum. *A History of Nutrition—The Sequence of Ideas in Nutrition Investigations.* Houghton Mifflin Company, Boston, Massachusetts, 1957. Pp. 251.

Una amplia historia que cubre todos los aspectos de la nutrición con excelentes relatos de los primeros estudios sobre las vitaminas y los minerales, campos a los cuales el Profesor McCollum hizo notables contribuciones pioneras.

II. Biografía: Grandes Hombres y Mujeres y Su Trabajo

El estudiante involucrado puede así llegar a apreciar que el trabajo, trabajo y más trabajo, más un sentido de proporción, le facilitará el camino en lo inesperado y las barreras creadas por el hombre... Leyendo las autobiografías y biografías de los hombres dedicados a la medicina, aprenderá que sus propias experiencias no son únicas, y que fueron enfrentadas por muchos otros miembros de la profesión. Desengaños, ansiedades, períodos de depresión, desaprobación de sí mismo, incertidumbre y hasta miedo, abundan en las primeras etapas de muchos de los gingantes de la medicina.

David Seegal
Journal of Medical
Education 38:605, 1963.

En el estudio de algunos problemas, aparentemente nuevos, con frecuencia progresamos por la lectura del trabajo de los grandes hombres del pasado. . .

Charles H. Mayo
Ann. Surg. 96:481-487, 1932.

Robert C. Alberts. ***The Good Provider, H. J. Heinz and His 57 Varieties.*** **Houghton Mifflin, Boston, Massachusetts, 1973. Pp. 297.**

El interminable duro trabajo, integridad y sentido del humor del hombre que estableció una de las más grandes industrias de alimentos y ayudó a cambiar los hábitos alimentarios de Estados Unidos de América, es muy bien relatado e ilumina sobre la historia social de la época (1869–1919).

W. R. Aykroyd. ***Three Philosophers (Lavoisier, Priestley and Cavendish).*** **Heinemann, London, 1935. Pp. 227. Reprinted by Greenwood Press, Westport, Connecticut, 1970.**

La vida de Lavoisier, el fundador de la ciencia de la nutrición, con frecuencia olvidado, es hábilmente descrita juntamente con breves pasajes de la vida de dos contemporáneos científicos ingleses, Priestley y Cavendish. Este libro será del agrado de otros científicos, tanto como de los nutricionistas.

Lennard Bickel. ***Facing Starvation: Norman Borlaug and the Fight Against Hunger.*** **Reader's Digest Press, New York, New York, 1974. Pp. 376.**

Norman Borlaug, un agrónomo, recibió el Premio Nobel de la Paz en 1970 por su participación en el desarrollo de la Revolución Verde. Bickel describe mucho de la historia de la combinación de esfuerzos en genética vegetal, trabajo agrícola y las políticas indispensables para llevar a la práctica las acciones necesarias orientadas al establecimiento de los cambios agrícolas requeridos para ganar la batalla contra el crecimiento de la población y el hambre. Todo lo anterior relacionado con la persona de Norman Borlaug y su trabajo llevado a cabo en México, pero aplicable a todo el mundo.

George W. Corner. ***George Hoyt Whipple and His Friends,*** **J.B. Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, 1963. Pp. 335.**

La fascinante historia de la vida de un hombre que fue un éxito como profesor, investigador y decano de la escuela de medicina. Recibió un Premio Nobel por su investigación sobre el efecto de la alimentación con hígado y la regeneración de la hemoglobina. Sus estudiantes se jactan ante sus hijos de haberle tenido como profesor.

Ann Dally. ***Cicely: The Story of a Doctor.*** **Victor Gollancz, Ltd., London, England, 1968. Pp. 238.**

La historia de la extraordinaria Dra. Cicely Williams, singularmente inspiradora y amable médico internacional. La Dra. Williams llamó la atención del mundo sobre la enfermedad nutricional conocida como kwashiorkor. Su sabiduría relacionada con la salud materno-infantil ha hecho el más grande impacto internacional. Su biografía debe ser leída juntamente con el número especial de NUTRITION REVIEWS, "Cicely Williams—Marking Her Eightieth Year" 30: November, 1973.

