

# Utilización de la citrulina plasmática como marcador de la función intestinal: aplicaciones en trasplante de intestino y otras enfermedades digestivas

LUCIANA TEIXEIRA DE SIQUEIRA, MD\*, ÁLVARO ANTÔNIO BANDEIRA FERRAZ, MD\*, JOSEMBERG MARINS CAMPOS, MD\*, EDMUNDO MACHADO FERRAZ, MD\*, MANOEL GALVÃO NETO, MD\*\*, NATAN ZUNDEL, MD\*\*\*

*Palabras clave:* citrulina; glutamina; intestino delgado; trasplante; síndrome de intestino corto.

## Resumen

*El intestino delgado es responsable, no sólo de la digestión y la absorción de los nutrientes, sino también del metabolismo de varios aminoácidos, entre ellos, la glutamina, principal precursor de la citrulina plasmática.*

*El metabolismo único de la citrulina ha atraído interés científico en la aplicación clínica como marcador de la función intestinal en algunas enfermedades y en procedimientos quirúrgicos como el trasplante de intestino delgado y en resecciones intestinales extensas, que desencadenan el síndrome de intestino corto. Se han propuesto diversos marcadores para la valoración de la función intestinal pero, ante la baja sensibilidad y especificidad, además de la difícil aplicación clínica, la citrulina viene mostrándose como una herramienta no invasiva de*

*la valoración de la masa y funcionalidad de los enterocitos. El objetivo de esta revisión es describir la importancia de la citrulina en las principales enfermedades y procedimientos quirúrgicos del intestino delgado, destacando su metabolismo, aplicaciones en el trasplante de intestino y perspectivas de su aplicación clínica en otras enfermedades digestivas.*

## Introducción

Por muchos años, el intestino delgado fue considerado simplemente el órgano responsable de la digestión distal y de la absorción de nutrientes. No obstante, el enterocito también ejerce una función decisiva en el catabolismo de los aminoácidos de la dieta en el primer paso por el yeyuno <sup>(1)</sup>. Estos substratos, al contrario de la glucosa, se consideran combustibles para la mucosa intestinal y algunos son precursores esenciales en la síntesis de otros aminoácidos, entre ellos, la citrulina <sup>(2)</sup>.

Aproximadamente, 100% de la citrulina plasmática es liberada por los enterocitos en la circulación portal por medio del metabolismo de la glutamina, principalmente en la región apical de las vellosidades <sup>(3)</sup>. No es absorbida por los hepatocitos y llega intacta a los tejidos periféricos. Esta característica es fundamental para la síntesis de proteínas en situaciones de estrés metabólico, como sepsis, estado postoperatorio y pancreatitis aguda, y para la formación de la arginina en

\* Departamento de Cirugía, Servicio de Cirugía General del Hospital de las Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil.

\*\* Gastro-Obeso Center, São Paulo, Brasil.

\*\*\* Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia; Florida International University, USA.

Fecha de recibo: 3 de agosto de 2009  
Fecha de aprobación: 23 de agosto de 2009

los riñones, principal precursora del óxido nítrico, componente importante en la respuesta y presencia sostenida del sistema inmunológico, regulación del flujo sanguíneo y cicatrización de heridas <sup>(1,4)</sup>.

Esta particularidad colocó en posición destacada a la citrulina, atrayendo el interés científico, especialmente en lo que se refiere a la evaluación de la función del intestino delgado.

El objetivo de esta revisión es describir la importancia de la citrulina en las principales enfermedades y procedimientos quirúrgicos del intestino delgado, destacando su metabolismo, aplicaciones en el trasplante de intestino delgado y oportunidades para su aplicación clínica en otras enfermedades digestivas.

Los autores valoraron los artículos científicos publicados en revistas médicas indexadas, utilizando el sistema de búsqueda de los principales bancos de datos de internet, tales como Medline, Lilacs, Cochrane, Pubmed y Scielo.

Esta revisión incluyó todos los artículos publicados en el período comprendido entre 1960 y el 2009, utilizando los siguientes descriptores o palabras-clave en portugués e inglés, en los sistemas de búsqueda: citrulina, glutamina, arginina, óxido nítrico, metabolismo, intestino delgado, técnicas de dosificación, trasplante de intestino.

### Metabolismo de la citrulina

La citrulina se encuentra como aminoácido libre en el plasma y puede estar presente en otros fluidos fisiológicos, como orina, sudor, líquido cefalorraquídeo y líquido amniótico. También presenta funciones que difieren entre las diversas especies.

En los mamíferos, la citrulina puede encontrarse en todos los tejidos. Su concentración plasmática varía con la edad, pero no con la alimentación <sup>(5)</sup>. En humanos sanos, sin insuficiencia renal ni intestinal, las concentraciones de citrulina sérica varían entre 20 y 60 μmol/L, con una media de 40 μmol/L <sup>(6,7)</sup>.

La distribución tisular del metabolismo de la citrulina involucra, especialmente, el intestino delgado, el hígado y los riñones, con tres importantes reacciones químicas:

- transformación intrahepática de amoníaco en urea,
- síntesis de la arginina a partir de la glutamina en el intestino y en los riñones, y
- síntesis del óxido nítrico.

En el hígado, la citrulina es un metabolito intermediario que interviene en el ciclo de la urea. Ésta es una vía metabólica no relacionada con otras vías, porque toda la citrulina sintetizada en la mitocondria del hepatocito es convertida en el citoplasma en otros productos del ciclo de la urea, sin que exista ninguna liberación a la circulación sanguínea <sup>(8)</sup>.

En el intestino, principalmente en el yeyuno, la glutamina proveniente de la alimentación (66%) o de la sangre arterial que irriga los tejidos periféricos como el sistema músculo-esquelético (33%), es absorbida y metabolizada, produciéndose la mayoría de la citrulina circulante <sup>(1)</sup>. Mediante el catabolismo, aproximadamente 83% de la citrulina plasmática se convierte en arginina, precursora esencial del óxido nítrico, en los túbulos renales proximales <sup>(9)</sup>.

