

ROLES ALIMENTICIOS Y METABÓLICOS DE LA TAURINA Y LA L-CARNITINA

METABOLIC AND FEEDING TAURINE AND L-CARNITINE'S ROLES

Armando Lacera Rúa

RESUMEN

El presente artículo corresponde a una revisión comparativa de las características nutricionales y metabólicas de la TAURINA y la L-CARNITINA. Esta última se encuentra ampliamente distribuida en los músculos de los animales, construida a partir de la L-Lisina, uno de los aminoácidos esenciales (AAE), y no se le considera con actividad vitamínica ni con principios terapéuticos. A pesar de no estar deducidas todas sus propiedades, la L-Carnitina cobra cada día más importancia en la alimentación de «Lactantes-pretérminos» y en el metabolismo lipídico. La Taurina es un aminoácido no esencial (AANE) para los adultos, porque se forma a partir de otros aminoácidos que contienen radicales azufre. Sin embargo, la Taurina es esencial en las poblaciones muy jóvenes de diversas especies, incluida probablemente la humana.

PALABRAS CLAVE: Taurina, L-Carnitina, Metabólicos, Lactantes-pretérminos, Ácidos Grasos, Beta Oxidación.

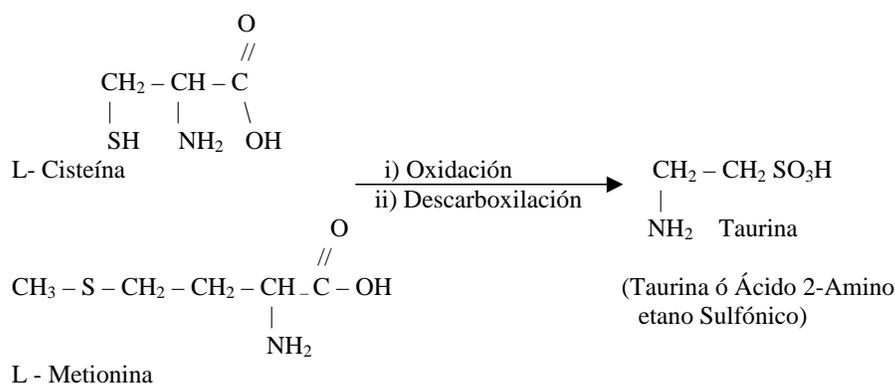
ABSTRACT

This paper reports the results of a comparative review carried out to assess the metabolic and nutritional Taurine and L-Carnitine's characteristics. The L-Carnitine is highly distributed in animal muscles, and it is made from L-Lysine, an essential amino acid, and perhaps it has not vitaminic activity neither therapeutic effects. L-Carnitine is each day more important in nourishment, specifically for preterm infants and on the lipidic metabolic. Otherwise, the Taurine is a not essential amine acid (NEAA) in order to adult human, because it is synthesized from another amino acids constituted for sulphur radicals. However, the Taurine is essential for very young people of several species, including human species.

KEY WORDS: Taurine, L - Carnitine, Metabolics, Preterm infants, Fatty Acids, Beta-oxidation

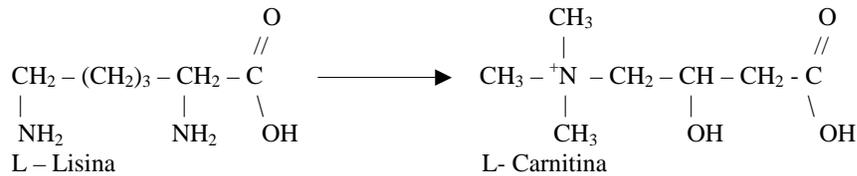
INTRODUCCIÓN

La Taurina se forma por oxidación y descarboxilación de aminoácidos azufrados (AAS):



Los niños de mayor edad y los adultos no tienen necesidades dietéticas de este aminoácido y no hay motivos para consumir complementos. La L-Carnitina no es una vitamina; no obstante, cuando en 1948 la descubrió Fraenkel le dio el nombre de vitamina BT, debido a que observó que el gusano de harina *Tenesbrio molitor* no podía subsistir sin recibir una cantidad constante en su dieta de este compuesto muscular, que no tiene efecto terapéutico alguno y no hay beneficios en el consumo de compuestos que la contengan. Incluso, los bebés prematuros, que tienen menor capacidad para producir L-Carnitina, pueden obtener de una dieta normal concentraciones suficientes para cubrir sus necesidades (Den Besten et al., 1973; Fulco, 1974; Borgström, 1975; Daniel-

sson y Sjövall, 1975; Enciclopedia Columbia de Nutrición, 1994). Por otro lado, otros autores consideran que como factor dietético, la L-Carnitina –lo mismo que la Colina– es importante en el metabolismo lipídico, jugando un papel fundamental porque facilita el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana de las mitocondrias antes de su oxidación, en los casos de los ácidos Palmítico y Linoleico, respectivamente (Barnes y Mc Leish, 1991; Enciclopedia Columbia de Nutrición, 1994; Behrman et al., 1997). La L-Carnitina (*carnis* = carne) es una sustancia que participa en el metabolismo de las grasas y es fundamental para la producción de éstas en el músculo, formándose a partir de la L-Lisina, uno de los ocho aminoácidos esenciales (AAE):

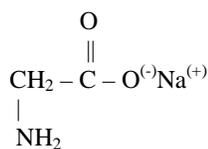


Se deduce, por lo tanto, el interés académico de revisar y analizar la información científica actual referente a las funciones dietéticas y metabólicas de la Taurina y la L-Carnitina, así como también discutir sus efectos en la dieta para lactantes pretérminos; y en la Beta-Oxidación de ácidos grasos y los defectos fisiológicos observados en los casos de sus déficits, respectivamente. Dentro de este contexto es menester discutir la importancia de las estructuras químicas de estas dos sustancias en la fisiología humana, describir sus roles alimenticios, comparar sus niveles nutricionales en las leches humana y vacuna; y describir y discutir la importancia metabólica de la L-Carnitina y sus defectos hereditarios. El área de estudio de la presente revisión científica corresponde al de la Salud.

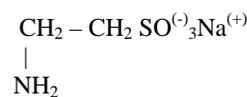
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TAURINA

Químicamente la Taurina es un sulfoaminoácido cristalizante que se encuentra en combinación con los ácidos biliares, que son segregados en el intestino, combinados con sales de sodio de la Glicina o de la Taurina (Devine y Williams, 1961; Boekenoogen, 1968; Holt, 1972; Redinger y Small, 1972; Den Besten et al. 1973; Fulco, 1974; Borgström et al., 1975; Danielsson y Sjövall, 1975; Montgomery et al., 1982; Brunser y Ballabriga, 1985; Enciclopedia Columbia de Nutrición, 1994).

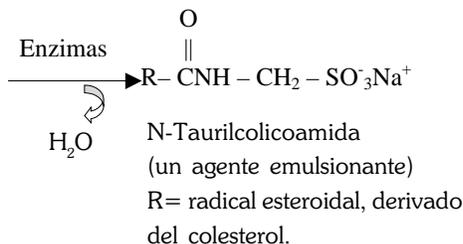
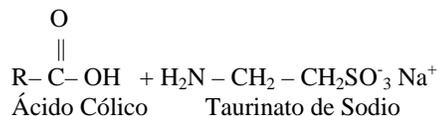


Glicinato de Sodio



Taurina

La unión entre los ácidos biliares –por ejemplo el Cólico– y la sal de la Taurina es una unión amida entre el grupo carboxilo del ácido biliar y el grupo amino del aminoácido. Esta forma combinada



IMPORTANCIA NUTRICIONAL DE LA TAURINA

En comparación con la Leche Materna, las fórmulas convencionales contienen poca Taurina (0.42mg/100g). Estudios en gatos lactantes, en primates y en niños sometidos por largo tiempo a alimentación parenteral sugieren que la Taurina puede ser importante para el Desarrollo del Sistema Nervioso y, especialmente, para la retina.