R. L. Duffus and L. M. Holt, Jr. *L. M. Holt, Pioneer of a Children's Century.* Foreword by Edwards A. Park. D. Appleton—Century Company, New York, New York, 1940. Pp. 295.

Las carreras de Holt padre, objeto de esta biografía, y su hijo, el difunto L. M. Holt, Jr., incluyen un período profesional en medicina desde 1880, cuando Holt padre se graduó en medicina, hasta mediados de 1970. Ambos, padre e hijo, hicieron grandes contribuciones a la pediatría y especialmente a nuestro conocimiento de las necesidades nutricionales de los lactantes y los niños, para mejorar la alimentación y prevenir la malnutrición. Ambos llegaron a ser distinguidos internacionalistas. Esta biografía pone muy bien de manifiesto la preocupación de los pediatras internacionales de los comienzos de la década de 1920.

Benjamin Harrow. *Casimir Funk, Pioner in Vitamins and Hormones.* Dodd Mead and Company, New York, New York, 1955. Pp. 209

Esta es la biografía de Casimir Funk, nacido en Varsovia en 1884, ciudadano del mundo y el científico que consolidó el concepto de las enfermedades por deficiencia de vitaminas y acuñó el término "vitamine". El autor, Dr. Benjamin Harrow, fue amigo de Funk, por largo tiempo, fue Profesor y Presidente del Departamento de Química del City College de New York.

Frederic Lawrence Holmes. *Claude Bernard and Animal Chemistry.* Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1974. Pp. 541.

Un autorizado recuento de las investigaciones de Claude Bernard que le condujeron al descubrimiento del glicógeno y el papel que desempeña en el metabolismo de la glucosa. Este relato biográfico trata a profundidad el método científico de investigación de Bernard. La obra está extensamente documentada.

Egon Larsen. ***An American in Europe—The Life of Benjamin Thompson, Count Rumford.*** **Rider and Company, London, England, 1953. Pp. 224.**

Una fascinante historia de un desagradable genio cuyas contribuciones científicas a la teoría moderna del calor, y sus mejoras de las estufas y la cocina son paralelas a sus reformas sociales, incluyendo el establecimiento de las cocinas de sopa. Su matrimonio con Marie, la viuda de Lavoisier, fue un lamentable fracaso.

Elmer Verner McCollum. ***From Kansas Farmboy to Scientist. The Autobiography of Elmer Verner McCollum.*** **University of Kansas Press, Lawrence, Kansas, 1964. Pp. 253.**

La autobiografía del Profesor McCollum ofrece una visión del interior de las instituciones y de los investigadores cuyos nombres son ahora legendarios en el desarrollo de nuestro "nuevo conocimiento de la nutrición" - entre quienes, no menos importante se encuentra Elmer Verner McCollum.

Douglas McKie. ***Antoine Lavoisier, The Founder of Modern Chemistry.*** **Constable, London, England, 1952. Pp. 333. (American edition published by H. Schuman, New York, New York, 1952, pp. 440).**

La historia del hombre y las contribuciones científicas de su genio que establecieron la moderna teoría de la oxidación, Lavoisier es considerado por muchos como el fundador de la era científica de la nutrición.

Jesse S. Meyer. ***Life and Letters of Dr. William Beaumont.*** **With an introduction by Sir William Osler. The C. V. Mosby Company, St. Louis, Missouri, 1939. Pp. 327.**

Un valioso estudio de William Beaumont y su relación y observaciones sobre "aquel viejo fistuloso Alexis" (St. Martin). Las "observaciones" de Beaumont permanecen como una inspiración clásica que no puede ser totalmente apreciada sin conocer las personalidades involucradas y las difíciles condiciones bajo las cuales se obtuvieron las observaciones.

