

# Respuesta metabólica al ayuno

Robinson Cruz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nutricionista Clínico. Doctor en Salud Pública. Director Instituto de Investigación para el Desarrollo de la Nutriología – IIDENUT.

Email: robinson.cruz@iidenut.com

**Capacidades adquiridas:** Al finalizar el artículo, los lectores podrán:

- Explicar los cambios hormonales que originan las adaptaciones orgánicas para uso de macronutrientes durante el ayuno.
- Explicar los procesos adaptativos desarrollados en el cuerpo para utilizar fuentes energéticas alternativas a la glucosa.
- Explicar los procesos involucrados en la eliminación de los desechos producidos por el metabolismo de los sustratos alternativos.

**Palabras claves:** *ayuno, injuria, lipólisis, gluconeogénesis, amonio, alanina.*

---

## Resumen

La glucosa es el combustible más importante para el organismo. En condiciones de ayuno, las células orgánicas deben adaptarse para obtener energía de otros combustibles naturales como son las grasas y las proteínas. Durante las primeras horas de ayuno, la pérdida neta de proteínas es significativamente alta, evento que no puede ser sostenido por mucho tiempo, puesto que las proteínas realizan diversas funciones vitales, que sin ellas no se podrían realizar. Conforme el ayuno avanza, cesa progresivamente el volumen de proteína utilizada como fuente de energía y la grasa se convierte en el principal sustrato empleado. Todos estos procesos generan respuestas diferentes a nivel del músculo esquelético y el tejido adiposo que son importantes revisar, además de los procesos relacionados con la eliminación del nitrógeno de desecho.

---

## 1. Introducción

El ayuno total (solo consumo de agua) como cualquier otro tipo de injuria desencadena una serie de cambios metabólicos que están encaminados a garantizar el suministro ininterrumpido de glucosa y otros nutrientes, tanto para el cerebro (en primer orden) como para los demás órganos corporales de modo que estos puedan desarrollar sus funciones de manera ininterrumpida.

El ayuno es una injuria de tipo leve donde no se sintetizan mediadores inflamatorios por lo cual ni la intensidad ni la velocidad en la que se desarrollan los procesos catabólicos es la misma que en aquellas injurias de tipo inflamatorio y grave. En el ayuno por ejemplo

existe catabolismo, en las injurias inflamatorias puede haber hipercatabolismo. Una persona en ayuno puede vivir aproximadamente dos meses; mientras que una persona con injuria inflamatoria, podría vivir apenas unos cuantos días. En el ayuno, las alteraciones metabólicas presentes empiezan a desaparecer con la ingesta de alimentos; en la injuria inflamatoria, las alteraciones metabólicas presentes no desaparecen hasta que el nivel de mediadores inflamatorios haya sido controlado, por lo que el objetivo del soporte nutricional es evitar que la degradación orgánica sea más intensa.

Se calcula que un adulto normal puede almacenar entre 400 g y 500 g de glucógeno entre el hígado (hasta 5-8% de su peso) y los músculos (1-3% de su peso), lo que en términos

calóricos representa una reserva de entre 1600 cal y 2000 cal. La grasa corporal equivale al 25% del peso corporal y constituye una reserva energética de más o menos unas 160 mil calorías; mientras que el músculo que representa entre un 15%-25% del peso corporal, aporta proteína somática equivalente

a una reserva de aprox. 30 mil calorías (tabla 1) (1). Sin importar el número de reacción que deban llevarse a cabo, tarde o temprano los macromoléculas (proteínas, lípidos y carbohidratos) ingresan al ciclo de krebs como Acetil CoA u otro intermediario metabólico con el objetivo de convertirse en energía (figura 1).

	Reserva corporal	Cantidad disponible	Gasto Diario	Duración
Carbohidrato	kg	kg	Gr	dias
Proteína	0.4	0.4	400	<1
Grasa	11.5	2.3	37	60-65
	10.0	7.5	139	48-61

Tabla 1. Cantidad y disponibilidad de macronutrientes corporales  
 Fuente: Waitzberg D, Gama J, Habr A, Faintuch J. Desnutrição. En Linetzky D: Nutrição Enteral e Parenteral na pratica clinica. 1ª Edición. Sao Paulo: Livraria Atheneu Editora (2).

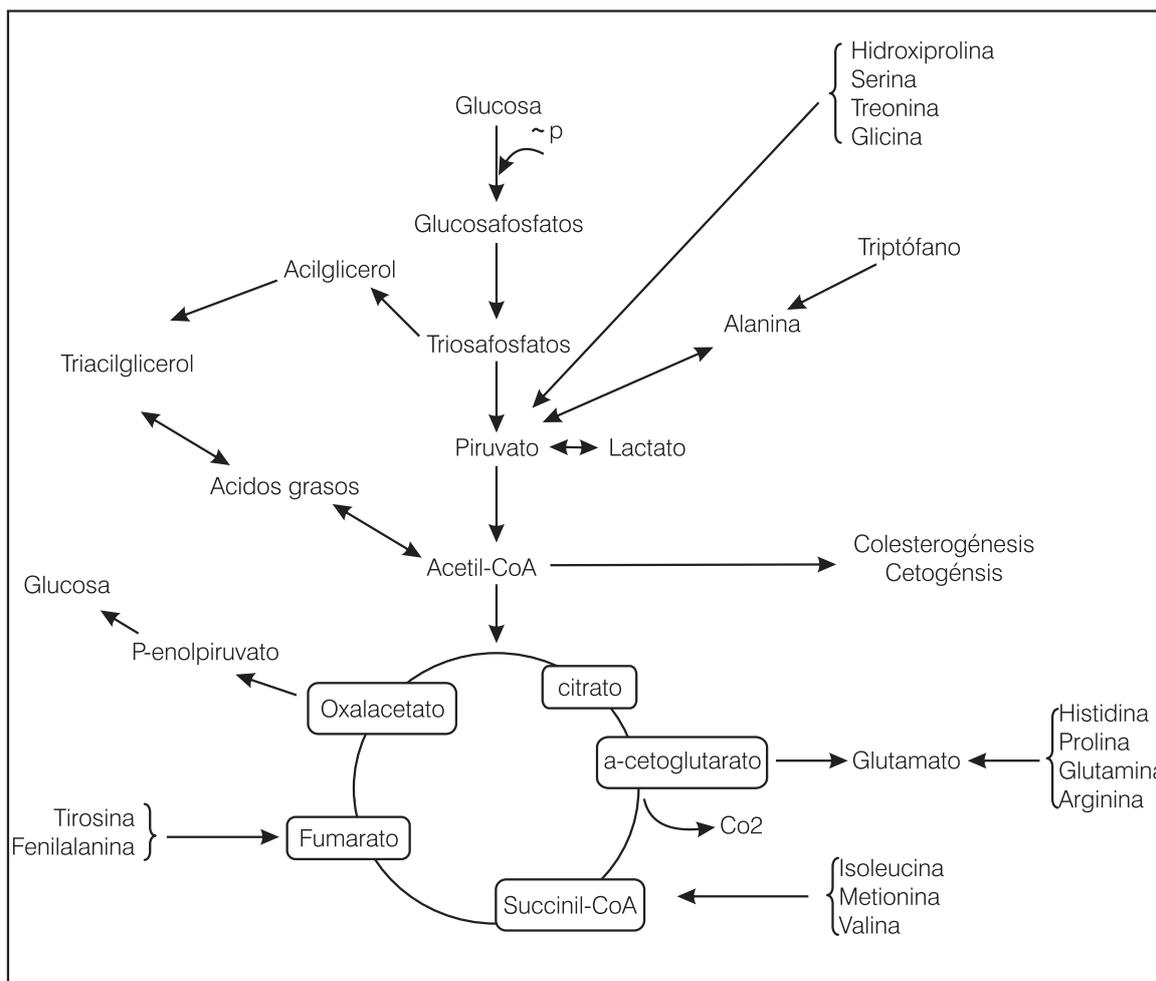


Figura 1. Vías del metabolismo de macronutrientes

En el ayuno, se producen una serie de modificaciones relacionadas con la utilización de los macronutrientes. En la primera parte del ayuno (fase gluconeogènica durante los primeros 7 días) (3) los ácidos grasos son utilizados como sustrato energético preferencial y aportan aproximadamente el 80% de la energía empleada por el individuo; el 20% restante proviene de la glucosa formada a partir de la proteína catabolizada (4) y es utilizada exclusivamente por el sistema nervioso central (SNC) (tabla 2). En esta primera etapa se desarrollan 3 procesos importantes:

i) **Lipolisis.** Proceso que consiste en la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo con el objetivo de brindar energía a músculos y vísceras.

