

EL AMINOÁCIDO ARGININA: UNA REVISIÓN INTEGRAL

Al-Qusous MN, Al-Btoosh S, Al-btoush Q. The amino acid arginine: A comprehensive review. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2026;73:103134. doi:10.1016/j.clnesp.2026.103134.

La **arginina** es un aminoácido clasificado como **semiesencial o condicionalmente esencial**. La síntesis endógena cubre las necesidades del adulto sano, pero puede resultar insuficiente en recién nacidos, niños en crecimiento, personas bajo estrés catabólico y pacientes con insuficiencia del intestino delgado o renal. Sus funciones abarcan la síntesis de proteínas, la producción de óxido nítrico, el metabolismo de la urea, la señalización celular, la inmunidad, la función endotelial, la cicatrización y la regulación metabólica.

Las concentraciones de arginina y de sus metabolitos muestran asociaciones variables con cáncer, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, diabetes y síndrome metabólico. Como intervención nutricional, los resultados clínicos abarcan presión arterial, control glucémico, perfil lipídico, cicatrización, inmunidad, preeclampsia y rendimiento físico. Sin embargo, **la dosis, duración y formulación óptimas no están unificadas**, y múltiples intervenciones combinan arginina con otros aminoácidos, ácidos grasos o micronutrientes, lo que limita la atribución del efecto a la arginina aislada.

La utilidad clínica potencial de la arginina depende del contexto fisiopatológico. Puede actuar como sustrato metabólico, modulador de la función vascular e inmunitaria, biomarcador o componente terapéutico; al mismo tiempo, su relación con el cáncer es dual y la seguridad en personas con neoplasias predisponentes o no diagnosticadas permanece sin establecer.

INTRODUCCIÓN

Los aminoácidos constituyen los componentes básicos de las proteínas, participan en la estructura celular, sostienen procesos corporales y aportan energía para el crecimiento y la división celular. En humanos existen **20 aminoácidos proteinogénicos**, de los cuales **nueve son esenciales** y deben obtenerse mediante la alimentación; los no esenciales pueden producirse a partir de precursores simples.

En el adulto sano, la arginina no constituye un requerimiento dietario indispensable por la magnitud de su producción endógena. La categoría condicionalmente esencial deriva de la incapacidad para cubrir completamente las demandas durante crecimiento, catabolismo o disfunción intestinal o renal. La arginina contribuye al mantenimiento inmunitario y se relaciona con aterosclerosis, trastornos cardiovasculares, cefaleas vasculares, enfermedad vascular periférica, disfunción eréctil y dolor torácico.

Los suplementos con aminoácidos, incluida la arginina, se han vinculado con mejoría de la función hepática y reducción de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad en síndrome de ovario poliquístico, además de cambios favorables en integridad intestinal y síntomas del síndrome de intestino irritable. La L-citrulina incrementa la disponibilidad de L-arginina y puede influir sobre la función endotelial y la presión aórtica.

CLASIFICACIÓN Y BIOSÍNTESIS

Eje intestino-riñón

La biosíntesis endógena en el adulto depende principalmente del **eje intestino-riñón**. Los enterocitos del epitelio del intestino delgado convierten glutamina y glutamato en citrulina. La citrulina circulante alcanza las células tubulares proximales renales y se transforma en arginina mediante las enzimas argininosuccinato sintetasa y argininosuccinato liasa dentro de las reacciones vinculadas al ciclo de la urea.

La producción intestinal de citrulina está regulada por prolina oxidasa, N-acetilglutamato sintasa y pirrolina-5-carboxilato sintasa. Estas enzimas se sintetizan de manera exclusiva en enterocitos de mamíferos y sostienen la homeostasis sistémica de citrulina y arginina.

Degradación y metabolitos

El transporte transmembrana de arginina varía según el tipo celular. Tras su ingreso, puede generar **óxido nítrico (NO)**, urea, prolina, poliaminas, glutamato, agmatina u ornitina. La vía de la arginasa representa el componente predominante del metabolismo de arginina en mamíferos. La **arginasa I** se localiza en el citosol, presenta alta expresión hepática y forma parte del ciclo de la urea; la **arginasa II** se ubica en la mitocondria y se expresa de forma moderada en el riñón.