No es concluyente la evidencia de que la Taurina es esencial en la dieta de Lactantes-pretérmino

alimentados con fórmulas artificiales; aun cuando los lactantes amamantados tienen concentraciones elevadas de Taurina plasmática y urinaria y de sales biliares en el lumen intestinal. Por otro lado, parece prudente agregar este compuesto a las fórmulas para niños con bajo peso de nacimiento para llegar a concentraciones similares a las de la leche humana (8mg/100ml), (Tabla 1) (Barnes y Mc Leish, 1991). Se deduce que el contenido de Taurina en la leche humana es ochenta veces mayor que el correspondiente al de la vaca.

Tabla 1. Comparación entre la composición aminoacídica de las leches humana y vacuna

Aminoácidos	Leche humana (mg/100ml)	Leche de vaca (mg/100ml)
L- Histidina	22.0	95.0
L- Isoleucina	68.0	228.0
L- Leucina	100.0	350.0
L- Lisina	73.0	270.0
L- Metionina	25.0	88.0
L- Fenilalanina	48.0	172.0
L- Treonina	50.0	164.0
L- Triptofano	18.0	49.0
L- Valina	70.0	245.0
L- Arginina	45.0	129.0
L- Alanina	35.0	75.0
L-Ácido aspártico	116.0	166.0
L-Cistina	22.0	32.0
L- Ácido glutámico	230.0	680.0
L- Glicina	0.0	11.0
L- Prolina	80.0	250.0
L- Serina	69.0	160.0
L- Tirosina	61.0	179.0
L- Carnitina	11.0	8.0
Taurina	8.0	0.10

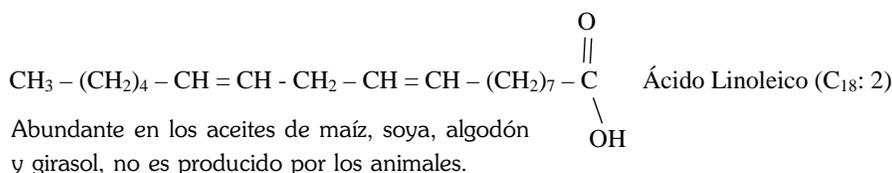
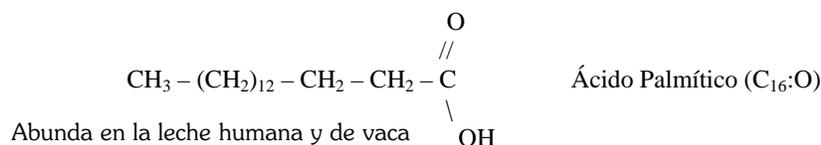
L-CARNITINA

IMPORTANCIA METABÓLICA DE LA L-CARNITINA

Como factor dietético, la L-Carnitina (igual que la Colina) es importante en el metabolismo lipídico, jugando un papel fundamental porque facilita el transporte de los ácidos grasos de cadena larga

(Engel y Angelini, 1970; Montgomery et al., 1982; Hicks y Díaz, 1995):

La L-Carnitina juega un papel fundamental porque facilita el transporte de los ácidos de cadena larga, a través de la membrana de las mitocondrias, antes de su oxidación. La síntesis endógena de L-



Carnitina puede estar disminuida en los Lactantes-pretérminos y, si la ingesta es insuficiente (como ocurre durante la alimentación parenteral), las concentraciones plasmáticas y tisulares disminuyen. En lactantes con bajo peso, la ganancia ponderal aumenta si la dieta es suplementada con este compuesto. Sin embargo, la evidencia que sugiere que los Lactantes-pretérmino están some-

tidos a riesgos porque la dieta contiene poca L-Carnitina no es muy sólida. Las fórmulas estándar, basadas en la leche de vaca generalmente contienen concentraciones de L-Carnitina similares a las de la leche humana (Tabla 2) (Barnes y Mc Leish, 1991). Algunas fórmulas para Lactantes-pretérmino contienen cantidades adicionales de este compuesto (Zuluaga-Gómez, 2001)

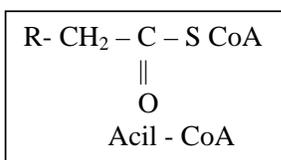
Tabla 2. Sustancias que componen el nitrógeno no proteico de la leche humana

Sustancias	Menos de 30 días de duración (mgN/l)	Más de 30 días de duración (mgN/l)
N- Acetil Glucosamina	230.0	150.0
Urea	147.0	110 - 180
Aminoácidos libres	43.0	36 - 60
Ácido N-Acetil Neuramínico	63.0	3 - 27
Péptidos	-	17 - 60
Colina y Etanolamina	7-20	10-20.
Ácidos nucleicos	-	19.0
Creatinina	-	7 - 11
Creatina	-	11.0
Ácido úrico	-	4.0
Nucleótidos	3.0	3.0
Amoniaco	2.0	2.0
L-Carnitina	1.0	0.70
Poliaminas	0.10	0.20
Nucleótidos cíclicos	0.03 - 0.20	0.03 - 0.20

L-CARNITINA VS. BETA-OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS:

Los ácidos grasos son el material combustible más importante en los tejidos de mamíferos en donde aquellos son transportados entre los órganos, en forma no esterificada, unidos a la albúmina del suero sanguíneo. También se movilizan como Triacilgliceroles (Triglicéridos), formando parte de las Lipoproteínas de muy Baja Densidad (VLDL). Los Triacilgliceroles se hidrolizan fuera de la célula por efecto de la lipasa lipoproteica que deja en libertad ácidos grasos no esterificados, éstos penetran a la célula por un mecanismo no muy bien conocido (que puede corresponder a difusión no específica a través de la membrana plasmática). Una vez dentro de la célula, los ácidos grasos son transportados a la parte externa de la mitocondria, o bien al retículo endoplásmico (Engel y Angelini, 1970; Holt, 1972; Redinger y Small, 1972, Den Besten et al., 1973; Volpe y Vagelos, 1973 Borgström, 1975; Danielsson y Sjövall, 1975; Brunser y Ballabriga, 1995; Hicks y Díaz, 1995). En los dos casos, pueden ser transformados a tioésteres de la Coenzima A (CoA). La formación de estos tioésteres se denomina activación de ácidos grasos:

La enzima
mitocondrial:



Sintetiza tioésteres de Acil-CoA
para la Beta-Oxidación

La enzima del retículo endoplásmico:

Provee Sustrato para la Síntesis
de Lípido (Como por Ejemplo: Triglicéridos)

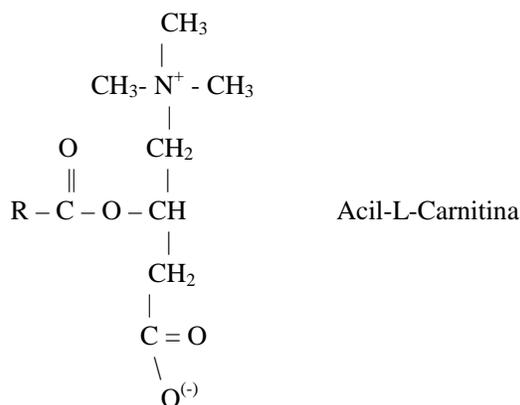
En la Figura 1 (página 110) se describe el proceso de la Beta Oxidación del Ácido Palmítico (16:O); en Hicks y Díaz (1995); Stryer (1976).