ii) **Proteolisis.** Proceso que consiste en la degradación de proteínas con el objetivo de liberar gran cantidad de aminoácidos para que puedan ser convertidos luego en glucosa. En esta primera parte del ayuno, la proteólisis es sumamente intensa pudiéndose perder entre 62.5 y 75 g de proteínas por día o entre 10 y 12 g de nitrógeno por día.

iii) **Gluconeogénesis.** Es el proceso de generación de glucosa, principalmente en el hígado, a partir de aminoácidos como alanina o glutamina, lactato y en menor cantidad glicerol.

Días de Prueba	Combustible metabolizado			Porcentaje del metabolismo total		
	Ch g	Prot g	Gr g	Ch %	Prot %	Gr %
1	69	43	135	16.6	10.3	73.1
2	42	50	142	10.2	12.2	77.6
3	39	68	130	9.8	17.0	73.2
4	4	71	136	1.0	18.7	80.3
5	0	63	133	0	17.4	82.6
6	0	61	133	0	16.9	83.1
7	0	59	134	0	16.4	83.6

Tabla 2. Consumo de combustible durante un ayuno de corta duración  
Fuente: Lowe D, Jacobs D, Wilmore D. Metabolic background. En Fisher J. Total Parenteral Nutrition. 2ª edición (4).

En la segunda parte del ayuno (fase cetogénica producida después de 7 días) el organismo empieza paulatinamente a reducir el consumo de proteínas y adaptarse a emplear cuerpos cetónicos como fuente energética. Las grasas siguen siendo el sustrato energético principal, sin embargo, el catabolismo proteico destinado a la formación de nueva glucosa desciende entre otras razones porque se produce una importante disminución de las hormonas termogénicas y por ende del gasto energético, que cae hasta en un 30%. En esta segunda parte del ayuno se desarrollan cuatro procesos importantes:

i) **Lipolisis.** Se mantiene la liberación de ácidos grasos.

ii) **Cetogénesis.** Proceso que consiste en la formación de cuerpos cetónicos a partir de acetyl CoA. En esta etapa el organismo se adapta a la utilización de cuerpos cetónicos como fuente de energía lo cual contribuye a disminuir el consumo proteico.

iii) **Proteólisis.** Se reduce considerablemente, lo que se demuestra por una disminución de la excreción de N ureico en la orina a niveles de 3 a 4 g/día.

iii) **Gluconeogénesis.** Es el proceso de generación de glucosa, principalmente en el hígado, a partir de aminoácidos como alanina o glutamina, lactato y en menor cantidad glicerol.

Ahora bien, durante el ayuno no solo se producen adaptaciones que tienen que ver con la síntesis y utilización de sustratos energéticos, sino además con una amplia gama de cambios que garantizan esta síntesis y utilización. Dada la importancia de conocer los mecanismos adaptativos durante el ayuno, el objetivo del presente artículo es hacer una revisión breve sobre estos cambios.

## 2. Cambios endocrinos durante el ayuno

El combustible más importante del organismo es la glucosa, por lo tanto, cualquier alteración en sus niveles plasmáticos normales desencadenará una serie de procesos de respuesta. Después de comer, la glucosa absorbida es enviada rápidamente a todos los órganos del cuerpo. Algunas células tienen la capacidad de almacenarla como por ejemplo aquellas que forman el músculo y el hígado, mientras que otras como aquellas que forman el cerebro o los glóbulos rojos, no. Justamente, la presencia de estas células incapaces de almacenar glucosa, generan todos los cambios metabólicos que tienen como objetivo garantizarles un suministro continuo de glucosa durante una injuria.

La glucosa absorbida a partir del intestino, sirve para la síntesis de la mitad del glucógeno almacenado, la otra mitad, se obtiene a partir de sustratos de 3 carbonos como el ácido láctico. En condiciones normales, el hígado toma hasta un tercio de la glucosa absorbida (la cual almacena como glucógeno) y el resto es dejada libre para ser usada por otros tejidos. A este evento se le denomina la paradoja de la glucosa (5), puesto que pudiendo, el hígado, obtener toda la glucosa necesaria para formar glucógeno, solo toma lo necesario para formar la mitad del glucógeno y el resto la obtiene de otros sustratos.

Iniciado el ayuno, el organismo inicia la movilización de diferentes tipos de hormonas

(tabla 3). El primer objetivo es mantener niveles óptimos de glicemia, porque a pesar de que la mayoría de tejidos pueden adaptarse para obtener energía a partir de grasas y proteínas, el encéfalo, la retina y el epitelio germinativo, no pueden hacerlo y cuentan con la glucosa como único combustible (6). El paso de las horas produce una caída de los niveles de glicemia, con lo cual se incrementa la glucagonemia y cae la insulinemia. El glucagón estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis a nivel hepático. Además inhibe el almacenamiento de triglicéridos en el hígado con lo cual aumenta la cantidad de ácidos grasos libres en el torrente circulatorio, los cuales pueden ser utilizados por los tejidos para formar energía.

Paralelamente, la hipoglucemia también origina la secreción de adrenalina por las glándulas suprarrenales, mediada por estimulación del Sistema Nervioso Simpático y el hipotálamo. La adrenalina tiene dos efectos importantes: a) estimula la glucogenólisis liberándose grandes cantidades de glucosa al torrente sanguíneo y, b) promueve la lipólisis en las células adiposas, porque activa la lipasa tisular hormona-sensible, con lo que se fomenta la liberación de ácidos grasos libres al torrente sanguíneo. Cuantitativamente hablando, la adrenalina pone a disposición del organismo más grasas que carbohidratos como fuente de energía.

Si el ayuno continua, se inicia la secreción de cortisol y hormona de crecimiento. El cortisol es secretado por la glándulas suprarrenales en presencia de corticotropina una hormona producida en la adenohipófisis cuando la glicemia cae. El cortisol aumenta la actividad de todas las enzimas necesarias para convertir los aminoácidos en glucosa en el hepatocito, y provoca la movilización de aminoácidos desde los tejidos extrahepáticos, sobre todo desde el músculo, con lo cual se aumenta la disponibilidad de sustrato para la gluconeogénesis; esto genera un gran catabolismo muscular para proveer los aminoácidos necesarios. La hormona de crecimiento, que normalmente es anabólica, estimula la liberación de más ácidos grasos desde el tejido adiposo, a la vez que disminuye la utilización de glucosa como fuente de energía y disminuye la sensibilidad celular a la insulina.