F. R. Moulton, editor. ***Liebig and After Liebig, A Century of Progress in Agricultural Chemistry.*** **American Association for the Advancement of Science, Washington, D. C., 1942. Pp. 111.**

Una colección de 11 trabajos relacionados con diversos aspectos

de la vida y trabajo de Liebig, preparado en conmemoración de los cien años de la publicación de *Organic Chemistry in Its Application to Agriculture and Physiology* de Liebig. Liebig el químico, preparó el camino para la química fisiológica y la nutrición; revolucionó la enseñanza universitaria ofreciendo por primera vez (1824) prácticas de laboratorio a los estudiantes; sus escritos influenciaron el mundo científico; sus estudiantes fueron influencia dominante en los principios de la investigación científica en agricultura en los Estados Unidos. Aquéllos que conocen a Liebig se beneficiarán con este libro y aquéllos que conocen su complicado carácter y su gran influencia renovarán su amistad con aquel "viejo amigo".

J. Needham, editor. *Hopkins and Biochemistry, 1861–1947. Papers Concerning Sir Frederick Gowland Hopkins, O.M., P.R.S., with a Selection of His Addresses and a Bibliography of His Publications.* A commemorative volume prepared on the occasion of the first International Congress of Biochemistry, Cambridge, 1949. W. Heffer and Sons, Cambridge, England, 1949. Pp. 361.

La grandeza describe correctamente a F. G. Hopkins, líder en el desarrollo de la bioquímica y la nutrición. Comparte con Eijkman, Premio Nobel, el trabajo básico que condujo a la identificación de los factores accesorios de los alimentos - las vitaminas. Este libro, con su contenido perfectamente descrito por su título, es indispensable para el bioquímico y el nutricionista.

J. M. D. Olmsted. *Claude Bernard, Physiologyst.* Harper and Brothers Publishers, New York, New York, 1938. Pp. 272.

Estudiante de Magendie, el nombre de Bernard está indeleblemente inscrito en la historia de la diabetes, el concepto del medio ambiente interno ("milieu interieur"), la función glicogénica del hígado y el azúcar de la sangre. Encontrarse con él a través de Olmsted es conocer a un joven farmacéutico, un desencantado dramaturgo, un investigador intuitivo y el autor de la clásica "Introducción al Estudio de Medicina Experimental".

Lord Boyd Orr. *As I Recall.* MacGibbon & Kee, London, England, 1960. Pp. 290.

Boyd Orr fue un maestro de escuela; distinguido estudiante de medicina; investigador; soldado; marinero; creador del mundialmente famoso Instituto Rowett; Miembro de la Sociedad Real (F.R.S.); evangelista de la justicia social; finquero; banquero; Miembro del

Parlamento (M. P.); Director General de FAO; Canciller de la Universidad de Glasgow; y Premio Nobel de la Paz, según lo indica Ritchie Calder en una vívida introducción a este libro. Los recuerdos de Boyd Orr encantan, informan y estimulan al lector.

F. R. Rackemann. *The Inquisitive Physician: The Life and Times of George Richards Minot.* Harvard University Press, Boston, Massachusetts, 1956. Pp. 288.

El descubrimiento del tratamiento con hígado de la anemia perniciosa le valió a Minot ganar el Premio Nobel (compartido con Whipple y Murphy). La lectura de este libro llena de satisfacción y brinda la historia íntima y el trabajo de un distinguido investigador clínico.

Louis H. Roddis. *James Lind, Founder of Nautical Medicine.* Henry Schuman, New York, New York, 1950. Pp. 177.

Roddis da la mayor importancia a las contribuciones de Lind hacia una mejor comprensión del escorbuto. Es un relato muy fácil de leer sobre James Lind y sus muchas contribuciones a la medicina naval.