Óxido nítrico y funciones fisiológicas

La L-arginina actúa como precursor principal del NO mediante el óxido nítrico sintasa, presente en células de mamíferos. El NO regula adhesión leucocitaria, agregación plaquetaria, tono vascular y expresión de moléculas de adhesión. Las acciones de la arginina incluyen mecanismos dependientes e independientes de NO y abarcan función inmunitaria, cicatrización, función endotelial, secreción hormonal, sensibilidad a la insulina e inhibición de formación tumoral y carcinogénesis. También participa en el control del desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Fuentes y homeostasis

La arginina libre procede de la síntesis endógena, las proteínas dietarias y el recambio proteico. El intestino cataboliza aproximadamente **40% de la arginina ingerida** antes de su entrada al torrente sanguíneo. La homeostasis depende principalmente de la regulación del catabolismo, ya que la velocidad de síntesis endógena permanece casi independiente de la ingesta.

Las fuentes alimentarias mencionadas incluyen sandía, frutos secos, semillas, mariscos, carne, huevos, cereales, lácteos y aislado de proteína de soja. En el patrón dietario polaco citado, la carne y sus derivados aportaron aproximadamente **46,1% de la arginina**. La sandía también contiene L-citrulina, convertida posteriormente en arginina por enzimas del ciclo de la urea.

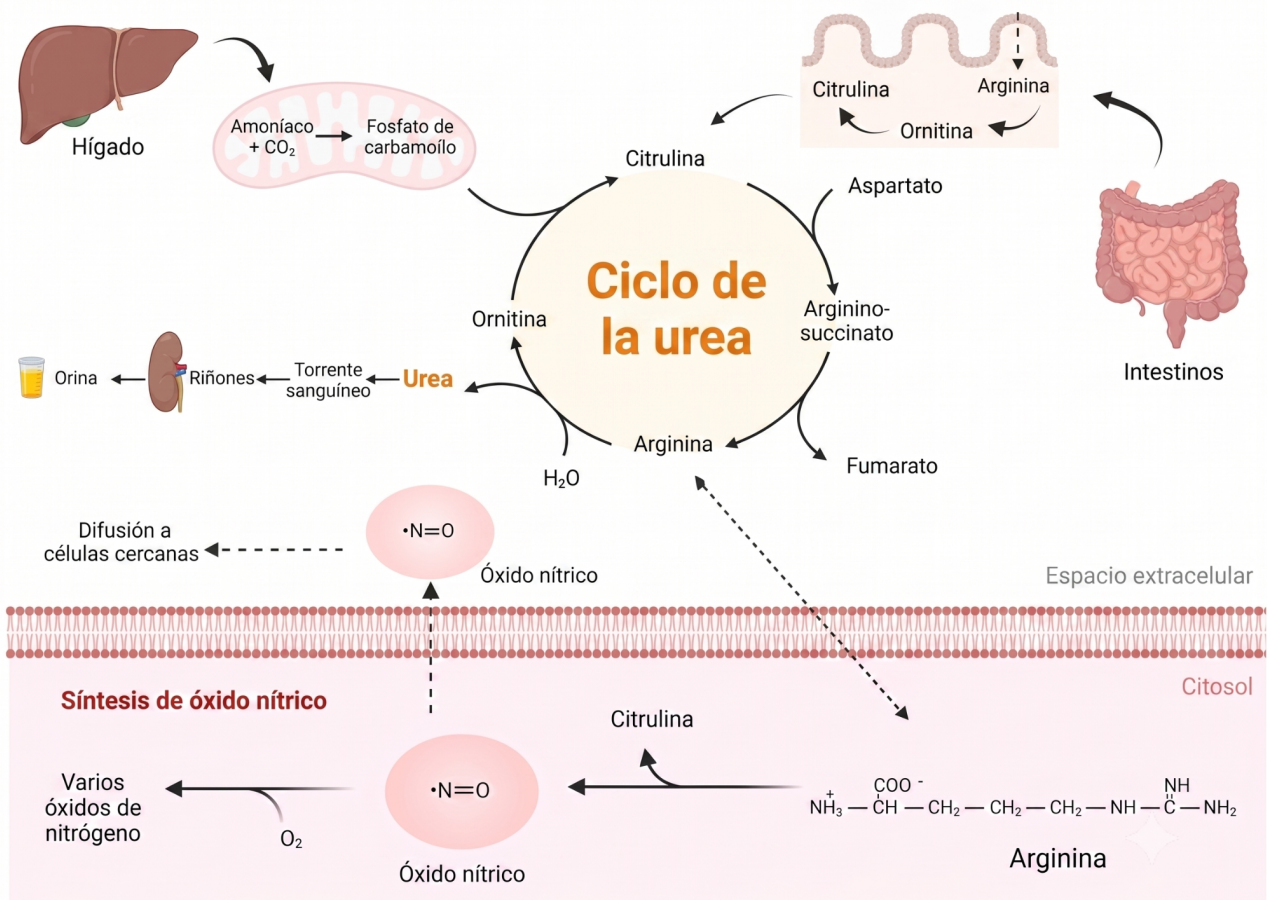


Figura 1. Vías metabólicas de la arginina. Creado en BioRender (2026) <https://BioRender.com/wmp2p2h>.