Hormona	Estado	Función
Insulina	Disminuye	Absorción de carbohidratos
Glucagon	Aumenta	Glucogenólisis, gluconeogénesis, inhibe el almacenamiento de triglicéridos
Adrenalina	Aumenta	Lipólisis x activación de la Lipasa Hormona sensible. Aumenta Glucogenólisis
Corticotropina	Aumenta	Cortisol
Cortisol	Aumenta	Gluconeogénesis, proteólisis muscular.
H. de crecimiento	Aumenta	Lipólisis, glucógeno génesis. Genera hiperglicemia e hiperinsulinemia, pero también disminuye la sensibilidad a la insulina.

Tabla 3. Estados y función de las hormonas secretadas durante el ayuno

### 3. Cambios metabólicos en el músculo esquelético

Aunque el músculo esquelético es la principal fuente de aminoácidos gluconeogénicos, carece de las enzimas necesarias para convertirlos en glucosa. Por otro lado, tampoco puede liberar al torrente sanguíneo la glucosa obtenida a partir de la glucogenólisis porque no cuenta con la enzima glucosa-6-fosfatasa (figura 2). Cada vez que en una célula aparece una molécula de glucosa, esta es inmediatamente fosforilada (se une con un grupo fosfato) convirtiéndose en glucosa-6-fosfato. La carga negativa del fosfato evita el paso del azúcar fosfato a través de la membrana plasmática, reteniendo la glucosa

en el interior de la célula, de modo que, que la glucosa fosfato debe dirigirse directamente al ciclo de krebs (7).

La glucosa-6-fosfatasa es la enzima que revierte esta reacción pero salvo el hígado, el epitelio tubular renal y las células epiteliales intestinales, ningún otro tejido la posee. La falta de glucosa-6-fosfatasa hace que la glucosa sea utilizada por el músculo como fuente de energía y no pueda ser liberada para la utilización por otros tejidos; sin embargo, existen otras formas en que esta glucosa puede ser exportada al hígado para que este la pueda administrar; estas forman se conocen como ciclo de cori y ciclo de la alanina-glucosa.

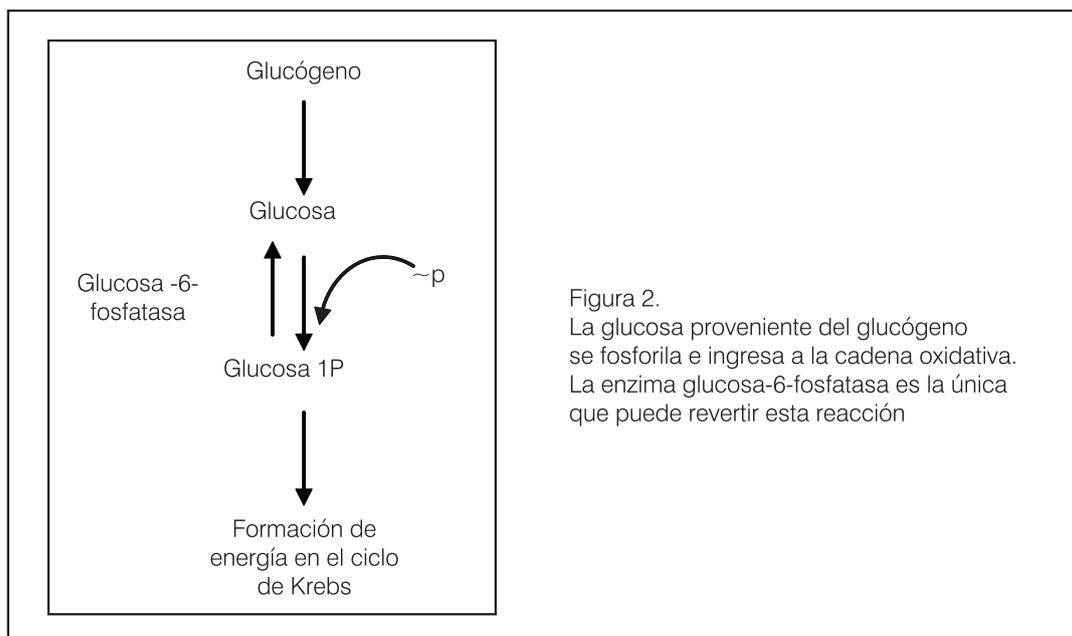


Figura 2. La glucosa proveniente del glucógeno se fosforila e ingresa a la cadena oxidativa. La enzima glucosa-6-fosfatasa es la única que puede revertir esta reacción

### Ciclo de Cori

La glicólisis produce grandes cantidades de piruvato. En condiciones aerobias este piruvato se transforma en Acetil CoA e ingresa al ciclo de Krebs para la formación de energía. En condiciones anaerobias o de ayuno prolongado (cuando las reservas de glucógeno hepático empiezan a caer), el piruvato se transforma en lactato. Este lactato abandona la

célula, alcanza el torrente sanguíneo y llega al hígado donde es reconvertido a glucosa que es liberada al torrente sanguíneo para su uso por tejidos extra hepáticos. Aunque este proceso contribuye a aumentar la disponibilidad de glucosa, no puede ser sostenido por mucho tiempo porque la gluconeogénesis hepática a partir de lactato consume más energía (6 ATP) que la producida a partir de la glicólisis extra hepática (2 ATP) (figura 3) (8).

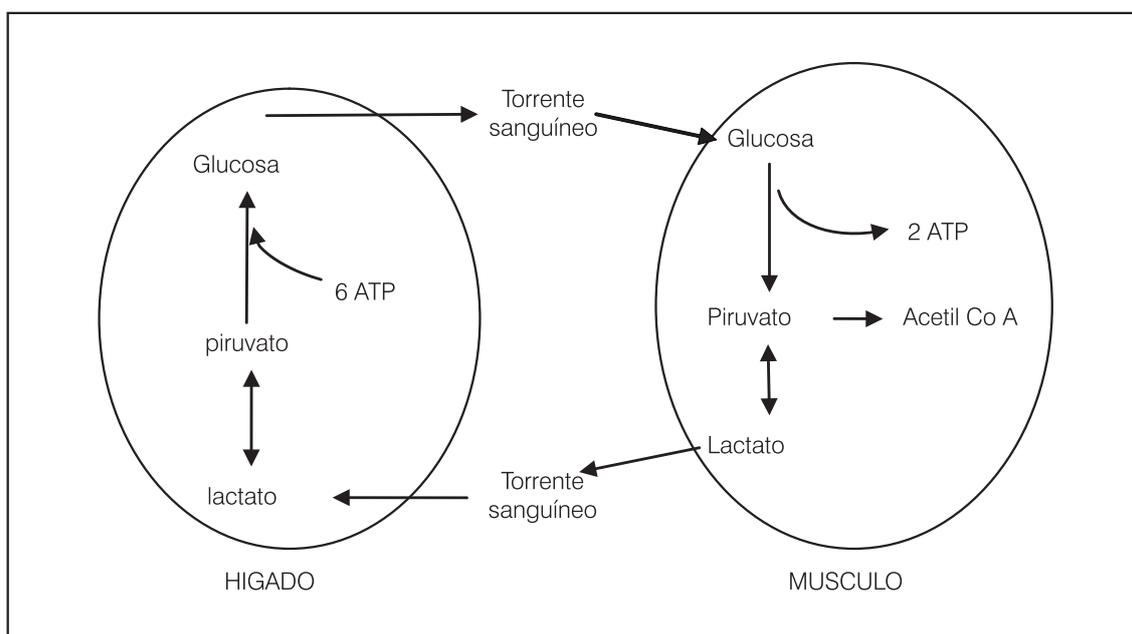


Figura 3. Ciclo de Cori o del ácido láctico

### Ciclo de la glucosa-alanina

La alanina como la mayoría de aminoácidos puede convertirse mediante un proceso de transaminación (intercambio de grupo amino con otra sustancia) en precursores de nueva glucosa y de hecho que es considerada uno de los aminoácidos gluconeogénicos más importantes; sin embargo, la alanina también actúa como un transportador de nitrógeno alfa amino entre el músculo y el hígado.