H. M. Sinclair. *The Work of Sir Robert McCarrison.* With Additional introductory essays by W. R. Aykroyd and E. V. McCollum. Faber and Faber, Ltd., London, England, 1953. Pp. 327

Un interesante relato biográfico del ahora legendario observador clínico, epidemiólogo, y de los primeros nutricionistas experimentales, seguido de una selección de partes de sus trabajos publicados. McCarrison estableció el afamado laboratorio de investigación nutricional, Coonoor, India, de cuya dirección se retiró en 1935. Le sucedió W. R. Aykroyd, a quien siguió V. N. Patwardhan. Las observaciones de McCarrison sobre el bocio endémico y el beriberi, así como sus tempranos estudios de patología experimental de la malnutrición, y sus conceptos sobre mejoramiento de la calidad de la salud a través de una buena nutrición, se mantienen como clásicos. Son incluidos en esta obra.

Harvey W. Wiley. *Harvey W. Wiley, an Autobiography.* The Bobbs-Merrill Company, Indianapolis, Indiana, 1930. Pp. 339.

La autobiografía de este notable cruzado, uno de los primeros químicos del gobierno, nombrado Químico Jefe del Departamento de Agricultura en 1883, y líder de la campaña para la aprobación

del Acta Legal sobre Pureza de Alimentos y Medicinas firmada por el Presidente Theodore Roosevelt, junio 30, 1906.

III. Biografía de las Enfermedades Nutricionales

La historia de la medicina es, de hecho, la historia de la misma humanidad, sus atrevidas aspiraciones por encontrar la verdad y su finalidad, sus patéticos fracasos. La materia puede ser tratada en varias formas, como un gran espectáculo, una colección ordenada de libros, una procesión de personajes, una sucesión de teorías, una exposición de las ineptitudes humanas, o como la verdadera espina dorsal y médula de la historia cultural.

Fielding, H. Garrison (1870-1935)
Preface, *Introduction to the History of Medicine*

Endemic Goitre. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1960. Pp. 471.

Un excelente capítulo introductorio presenta la historia del bocio. Un grupo de colaboradores describe en forma autorizada varios aspectos de la enfermedad.

W. R. Aykroyd. *The Conquest of Famine.* Reader's Digest Press, New York, New York, 1975. Pp. 216. (British edition published by Chatto and Windus, London, England, 1974).

Una biografía del hambre, sus causas y descripción a través de la historia y los tiempos modernos. El examen de los adelantos que siguieron a la Segunda Guerra Mundial, garantizan un cauteloso optimismo respecto a la conquista del hambre del tipo tradicional a pesar de la continua precaria situación mundial de los alimentos. Este libro fue seleccionado unánimemente por las Fundaciones de Nutrición Británica, Americana y Sueca como primer título de su selección de "libros autorizados, excepcionalmente meritorios, que tratan los principales conceptos de los alimentos y la nutrición".

Elizabeth W. Etheridge. *The Butterfly Caste: A Social History of Pellagra in the South.* Greenwood Publishing Co., Westport, Connecticut, 1972. Pp. 278.

Un erudito estudio y fascinante relato del problema de la pelagra en el sur de Estados Unidos. Este libro y el escrito por Daphne Roe, se complementan admirablemente.

August Hirsch. *Handbook of Geographical and Historical Pathology. Vol. II. Chronic, Infective, Toxic, Parasitic, Septic and Constitutional Diseases.* Translated from the second German edition by Charles Creighton, M. D. The New Syndenham Society, London, England, 1885. Pp. 681.

Este excelente volumen contiene el más completo y temprano recuento de las enfermedades relacionadas con las deficiencias y con los alimentos, aun cuando su naturaleza no era entonces completamente reconocida. El "Manual" incluye bocio endémico y cretinismo, ergotismo, pelagra y enfermedades afines, enfermedad de la leche y los temblores, cólico endémico (cólico del plomo), clorosis y anemia, escorbuto, beriberi, diabetes y gota. ¡Un verdadero clásico!