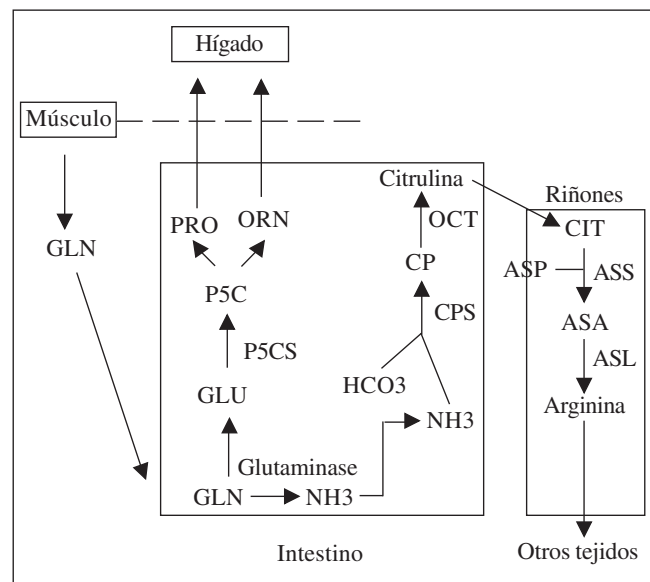


FIGURA 1. Metabolismo de la citrulina

GLN: glutamina; GLU: glutamato; NH<sub>3</sub>: amoníaco; P5CS: sintetasa de Δ1-pirrolina-5-carboxilato; P5C: Δ1-pirrolina-5-carboxilato; PRO: prolina ORN; ornitina; HCO<sub>3</sub>: ácido carbónico; CPS: sintetasa de carbamoilfosfato; CP: carbamoilfosfato; OCT: ornitina-carbamoil transferasa; ASA: ácido argininosuccínico; ASP: aspartato; ASS: sintetasa de argininosuccinato; ASL: liasa de argininosuccinato

## Importancia clínica de la citrulina

Para evaluar la función intestinal se han propuesto algunos biomarcadores, incluyendo la diaminoxidasa, la apoproteína IV (AIV) y el betacaroteno, y pruebas de permeabilidad. La más estudiada es la diaminoxidasa, una enzima involucrada en el catabolismo de las poliamidas, que parece ser producida en cantidad en tejidos con elevado recambio celular como la mucosa intestinal. Por lo tanto, es un examen de baja sensibilidad y especificidad <sup>(3)</sup>. Algunos exámenes para evaluar la función del intestino, como el de la D-xilosa y el examen de absorción con 3-O-metilglucosa, son de difícil aplicación en la práctica clínica <sup>(10)</sup>. La calpotrectina fecal, una proteína relacionada con el calcio y presente en los neutrófilos, ha demostrado ser un marcador sensible de inflamación intestinal por infiltración de los neutrófilos en la luz, como ocurre en la enfermedad de Crohn, pero tiene poca especificidad y no evalúa la función de la mucosa intestinal <sup>(3)</sup>. La endoscopia con amplificación de imagen, muy utilizada después del trasplante intestinal para evaluar el rechazo celular del injerto, tiene una aplicación importante, porque permite el reconocimiento de las lesiones características del rechazo, auxiliando el inicio inmediato del tratamiento; además, es un método que no depende del examinador <sup>(11,12)</sup>.

Con la concentración plasmática de la citrulina se puede evaluar la masa funcional de enterocitos e identificar cuadros de deficiencia intestinal, ya que el intestino delgado es la principal fuente de citrulina circulante. De esta forma, la citrulina sérica sería considerada un indicador del metabolismo del enterocito <sup>(6,7,10,13)</sup>. Por otro lado, es probable que la concentración de la citrulina no pueda reflejar varios aspectos de la función intestinal. Ella refleja la integridad de las células epiteliales intestinales con un sitio predominante de producción en el yeyuno proximal, mientras que la absorción es una función compleja integrada, relacionada con la mucosa intestinal, la secreción bilio-pancreática, la motricidad digestiva, la luz intestinal y la absorción en el colon. Además, la capacidad y la localización del proceso de absorción varían según los nutrientes considerados. Así, la concentración de la citrulina es un indicador de la masa funcional metabólica, pero no de la función digestiva por sí misma <sup>(2)</sup>.

## Enfermedades intestinales relacionadas con la citrulina

### Enteritis actínica

La citrulina se ha propuesto como un marcador cuantitativo de lesión del epitelio intestinal después de radioterapia y mielosupresión, condiciones en las cuales está disminuida. Parece ser más específica y sensible, además de más sencilla desde el punto de vista metodológico, y más barata que los exámenes de absorción de azúcar, para detectar daños intestinales causados por el tratamiento de quimioterapia y radioterapia en neoplasias hematológicas y otras terapias como el trasplante de médula ósea <sup>(14,15)</sup>, en las cuales la disminución de los niveles plasmáticos de la citrulina parece ser un factor de riesgo para el desencadenamiento de infecciones <sup>(14)</sup>.

### Síndrome de intestino corto

La citrulina plasmática puede utilizarse como factor de pronóstico para determinar una deficiencia intestinal transitoria y permanente en el síndrome de intestino corto, condición definida como un síndrome de mala absorción y de grandes pérdidas digestivas causadas por la resección intestinal extensa, cuyo remanente presenta usualmente una longitud no mayor de 150 a 200 cm.

La complicación más importante en el síndrome de intestino corto está relacionada con la necesidad continua de nutrición parenteral <sup>(16)</sup>. Puede presentarse una alteración hepática como consecuencia de la nutrición parenteral prolongada, caracterizada por esteatosis, colestasis e incluso cirrosis, así como pueden ocurrir complicaciones relacionadas con el catéter, como ruptura, trombosis venosa central y sepsis por hongos o bacterias. Otras complicaciones dependen de la longitud, la naturaleza y la anatomía quirúrgica del intestino delgado remanente <sup>(17)</sup>.