FUNCIÓN DE LA L-CARNITINA

(Volpe y Vagelos, 1973; Stryer, 1976; Montgomery et al., 1982; Fessenden y Fessenden, 1983; Brunser y Ballabriga, 1995; Hicks y Díaz, 1995; Behrman et al., 1997). Debido a que la membrana interna de la mitocondria es impermeable a la CoA, los derivados ACIL-CoA formados fuera de dicha membrana no pueden pasar a la matriz mitocondrial, donde se encuentran las enzimas de la Beta Oxidación. La L-Carnitina transporta los residuos Acilo de la Acil-CoA a través de la membrana interna (Figura 2). La transferencia reversible de radicales acilo de la CoA a la L-Carnitina es catalizada por la enzima L-Carnitina Palmitoil Transferasa (CPT):

CPT-I: localizada del lado del espacio intermembranal, cataliza la transferencia de residuos acilo de la CoA a la L-Carnitina.

La Acil-Carnitina: atraviesa la membrana mitocondrial interna mediante la L-Carnitina - Acil Carnitina Translocasa.



CPT - II: En la matriz mitocondrial, cataliza la transferencia de los residuos acilo de la L-Carnitina a la CoA para volver a formar el tioéster de Acil-CoA, que puede ser utilizado por el resto de las enzimas de Beta-Oxidación, localizadas en la matriz mitocondrial (figura 3).

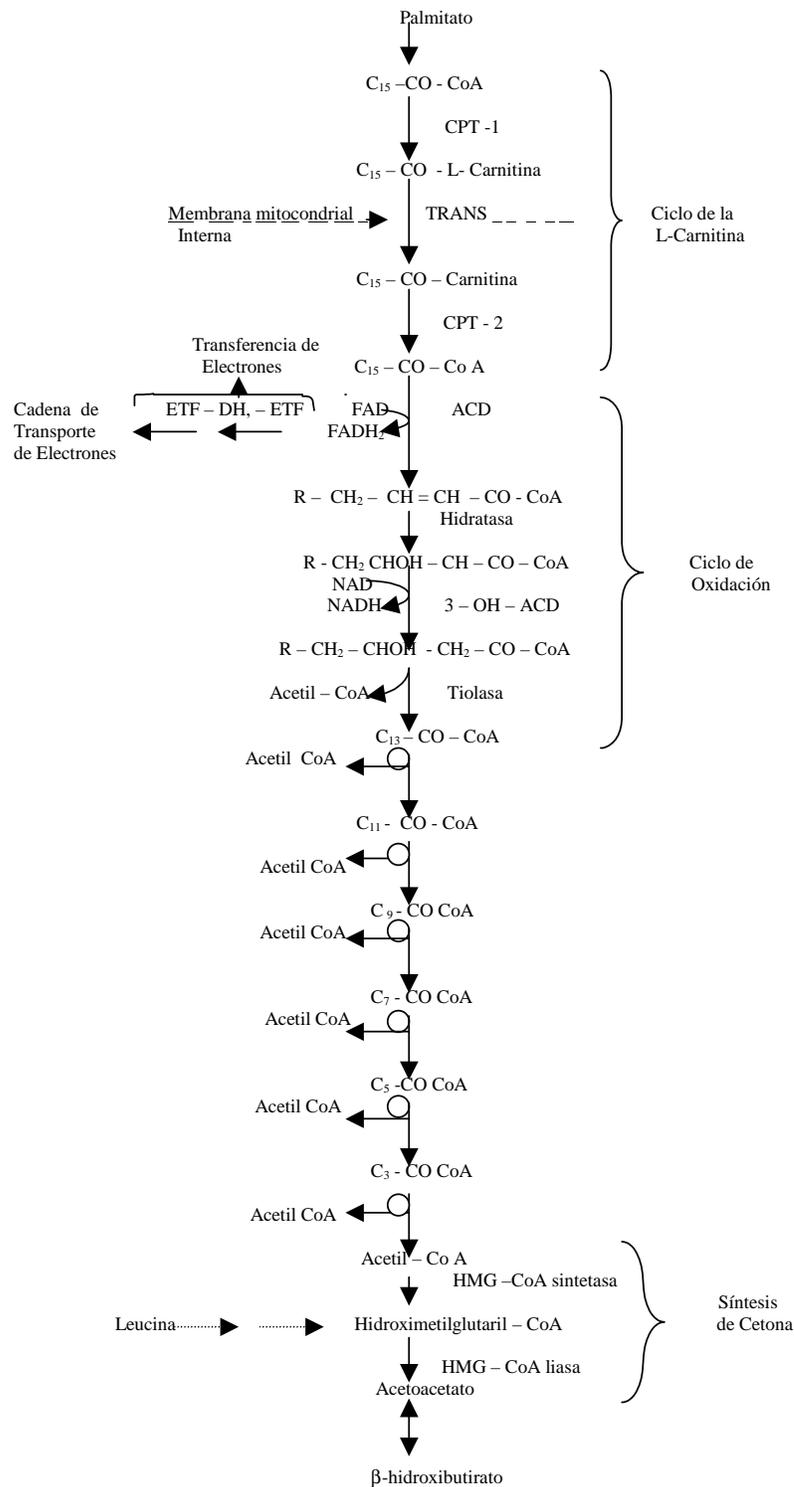


Figura 1. Vía de oxidación mitocondrial del palmitato, un ácido graso de cadena larga típico de 16 carbonos. Los pasos enzimáticos son los siguientes: L-Carnitina palmitoiltransferasa (CPT) 1 y 2; L-carnitina/acilcarnitina translocasa (TRANS); flavoproteína de transferencia de electrones (ETF); ETF-deshidrogenasa (ETF-DH); Acil-CoA deshidrogenasa (ACD); Emoil-CoA hidratasa (hidratasa); 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (3-OH-ACD); Betacetotiolasa (tiolasa), beta-hidroxi-beta-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintetasa y liasa.

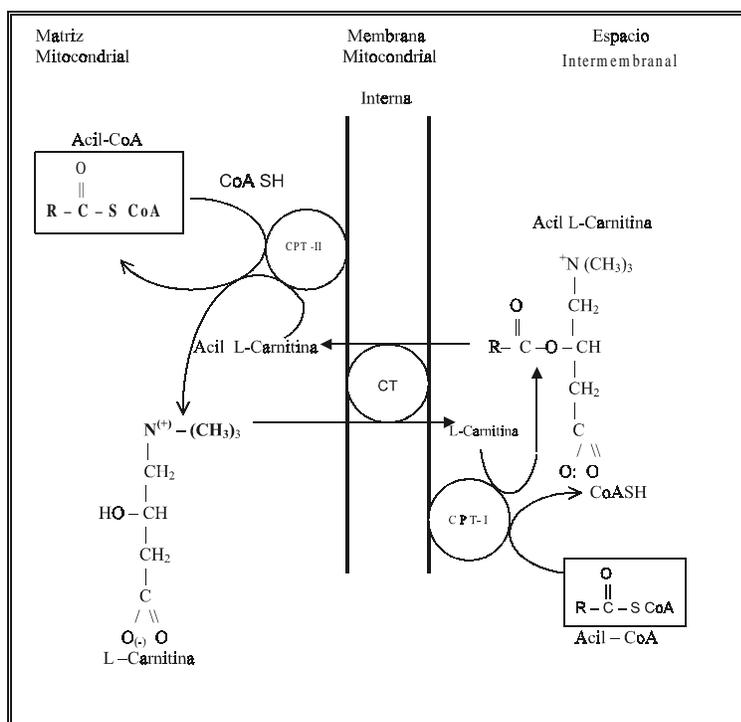


Figura 2. Transporte de radicales acilo a través de la membrana interna de la mitocondria. CPT-I = L-Carnitina palmitoil transferasa I; CPT-II = L-Carnitina palmitoil transferasa II; CT = L-Carnitina Acil L-Carnitina translocasa.