La citrulina producida en el intestino circula hacia el riñón, donde se convierte en arginina. La arginina se integra al ciclo de la urea o se dirige a vías que generan NO, ornitina, urea y otros metabolitos. El esquema también resume su relación con señalización mTOR, síntesis proteica, inmunidad y función vascular.

NIVELES NORMALES, INSUFICIENCIA Y PRIVACIÓN DE ARGININA ENDÓGENA

Concentraciones plasmáticas

La concentración intracelular supera ampliamente la extracelular; aun así, la L-arginina plasmática puede incorporarse con rapidez a las células endoteliales y contribuir a la producción de NO. Las diferencias regionales pueden relacionarse con patrones alimentarios.

Tabla 1. Concentraciones plasmáticas de L-arginina consignadas por edad y sexo

Grupo	Concentración media
Hombres jóvenes	81,6 ± 7,3 µmol/L
Hombres mayores	113,7 ± 19,8 µmol/L
Mujeres jóvenes	72,4 ± 6,7 µmol/L
Mujeres mayores	88,0 ± 7,8 µmol/L
Intervalo humano general informado	21-137 µM

Mecanismos de deficiencia

La mayoría de los estados patológicos no se asocian de manera importante con disminución plasmática de arginina, excepto la insuficiencia renal terminal tratada con hemodiálisis. La deficiencia puede originarse por tres mecanismos:

- **Ingesta extremadamente baja de arginina.**
- **Aumento de la degradación por arginasas** durante la infección e inflamación.
- **Reducción de la síntesis endógena.**

La deficiencia se ha relacionado con fenilcetonuria, sepsis sin trauma ni cirugía, enfermedades hemolíticas crónicas como la anemia falciforme y hemólisis sanguínea. Los síndromes de deficiencia se agrupan principalmente en alteraciones con **disfunción endotelial** o **disfunción de células T** según el contexto clínico.

Variaciones asociadas a condiciones clínicas

La depresión mayor presenta concentraciones inferiores de arginina y citrulina, con reducción de metabolitos de NO y posible relación con riesgo cardiovascular. La arginina de origen vegetal se vinculó con protección frente al síndrome metabólico, mientras que la procedente de fuentes animales se relacionó con mayor riesgo.

Tras trauma o lesión grave y en niños y adultos con anemia falciforme, las concentraciones tienden a disminuir, especialmente durante complicaciones agudas específicas, habitualmente junto con niveles bajos de metabolitos de NO. En cáncer, los resultados son discordantes: pacientes con cáncer e hipertensión mostraron concentraciones superiores y una mayor concentración se asoció con riesgo de cáncer colorrectal y digestivo; por otra parte, tumores malignos con alteraciones metabólicas variables también se relacionaron con concentraciones plasmáticas reducidas.

ARGININA A NIVEL MOLECULAR

Vía mTOR y síntesis proteica

La arginina, junto con glutamina y leucina, activa la vía de la **diana de rapamicina en mamíferos (mTOR)**, reguladora central de la síntesis proteica. La fosforilación de mTOR favorece la fosforilación de la cinasa S6 ribosomal 1 y de la proteína de unión al factor de iniciación eucariota 4E, con formación del complejo de iniciación de la traducción.

Regulación de la expresión génica y argenómica

La regulación de la expresión génica relacionada con aminoácidos incluye tres mecanismos: control traduccional; estabilización postranscripcional del ARN mensajero durante privación, demostrada para la proteína homóloga de C/EBP (CHOP) y la asparagina sintetasa; y control transcripcional.

La reducción de disponibilidad durante estrés catabólico modifica proteínas del metabolismo de arginina. La **argenómica** comprende los efectos de la arginina sobre la expresión génica. La sustitución de arginina por citrulina incrementó las actividades de argininosuccinato sintetasa y argininosuccinato liasa en líneas celulares de mamíferos. La menor disponibilidad de arginina disminuye la expresión de óxido nítrico sintasa inducible y de la cadena zeta del receptor de células T, mientras aumenta la expresión del transportador de aminoácidos catiónicos 1 (CAT-1).