Sir. Edward Mellanby. *A Story of Nutritional Research: The Effect of Some Dietary Factors on Bones and Nervous System.* The Abraham Flexner Lecture Series, Number 9, published for Vanderbilt University. Williams and Wilkins Company, Baltimore, Maryland, 1950. Pp. 454.

Un recuento autobiográfico del desarrollo del conocimiento sobre deficiencia de vitamina A, raquitismo y vitamina D.

Daphne A. Roe. *A Plague of Corn: The Social History of Pellagra.* Cornell University Press, Ithaca, New York, 1973. Pp. 217.

Una excelente historia de la pelagra, incluyendo alguna literatura de la menos conocida. La autora desarrolla la tesis de que esta enfermedad es un problema social en doquiera que el pobre deba comer maíz como su principal fuente disponible de alimento. Para el científico, el clínico y el historiador social, su lectura constituye una experiencia muy provechosa.

Milton Terris. *Goldberger on Pellagra.* Louisiana State University Press, Baton Rouge, Louisiana, 1964. Pp. 395.

Milton Terris, Profesor de Medicina Preventiva, New York Medical College, escribió: "Es curioso que la epidemiología americana honre *Snown on Cholera* como la demostración clásica del método epidemiológico e ignora a su propia obra maestra, el trabajo de Joseph Goldberger sobre pelagra". Diecisiete trabajos de Goldberger están reproducidos en forma completa en este libro, a excepción de ciertos cuadros, gráficas y apéndices que no se consideran indispensables. Están seleccionados para presentar las publica-

ciones más significativas sobre pelagra de Joseph Goldberger y sus asociados. Incluye como apéndice, la lista completa de 54 publicaciones.

H. C. Trowell, J. N. P. Davies and R. F. A. Dean. *Kwashiorkor.* E. Arnold London, England, 1954. Pp. 308.

La historia de una enfermedad recientemente identificada (por Cicely Williams, 1933) y ampliamente generalizada en muchas partes del mundo; los signos clínicos del síndrome están muy bien descritos.

R. R. Williams. *Toward the Conquest of Beriberi.* Harvard University Press, Boston, Massachusetts, 1961. Pp. 338.

La historia del beriberi, elocuentemente relatada por el hombre que hizo mucho para identificar su causa y para contribuir a las aplicaciones prácticas conducentes a su erradicación.

IV. Los Alimentos en la Historia

No me deis pobreza ni riqueza;
dadme el alimento conveniente para mi.

Proverbios 30:8

W. R. Aykroyd. *The Story of Sugar.* Quadrangle Books, Chicago, Illinois, 1967. Pp. 160.

Un recuento "popular" pero erudito de la búsqueda del azúcar, los inicios de su producción especialmente en el Caribe, y el impacto sociocultural del cultivo de la caña de azúcar en los días de la colonia.

A. W. Bitting. *Appertizing or the Art of Canning: Its History and Development.* The Trade Pressroom, San Francisco, California, 1937. Pp. 852.

El título describe muy bien este libro. El bosquejo biográfico introductorio sobre Nicholas Appert y los trabajos históricos sobre el desarrollo de la industria del enlatado presentan una información poco accesible en otra parte.

R. O. Cummings. *The American and His Food.* University of Chicago Press, Chicago, Illinois, 1940. Pp. 267.

Un historiador, buscando los efectos de las fuerzas sociales y tecnológicas sobre la dieta americana, presenta los mayores cambios en los hábitos alimentarios en ese país desde 1789. Un estudio erudito, leíble, ilustrativo y bien documentado.

Paul de Kruif. *Hunger Fighters.* Harcout, Brace & World, Inc., New York, New York, 1928 and 1956. Pp. 372.