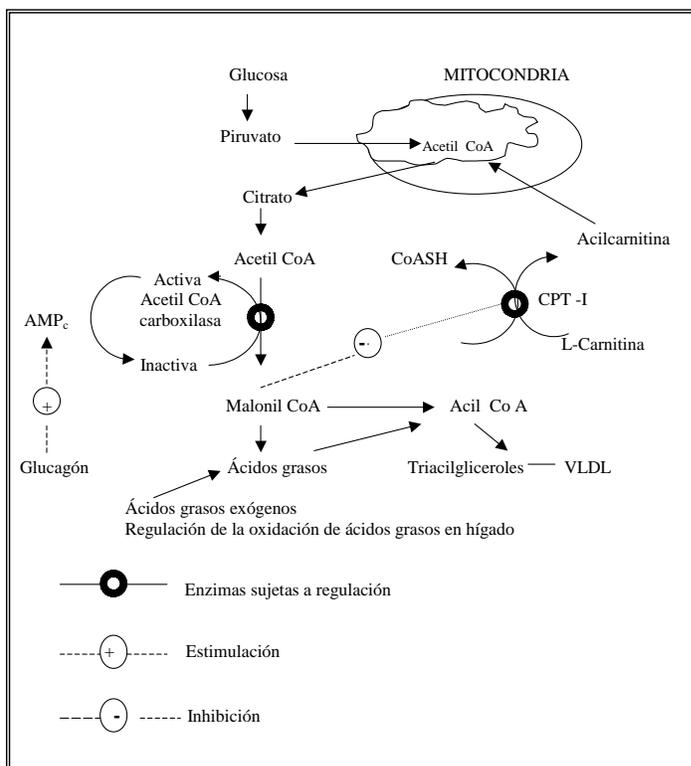


Figura 3. Regulación de la oxidación de los ácidos grasos en el hígado. CPT I = L-Carnitina palmitoil transferasa I; VLDL= lipoproteínas de muy baja densidad.

DEFECTOS METABÓLICOS DE LA L-CARNITINA

En la figura 4 se representan los casos comprobados, en la época actual, de peligros de déficits primarios y secundarios de L-Carnitina, que conducen a episodios recidivantes por causas de sus estados carenciales (figura 5). En la tabla 3 aparecen los defectos que ocurren en el Ciclo de la L-Carnitina, describiendo los déficits, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio y el tratamiento a seguir en cada caso. En la Tabla 4 se presentan las mismas consideraciones para los defectos del Ciclo de la Beta-Oxidación.

MIOPATÍAS LIPÍDICAS

Antecedentes: Considerado como un órgano metabólico, el músculo esquelético es el principal órgano del cuerpo donde se metabolizan ácidos grasos de cadena larga, y ésto es debido a su gran volumen y densidad en mitocondrias, organelas donde se metabolizan los ácidos grasos. Los trastornos hereditarios del metabolismo lipídico, que producen miopatía progresiva, constituyen un grupo importante, relativamente frecuente y, a menudo, tratable de enfermedades musculares. El déficit de L-Carnitina muscular es una enfermedad autosómica recesiva, con transporte deficiente de la contenida en la dieta a través de la mucosa intestinal que, junto con la sintetizada también en el hígado y el riñón a partir de L-Lisina y L-Metionina, es el transportador obligado de los ácidos grasos de cadena larga y cadena media al interior de la mitocondria muscular. Su evolución es la de la distrofia muscular progresiva con miopatía proximal generalizada y, a veces, afectación facial, faríngea y cardíaca. Los síntomas suelen aparecer al final de la infancia o en la adolescencia; o pueden retrasarse hasta la edad adulta. La progresión de la enfermedad es lenta, pero puede llevar a la muerte. Los cuerpos cetónicos séricos están ligeramente elevados. La biopsia muscular muestra vacuolas llenas de líquidos en el interior de las fibras musculares; además de cambios inespecíficos que sugieren una distrofia muscular. Las mitocondrias pueden parecer normales o anormales. La L-Carnitina en el tejido muscular está disminuida, pero su determinación sérica es normal. El tratamiento detiene la progresión de la enfermedad e incluso puede restablecer la fuerza perdida, si el progreso no está muy

avanzado. Consiste en dietas especiales con restricción de ácidos grasos de cadena larga. Los esteroides pueden estimular el transporte de ácidos grasos. El tratamiento específico con L-Carnitina, por vía oral y en grandes dosis, sobrepasa la barrera intestinal en algunos pacientes. Otros pacientes también mejoran con suplementos de riboflavina; y algunos otros parecen hacerlo con propanolol (Behrman et al, 1997).

El déficit sistémico de L-Carnitina es un proceso en el que existe deterioro de la síntesis renal y hepática de ella en lugar de una miopatía primaria. Los pacientes con esta enfermedad autosómica recesiva sufren una miopatía proximal progresiva y muestran alteraciones en la biopsia muscular similares a los del déficit de L-Carnitina muscular. El inicio de la debilidad es más precoz y puede existir ya al nacer. También puede aparecer fibroelastosis endocárdica. Pueden suceder también episodios de encefalopatía hepática aguda. La hipoglucemia y la acidosis metabólica complican los episodios agudos. La concentración de L-Carnitina sérica está disminuida, así como la hepática y la muscular. El tratamiento con L-Carnitina mejora el mantenimiento de la glicemia y los niveles séricos de L-Carnitina; pero no corrige la cetosis ni la acidosis, ni mejora la capacidad de hacer ejercicio.

El déficit de *carnitina palmitoil transferasa* (CPT) muscular se manifiesta como episodios de rhabdomiólisis, y aumento de los cuerpos cetónicos. La CPT transfiere complejos de ácidos grasos-Acil-CoA a la L-Carnitina de la parte externa de la membrana mitocondrial para que sean transportados al interior de la mitocondria. La intolerancia al ejercicio y la mioglobulinuria se parecen a las de las glucogenosis tipo V y VII. También puede aparecer hipoglucemia de ayuno. La transmisión genética es autosómica recesiva.