Así, las concentraciones plasmáticas de la citrulina determinarían cuáles son los pacientes que tendrían éxito al suspender la nutrición parenteral después de dos años de la última cirugía digestiva <sup>(3,7,18)</sup>. También, parece existir una fuerte correlación entre los niveles de citrulina y la longitud del intestino remanente: son más bajos cuanto menor sea esta extensión <sup>(6,7)</sup>. Los valores

menores de 20  $\mu\text{mol/L}$  identificarían a los pacientes con insuficiencia intestinal permanente y, más importante aún, los dependientes de nutrición parenteral y posibles candidatos a trasplante de intestino.

Otros autores demostraron la importancia de la citrulina sérica como marcador no invasivo de la gravedad de la insuficiencia intestinal en el síndrome de intestino corto con ventaja sobre los exámenes de absorción intestinal, como marcador para efectos tróficos del intestino en las terapias de rehabilitación intestinal; su concentración no está relacionada con el estado nutricional<sup>(3,7,10)</sup>.

### Enfermedad de las microvellosidades

La citrulina funciona como un marcador de la masa de enterocitos (gravedad y extensión) en enfermedades intestinales relacionadas con atrofia de las vellosidades sin resección intestinal, que habitualmente son investigadas por medio de múltiples biopsias por enteroscopia. Los valores por debajo de 10  $\mu\text{mol/L}$  son diagnósticos de atrofia vellosa extensa, independiente de la etiología, son un factor de predicción para el uso de la nutrición parenteral. Por otro lado, los niveles de citrulina plasmática pueden ser más útiles que la albumina sérica como índice de extensión y respuesta al tratamiento de la enfermedad de las microvellosidades<sup>(3)</sup>.

La enfermedad celíaca es el principal ejemplo de este tipo de enfermedades en países occidentales. En los países en desarrollo, se destacan el esprúe tropical y las enteritis bacterianas<sup>(3)</sup>. Estas enfermedades comprometen, principalmente, el yeyuno proximal, donde ocurre la mayor producción de citrulina. Los principales agentes etiológicos de las enteritis son *Mycobacterium tuberculosis* y parásitos como *Strongyloides stercoralis* y *Leishmania donovani*<sup>(18)</sup>. Otras condiciones asociadas con atrofia de las vellosidades incluyen los síndromes de inmunodeficiencia primario o secundario, el esprúe resistente al tratamiento y el linfoma de células T<sup>(6,7,19)</sup>.

De la misma manera, en enteropatías agudas que llevan a una importante pérdida de enterocitos, como la enteritis por adenovirus, la citrulinemia puede estar reducida, pero rápidamente vuelve a los niveles normales después de 1 a 3 semanas<sup>(2)</sup>.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad de Crohn no tiene gran influencia sobre las concentraciones plasmáticas de citrulina, ya que no hay daño importante a los enterocitos.

### Trasplante intestinal

La historia del trasplante de intestino delgado se inició con los experimentos realizados por Alexis Carrel a comienzos del siglo pasado. En 1959, Lillehei *et al.*<sup>(20)</sup> publicaron el éxito de la retirada, preservación y reinserción del intestino con carácter experimental. Un año más tarde, Starzl incluyó el intestino delgado como parte de un trasplante de múltiples vísceras en perros (hígado, estómago, páncreas, duodeno, intestino delgado y grueso)<sup>(21)</sup>. Posteriormente, durante casi tres décadas, diferentes modelos experimentales fueron incapaces de obtener resultados satisfactorios con los diferentes medicamentos inmunosupresores que estaban disponibles en ese momento (azatioprina y ciclosporina)<sup>(22-28)</sup>. En Brasil, Okumura *et al.*<sup>(29)</sup> realizaron el primer trasplante intestinal en 1968, utilizando inmunosupresión con azatioprina, prednisona y suero antilinfocitario, en una paciente de 34 años con trombosis de la arteria mesentérica. El injerto de intestino permaneció por 10 días y fue retirado debido al rechazo grave con necrosis intestinal. El tiempo de supervivencia fue de 12 días y la receptora falleció por sepsis. El éxito con el trasplante de intestino ha sido posible, a partir de 1990, debido al desarrollo de un nuevo inmunosupresor (tacrolimus, Prograf®).

Baños *et al.*<sup>(30)</sup> publicaron en 2008 un artículo sobre la experiencia del grupo colombiano en el trasplante de intestino. Desde febrero del año 2006 se realizaron cuatro trasplantes de intestino delgado aislado, a pacientes provenientes de distintas ciudades de Colombia, y hasta el momento han obtenido muy buenos resultados, logrando independencia nutricional, con una calidad de vida excelente que incluye el retorno a sus actividades cotidianas. La Universidad de Pittsburgh, con casi 400 trasplantes, reportó una supervivencia del injerto de 92% a 1 año, de 82% a 5 años, utilizando timoglobulina o alemtuzumab para inducción antes del trasplante<sup>(31,32)</sup>, y de 60% a 10 años, con una completa autonomía nutricional en más de 90% de los pacientes<sup>(33)</sup>.

Las principales indicaciones del trasplante en niños son: gastrosquiasis, enterocolitis necrosante, enfermedad de Hirschsprung, atresia intestinal y vólvulos de intestino delgado<sup>(34)</sup>, mientras que en los adultos son: trombosis de arteria mesentérica, trauma, enfermedad de Crohn, vólvulos y tumor desmoide<sup>(35)</sup>.

El trasplante también está indicado en el síndrome del intestino corto cuando la administración de nutrición parenteral resulta en complicaciones con riesgo para la vida, tales como<sup>(17)</sup>:

- hepatitis grave,
- múltiples infecciones del catéter central,
- trombosis en las dos últimas venas centrales, y
- episodios frecuentes de deshidratación grave.