Metabolismo tumoral

La arginina participa en la proliferación de células cancerosas, sobre todo cuando la síntesis está limitada por deficiencia de argininosuccinato sintetasa. En cáncer colorrectal, las concentraciones séricas de arginina y citrulina fueron menores que en controles, mientras el tejido tumoral acumuló ambos aminoácidos junto con sobreexpresión de CAT-1.

En carcinoma hepatocelular, el aumento de captación de arginina y la disminución de su conversión a poliaminas por arginasa 1 y agmatinasa elevan la concentración intracelular. La arginina se une a la proteína 39 con motivo de unión a ARN (RBM39), promueve la expresión de asparagina sintetasa, aumenta la síntesis de asparagina y refuerza la captación de arginina, manteniendo el metabolismo oncogénico y concentraciones elevadas.

ARGININA COMO BIOMARCADOR

1. Cáncer

La menor disponibilidad y las concentraciones séricas reducidas constituyen un patrón frecuente en cáncer pancreático, melanoma, glioma, carcinoma de células renales, cáncer de mama, linfoma, mesotelioma y carcinoma hepatocelular. La disminución puede contribuir a una inmunidad deteriorada y progresión tumoral.

En cáncer de mama, la arginina mostró capacidad de discriminación con áreas bajo la curva de **0,721 y 0,659**, y las concentraciones plasmáticas fueron inferiores a las del grupo control. La asociación también varió según subtipos moleculares. En cáncer de próstata, la arginina plasmática y urinaria disminuyó; el patrón se atribuyó a mayor degradación y menor síntesis.

El cáncer colorrectal presenta resultados contrapuestos: una concentración plasmática superior se vinculó con mayor riesgo, mientras otros contextos tumorales muestran deficiencia. La bioavailability y la concentración sérica pueden participar de forma diferente en la patogenia según el tipo tumoral.

2. Enfermedad cardiovascular

La homoarginina, sintetizada en la mitocondria a partir de arginina y lisina, se ha considerado un biomarcador potencial. Las concentraciones sanguíneas bajas se asociaron con eventos cardiovasculares adversos y mortalidad; sin embargo, concentraciones elevadas no modificaron el riesgo de enfermedades cardiometabólicas en otro análisis, por lo que su utilidad permanece sin confirmar.

La dimetilarginina asimétrica y la dimetilarginina simétrica constituyen factores de riesgo independientes para enfermedad cardiovascular y mortalidad. La dimetilarginina asimétrica puede reflejar disfunción endotelial y predecir riesgo cardiovascular en artritis reumatoide. Un cociente plasmático bajo arginina/dimetilarginina asimétrica se relacionó de forma independiente con aterosclerosis.

En macrófagos proresolutivos, la arginina se convierte en ornitina; en macrófagos proinflamatorios se utiliza para producir NO. La conversión a poliaminas mediante arginasa 1 y ornitina descarboxilasa 1 favorece la eliminación de células muertas y la producción de interleucina 10 durante la recuperación posterior a accidente cerebrovascular y la regresión de aterosclerosis.

En enfermedad coronaria con actividad inmunoinflamatoria elevada, el metabolismo de arginina constituye una característica metabólica central. En hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita, la dimetilarginina asimétrica permitió identificar enfermedad grave con **90% de sensibilidad y 82,8% de especificidad**.

3. Otras enfermedades

Durante las primeras seis horas del accidente cerebrovascular isquémico agudo aumentan arginina, dimetilarginina asimétrica y dimetilarginina simétrica. En estenosis carotídea significativa, la dimetilarginina simétrica fue menor que en controles. A las 24 horas, la arginina aumentó ligeramente, la dimetilarginina asimétrica disminuyó y la dimetilarginina simétrica continuó elevándose. El aumento hiperagudo de arginina puede representar un mecanismo adaptativo que favorece perfusión cerebral mediante producción de NO y vasodilatación; el incremento de dimetilarginina asimétrica puede contribuir a disfunción endotelial y aterosclerosis.

La exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se acompaña de concentraciones séricas superiores de arginina y de ambas dimetilargininas. El aumento más pronunciado de los derivados metilados puede relacionarse con hipoxia más intensa; especialmente la dimetilarginina simétrica actúa como marcador y factor de disfunción endotelial.

La obesidad mórbida altera el metabolismo de arginina, con reducción de la producción de NO, sobre todo en mujeres, y aumento de producción de NO. En mujeres con obesidad, la concentración plasmática fue inferior y se correlacionó de manera inversa con inflamación y estrés oxidativo.