Déficit Primario de L-Carnitina: Este es el único defecto genético en el que el déficit de L-Carnitina es la causa y no la consecuencia de un deterioro de la oxidación de los ácidos grasos. La forma de presentación más frecuente es la miocardiopatía progresiva con o sin debilidad de los músculos esqueléticos, que empieza a los 2-4 años de edad. Un número menor de pacientes puede presentar hipoglucemia hipocetósica en ayunas durante el

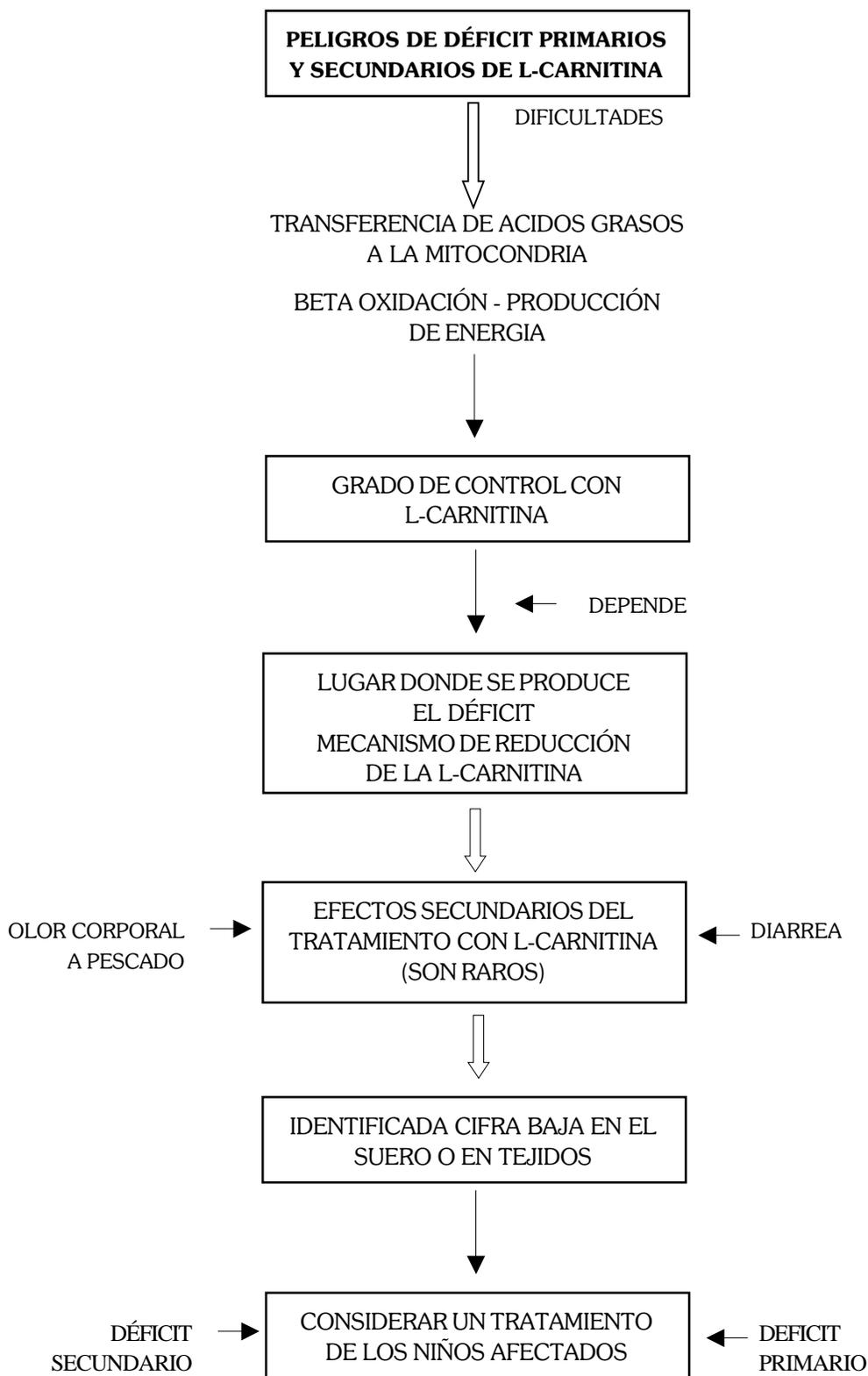


Figura 4. Peligros de déficit primario y secundario de L-Carnitina.



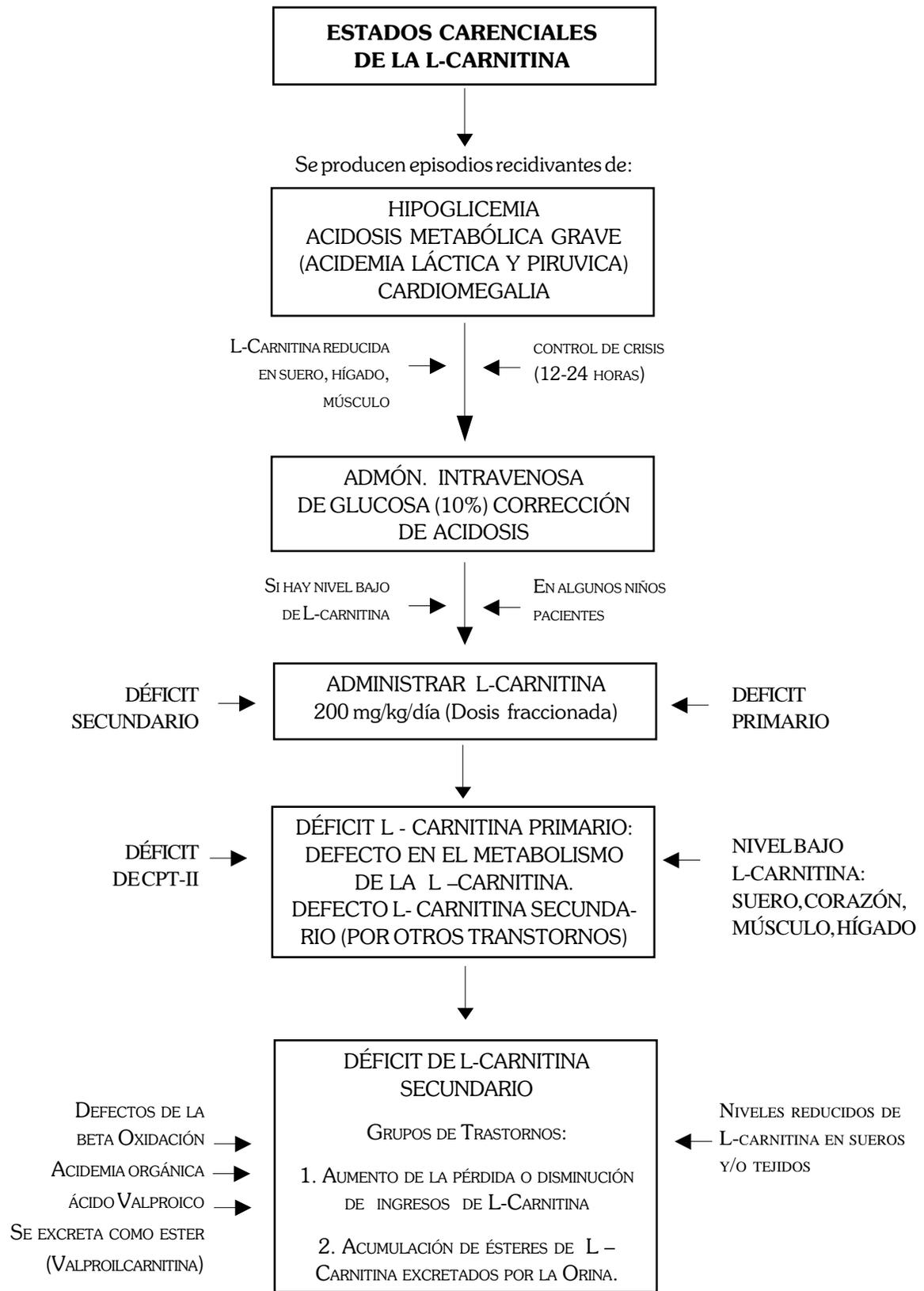


Figura 5. Estados carenciales de la L-Carnitina.