Actualmente, las técnicas reconocidas incluyen:

- trasplante aislado de intestino
- trasplante de hígado e intestino
- trasplante de hígado, intestino y páncreas
- trasplante multivisceral

El trasplante de múltiples vísceras modificado viene siendo utilizado con indicaciones restringidas e involucra a todos los órganos del trasplante multivisceral clásico, con excepción del hígado<sup>(36)</sup>.

Las indicaciones de las técnicas de trasplante intestinal son relacionadas a continuación<sup>(30)</sup>:

### **Trasplante de intestino delgado aislado**

Indicaciones clásicas:

- \* Síndrome de intestino corto con falla intestinal
- \* Alteración en absorción del enterocito: enteritis pos-radiación, enfermedad de Crohn extensa, poliposis intestinal masiva
- \* Dismotilidad intestinal: miopatía, neuropatía
- \* Complicaciones de nutrición parenteral total:
  - Sepsis recurrente con más de dos recambios de catéteres centrales por año

- Trombosis de dos venas centrales
- Hepatopatía + uso de nutrición parenteral total
- Infección recurrente por hongos
- Episodios frecuentes de deshidratación

Indicaciones preventivas:

- Tumor desmoide
- Yeyunostomía terminal con menos de 115 cm
- Dismotilidad de intestino delgado
- Menos de 50 cm de intestino delgado

### **Trasplante de intestino delgado e hígado**

- Falla de hígado + trombosis del sistema porto-mesentérico
- Falla irreversible de hígado e intestino

### **Trasplante múltiple de órganos**

- Poliposis gastrointestinal masiva
- Trombosis extensa del sistema espláncnico

Son contraindicaciones del trasplante de intestino las siguientes<sup>(30)</sup>:

- Expectativa de vida menor de 5 años por enfermedades concomitantes
- Tumor maligno inextirpable
- Enfermedad psiquiátrica no controlada
- Adicción al alcohol o las drogas
- Prueba positiva de VIH
- Alteración neurológica o infección sistémica grave, no corregibles
- Incapacidad de consentimiento informado y seguimiento

La supervivencia del enfermo y del injerto después del trasplante de intestino ha mejorado en los últimos años, debido, especialmente, a la experiencia adquirida en la técnica quirúrgica y al seguimiento de los pacientes en el posoperatorio inmediato y tardío<sup>(12)</sup>.

Varios estudios preliminares han mostrado el potencial de la citrulina sérica como marcador del rechazo celular agudo después del trasplante intestinal<sup>(37-43)</sup>.

Pappas *et al.* <sup>(37)</sup> compararon en 2001 los valores de la citrulina entre enfermos antes del trasplante de intestino y voluntarios saludables, y encontraron que los niveles de los primeros fueron significativamente menores. En el 2004 fue analizado el impacto del rechazo celular agudo sobre los niveles séricos de citrulina, y se concluyó que la concentración de ese aminoácido disminuye con el aumento del grado de rechazo con significancia estadística <sup>(39)</sup>.

David *et al.* <sup>(12,43)</sup> analizaron el valor crítico de citrulina que confirma la presencia de las principales complicaciones del injerto intestinal (rechazo e infección), y concluyeron que, después de tres meses, período habitual para que se normalicen los niveles de ese aminoácido después del trasplante, la citrulina puede utilizarse como método no invasivo para vigilar la evolución del injerto, separando los episodios de rechazo celular agudo moderado o grave cuando el valor de la citrulina es mayor que 13  $\mu\text{mol/L}$ , debido al alto valor pronóstico negativo.

### Otras situaciones clínicas relacionadas con la citrulina

#### Situaciones que aumentan la citrulina

Ocurren por aumento de la producción o disminución en la utilización. En el primero, puede ser provocada por el aumento de la producción intestinal por disminución de la ingestión proteínica, y el segundo corresponde a la disminución de la depuración en la orina en casos de insuficiencia renal <sup>(3)</sup>.

*Deficiencias enzimáticas heredadas* - sintetasa de succinato de arginina (ASS), *liasa de succinato de arginina?* (ASL), *arginasa carboxilasa de piruvato*. Llevan a un perjuicio de la transformación de urea o arginina. Esta situación resulta en un aumento de la citrulina y de amoníaco con la consecuente insuficiencia del ciclo de la urea, que puede evolucionar a coma y muerte. Ocurre también un aumento de la glutamina y una disminución de la arginina <sup>(8)</sup>.

De esta forma, existen tres tipos hereditarios de citrulinemia, I, II e III, siendo la I la más frecuente y grave. Ese tipo ocurre debido a una mutación recesiva en el gen de la sintetasa de succinato de arginina <sup>(8)</sup>.

En los casos de deficiencia de liasa de succinato de arginina, de sintetasa de succinato de arginina o de ambas, el trasplante hepático se propone como tratamiento y permite la corrección de la hiperamonemia y sus efectos deletéreos <sup>(44)</sup>.

La deficiencia de carboxilasa de piruvato ocurre por disminución de la síntesis de aspartato, lo cual induce un efecto inhibitorio sobre la actividad de la sintetasa de succinato de arginina. Hay dos tipos, A y B, ambas caracterizadas por hiperlactacidemia <sup>(8)</sup>.

*Síndrome de la triple H (hiperamonemia, hiperamonemia y homocitrulinuria)*. Se caracteriza por aumento plasmático de ornitina y amoníaco y presencia de homocitrulina en la orina, y ocurre debido a una disfunción del intercambio mitocondrial ornitina-citrulina <sup>(45)</sup>.

#### Situaciones que disminuyen la citrulina

Su disminución está relacionada con un defecto en la síntesis intestinal, que puede derivarse de una significativa reducción de la masa de enterocitos, como ya fue descrito, o de una deficiencia de las enzimas mitocondriales del ciclo de la urea: sintasa de N-acetilglutamato, sintetasa de carbamoilfosfato y transferasa de ornitina-carbamoilo <sup>(46)</sup>.