La resistencia a la insulina asociada a obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 modifican el metabolismo de la arginina. La diabetes con complicaciones macrovasculares presenta un cociente ornitina/arginina superior, compatible con mayor actividad de arginasa y posible contribución a disfunción endotelial. La biosíntesis de arginina se relacionó estrechamente con retinopatía diabética. En diabetes gestacional, las concentraciones fueron inferiores a las de mujeres normoglucémicas y podrían funcionar como marcador de la enfermedad y del riesgo de diabetes tipo 2.

El síndrome metabólico, definido por hiperglucemia, obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia, presenta modificaciones en la biosíntesis y en la vía metabólica de arginina. Estas alteraciones pueden participar en diagnóstico, prevención y fisiopatología.

INTERPRETACIÓN DE BIOMARCADORES

Las concentraciones de arginina no siguen una dirección uniforme. La disminución predomina en varios cánceres, obesidad y diabetes gestacional, mientras el aumento aparece en fases hiperagudas de accidente cerebrovascular, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y determinados contextos oncológicos. El significado depende de la enfermedad, el compartimento biológico y la vía metabólica evaluada.

EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA ARGININA

1. Hipertensión

La hipertensión se define por presión sistólica superior a 140 mmHg y presión diastólica superior a 90 mmHg. La disfunción endotelial y la producción insuficiente de NO contribuyen al aumento de la presión arterial. La producción de NO a partir de L-arginina mediante óxido nítrico sintasa endotelial resulta esencial para mantener valores normales.

- **3 g/día durante 2 semanas** añadidos al tratamiento antihipertensivo redujeron significativamente la presión arterial media.
- **Una dosis única de 8 g** en sobre atenuó significativamente la hipotensión sistólica post ejercicio.
- **9 g/día durante 2 semanas** redujeron presión sistólica, diastólica y media en 5,3; 4,3 y 4,6 mmHg, respectivamente, durante caminatas con exposición a contaminación relacionada con tráfico.
- **5 g/día durante 12 semanas** en síndrome metabólico disminuyeron presión sistólica, diastólica y media, sin cambio significativo en la presión de pulso.

La dosis efectiva y la duración óptima requieren definición adicional.

2. Diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico

La diabetes mellitus tipo 2 combina hiperglucemia crónica y resistencia a la insulina. La L-arginina puede inducir secreción de insulina y glucagón; en modelos animales redujo glucosa plasmática y mejoró la tolerancia a la glucosa.

Un análisis conjunto de diez ensayos clínicos indicó que dosis superiores a **6,5 g/día durante al menos 12,8 semanas** redujeron la insulina sérica en personas sin diabetes cuando la insulina basal superaba 20 μ U/mL. No hubo efecto significativo sobre HOMA-IR ni hemoglobina A1c. Otro metanálisis de doce ensayos en diabetes tipo 2 tampoco mostró cambios significativos en HOMA-IR, hemoglobina A1c, glucemia en ayunas o insulina sérica.

En síndrome metabólico, **5 g/día durante 12 semanas** redujeron la glucemia en ayunas sin modificar HOMA-IR, sensibilidad a la insulina o función de células beta. En contraste, **6,4 g/día durante 18 meses** mejoraron significativamente la sensibilidad a la insulina y la función beta. Las diferencias pueden depender de dosis y duración.

3. Dislipidemia

La hiperlipidemia corresponde a elevación de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, con relación directa con enfermedad cardiovascular. Dos meta análisis que incluyeron 17 y 12 ensayos, con intervenciones de al menos dos y cuatro semanas, mostraron reducción de triglicéridos sin descenso significativo de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad o lipoproteínas de alta densidad.

En adultos sanos con riesgo cardiovascular, **2 g/día durante 45 días** redujeron significativamente triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad. En síndrome metabólico, **5 g/día durante 12 semanas** disminuyeron triglicéridos y el cociente colesterol/lipoproteínas de alta densidad. Faltan ensayos dirigidos específicamente a pacientes con dislipidemia y poblaciones geográficas más amplias.

4. Lesiones y cicatrización

Las lesiones por presión pueden aparecer durante inmovilización prolongada en cama, uso extendido de silla de ruedas o permanencia con yeso. La suplementación oral o enteral con arginina durante al menos dos semanas redujo de manera significativa las puntuaciones de la Escala de Úlcera por Presión para Cicatrización (PUSH) y de la Herramienta de Estado de Lesiones por Presión (PSST). Dosis superiores a **15 g/día** produjeron mayor efecto sobre prevención y cicatrización.

En fístula enterocutánea, **4,5 g/día de arginina más 10 g/día de glutamina** durante siete días antes de cirugía redujeron la recurrencia de 45% a 10%, disminuyeron interleucina 6 y proteína C reactiva preoperatorias y evitaron complicaciones infecciosas registradas en el grupo control.