El ciclo se inicia en el músculo con el piruvato generado a partir de glucosa (figura 4). Este piruvato es transaminado a alanina para viajar hacia al hígado. La transaminación a alanina requiere un  $\alpha$ -aminoácido como donador de grupo amino (amoniaco) con lo cual se genera un  $\alpha$ -cetoácido en el proceso. Una vez formada, la alanina pasa al torrente sanguíneo, de allí al hígado donde es reconvertida a piruvato y luego a glucosa que es enviada de regreso al torrente sanguíneo. El grupo amino extraído de la alanina ingresa al ciclo de la urea.

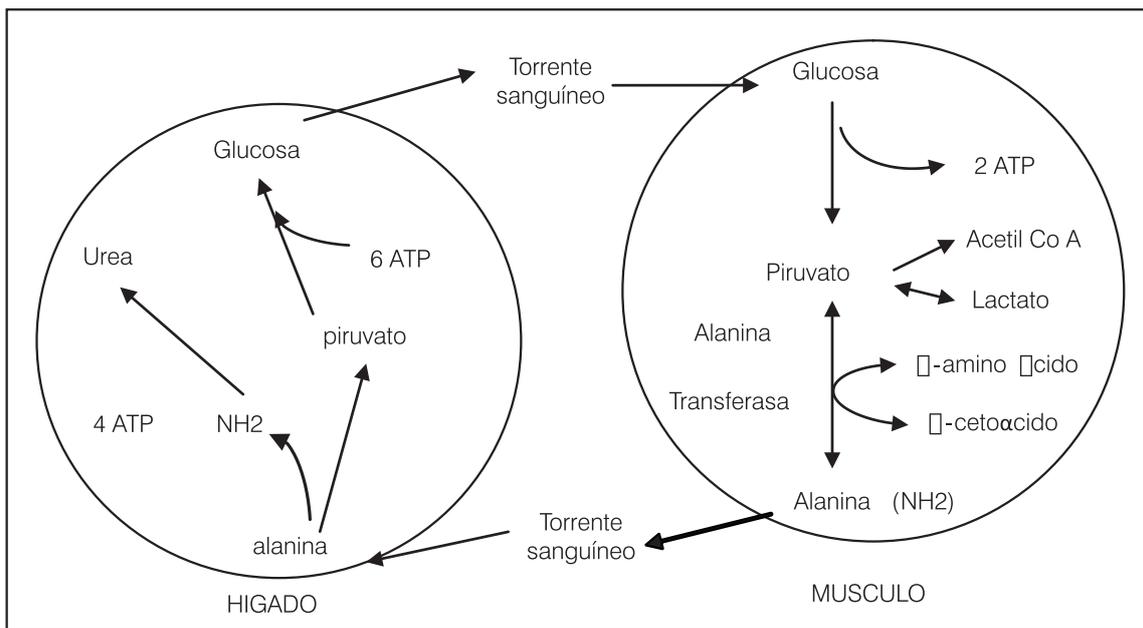


Figura 4. Ciclo de la alanina-glucosa.

### 3. Cambios metabólicos en el tejido adiposo

#### La lipólisis

Durante el ayuno, la reducción inicial de los valores circulantes de insulina o su posterior disminución en su actividad intrínseca disminuye también la actividad de la enzima anabólica lipoproteína lipasa (LPL) y con ello la lipogénesis; paralelamente, el incremento de los niveles circulantes de glucagón, incrementan la actividad de la enzima catabólica Lipasa hormona sensible y la lipólisis; el resultado de este proceso: la grasa no se almacena, y lo guardado se hidroliza para ser enviado a la sangre como ácidos grasos libres que son transportados al hígado, músculo esquelético y otros tejidos para ser utilizados como fuente de energía.

En el proceso de lipólisis intervienen varios elementos: una hormona activadora del proceso, también llamada primer mensajero; un receptor unido a la membrana del adipocito, receptor  $\beta$  adrenérgico; una proteína unida a este receptor denominada proteína G; una enzima ubicada también en la membrana del adipocito, la adenilciclase; una molécula

mensajera, el AMP cíclico también llamado AMPc o Segundo mensajero; una proteína del citoplasma denominada proteína cinasa; una lipasa denominada Lipasa hormona sensible (figura 5).

El proceso de lipólisis se inicia cuando el glucagón, la epinefrina o la corticotropina activan el receptor  $\beta$  adrenérgico de la membrana celular del adipocito y este a su vez activa la proteína G. La proteína G activada libera el nucleótido guanidin difosfato (GDP) y con este uno de sus segmentos constitutivos, la partícula alfa. Esta partícula fluye por el citoplasma hasta alcanzar a la enzima adenilciclase. En contacto con ella, la partícula alfa la activa. La enzima activada toma una molécula de ATP y la convierte en Adenosil monofosfato cíclico (AMPc). El AMPc recién sintetizado, viaja por el citoplasma y activa una proteína cinasa (PKA), la cual toma otra molécula de ATP, le quita un grupo fosfato y la convierte en ADP. El grupo fosfato extraído es utilizado para forforilar y activar la lipasa hormona sensible (LHS). La LHS hidroliza los ácidos grasos sucesivamente de triacilglicéridos a diacilglicéridos y monoacilglicéridos. Finalmente, estos monoacilglicéridos son sustratos de la lipasa monoacilglicerol que produce un ácido graso