El popular escritor de Kruif presenta una mezcla de la historia de los alimentos más importantes - trigo, carne y maíz - con los relatos de algunos hombres que desarrollaron variedades de estos alimentos resistentes a enfermedades, así como bosquejos biográficos de aquellos científicos de la nutrición que combatieron las enfermedades asociadas con las deficiencias dietéticas.

J. C. Drummond and A. Wilbraham. *The Englishman's Food: A History of Five Centuries of English Diet.* Revised, with a new chapter by D. F. Hollingsworth. Jonathan Cape, London, England, 1957. Pp. 482.

Especial e interesante estudio erudito de los alimentos, la dieta y la salud, incluyendo descripciones del escorbuto y el raquitismo, enfermedades que fueron muy prevalentes en los siglos XVII y XVIII. Un relato de los cambios sociales con ilustraciones y anécdotas apropiadas. Un clásico en su género.

Margaret B. Freeman. *Herbs for the Mediaeval Household for Cooking, Healing and Divers Uses.* The Metropolitan Museum of Art, New York, New York, 1943. Pp. 48

Este pequeño volumen deleita a los amantes de las hierbas y encantará e instruirá al novato. Contiene breves descripciones de muchas hierbas medievales con reproducciones de grabados en madera de plantas y escenas hogareñas tomadas de publicaciones del siglo XV; es placentero el sostenerlo, verlo y leerlo.

Michael Gelfand. *Diet and Tradition in an African Culture.* With a Foreword by J. F. Brock. E. & S. Livingstone, Edinburg, Scotland and London, England, 1971. Pp. 242.

Una singular contribución a la antropología nutricional, de un médico íntimamente familizarizado con los Shona, sus problemas de salud, sus alimentos y su cultura.

Louis Grivetti, Paul Ghalioungui and William J. Darby. *Food: The Gift of Osiris.* Two volumes. Academic Press, Inc., London, England. (In press, 1976).

La historia de los alimentos, actitudes hacia los mismos y tabús en el antiguo Medio Oriente, haciendo énfasis especialmente en la vasta evidencia arqueológica, clásica y religiosa de Egipto. Se describe la metodología de la investigación y los variados tipos de evidencia están documentados y ampliamente ilustrados. Uno de los primeros capítulos revisa la nutrición de los antiguos y, cuando es posible, se trata de relacionar las actitudes y tabús con las prácticas de la época presente.

Edward Hymans. *Dionysius: A Social History of the Wine Vine.* Thames and Hudson, London, England, 1965. Pp. 381.

La historia de Vitis vinifera desde la prehistoria hasta los tiempos modernos. . . el simbolismo del vino. . . la historia social del vino. Un relato bien ilustrado.

H. E. Jacob. *The Saga of Coffee: The Biography of an Economic Product.* Allen and Unwin, London, England, 1935. Pp. 384.

Según el autor de este libro, William Harvey (1578–1657) dijo sobre el grano del café, "¡Este pequeño fruto es fuente de felicidad y de ingenio!" Esta y otras muchas anécdotas son parte del profundo estudio de la historia del café desde los antiguos tiempos islámicos hasta su diseminación por todo el mundo. El libro está enriquecido con excelentes pinturas históricas.

Lloyd B. Jensen. *Man's Food, Nutrition and Environments in Food Gathering Times and Food Producing Times.* Garrard Press, Champaign, Illinois, 1953. Pp. 278.

Una revisión de la alimentación humana desde la época paleolítica hasta las postrimerías de los tiempos clásicos, y de la influencia de los alimentos en el desarrollo del hombre.

Ernest and Johanna Lehner. *Folklore and Odysseys of Food and Medicinal Plants.* Tudor Publishing Co., New York, New York, 1962. Pp. 128.

Cerca de dos terceras partes de este libro consisten en bellas reproducciones de antiguas pinturas de plantas, jardines y cultivo de alimentos; el texto es breve y ricamente informativo y, el libro como un todo, es algo muy agradable de ver, leer y recordar.