En úlceras venosas, un suplemento enriquecido con arginina, zinc y vitaminas A, C y E, administrado por vía oral tres veces al día en porciones de 200 mL durante ocho semanas, redujo significativamente el área de la lesión y la puntuación PUSH. La contribución aislada de la arginina no quedó establecida.

5. Cáncer

La arginina puede estimular o inhibir el crecimiento tumoral según la etapa y el contexto metabólico. La privación de aminoácidos, incluida arginina, constituye una estrategia potencial para cánceres auxotróficos.

En cáncer colorrectal, **450 mL de un producto oral con arginina y ácidos grasos omega 3 durante siete días antes de cirugía** redujeron la proliferación celular tumoral y reforzaron la inmunización tras la resección, con posible reducción de recurrencia. Los ensayos incluidos se limitaron a países asiáticos y emplearon intervenciones combinadas.

En cáncer pulmonar no microcítico irresecable tratado con quimioterapia, suplementos de aminoácidos con arginina redujeron la inflamación y mejoraron el estado inmunitario mediante función de células T CD4+. En gastrectomía total por cáncer gástrico, la nutrición enteral temprana rica en arginina restauró el balance nitrogenado al rango preoperatorio.

Los suplementos orales enriquecidos con arginina mejoraron la supervivencia a largo plazo en pacientes adherentes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello sometidos a quimio radioterapia. En cirugía por cáncer esofagogástrico y pancreatobiliar, la alimentación postoperatoria temprana enriquecida con arginina no modificó significativamente la mortalidad a corto o largo plazo frente a una fórmula isocalórica e isonitrogenada.

LIMITACIÓN ONCOLÓGICA

Ninguna de las intervenciones clínicas oncológicas resumidas utilizó arginina como único componente. Los nutrientes acompañantes actúan como factores de confusión y la seguridad de suplementar en personas predispuestas a neoplasia o con enfermedad no diagnosticada no está definida.

6. Sistema inmunitario

La arginina regula macrófagos, células dendríticas y linfocitos T. Su síntesis, disponibilidad y degradación pueden orientar respuestas proinflamatorias o antiinflamatorias. En animales, la suplementación incrementó la expresión de citocinas en íleon y favoreció la secreción de inmunoglobulina A por mecanismos dependientes e independientes de células T. La remodelación de la microbiota intestinal mediante aumento de *B. pseudopodium* reforzó la defensa frente a infección micobacteriana no tuberculosa.

La deficiencia reduce la proliferación de linfocitos T y memoria mediada por estas células. En cáncer, las células supresoras derivadas de mieloides inducen inmunosupresión mediante agotamiento de L-arginina y disfunción mitocondrial linfocitaria. En COVID-19, estas células también reducen proliferación de linfocitos T y producción de interferón mediante un mecanismo dependiente de arginasa.

La suplementación disminuye interleucina 21 y aumenta NO, con supresión de células Th17 vinculadas a tormenta de citocinas e hiperinflamación. En hospitalización por COVID-19 grave, **1,66 g por vía oral dos veces al día** añadidos al tratamiento estándar redujeron la duración de hospitalización y el soporte respiratorio a los diez días; la diferencia en soporte respiratorio no fue significativa a los veinte días.

En salud oral, la arginina incorporada a dentífricos contribuyó a la defensa frente a caries. La combinación con fluoruro normalizó la microbiota, enriqueció *Streptococcus sanguinis* productor de álcali, suprimió *Streptococcus mutans* acidogénico y acidúrico, y redujo la capacidad desmineralizante de la biopelícula.

7. Preeclampsia

La preeclampsia se relaciona con hipertensión por disfunción endotelial y puede causar parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino y pérdida materna o fetal. El ácido acetilsalicílico constituye el único agente mencionado con eficacia preventiva. La L-arginina se ha evaluado por su capacidad de aumentar NO vascular, cuya deficiencia puede modificar la estructura uteroplacentaria.

La suplementación redujo preeclampsia, parto prematuro y restricción del crecimiento, aumentó el peso al nacer y prolongó la edad gestacional al parto en fetos con restricción. En primigestas, aproximadamente **4 g/día** como prevención en lugar de ácido acetilsalicílico redujeron significativamente la incidencia y las complicaciones perinatales. En endotelopatía gestacional de inicio temprano no aparecieron disfunción placentaria durante el segundo o tercer trimestre ni retraso del crecimiento fetal.