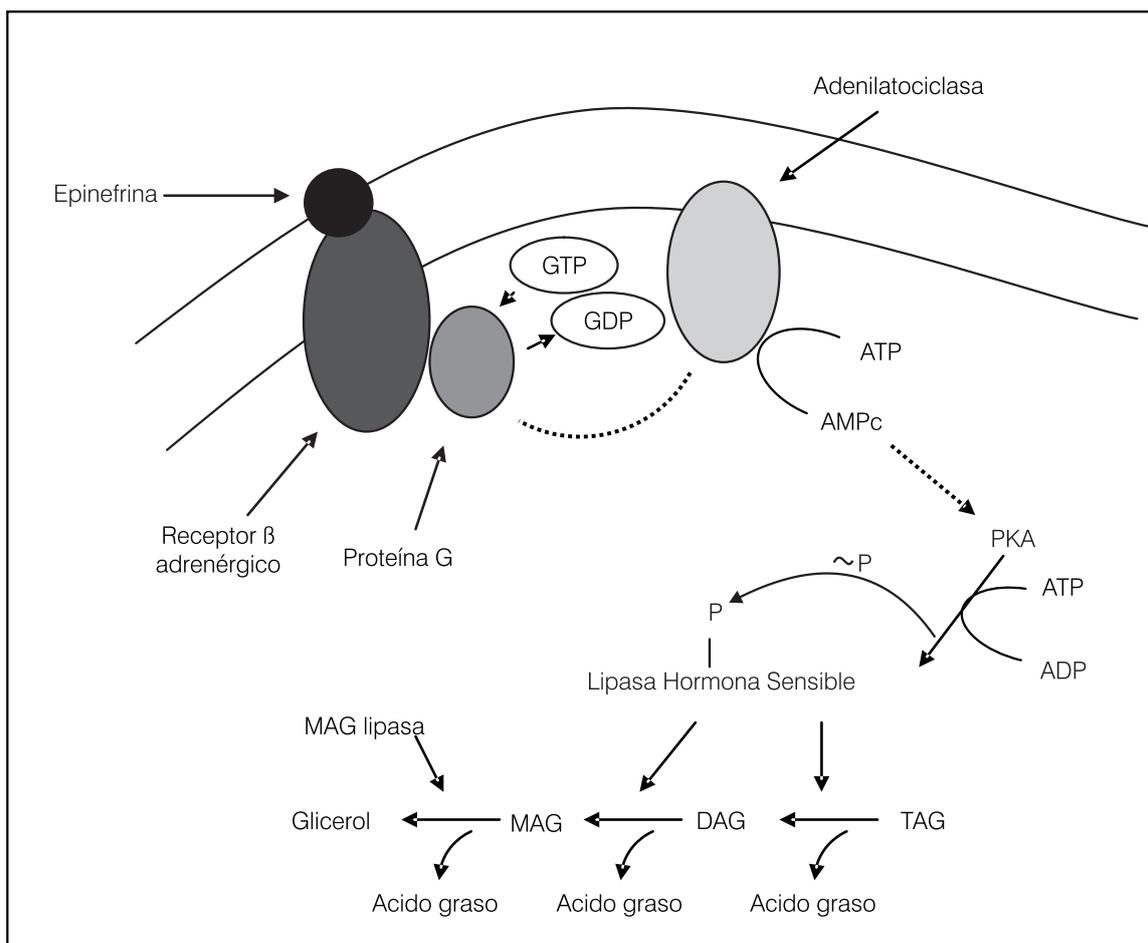


Figura 5. Movilización de ácidos grasos inducida por hormonas

libre y una molécula de glicerol. El resultado neto de la acción de estas enzimas es tres moléculas de ácidos grasos libres y una molécula de glicerol. Los ácidos grasos libres difunden desde los adipocitos, se unen a la albúmina en la sangre y son transportados a otros tejidos, donde ingresan pasivamente en las células.

### Ingreso de los ácidos grasos en la mitocondria

Los ácidos grasos liberados durante la lipólisis, abandonan el citoplasma del adipocito, viajan por la sangre e ingresan al citoplasma de las células de diversos tejidos (principalmente el hepatocito). Una vez dentro, los ácidos grasos deben penetrar en la mitocondria para ser oxidados. Para ello requieren de dos cosas: a) ser activados en el citoplasma; y b) atravesar la

bicapa de la membrana plasmática mitocondrial utilizando enzimas dependientes de carnitina

La activación del ácido graso libre es catalizada por la enzima ácido graso acil-CoA ligasa (también llamada Acil-CoA sintetasa o tiocinasa). El resultado es Acil-CoA y la pérdida de 2 ATP. Completada la primera parte, el acil-CoA atraviesa por difusión simple la capa externa de la membrana mitocondrial. Una vez dentro, por acción de una enzima que se encuentra en la cara interna de la capa externa de la membrana mitocondrial, la carnitina palmitoil transferasa I, y en presencia de carnitina, el AcilCoA es convertido en acilcarnitina. Esta acilcarnitina atraviesa la capa interna de la membrana mitocondrial gracias a la enzima carnitina acilcarnitina translocasa que

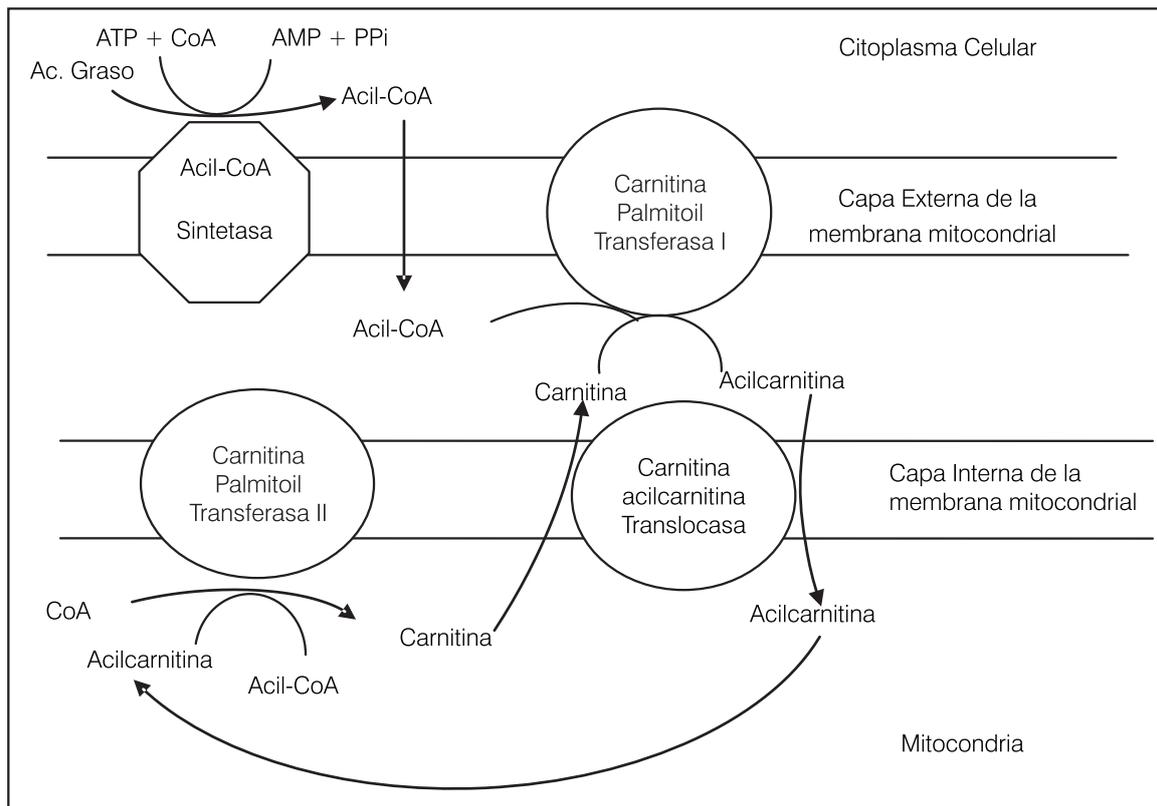


Figura 6. Transporte de un ácido graso a través de la bicapa mitocondrial

introduce acilcarnitina a la mitocondria y extrae carnitina. Finalmente, para poder liberar la carnitina y obtener el Acil CoA requerido, la acilcarnitina se somete a una enzima presente en la cara interna de la membrana interna de la mitocondria, la Carnitina palmitoil transferasa II, que le quita carnitina y libera Acil CoA que puede entrar en el proceso de la  $\beta$  oxidación (Figura 6).

### La $\beta$ -oxidación

La  $\beta$ -oxidación es el proceso por el cual, los ácidos grasos son separados en pares de carbonos, originando moléculas de Acetil CoA (posee dos carbonos) que pueden ingresar al ciclo de krebs para formar energía. Este proceso se inicia por el extremo carboxilo a nivel de los carbonos  $\alpha$ 2 y  $\beta$ 3 (de allí el nombre de  $\beta$ -oxidación).

Lo ácidos grasos con número impar de átomos de carbono, originan un residuo de tres

carbonos, el propionil CoA, que es convertido en succinil-CoA e ingresa directamente al ciclo de Krebs.

### La Cetogénesis

La oxidación de ácidos grasos genera varias moléculas de acetil-CoA. Su acumulación, causada por una gran movilización de ácidos grasos a partir del tejido adiposo, origina que estas moléculas interactúen entre sí, hasta originar cuerpos cetónicos: acetoacetato,  $\beta$ -hidroxibutirato y acetona (figura 7).