Frederic Rosengarten, Jr. *The Book of Spices.* Livingston Publishing Co., Wynnewood, Pennsylvania, 1969. Pp. 489.

El autor cultiva especies en Guatemala. Su libro intercala bellamente ilustraciones de especies, la preparación de las mismas, su botánica y folklore, así como detalles del uso de estos ingredientes. Un trabajo que se disfruta, escrito con opinión autorizada y erudita.

Frederick J. Simoons. *Eat Not This Flesh: Food Avoidances in the Old World.* University of Wisconsin Press, Madison, Wisconsin, 1961. Pp. 241.

Uno de los principales antropólogos culturales examina los prejuicios, desde el punto de vista tradicional y religioso, hacia una variedad de productos de carnes. Un trabajo fascinantemente interesante y bien documentado que en forma convincente señala que nuestros propios hábitos alimentarios están basados en consideraciones no más racionales que las de otras gentes.

J. Carlyle Sitterson. *Sugar Country: The Cane Sugar Industry in the South, 1753–1950.* University of Kentucky Press, Lexington, Kentucky, 1953. Pp. 414. Reprinted by Greenwood Press, Westport, Connecticut, 1973.

Una historia socioeconómica de la industria del azúcar en el sur de Estados Unidos.

John Storck and W. D. Teague. *Flour for Man's Bread.* University of Minnesota Press, Minneapolis, Minnesota, 1952. Pp. 382.

Los registros de los esfuerzos del hombre por sobrevivir se tornan la historia de la moderna civilización industrial. El molido de los granos desde los comienzos de la trituración a mano de los granos silvestres hasta la tecnología moderna, está estrechamente ligado a la sobrevivencia del hombre. Esta historia incluye numerosas ilustraciones, antiguas y modernas.

A. Hyatt Verrill. *Foods America Gave the World.* L. C. Page Co., Boston, Massachusetts, 1937. Pp. 289.

Fascinantes, algunas veces románticos, son los relatos e historias de los orígenes de numerosos alimentos ahora usados en todo el mundo pero desconocidos en otros lugares hasta que Colón descubrió las Américas. El autor contó con la asistencia del Dr. Otis W. Barrett, botánico y horticultor, en la identificación y clasificación de las plantas alimenticias originarias de América. Este libro revela

la grande, pero ignorada, influencia de la civilización indígena de América sobre la historia de los alimentos en el mundo.

C. Anne Wilson. *Food and Drink in Britain from Stone Age to Recent Times.* Constable, London, England, 1973. Pp. 472.

Un nuevo y diferente enfoque de la historia de los alimentos y su uso por los británicos, con históricas recetas poco conocidas, para ilustrar los principales puntos. A la erudita autora, una bibliotecaria de la Universidad de Leeds, le fue encomendada la catalogación de una famosa colección de libros de cocina fechados desde 1584 hasta 1961. Intrigada y estimulada, le fue concedida una licencia para explorar a fondo la historia de los alimentos y su preparación. El resultado es este vívido y bien documentado libro con el subtítulo "A Booke of Cookery Very Necessary for All Such as Delight Therein".

The Explorer and His Food. A Special Issue of *Nutrition Today* 4:No. 3, (Autumn) 1969. Pp. 42.

Varios imaginativos autores presentan narraciones auténticas de antiguos y modernos exploradores con títulos tales como "From Eve to Astronauts", "That Extraordinary Sea Genius, Captain James Cook", "Dinner on the Moon", y dos narraciones de exploración antártica. Gran cantidad de información nutricional y las excelentes ilustraciones a color que incluye el trabajo, agregan mayor encanto a este singular número de *Nutrition Today.*

Food & Nutrition. Science 188:501-653, (May 9) 1975. Pp. 154.