*Deficiencia de sintasa de  $\Delta 1$  pirrolina-5-carboxilato*. Conlleva a un defecto de la síntesis de ornitina y consecuente disminución de citrulina y arginina, con un aumento del amoníaco <sup>(44)</sup>.

*Estrés metabólico grave*. Está asociado a la disminución de los niveles de citrulina, como ocurre en la pancreatitis aguda y la sepsis, por disminución de la glutamina o de la actividad de la glutamina <sup>(46)</sup>. Los niveles de citrulina no se alteran en situaciones de desnutrición grave <sup>(3)</sup>.

La citrulina plasmática, en relación con otros aminoácidos, está disminuida en pacientes portadores de glucagonoma e hiperinsulinemia y en algunos pacientes que presentan síndrome de Pearson <sup>(47)</sup>.

Brandt *et al.* <sup>(48)</sup> publicaron en el 2006 un artículo en el cual analizaron los niveles de óxido nítrico producidos

por monocitos en portadores de esquistosomiasis hepatoesplénica, y observaron, de forma colectiva, un restablecimiento en la normalidad de la producción de óxido nítrico en los pacientes que recibieron tratamiento clínico y quirúrgico, sobre todo en los que recibieron autoimplante de fragmentos de tejido esplénico en el epiplón mayor: esto da soporte a la hipótesis de que ese procedimiento es importante para el restablecimiento de la función inmune, con la cual se relaciona el óxido nítrico. La citrulina, así como la arginina, pueden actuar como precursores del óxido nítrico, formados en el ciclo de la urea.

### Citrulina como suplemento oral

Se han llevado a cabo pocos estudios en relación con la farmacocinética de la citrulina, pero confirman que ella se absorbe eficientemente cuando se administra por vía oral.

La citrulina es un farmaconutriente candidato a sustentar el metabolismo de proteínas y de enfermedades intestinales, y en ancianos malnutridos con resistencia a la nueva nutrición. La administración de citrulina puede constituirse en una estrategia terapéutica para el control de las anomalías en el metabolismo del óxido nítrico en los macrófagos, que desempeña un importante papel en la defensa contra agentes invasores <sup>(6)</sup>.

La arginina se vuelve esencial en condiciones de estrés por su significativa degradación por la arginasa, que lleva a disminución de la inmunidad <sup>(49)</sup>. Tal situación puede mejorar por la administración de citrulina, que será utilizada por los linfocitos T para la síntesis de la arginina <sup>(8)</sup>.

Los pacientes con alteraciones hematológicas relacionadas con la forma de los hematíes (anemia falciforme), pueden evolucionar con mejoría clínica después del suplemento de citrulina, que actúa como precursor del óxido nítrico, el cual promueve dilatación y la protección de los vasos, lo que permite la adecuada circulación de los hematíes falciformes en los vasos sanguíneos <sup>(8)</sup>.

En los ancianos, así como en cerca de 30% a 60% de los pacientes hospitalizados, la desnutrición es frecuente y perjudica el metabolismo de las proteínas,

debido a un mayor secuestro esplácnico de aminoácidos, sobre todo en el periodo posprandial.

Tal situación también se da en el trauma, el cáncer y la diabetes tipo 2. Como consecuencia, la concentración de aminoácidos en el plasma se torna inadecuada. Así como no hay hiperaminoacidemia (balance nitrogenado negativo), no hay estímulo para la síntesis proteica, lo que convierte a estos pacientes especialmente resistentes al intento de nutrición. Si se considera que la citrulina no es extraída por el hígado a través de la circulación esplácnica, ella llega intacta a los riñones, donde es transformada en arginina; ésta es liberada hacia los demás tejidos, a fin de promover la síntesis proteica, además de estimularse la secreción de insulina, que es otro factor positivo para la síntesis de proteínas. El incluir la citrulina en el soporte nutricional de esos individuos, podría aumentar la disponibilidad de arginina en los tejidos periféricos de forma más eficiente que la arginina oral, pues ésta sufre intensa degradación en los hepatocitos por la actividad de la arginasa hepática <sup>(50)</sup>.

Smith *et al.* <sup>(51)</sup> analizaron en el 2006 la seguridad de un suplemento oral con citrulina en niños sometidos a *bypass* cardiopulmonar, y concluyeron que la citrulina puede ser efectiva para reducir la hipertensión pulmonar posoperatoria al aumentar la concentración plasmática de citrulina y, consecuentemente, de arginina, que es precursora del óxido nítrico. <sup>(2,52,53)</sup>.

### Técnicas de dosificación de la citrulina plasmática

Fisiológicamente, la concentración de aminoácidos en el plasma es difícil de detectar, pues la concentración celular es mayor que la concentración plasmática.

En las décadas de los 70 y los 80, se publicaron algunos métodos de análisis de la actividad de la transferasa de ornitina carbamoilo, enzima que promueve la condensación de la ornitina con carbamilo fosfato en citrulina. Tal actividad es medida por colorimetría. Así, el valor de la citrulina plasmática se analiza por espectrometría (absorbancia), sin desproteinización, lo que garantiza buena reproductibilidad, bajo costo y fácil técnica de realización. Simultáneamente, exige óptimas condiciones para que pueda ser realizada eficazmente, lo que incluye temperatura y luminosidad <sup>(52-53)</sup>.

La cromatografía es una columna intercambiadora de iones que sirve para purificar soluciones por medio de las cargas presentes en la solución de ninhidrina, que reacciona con todos los aminoácidos y derivados libres, pero con afinidades diferentes. La baja sensibilidad de este método lo vuelve inadecuado para mediciones de diferencias arterio-venosas <sup>(2)</sup>.

Actualmente, la cromatografía líquida, que permite la desproteinización del suero, es un método más sensible que permite mediciones de diferencias arterio-venosas. Sin embargo, no puede reproducirse fácilmente <sup>(2)</sup>.