La materia prima para la formación de cuerpos cetónicos, es el acetoacetil-CoA, que se forma por la condensación de dos moléculas de Acetil-CoA, catalizada por una inversión de la reacción de la enzima tiolasa.

Este acetoacetil-CoA y un acetil-CoA adicional son convertidos en 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) por la enzima HMG-CoA

sintetasa. Algunos de los HMG-CoA formados abandonan la mitocondria y en el citoplasma del hepatocito son convertidos en mevalonato (precursor de colesterol) por la HMG-CoA reductasa. Los HMG-CoA que permanecen en la mitocondria son convertidos a acetoacetato por la acción de la HMG-CoA liasa. El acetoacetato puede experimentar una decarboxilación espontánea a acetona o ser convertido enzimáticamente a  $\beta$ -hidroxibutirato a través de la acción de la  $\beta$ -hidroxibutirato deshidrogenada.

Los cuerpos cetónicos son utilizados por los tejidos extrahepáticos a través de la reconversión del  $\beta$ -hidroxibutirato a acetoacetato y de acetoacetato a acetoacetyl CoA. En la primera reacción participa la enzima  $\beta$ -hidroxibutirato deshidrogenada y en la segunda la succinil -CoA-acetoacetato-CoA-transferasa.

Algunos de los factores que regulan la producción de cuerpos cetónicos incluyen:

- a) La cantidad de ácidos grasos libres en la sangre. Debido a que el hígado puede extraer hasta un 30% de los ácidos grasos libres circulantes, a mayor cantidad de estos, mayor cetogénesis
- b) El nivel de palmitoil-transferasa I. Cuando la nutrición es adecuada su concentración es baja, puesto que la oxidación de ácidos grasos disminuye. En ayunas aumenta porque la concentración de ácidos grasos también aumenta, lo que además estimula su oxidación. ¿Quién regula este comportamiento?, la Malonil-CoA. Esta sustancia es un intermediario inicial en la formación de ácidos grasos. ¿Cómo lo hace? Cuando la llegada de ácidos grasos al hígado es limitada, rápidamente son esterificados a acilgliceroles y empaquetados en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo cual eleva la malonil-CoA e inactiva la palmitoil-transferasa I. En condiciones de ayuno, la hiperglucagonemia incrementa el volumen de ácidos grasos libres en el hígado, lo cual inhibe la malonil-CoA, activando a su vez, la palmitoil-transferasa I.

#### 4. Procesos relacionados con la excreción de nitrógeno

Hasta ahora hemos visto como el organismo es capaz de adaptarse a la falta de glucosa y obtener energía a partir de proteínas y grasas. Estas últimas generan como desecho cuerpos cetónicos que son utilizados como combustible extrahepático y aunque son potencialmente tóxicos, pueden ser manejados relativamente bien.

Las proteínas, por otro lado, producen como desecho amonio, a partir del nitrógeno  $\alpha$ -amino de los aminoácidos. Este amonio es extremadamente tóxico y por lo tanto debe ser extraído rápidamente de los tejidos (principalmente bajo la forma de glutamina o glutamato, pero también como alanina) para ser llevado al hígado y allí transformado en urea, un compuesto altamente soluble que se excreta a través de la orina.

##### Ciclo de la glutamina

El amonio producido por el catabolismo proteico es extraído de los tejidos formando la glutamina. Los elementos que participan en este ciclo son: el  $\alpha$ -cetoglutarato, el glutamato, la glutamina y las enzimas glutamina sintetasa, la glutamato deshidrogenasa y la glutaminasa (9). El glutamato y el  $\alpha$ -cetoglutarato actúan como los principales donadores/aceptores de amonio.

La glutamato deshidrogenasa produce glutamato a partir de amonio y  $\alpha$ -cetoglutarato (figura 8). Este mecanismo no solo es importante por la producción de glutamato, sino porque en reacción inversa provee de un transportador reducido de electrones, el NADH. Su acción es regulada por carga de energía. El ATP y el GTP son efectores alostéricos positivos de la formación de glutamato, mientras que la ADP y el GDP son efectores alostéricos positivos de la reacción inversa. Así, cuando el nivel de ATP es alto, la conversión de glutamato en  $\alpha$ -cetoglutarato es baja; cuando la carga energética celular es baja, el glutamato es convertido a amonio y  $\alpha$ -cetoglutarato (intermediario del ciclo de krebs)