Este número de *Science* está dedicado a una serie de artículos sobre los problemas actuales de la alimentación en el mundo. Las diferentes secciones tratan sobre la economía de los alimentos, y las estructuras políticas y sociales; la nutrición; la investigación agrícola; la biología básica. El grupo de expertos contribuye con bien meditados y documentados artículos sobre los tópicos mencionados. Esta es la historia de nuestros días, estimulante y provocativa.

V. Filosofia del Esfuerzo Científico

La lectura forma un hombre completo; la conversación, un hombre alerta; y el escribir, un hombre exacto.

Lee no para contradecir y refutar, no para creer y aceptar sin discusión, no para encontrar tema de conversación y discurso, sino para evaluar y considerar.

Francis Bacon.

Maurice Arthus. *Philosophy of Scientific Investigation,* preface to De l'Anaphylaxie a L'Immunité, Paris, France, 1921. Translated from the French with an introduction by Henry E. Sigerist. Foreword by Warfield T. Longcope. Reprinted from the *Bulletin of History of Medicine* XIV:366-390 (October), 1943. Johns Hopkins Press, Baltimore, Maryland, 1943. Pp. 26.

Una excelente traducción de una "íntima y encantadora alocución del maestro a sus estudiantes - un trozo de literatura médica la cual es digna de ser preservada".

Arthus aconseja: "Observe los hechos, plantee una hipótesis, determine su valor por medio de una o varias series de experimentos juiciosamente diseñados, haga la interpretación o mejor aún, una interpretación de los hechos, y determine la excelencia de esta interpretación por medio de una crítica estricta; generalice los resultados experimentalmente sin olvidar que una investigación debe ser proseguida hasta su fin - éstas son las normas que propongo a la gente joven al hacer su ingreso a la carrera científica".

Debe ser leído y releído por cada investigador.

W. I. B. Beveridge. *The Art of Scientific Investigation.* Vintage Books, New York, New York, 1961. Pp. 239.

Un recuento de los desarrollos y procesos de la investigación científica que han conducido a importantes "descubrimientos". Recomendado especialmente para el estudiante joven que se inicia en la investigación, pero también puede ser leído con placer y provecho por experimentados investigadores.

Walter B. Cannon. *The Way of an Investigator.* W. W. Norton Co., New York, New York, 1945. Pp. 229.

Un gran fisiólogo americano discute las motivaciones, los problemas, los errores y la profunda satisfacción del investigador, con base en sus propias experiencias como trabajador científico. La personalidad y filosofía de Cannon son evidentes y contribuyen a la placentera y beneficiosa lectura de este libro.

Hans Selye. *From Dream to Discovery: On Being a Scientist.* McGraw-Hill Co., New York, New York, 1964. Pp. 419.

Seyle presenta su filosofía de la ciencia y del método de investigación, derivados de sus años de investigación y sus experiencias con muchos otros científicos.

Un Comentario Final:

Para el lector de mente aventurera e inquisitiva que ha descubierto las fuentes de regocijo en la historia y la biografía, se recomiendan las siguientes publicaciones periódicas:

Bulletin of the History of Medicine. Bimonthly. Johns Hopkins Press, Baltimore, Maryland.

Journal of the History of Medicine and Allied Sciences. Quarterly. Department of History of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota.

Journal of Nutrition, "Biographical Sketches". Published in the first number of each volume. First published in Volume 27, 1944, and continuing to the present. American Institute of Nutrition, Bethesda, Maryland.

Medical History. Quarterly. Wellcome Institute of History of Medicine, London, England.

Perspectives in Biology and Medicine. Quarterly. University of Chicago Press, Chicago, Illinois.

"La Nutrición es la aventura de todos"
Henry C. Sherman

Se invita a los lectores a enviar a los autores, sus libros favoritos para considerarlos como candidatos a ser incluidos en futuras revisiones de esta lista a: c/o The Nutrition Foundation.

Impreso en la Unidad de Ayudas Audiovisuales
del INCAP