primer año de vida antes de que la miocardiopatía pase a ser sintomática de L-Carnitina dependiente del gradiente de sodio de la membrana plasmática, que está presente en el corazón, músculos y riñón. Este transportador es el responsable del mantenimiento de la L-Carnitina intracelular en cifras 20 a 50 veces superiores a las de las concentraciones plasmáticas, así como de su conservación renal. El diagnóstico del defecto del transportador de L-Carnitina se ve facilitado por el hecho de que los pacientes presentan concentraciones de ella extremadamente bajas en el plasma y en el músculo, hasta valores apenas del 1-2% de lo normal. Los padres heterocigotos presentan concentraciones plasmáticas de L-Carnitina de aproximadamente el 50% de lo normal, pudiendo ser la cetogénesis en ayunas normal; ya que su transporte hepático también es normal; pero puede haber un deterioro si se interrumpe el consumo de L-Carnitina en la dieta. El perfil de ácidos orgánicos urinarios en ayunas puede presentar un patrón de aciduria dicarboxílica hipocetósica si hay deterioro de la oxidación de ácidos grasos hepáticos, pero por lo demás es normal. El defecto del transporte de la L-Carnitina puede manifestarse clínicamente por la reducción intensa de su umbral renal; o bien *in vitro* mediante ensayos de la captación de L-Carnitina, utilizando fibroblastos o linfoblastos en cultivo. El tratamiento de este trastorno con dosis farmacológicas de L-Carnitina oral es altamente eficaz para corregir la miocardiopatía y la debilidad muscular, así como todo posible deterioro de la cetogénesis en ayunas. Las concentraciones totales de L-Carnitina en el músculo se mantienen con tratamiento debajo del 5% del valor normal.

Déficit de L-Carnitina Palmitoiltransferasa - I (CPT - I): Se han descrito varios casos de lactantes y niños mayores con déficit de la isoenzima hepática de esta enzima. Las manifestaciones clínicas incluyen la hipoglucemia hipocetósica en ayunas, a veces con anomalías notables de las pruebas de la función hepática. El músculo cardíaco y el esquelético no están afectados, puesto que no se altera la isoenzima muscular. El perfil urinario de ácidos orgánicos en ayunas presenta una aciduria dicarboxílica hipocetósica aunque sin anomalías específicas. El diagnóstico se ve facilitado por la observación de que éste es el único trastorno de la oxidación de ácidos grasos en el que las concentraciones plasmáticas

totales de L-Carnitina están elevadas hasta un 150-200% del valor normal. Ello puede explicarse por el hecho de que los efectos inhibitorios de las acilcarnitinas de cadena larga en el transportador de L-Carnitina tubular renal no se dan en el déficit de CPT - I. El defecto enzimático puede observarse en fibroblastos o linfoblastos en cultivo. El tratamiento se basa en la dieta para evitar el prolongado ayuno y líquidos intravenosos con glucosa al 10%.

Déficit de L-Carnitina /Acilcarnitina Translocasa (TRANS): Este defecto de la proteína transportadora de la membrana mitocondrial interna para las acilcarnitinas grasas bloquea la entrada de los ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias para la oxidación. Los pocos pacientes identificados con este trastorno han presentado deterioro muy grave y generalizado de la oxidación de los ácidos grasos. Todos ellos han sufrido síntomas en el periodo neonatal, con episodios de hipoglucemia inducida por el ayuno y colapso cardiorrespiratorio. Ninguno ha sobrevivido más allá de los dos años de edad. No se observaron ácidos orgánicos distintivos en orina ni en plasma. Se identificó un déficit secundario de L-Carnitina con incrementos poco comunes de las concentraciones de acilcarnitinas de cadena larga. El diagnóstico puede realizarse con el empleo de fibroblastos o linfoblastos en cultivo. El tratamiento es similar al de los demás trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

Déficit de Carnitina Palmitoiltransferasa - II (CPT - II): Se han descrito dos formas de este defecto. Existe un déficit grave de la actividad enzimática asociada con una forma de inicio infantil, que presenta todas las manifestaciones clínicas y de laboratorio del déficit de TRANS descritas anteriormente. Hay un defecto más leve que se asocia a una forma de presentación en el adulto con rabdomiólisis episódica. El primer episodio no se produce generalmente hasta una fase avanzada de la infancia o el inicio de la edad adulta. Los episodios pueden ser desencadenados por el ejercicio prolongado. Produce síntomas de dolor muscular sordo y una mioglobinuria que puede ser lo suficientemente intensa como para causar mala función renal. Las concentraciones séricas de creatinina están elevadas, con valores de 5000-10.000 U/l o más. No se ha descrito una hipoglucemia en ayunas, pero el ayuno puede contribuir a producir los episo-

dios de mioglobinuria, y puede haber deterioro de la cetogénesis. La biopsia muscular pone de manifiesto un aumento del depósito de grasa neutras. El diagnóstico puede hacerse mediante la demostración de déficit de la actividad enzimática en el músculo u otros tejidos, y en cultivos de fibroblastos.

ESTADOS CARENCIALES DE L-CARNITINA

Estos estados pueden producir episodios recidivantes de acidosis metabólica grave (acidemia láctica y pirúvica), hipoglucemia y hepatomegalia. Puede haber también cardiomegalia. Si no se trata, el paciente puede fallecer durante uno de estos episodios o presentar retraso psicomotor persistente, pero la corrección de la acidosis y la administración intravenosa de glucosa pueden controlar la crisis, generalmente en un plazo de 12 -24 horas. La concentración de L-Carnitina puede estar reducida en el suero, el hígado, el músculo y el corazón. La administración de L-Carnitina, que es el isómero existente en la naturaleza, resulta útil en algunos pacientes pero no en todos. La administración de DL-Carnitina carece de utilidad y puede ser nociva.

La L-Carnitina es sintetizada en el hígado a partir de la L-Lisina en cuatro pasos enzimáticos. Los tres primeros pasos pueden llevarse a cabo también en el músculo y el corazón. El precursor de L-Carnitina resultante es transportado por la sangre hacia el hígado, en donde se completa la síntesis. La L-Carnitina acabada es devuelta a las células del músculo y del corazón. En la cara externa de la membrana interna de las mitocondrias, la enzima L-Carnitina Palmitoil Transferasa I (CPT-I) forma ésteres de L-Carnitina con ácidos grasos. Estos ésteres son transferidos a las mitocondrias para iniciar el siguiente ciclo de transferencia de ácidos grasos.

La L-Carnitina es indispensable para el transporte de los ácidos grasos del citoplasma al interior de las mitocondrias. Una recién nacida con déficit de CPT-II demostrado en el corazón, el hígado y los fibroblastos, falleció a los 5 días de vida por encefalomiocardiopatía, hepatomegalia, hipoglucemia, déficit de L-Carnitina y acidosis. El estado de la niña pareció normal durante los 2 primeros días de vida, probablemente mientras agotaba sus reservas de ácidos grasos en las mitocondrias y la producción de energía no pudo mantenerse una vez prolongada la reducción de glucógeno. Un recién nacido varón con déficit

demostrado de CPT-II en los fibroblastos, pareció gozar de buena salud hasta los tres meses de edad, en el que presentó episodio de letargia, convulsiones, hipoglucemia y paro respiratorio del que se recuperó. Falleció posteriormente, de forma súbita, a la edad de 17 meses (Behrman et al.), 1997).