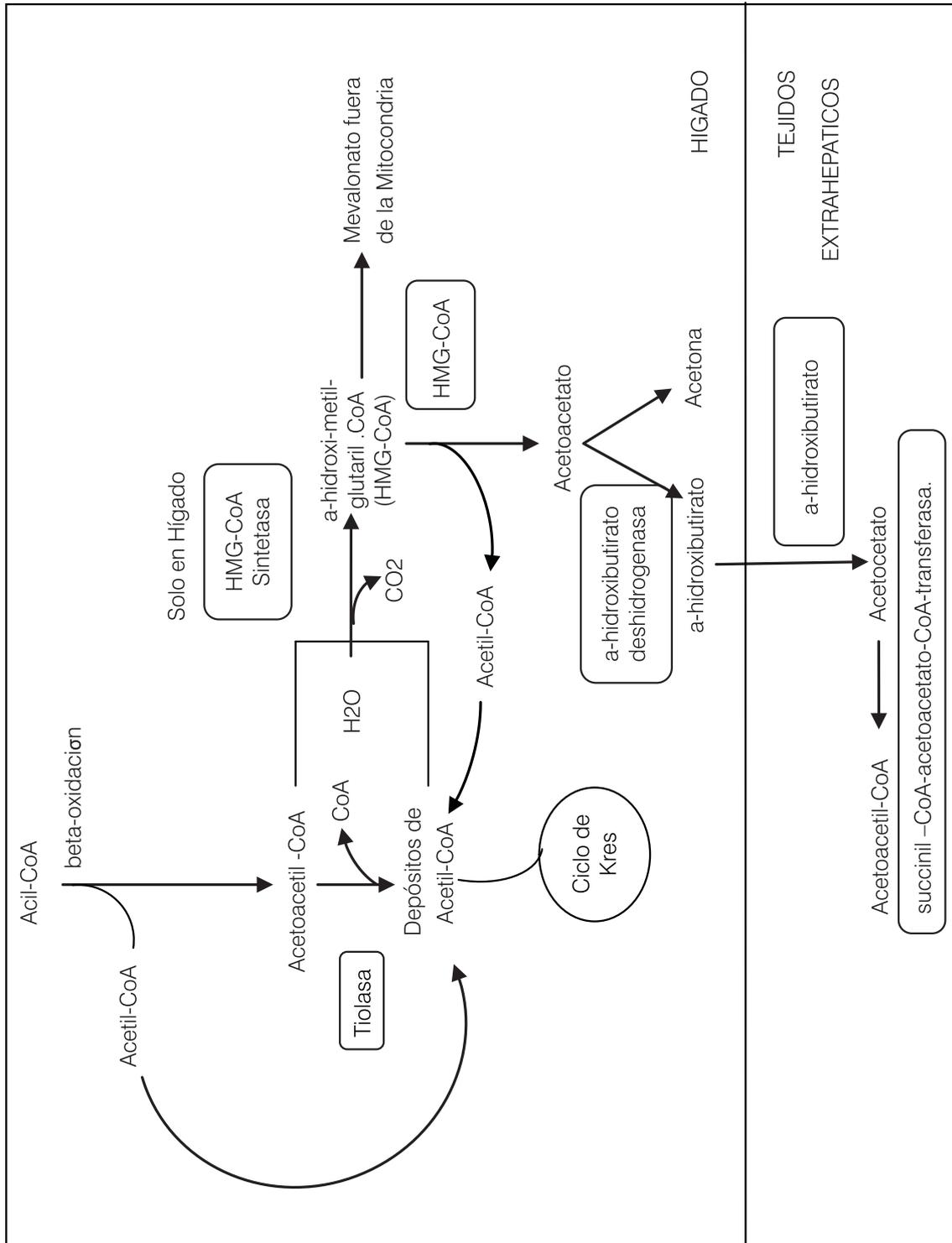


Figura 7. Formación de cuerpos cetónicos

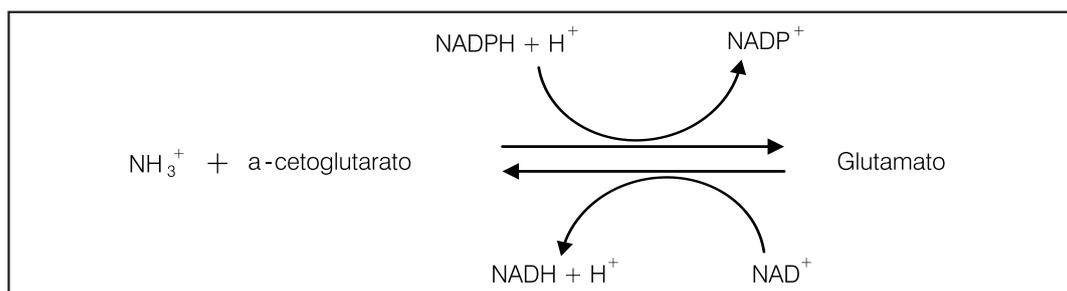


Figura 8. Formación de glutamato por acción de la glutamato deshidrogenasa

La glutamina sintetasa cataliza la reacción por la cual se produce glutamina a partir de glutamato, amonio y ATP (Figura 9). Esta reacción no solo es importante por la producción de glutamina sino porque además este aminoácido es el principal transportador de amonio hacia y desde los tejidos pero

principalmente desde los tejidos periféricos al riñón donde, el nitrógeno amida es hidrolizado por la enzima glutaminasa (Figura 10) Este proceso regenera el glutamato y libera el ión amonio, el cual es excretado por la orina como amoniaco.

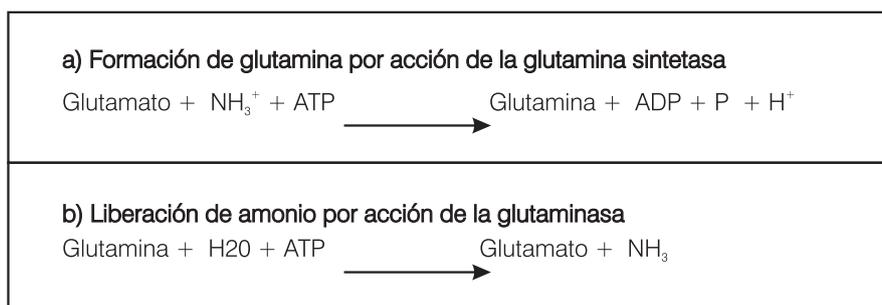


Figura 9. Formación de glutamina y liberación de amonio en el riñón

El hígado contiene tanto glutamina sintetasa como glutaminasa pero localizadas en diferentes compartimentos celulares. Esto asegura que el hígado produzca glutamina pero no la consuma, lo cual le permite captar el amoniaco que no ha sido convertido en urea. Las enzimas del ciclo de la urea están localizadas en las mismas células que contienen glutaminasa. El resultado de la distribución diferencial de estas dos enzimas hepáticas hace posible controlar la incorporación de amonio o glutamina.

Durante el ayuno, el riñón excreta grandes cantidades de ión hidrógeno (responsable de la acidez de la sangre) para mantener el pH en niveles normales y eliminar los productos de

desecho que contienen nitrógeno. Además, empieza a producir glucosa a partir del ciclo de la glutamina, aportando casi la mitad de los requerimientos corporales de glucosa, pasados los primeros 30 días de ayuno.

La glutamina, liberada por el músculo esquelético viaja por la sangre y llega al parénquima renal donde es deaminada y convertida en glutamato y amonio. El glutamato formado es nuevamente deaminado y convertido en  $\alpha$ -cetoglutarato y amoniaco. El  $\alpha$ -cetoglutarato es convertido en glucosa en el riñón o viaja por la sangre, llega al hígado donde es reconvertido en glutamina

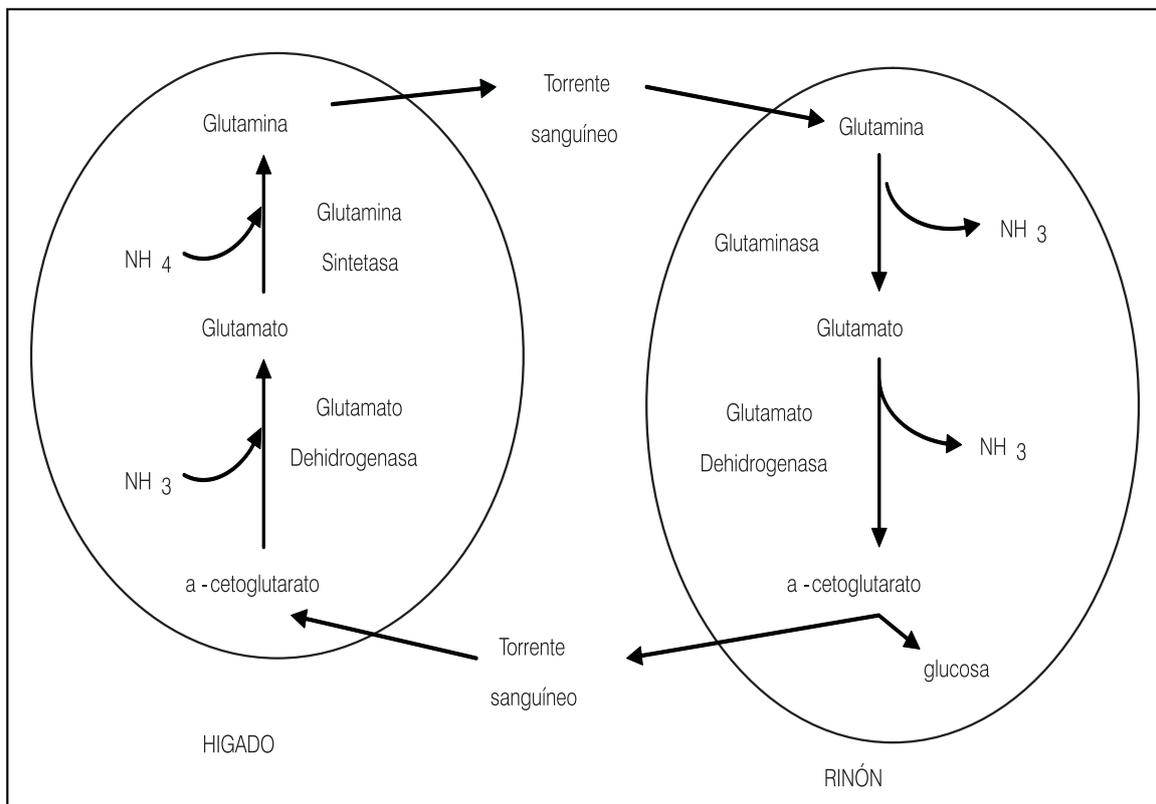


Figura 10. Ciclo de la glutamina

La glutamina es el aminoácido más utilizado en las situaciones de estrés. Su aporte por vía enteral determina trofismo del enterocito manteniendo su arquitectura normal. Se ha comprobado que el aporte de glutamina suplementando la nutrición parenteral mantiene la altura de la mucosa digestiva y/o la regenera. En situaciones de estrés el intestino es privado de su aporte favoreciendo su atrofia. Aun no considerándose un inmunomodulador, la glutamina, manteniendo la integridad del intestino permite el funcionamiento inmune no específico intestinal. En situaciones de estrés la glutamina es el sustrato preferido del intestino y aumenta su capacidad bactericida (10).