La citrulina ha sido analizada también por la interacción hidrofílica de cromatografía/espectrometría de masa en gota de sangre resecada para evaluar la función intestinal después del trasplante <sup>(54)</sup>.

El método UPLC-MS/MS (*Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry*) es rápido, una herramienta ideal para valorar la capacidad del enterocito de pacientes con varias condiciones patológicas <sup>(55)</sup>.

Peters *et al.* <sup>(56)</sup> propusieron en el 2008 una prueba de generación de citrulina para evaluar la función de los enterocitos, la cual estaría lentificada o atenuada en pacientes con enfermedad celíaca y síndrome de intestino corto. Según los autores, la citrulina plasmática funciona apenas como biomarcador de la función intestinal en los casos más extremos de la enfermedad.

### Consideraciones finales y perspectivas

La concentración de la citrulina plasmática está relacionada con la masa de enterocitos existente y también con el estado funcional de dichas células, lo que permite su utilización en la práctica clínica, por la facilidad de las técnicas actuales de dosificación y por su sensibilidad relacionada con enfermedades intestinales. En un futuro, podría aplicarse en otras condiciones patológicas que llevan a la pérdida de la integridad del epitelio intestinal, como la esquistosomosis mansónica.

Hay pocos trabajos que estudien los efectos de la hipertensión portal por esquistosomiasis sobre la mucosa del intestino delgado. No obstante, se sabe que la translocación bacteriana a través de la barrera de la mucosa intestinal, asociada a inmunodeficiencia sistémica o localizada en el tubo digestivo, ha sido postulada como fuente de sepsis en pacientes susceptibles, incluyendo cirróticos y portadores de hipertensión portal, víctimas de trauma o después de un trasplante de intestino <sup>(57,58)</sup>.

Ferraz *et al.* <sup>(59)</sup> determinaron en 2005 la prevalencia de bacterias aerobias en los ganglios linfáticos mesentéricos de pacientes con esquistosomiasis y la forma hepato-esplénica y posible asociación con infecciones postoperatorias, cuyos resultados sugirieron que la presencia de bacterias aerobias en dichos ganglios como consecuencia de translocación bacteriana, podría tener un papel en la aparición de complicaciones postoperatorias en pacientes con esquistosomiasis, ya que en la forma avanzada de la enfermedad predominan las citocinas que modulan la respuesta inmunológica con perfil Th2. Entre otras funciones, éstas activan los macrófagos, estimulando la producción de arginasa <sup>(60)</sup> y la consecuente disminución de la disponibilidad de la arginina en los tejidos para la producción de citrulina e óxido nítrico, importantes sustancias para la manutención e integridad del sistema inmunológico, lo que lleva a inmunodeficiencia y predisposición a infecciones.

Por otro lado, los procedimientos que producen mala absorción intestinal proximal, como el *bypass* gástrico, podrán ser evaluados por los niveles séricos de citrulina, lo que la torna una herramienta válida para el análisis del intestino delgado en los síndromes de mala absorción.

La citrulina plasmática es un indicador de masa metabólica funcional del enterocito, de la función global, y, por lo tanto, de pronóstico nutricional de un tubo digestivo comprometido. Por otro lado, se relaciona con el sistema inmunológico por medio de la producción de óxido nítrico a partir de la arginina. De esa forma, la perspectiva es que la dosificación sérica de la citrulina pueda aplicarse como método no invasivo de valoración de la función intestinal e inmunológica en enfermedades con acometimiento del intestino delgado y con repercusiones sobre el sistema inmune.

## Plasma citrulline levels as marker of intestinal function: applications in intestinal transplantation and digestive diseases

### Abstract

*The small bowel is responsible not only of the digestion and absorption of nutrients, but also of the metabolism of certain aminoacids, among them glutamine, the principal precursor of circulating plasma citrulline.*

*The unique metabolism of citrulline has attracted scientific interest in reference to the clinical application as marker of intestinal function, and in some surgical procedures such as small bowel transplantation and extensive small bowel resections that lead to the short bowel syndrome. Several markers of intestinal function have been proposed, but because their low sensitivity and specificity, besides their difficult clinical application, citrulline is showing as a good noninvasive tool for the evaluation of the mass and functionality of enterocytes. The aim of this review is to describe the importance of citrulline in the evaluation of certain digestive illnesses and surgical procedures, describing its metabolism, the applications in intestinal transplantation and the perspectives of clinical application in other digestive diseases.*