Pueden existir estados carenciales de L-Carnitina por déficit primario, debido a defectos en el metabolismo de la propia L-Carnitina, o con más frecuencia por déficit secundario, producido como consecuencia de algún otro trastorno. En el déficit de L-Carnitina primario, la concentración de esta sustancia en el suero y en tejidos como el hígado músculo o corazón suele reducirse notablemente. Puede producirse déficit de L-Carnitina en presencia de déficit de CPT - II, en el que el éster de acilcarnitina se forma normalmente por la acción de la CPT- I, pero no es desdoblado por la acción de la CPT - II, y entonces es excretada con pérdida de la porción de L-Carnitina. En el déficit de L-Carnitina secundario, la concentración de esta sustancia está reducida en el suero, los tejidos o en ambos lugares, debido a sus pérdidas que pueden asociarse con muchos trastornos diferentes. Estos trastornos pueden clasificarse en dos grupos: Primero, los asociados con el aumento de la pérdida o disminución de los ingresos de L-Carnitina; y Segundo, los asociados con la acumulación de ésteres de L-Carnitina que son excretados por la orina, eliminando L-Carnitina del organismo. El Grupo 1 comprende el «Síndrome de Fanconi renal», la glucogenosis de tipo XI, la cistinosis, el «Síndrome de Lowe», la dieta inadecuada y la diálisis renal. El grupo dos comprende defectos de la «Oxidación Beta de los Ácidos Grasos», diversos tipos de acidemia orgánica y el tratamiento con el fármaco anticonvulsivo ácido valproico, que se excreta por la orina en forma de éster de valproilcarnitina.

Existe un número considerable de defectos hereditarios de la Beta Oxidación de los ácidos grasos que sólo han sido reconocidos recientemente. Algunos de ellos se presentan como, o tienen, una historia natural caracterizada por episodios convulsivos causados por períodos de: ayuno, infección y stress.

El tratamiento de la mayor parte de estos casos consiste precisamente en evitar estas circunstancias, que en muchos de ellos se asocian a: Hipoglucemia, Hiperamonemia y Cetoacidosis.

Tabla 3. Defectos del ciclo de la L-Carnitina

DEFICIT DE:	MANIFESTACIONES CLINICAS	DATOS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
DEFECTOS DE TRANSPORTE DE L-CARNITINA EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA (DÉFICIT PRIMARIO)	El déficit de L-carnitina es la causa del deterioro de la oxidación de los Ácidos Grasos: Miocardiopatía con o sin debilidad en músculos esqueléticos (a los 2-4 años). Ácidos orgánicos urinarios en ayunas con aciduria dicarboxílica. HIPOCETÓSICA en ayuna durante el primer año de vida.	Concentraciones de L-Carnitina en el plasma y músculo extremadamente bajas (1- 2% del valor normal). Cetogénesis normal en ayunas pero hay deterioro si no se consume L-CARNITINA en la dieta; aciduria dicarboxílica HIPOCETOSICA en ayunas si hay deterioro de la oxidación de ácidos grasos	Dosis farmacológica de L-Carnitina para corregir la miocardiopatía, debilidad muscular, deterioro por cetogénesis en ayunas, manteniendo las concentraciones totales de L-carnitina muscular por debajo del 5% del valor normal.
CARNITINA PALMITOILTRANSFERASA – 1 (CPT-1)	Hipoglucemia Hipocetósicas en ayunas, a veces con anomalías en las pruebas de función Hepáticas, sin ser afectados los músculos cardíacos y esqueléticos.	Perfil urinario de ácidos orgánicos en ayunas con aciduria dicarboxílica Hipocetósica, sin anomalías específicas. Es el único trastorno de oxidación de ácidos grasos en que la L-Carnitina plasmática está elevada a 150-200% del valor normal.	Dieta para evitar el ayuno por más de 10-12 horas; líquidos con glucosa al 10% (intravenosos).
CARNITINA /ACIL L-CARNITINA TRANSLOCASA (TRANS)	Defecto de la proteína transportadora de la membrana mitocondrial interna para los Acilcarnitina, bloquea la entrada de los ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias; deterioro de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias; síntomas en el período neonatal.	Hipoglucemia inducida por ayuno y colapso cardiorrespiratorio, Miocardiopatía y debilidad muscular; sobrevivencia no mayor a 2 años de edad. No se observan ácidos orgánicos distintos en orina ni en plasma; déficit secundario de L-Carnitina.	El diagnóstico puede realizarse con el empleo de fibroblastos en cultivo; el tratamiento es similar al de los demás trastornos de la Oxidación de los ácidos grasos.
CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA-2 (CPT-2)	a- Déficit grave de la actividad enzimática ocasionada con inicio infantil; b- Déficit leve en adultos con rabdomiólisis episódicas. Ambos desencadenados por el ejercicio prolongado; y una mioglobinuria que puede causar mala función renal.	Concentraciones séricas de creatinincinasa están elevadas (igual o mayor a 5000-10000U/l.). No se ha descrito hipoglucemia en ayunas pero hay mioglobinuria con el ayuno, aumento del depósito de grasas.	Diagnóstico mediante la demostración del déficit de la actividad enzimática en el músculo u otros tejidos y en cultivo de fibroblastos.

Tabla 4. Defectos del ciclo de la Beta-Oxidación

DEFICIT DE:	MANIFESTACIONES CLINICAS	DATOS DE LABORATORIO	TRATAMIENTO
DESHIDROGENASA DE ACIL-CoA DE CADENA MEDIA (MCAD)	A los 2-3 años de vida; enfermedad aguda por ayuno 12-16 horas; vómitos, letargia; coma; crisis convulsivas y colapso cardiorrespiratorio; pacientes de origen europeo no occidental; ligera hepatomegalia con depósitos de grasas.	Cetonas plasmáticas y urinarias bajas; cifras altas de ácidos dicarboxílicos de cadena media. Reducción de L-carnitina plasmática 25-50%; elevación de Transaminasa, Urato, Urea y Amoníaco. Este déficit secundario se observa en casi todos los defectos de oxidación de los ácidos grasos	La enfermedad aguda: líquidos intravenosos con glucosa al 10% (para inhibir LIPÓLISIS). CRÓNICA: evitar la inanición, ajustando la dieta para asegurar ayunos menores de 10-12 horas. Polémicas son las restricciones de grasa de la alimentación o el tratamiento con L-Carnitina.
DESHIDROGENASA DE ACIL-CoA DE CADENA CORTA (SCAD)	Acidosis crónica; falta de crecimiento, debilidad muscular y retraso del desarrollo; no hay deterioro de la oxidación de los ácidos grasos de cadena más larga; acumulación de metabolitos de ácidos grasos de cadena corta.	Elevación en la orina de metabolito de ácidos grasos de cadena corta; déficit secundario de L-Carnitina, con presencia de BUTIRIL CAR-NITINA EN LA ORINA DIAGNOSTICO: Metabolitos específicos de la	Limitar el ayuno y las grasas de la dieta.

Durante la fase aguda se debe interrumpir la alimentación por vía oral y administrar glucosa por vía endovenosa. El tratamiento dietético a largo plazo está relacionado con el tipo de deficiencia; dependiendo del paciente, puede requerir comidas frecuentes con bajo contenido de grasas, suplementos de triglicéridos de cadena mediana o tratamiento con L-Carnitina (Engel y Angelini, 1970; Volpe y Vagelos, 1973; Fulco, 1974; Brady et al., 1975; Stryer, 1976; Montgomery et al., 1982; Fessenden y Fessenden, 1983; Barnes y McLeish, 1991; Enciclopedia Columbia de Nutrición, 1994; Brunser y Ballabriga, 1995; Hicks y Díaz, 1995; Behrman et al., 1997).