Una barra nutricional con arginina y vitaminas antioxidantes redujo la incidencia en embarazadas de alto riesgo frente a antioxidantes aislados o placebo. En términos generales, **aproximadamente 3 g/día durante tres a cuatro semanas, iniciados a las 20 semanas** redujeron el riesgo en mujeres susceptibles. El protocolo profiláctico o terapéutico óptimo requiere confirmación en poblaciones mayores.

8. Músculo esquelético y rendimiento físico

El músculo esquelético expresa óxido nítrico sintasa endotelial, neuronal e inducible; la isoforma neuronal es la predominante. El NO regula fuerza, diferenciación, recambio proteico, biogénesis, oxidación y homeostasis de glucosa; también modula respiración e induce hipertrofia.

En atletas varones, **2 g/día durante 45 días** mejoraron significativamente el rendimiento deportivo sin modificar índice de masa corporal, masa grasa o masa magra. En personas sanas con entrenamiento de resistencia, **5 g en polvo antes del ejercicio durante seis meses** redujeron la presión arterial, aumentaron masa muscular y disminuyeron la grasa corporal en 1%; la ganancia muscular y la pérdida grasa fueron aproximadamente dobles frente al control.

Para suplementación aguda, **0,15 g/kg entre 60 y 90 minutos antes del ejercicio** mejoró el rendimiento aeróbico y anaeróbico. Para uso crónico, **1,5-2 g/día durante 4-7 semanas** favoreció el rendimiento aeróbico, mientras **10-12 g/día durante 8 semanas** mejoró el anaeróbico.



TABLA CLÍNICA INTEGRADA DE INTERVENCIONES CON ARGININA

Tabla 2. Resumen de ensayos y análisis clínicos sobre eficacia terapéutica de la arginina

Condición / resultado	Diseño	Población	Intervención y régimen	Hallazgos clínicos principales
Hipertensión	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Pacientes con hipertensión	3 g/día durante 2 semanas	Reducción significativa de la presión arterial media.
Hipertensión	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Personas hipertensas tratadas	Dosis única de 8 g en sobre	Atenuación significativa de la hipotensión sistólica postejercicio.
Hipertensión	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Personas susceptibles con presión arterial elevada	9 g/día durante 2 semanas	Reducciones de presión sistólica, diastólica y media de 5,3; 4,3 y 4,6 mmHg.
Hipertensión	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Síndrome metabólico	5 g/día durante 12 semanas	Disminución de presión sistólica, diastólica y media; sin efecto significativo sobre presión de pulso.
Diabetes tipo 2 y control glucémico	Dos metanálisis de 10 y 12 ensayos aleatorizados	Pacientes con diabetes tipo 2	>6,5 g/día durante ≥12,8 semanas	Reducción de insulina en personas sin diabetes con insulina basal >20 µIU/mL; sin efecto significativo en HOMA-IR, HbA1c o glucemia en ayunas.
Control glucémico	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Síndrome metabólico	5 g/día durante 12 semanas	Reducción significativa de glucemia en ayunas; sin cambio en HOMA-IR, sensibilidad a la insulina o función beta.
Control glucémico	Ensayo fase III, monocéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo	Síndrome metabólico	6,4 g/día durante 18 meses	Mejoría significativa de sensibilidad a la insulina y función beta.
Dislipidemia	Dos metanálisis con 17 y 12 ensayos aleatorizados	Adultos sanos y con enfermedad	Duración ≥2-4 semanas	Reducción de triglicéridos; sin efecto significativo en colesterol total, LDL o HDL.
Dislipidemia	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Adultos con riesgo cardiovascular	2 g/día durante 45 días	Disminución significativa de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL.
Lesiones por presión	Revisión sistemática de ocho evaluaciones clínicas	Adultos con lesiones por presión	Vía oral o enteral durante ≥2 semanas	Reducción de PUSH y PSST; dosis >15 g/día favorecieron cicatrización y prevención.
Fístula enterocutánea	Ensayo aleatorizado controlado	Pacientes con fístula enterocutánea	4,5 g/día más 10 g/día de glutamina durante 7 días preoperatorios	Recurrencia 10% frente a 45%; menores IL-6 y PCR preoperatorias; sin complicaciones infecciosas.
Úlceras venosas	Ensayo clínico controlado antes-después	Úlceras venosas en manejo ambulatorio	Combinada con zinc y vitaminas A, C y E, tres veces al día durante 8 semanas	Reducción significativa del área ulcerada y de la puntuación PUSH.
Cáncer colorrectal	Revisión sistemática de nueve ensayos aleatorizados	Pacientes con cáncer colorrectal	Combinada con omega 3; 450 mL durante 7 días preoperatorios	Menor proliferación tumoral, mejor inmunización posoperatoria y posible reducción de recurrencia.
Cáncer pulmonar no microcítico	Evaluación piloto	Pacientes con quimioterapia	Suplementos de aminoácidos con arginina	Supresión de inflamación sistémica y mejoría inmunitaria mediante función de células T CD4+.