**Key words:** *citrulline; glutamine; intestine, small; transplantation; short bowel syndrome.*

### Referencias

1. WU G. Intestinal mucosa amino acid catabolism. *J Nutr.* 1998;128:1249-52.
2. CURIS E., CRENN P., CYNOBER L. Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:620-6.
3. CRENN P., MESSING B., CYNOBER L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr.* 2008;27:328-39.
4. FLYNN NE., MEININGER CJ., HAYNES TE., WU G. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2002;56:427-38.
5. CHIH-KUANG C., SHUAN-PEI L., SHYUE-JYE L., TUAN-JEN W. Plasma free amino acids in Taiwan Chinese: the effect of age. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:378-82.
6. CRENN P., COUDRAY-LUCAS C., THUILLIER F., CYNOBER L., MESSING B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000;119:1496-505.
7. CRENN P., VAHEDI K., LAVERGNE-SLOVE A., CYNOBER L., MATUCHANSKY C., MESSING B. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology.* 2003;124:1210-9.
8. CURIS E., NICOLIS I., MOINARD C., OSOWSKA S., ZERROUK N., BÉNAZETH S., *et al.* Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005;29:177-205.
9. WINDMUELLER H., SPAETH AE. Source and fate of circulating citrulline. *Am J Physiol.* 1981;241:E473-80.
10. JIANFENG G., WEIMING Z., NING L., FANGNAN L., LI T., NAN L., *et al.* Serum citrulline is a simple quantitative marker for small intestinal enterocytes mass and absorption function in short bowel patients. *J Surg Res* 2005;127:177-82.
11. KATO T., GAYNOR JJ., NISHIDA S., MITTAL N., SELVAGGI G., LEVI D., *et al.* Zoom endoscopic monitoring of small bowel allograft rejection. *Surg Endosc.* 2006;20:773-82.
12. DAVID AI., SELVAGGI G., RUIZ P., GAYNOR JJ., TRYPHONOPOULOS P., KLEINER GI. *et al.* Blood citrulline level is an exclusionary marker for significant acute rejection after intestinal transplantation. *Transplantation.* 2007;84:1077-81.
13. RHOADS JM., PLUNKETT E., GALANKO J., LICHTMAN S., TAYLOR L., MAYNOR A., *et al.* Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr.* 2005;146:542-7.
14. BLIJLEVENS NM., LUTGENS LC., SCHATTENBERG AV., DONNELLY JP. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:193-6.
15. LUTGENS LC., BLIJLEVENS NM., DEUTZ NE., DONNELLY JP., LAMBIN P., DE PAUW BE. Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: a comparison with sugar permeability tests. *Cancer.* 2005;103:191-9.
16. COLOMB V., FABEIRO M., DABBAS M., GOULET O., MERCKX J., RICOUR C. Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Clin Nutr.* 2000;19:355-9.

17. DURO D., KAMIN D. Overview of short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Colomb Med.* 2007;38:71-4
18. RAMAKRISHNA BS., VENKATARAMAN S., MUKHOPADHYA A. Tropical malabsorption. *Postgrad Med J.* 2006;82:779-87.
19. CRENN P., COUDRAY-LUCAS C., CYNOBER L., MESSING B. Post-absorptive plasma citrulline concentration: a marker of intestinal failure in humans. *Transplant Proc.* 1998;30:2528.
20. LILLEHEI RC., GOOTT B., MILLER FA. The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged *in vitro* preservation of the bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg.* 1959;150:543-59.
21. STARZL T., KAUPP H JR. Mass homotransplantation of abdominal organs in dogs. *Surg Forum.* 1960;11:28-30.
22. RUÍZ J., UCHIDA H., SCHULTZ L., LILLEHEI RC. Problems in absorption and immunosuppression after intestinal allotransplantation. *Am J Surg.* 1972;123:297-303.
23. COHEN Z., MACGREGOR A., MOORE K., FALK RE., LANGER B., CULLEN JB. Canine small bowel transplantation: a study of the immunologic responses. *Arch Surg.* 1976;111:248-53.
24. KIRKMAN R. Small bowel transplantation. *Transplantation.* 1984;37:429-33.
25. FORTNER J., SICHUK G., LITWIN S., BEATTIE EJ JR. Immunological responses to an intestinal allograft with HLA-identical donor-recipients. *Transplantation.* 1972;14:531-35.
26. RAIU S., CAVIRLI M., DIDLAKE R. Experimental small bowel transplantation utilizing cyclosporine. *Transplantation.* 1984;38:561-66.
27. REZNICK R., CRADDOCK G., LANGER B., GILAS T., CULLEN JB. Structure and function of small bowel allografts in the dog: immunosuppression with cyclosporin A. *Can J Surg.* 1982;25:51-5.
28. DILIZ-PÉREZ H., MCCLURE J., BEDETTI C., HONG HQ., DE SANTIBANES E., SHAW BW JR., *et al.* Successful small bowel allotransplantation in dogs with cyclosporine and prednisone. *Transplantation.* 1984;37:126-29.
29. OKUMURA M., MESTER M. The coming of age of small bowel transplantation in humans: a historical perspective. *Transplant Proc.* 1992;24:1241.
30. BAÑOS FB., GUZMÁN C., HOYOS S., MENA A., ECHEVERRI C., RUIZ M., *et al.* Trasplante de intestino delgado: "una realidad en Colombia". *Rev Col Gastroenterol.* 2008;23:166-78.
31. GRANT D., ABU-ELMAGD K., REYES J., TZAKIS A., LANGNAS A., FISHBEIN T. *et al.* 2003 report of the intestinal transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg.* 2005;241:607-13.
32. ABU-ELMAGD K., BOND G., MATARESE L., COSTA G., KORITSKY D., LAUGHLIN K., *et al.* Gut rehabilitation and intestinal transplantation. *Therapy.* 2005;2:853-864.
33. SCANTLEBURY V. Cadaveric and living donation. En: Shapiro R, Simmons R, Starzl T. *Renal transplantation.* 1ª edición. Stamford: Ed. Appleton & Lange; 1997. p. 74.
34. KATO T., GAYNOR JJ., SELVAGGI G., MITTAL N., THOMPSON J., LAUGHLIN GE., *et al.* A. Intestinal transplantation in children: A summary of clinical outcomes and prognostic factors in 108 patients from a single center. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:75-89.
35. TZAKIS AG., KATO T., LEVI DM., DEFARIA W., SELVAGGI G., WEPPLER D., *et al.* 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg.* 2005;242:480-93.
36. KATO T., TZAKIS AG., SELVAGGI G., GAYNOR JJ., DAVID AI., BUSSOTI A., *et al.* Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Ann Surg.* 2006;243:756-66.
37. PAPPAS PA., SAUDUBRAY JM., TZAKIS AG., RABIER D., CARRENO MR., GOMEZ-MARIN O., *et al.* Serum citrulline and rejection in small bowel transplantation: a preliminary report. *Transplantation.* 2001;72:1212-6.
38. PAPPAS PA., SAUDUBRAY JM., TZAKIS AG., RABIER D., CARRENO MR., GOMEZ-MARIN O., *et al.* Serum citrulline as a marker of acute cellular rejection for intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34:915-7.
39. PAPPAS PA., TZAKIS AG., GAYNOR JJ., CARRENO MR., RUIZ P., HUIJING F., *et al.* An analysis of the association between serum citrulline and acute rejection among 26 recipients of intestinal transplant. *Am J Transplant.* 2004;4:1124-32.
40. GONDOLESI G., FISHBEIN T., CHEHADE M., TSCHERNIA A., MAGID M., KAUFMAN S. Serum citrulline is a potential marker for rejection of intestinal allografts. *Transplant Proc.* 2002;34:918-20.
41. GONDOLESI GE., KAUFMAN SS., SANSARICQ C., MAGID MS., RAYMOND K., LEDAN LP., *et al.* Defining normal plasma citrulline in intestinal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:414-8.
42. GONDOLESI G., GHIRARDO S., RAYMOND K., HOPPENHAUER L., SURILLO D., RUMBO C., *et al.* The value of plasma citrulline to predict mucosal injury in intestinal allografts. *Am J Transplant.* 2006;6:2786-90.
43. DAVID AI., GAYNOR JJ., ZIS PP., CONANAN L., GOLDSMITH L., ESQUENAZI V., *et al.* An association of lower serum citrulline levels within 30 days of acute rejection in patients following small intestine transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38:1731-2.
44. RABIER D., KAMOUN P. Metabolism of citrulline in man. *Amino Acids.* 1995;9:299-316.
45. CAMACHO JA., OBIE C., BIERY B., GOODMAN BK., HU CA., ALMASHANU S., *et al.* Hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome is caused by mutations in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter. *Nat Genet.* 1999;22:151-8.
46. SANDSTROM P., TRULSSON L., GASSLANDER T., SUNDQVIST T., VON DOBELN U., SVANVIK J. Serum amino acid profile in patients with acute pancreatitis. *Amino Acids.* 2008;35:225-31.
47. RIBES A., RIUDOR E., VALCÁREL R., SALVÁ A., CASTELLÓ F., MURILLO S., *et al.* Pearson syndrome: altered tricarboxylic acid and urea-cycle metabolites, adrenal insufficiency and corneal opacities. *J Inher Metab Dis.* 1993;16:537-40.
48. BRANDT CT., LEITE CRC., MANHÃES-DE-CASTRO FM., MACEDO EMC., SILVA RPP., CASTRO CMM. Nitric oxide monocyte production levels in patients with the hepatosplenic form of *Schistosoma mansoni* infection who underwent splenectomy,