El principal peligro que plantean los déficit primarios y secundarios de L-Carnitina es que se vea dificultada la transferencia de ácidos grasos a las mitocondrias y, por tanto, la Beta Oxidación y la producción concomitante de energía. El grado en que puede controlarse esta amenaza mediante un tratamiento con L-Carnitina, depende del lugar en el que se produce el déficit y de los mecanismos que subyacen en la reducción de ella. Hasta la fecha, los efectos secundarios del tratamiento con L-Carnitina son raros y se limitan a diarreas y olor corporal a pescado. En consecuencia, tras la identificación de una cifra baja de esta sustancia en el suero o en muestras de tejidos, cabe considerar un tratamiento de los niños afectados por un déficit de L-Carnitina primario o secundario con L-Carnitina oral en dosis fraccionadas hasta un total de 200 mg/kg/24 horas.

CONCLUSIONES

La Taurina es un sulfoaminoácido que se combina con ácidos biliares en el intestino para emulsificar los lípidos de la dieta durante la digestión.

El contenido de Taurina en leche humana es ocho veces mayor que el correspondiente al de la vaca.

No son concluyentes las evidencias con relación a si la Taurina es esencial en dietas para lactantes pretérminos; no obstante, parece prudente agregarla en las fórmulas para niños con bajo peso al nacer.

Los estudios sugieren la posible importancia de la Taurina para el desarrollo del sistema nervioso y la retina.

La L-Carnitina es una sal cuaternaria de amonio de un beta-hidroxiácido, que se forma a partir de L-Lisina, y se encuentra presente en todos los músculos.

La L-Carnitina no es una vitamina; no tiene efecto terapéutico alguno. Sin embargo, son muchos los argumentos a favor de su importancia dietética y metabólica.

En los lactantes pretérminos puede existir baja síntesis endógena de L-Carnitina, y se ha comprobado que en lactantes con bajo peso se incrementa la ganancia ponderal si la dieta se les suplementa con dicho compuesto.

Al igual que la Colina, la L-Carnitina es de importancia en el metabolismo de los lípidos, ya que facilita el transporte de ácidos grasos de cadena larga.

La L-Carnitina transporta ácidos grasos a través de la membrana interna mitocondrial, catalizada por las Enzimas L-Carnitina Palmitoil Transferasa I (CPT-I), L-Carnitina Acil Carnitina Translocasa (TRANS) y la L-Carnitina Palmitoil Transferasa-II (CPT -II).

Ha sido demostrado que el déficit primario de L-Carnitina muscular es una enfermedad autosómica recesiva que conlleva al transporte deficiente de la ingerida en la dieta a través de la mucosa intestinal que, junto con L-Carnitina sintetizada en el hígado y el riñón, es el transportador obligado de ácidos grasos de cadena larga y media.

El déficit de L-Carnitina muscular evoluciona a distrofia muscular progresiva con miopatía proximal generalizada y, a veces, afectación facial, faríngea y cardíaca, cuyos síntomas aparecen al final de la infancia, en la adolescencia o en la edad adulta, y pueden conducir a la muerte.

El déficit de la Enzima CPT - I no afecta los músculos cardíaco y esquelético, pero el perfil urinario de ácidos orgánicos en ayunas presenta aciduria dicarboxílica hipocetósica e hipoglucemia.

El déficit de la Enzima TRANS bloquea la entrada de los ácidos grasos de cadena larga, para su oxidación en las mitocondrias, y los pacientes hasta ahora identificados han sufrido síntomas en el período neonatal, con episodios de hipoglucemia inducida por el ayuno y colapso cardiorrespiratorio (sobrevivencia no mayor a dos años de edad).

El déficit de la Enzima CPT-II aparece con una forma de déficit grave de la actividad enzimática (inicio infantil) con las manifestaciones del déficit TRANS y existe otra forma, que es un defecto más leve, presentada en el adulto con rhabdomiólisis episódica.

Los episodios causados por el déficit de CPT-II pueden ser desencadenados por el ejercicio prolongado, apareciendo dolor muscular y mioglobulinuria lo suficientemente intensa para causar mala función renal, junto con el deterioro de la cetogénesis.

Pueden existir estados carenciales de L-Carnitina por déficit primario, causados por defectos propios en su metabolismo (reducción notable de su concentración en suero, hígado, músculo o corazón).

En los estados carenciales de L-Carnitina por déficit secundario, su concentración aparece reducida en el suero y los tejidos.

En los déficits primarios y secundarios de L-Carnitina pueden ocurrir dificultad en la transferencia de ácidos grasos a las mitocondrias, de la Beta-oxidación y la producción de energía.

BIBLIOGRAFÍA

Barnes, L; y D. Mc Leish. 1991. Alimentación del Lactante a Término. En: Brunser, O; Carrazza, F.; Gracey, M.; Nichols, B y Senterre, J. Nutrición Clínica en la Infancia. Volumen 2. Nestlé, Nutrition Services. Raven Press. New York: 337-348.

Behrman, R; R. Kligman; y A. Harbin. 1997. Tratado de Pediatría. 15ª Edición. Volúmenes I y II. Mc Graw-Hill Interamericana, Santa fé de Bogotá, 1997.

Boekenoogen, A. 1968. Analysis and Characterization of Oils, Fats and Fat Products. J. Wiley, New York.

Borgström, B. 1975. On the Interactions Between Pancreatic Lipase and Colipase and the Substrate, and the Importance of Bile Salts. J. Lipid Res. 16:411.

Brady, R.O.; P.G. Pentchev; y A.E. Gal. 1975. Investigations in Enzyme Replacement Therapy in Lipid Storage Diseases. Fed. Proc. 34: 1310.

Brunser, O; y O.J. Ballabriga, 1995. Bioquímica. Segunda Edición Interamericana – Mc Graw-Hill, México. 465p.

Danielsson, H; y J. Sjövall. 1975. Bile Acid Metabolism. Ann. Rev. Biochem. 44: 233.

Den Besten, L; W. E. Connor; y S. Bell. 1973. The Effect of Dietary Cholesterol on the Composition of Human Bile. Surgery 73: 266.

Devine, J.; y P.N. Williams. 1961. The Chemistry and Technology of Edible Oils and Fats. Pergamon Press, Oxford.

Enciclopedia Columbia de Nutrición. 1994. Instituto de Nutrición Humana. Biblioteca de la Salud. Grijalbo, México. 250p.

Engel, A. G; y C. Angelini. 1970. L-Carnitine Deficiency of Human Skeletal Muscle With Associated Lipid Storage Myopathy: A New Syndrome. Science 179: 899.

Fessenden, R; y J. Fessenden. 1983. Química Orgánica. Editorial Iberoamérica, México. 750p.

Fulco, A.J. 1974. Metabolic Alterations of Fatty Acids. Ann. Biochem. 43: 215, 1974.

Hicks, Gómez y Z. Díaz. 1995. Bioquímica. Segunda Edición. Interamericana Mc Graw-Hill, México. 468p.

Holt, P. R. 1972. The Roles of Bile Acids During the Process of Normal Fat and Cholesterol Absorption. Arch. Intern. Med. 130: 574.

Montgomery, R; R. Dryer; T. Conway; y A. Spector. 1982. Bioquímica Médica. Salvat Editores, S.A., Barcelona (España).

Redinger, R.N; y D. M. Small. 1972. Bile Composition, Bile Salt Metabolism and Gallstones. Arch. Intern. Med. 130: 618.

Stryer, L. 1976. Bioquímica. Editorial Reverté, Barcelona (España).

Volpe, J.J; y P. R. Vagelos. 1973. Saturated Fatty Acid Biosynthesis and its Regulation. Annu. Rev. Biochem. 42: 31.