#### El ciclo de la urea

Como se apuntó líneas arriba, la glutaminasa renal convierte el exceso de glutamina proveniente del hígado en glutamato y amoníaco que es excretado por la orina. Sin embargo, esa

solo es una pequeña proporción de los casi 16.5g de nitrógeno que una persona en condiciones normales excreta diariamente. La mayor parte del nitrógeno se excreta como urea, que es sintetizada en el hígado de manera compartida entre la matriz mitocondrial y el citosol del hepatocito. Estas reacciones son conocidas como *ciclo de la urea* o *ciclo de Krebs-Henseleit*. (figura 11).

La síntesis de un mol de urea requiere tres moles de ATP, un mol de amoníaco y otro de biotinil-CO<sub>2</sub> así como nitrógeno del amino alfa del aspartato. Cinco enzimas catalizan la reacción. De los seis aminoácidos participantes el N-acetilglutamato funciona únicamente como activador enzimático. El resto sirven como transportadores de átomos que finalmente se convierten en urea. La biosíntesis de la urea es un proceso cíclico en el cual se conserva ornitina, citrulina y arginina pero se pierde ion amonio, CO<sub>2</sub>, ATP y aspartato.

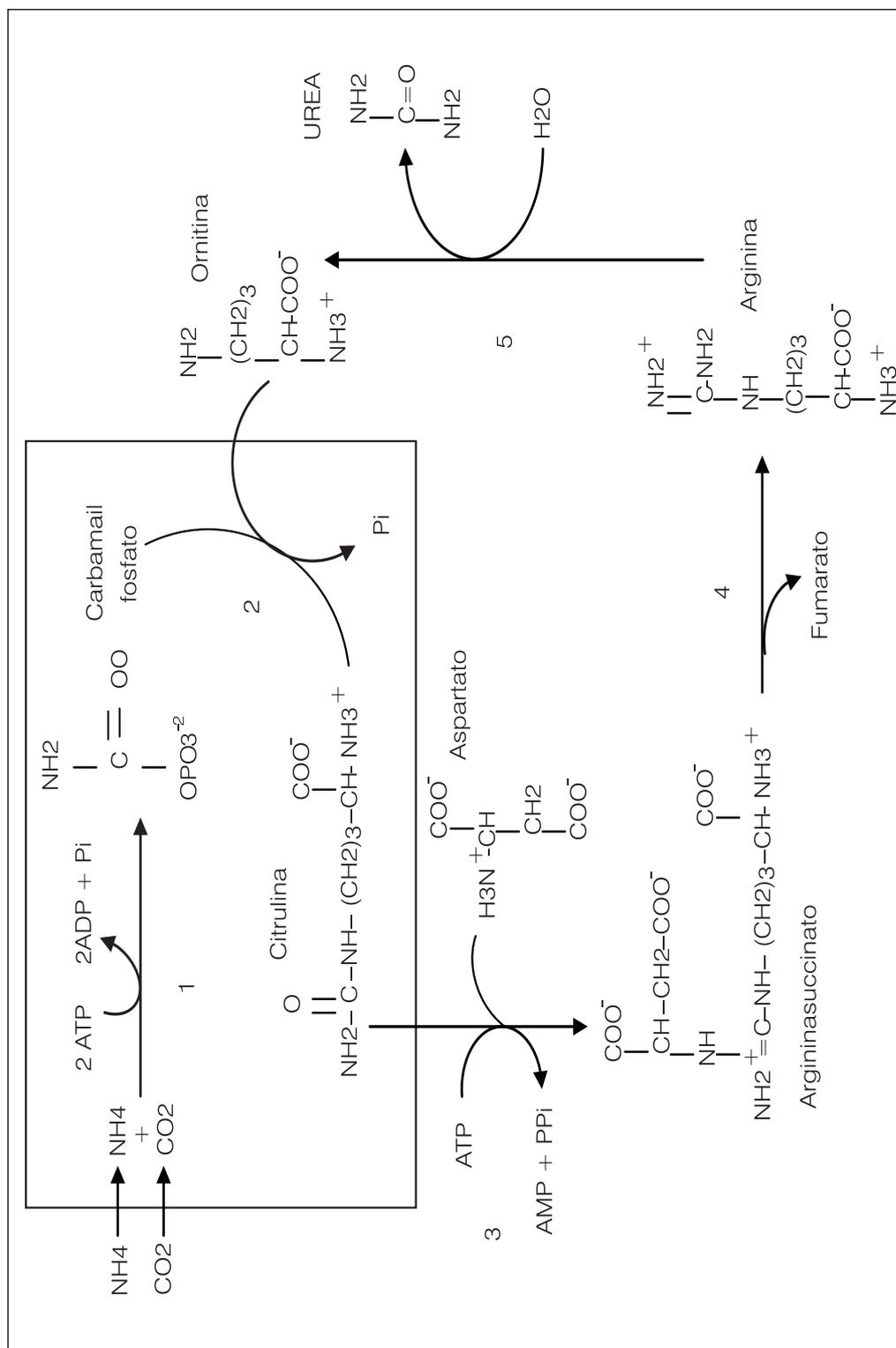


Figura 11. Ciclo de la Urea. El rectángulo rojo indica las reacciones que se desarrollan en la matriz mitocondrial. Los números en rojo indican las enzimas que participan en las reacciones: 1) Carbamilo fosfatasa sintetasa I; 2) Ornitina carbamoilasa; 3) Argininasuccinato sintetasa; 4) Arginina succinato liasa; y 5) Arginasa.

Fuente: Rodwell V. Catabolismo de proteínas y del nitrógeno de aminoácidos. En: Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. Bioquímica de Harper. 13ª Edición. México: Editorial el Manual Moderno

**Referencias bibliográficas**

1. Blackburn GL and Bothe A Jr: Assesment of malnutrition in cancer patients. Can bull 1978; 30:90-3
2. Waitzberg D, Gama J, Habr A, Faintuch J. Desnutrição. En Linetzky D: Nutrição Enteral e Parenteral na pratica clinica. 1ª Edición. Sao Paulo: Livraria Atheneu Editora.
3. Escuela de medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Visto en <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/apfisiopsist/nutricion/nutricion7.html>
4. Lowe D, Jacobs D, Wilmore D. Metabolic background. En Fisher J. Total Parenteral Nutrition. 2ª edición.
5. Traber P. Hepatic Metabolism. En Kelley W: Text book of Internal Medicine. 2ª Edición. Philadelphia: JB. Lippincott Company.
6. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 8ª Edición. México: Interamericana Mc Graw-Hill
7. Alberts B, Jonson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Biología Molecular de la Célula. 4a Edición. Barcelona: Ediciones Omega. 2004.
8. Mayes P. Gluconeogénesis y control de la glucosa sanguínea. En: Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V: Bioquímica de Harper. 13ª Edición. México: Editorial el Manual Moderno.
9. Rodwell V. Catabolismo de proteínas y del nitrógeno de aminoácidos. En: Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V: Bioquímica de Harper. 13ª Edición. México: Editorial el Manual Moderno.
10. Alexander W. New data on enteral feeding selected nutrients, microbial translocation, and postsurgical sepsis. J Crit Care Nutrition 1994;2:14-19.