- ligature of the left gastric vein and auto implantation of spleen tissue in the major omentum. *Acta Cirur Bras.* 2006;21:285-90.
49. BANSAL V., RODRIGUEZ P., WU G., EICHLER DC., ZABALETA J., TAHERI F., *et al.* Citrulline can preserve proliferation and prevent the loss of CD3 zeta chain under conditions of low arginine. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28:423-30.
  50. OSOWSKA S., DUCHEMANN T., WALRAND S., PAILLARD A., BOIRIE J., CYNBER L., *et al.* Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E582-6.
  51. SMITH HA., CANTER JA., CHRISTIAN KG., DRINKWATER DC., SCHOLL FG., CHRISTMAN BW., *et al.* Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:58-65.
  52. CERIOTTI G. Ultramicrodetermination of plasma urea by reaction with diacetylmonoxime-antipyrine without deproteinization. *Clin Chem.* 1971;17:400-2.
  53. MOORE RB., KAUFFMAN NJ. Simultaneous determination of citrulline and urea using diacetylmonoxime. *Anal Biochem.* 1970;33:263-72.
  54. YU HC., TUTEJA S., MOON JL., KLEINER GL., CONANAN L., GAYNOR JJ., *et al.* Utilization of dried blood spot citrulline level as a noninvasive method for monitoring graft function following intestinal transplantation. *Transplantation.* 2005;80:1729-33.
  55. DEMACKER PN., BEIJERS AM., VAN DAAL H., DONNELLY JP., BLIJLEVENS NM., VAN DEN OUWELAND JM. Plasma citrulline measurement using UPLC tandem mass-spectrometry to determine small intestinal enterocyte pathology. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009;877:387-92.
  56. PETERS JH., WIERDSMA NJ., TEERLINK T., VAN LEEUWEN PA., MULDER CJ., VAN BODEGRAVEN AA. The citrulline generation test: proposal for a new enterocyte function test. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1300-10.
  57. SPATH G., HIRNER A. Microbial translocation and impairment of mucosal immunity induced by an elemental diet in rats in prevented by selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Surg.* 1998;164:223-8.
  58. CUCCHETTI A., SINISCALCHI A., BAGNI A., LAURO A., CESCONE M., ZUCCHINI N., *et al.* Bacterial translocation in adult small bowel transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:1325-30.
  59. FERRAZ AAB., CAMPOS JM., ARAÚJO JÚNIOR JG., ALBUQUERQUE AC., FERRAZ EM. Gut bacterial translocation and postoperative infections: A prospective study in schistosomotic patients. *Surg Infect.* 2005;6:197-201.
  60. MODOLELL M., CORRALIZA IM., LINK F., SOLER G., EICHMANN K. Reciprocal regulation of the nitric oxide synthase/arginase balance in mouse bone marrow-derived macrophages by TH1 and TH2 cytokines. *Eur J Immunol.* 1995;25:1101-4.

## Correspondencia:

LUCIANA TEIXEIRA DE SIQUEIRA, MD

Correo electrónico: lt-siqueira@uol.com.br

Recife, Brasil.



## Revista Colombiana de Cirugía

Sitio en la Red: [www.ascolcirugia.org](http://www.ascolcirugia.org)

[www.scielo.org.co](http://www.scielo.org.co)

[www.bases.bvsalud.org](http://www.bases.bvsalud.org)

[www.colciencias.gov.co](http://www.colciencias.gov.co)

[www.encolombia.com/rcirurgia.htm](http://www.encolombia.com/rcirurgia.htm)

[www.imbiomed.com/index3.html](http://www.imbiomed.com/index3.html)