Condición / resultado	Diseño	Población	Intervención y régimen	Hallazgos clínicos principales
Cáncer gástrico	Ensayo prospectivo aleatorizado controlado	Gastrectomía total	Nutrición enteral temprana rica en arginina	Mejoría del balance nitrogenado hasta el rango preoperatorio.
COVID-19	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Hospitalización por síntomas graves	1,66 g por vía oral dos veces al día	Menor duración de hospitalización y soporte respiratorio a 10 días; sin diferencia significativa a 20 días.
Caries dental	Cohorte clínica	Personas sin caries clínicamente manifiesta	Arginina combinada con fluoruro	Normalización de microbiota, aumento de <i>S. sanguinis</i> , supresión de <i>S. mutans</i> y menor desmineralización de biopelícula.
Preeclampsia	Ensayo aleatorizado simple ciego	Primigestas	4 g/día	Reducción de preeclampsia y complicaciones perinatales; prevención de disfunción placentaria y retraso del crecimiento fetal.
Preeclampsia	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Embarazadas de alto riesgo	Arginina	Menor incidencia frente a antioxidantes aislados o placebo.
Rendimiento deportivo	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	Atletas varones	2 g/día durante 45 días	Mejoría del rendimiento; sin efecto en índice de masa corporal, masa grasa o masa magra.
Rendimiento deportivo	Cohorte prospectiva	Personas con entrenamiento de resistencia	5 g en polvo antes del ejercicio durante 6 meses	Aumento de masa muscular, reducción de grasa corporal y disminución de presión arterial.

Abreviaturas de la tabla: HbA1c, hemoglobina A1c; HDL, lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR, modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina; IL-6, interleucina 6; LDL, lipoproteína de baja densidad; PCR, proteína C reactiva; PSST, herramienta de estado de lesiones por presión; PUSH, escala de úlcera por presión para cicatrización.

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS SUPLEMENTOS DE ARGININA

La evaluación de seguridad debe considerar dosis, vía de administración, origen poblacional, edad y combinación de nutrientes. No existe una evaluación que integre simultáneamente todos estos factores ni un régimen óptimo definido para cada condición.

La L-arginina por vía enteral resulta segura y sin toxicidad en las dosis disponibles en formulaciones comerciales. Cuando se administra por vía oral en bolo, sin otros macronutrientes, dosis superiores a **30 g/día** pueden causar hipotensión, dolor abdominal, distensión y diarrea. En adultos, el nivel seguro a largo plazo de suplementación dietaria se sitúa al menos en 30 g/día según las fuentes resumidas.

La suplementación puede aumentar el riesgo de determinados cánceres. La quimioterapia por privación de arginina se utiliza en melanoma metastásico, mesotelioma, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata y leucemia mieloide aguda. Más de veinte ensayos de ADI-PEG20 abarcan más de doce tipos tumorales, con mayor desarrollo en carcinoma hepatocelular y mesotelioma.

Pocos análisis sugieren estimulación del crecimiento tumoral por L-arginina, pero la seguridad en personas predispuestas o con neoplasias no diagnosticadas permanece sin establecer. En embarazo, **4 g/día durante el primer trimestre** no produjeron efectos adversos ni reacciones asociadas y aportaron beneficios maternos y fetales.

SEGURIDAD PRÁCTICA

- **Vía enteral:** segura en dosis comerciales consignadas.
- **Bolos orales >30 g/día:** riesgo de hipotensión y síntomas gastrointestinales.
- **Cáncer:** relación metabólica dual; seguridad de la suplementación no establecida en predisposición o neoplasia oculta.
- **Embarazo:** 4 g/día durante el primer trimestre no se asociaron con reacciones adversas en el ensayo citado.

CONCLUSIÓN

La arginina posee relevancia como **biomarcador predictivo y pronóstico** y como modulador biológico con potencial terapéutico. Su metabolismo integra el eje intestino-riñón, el ciclo de la urea, la producción de NO, la señalización mTOR, la función inmunitaria y el metabolismo tumoral.

Las aplicaciones clínicas más consistentes abarcan reducción de presión arterial en determinados regímenes, mejoría variable del control glucémico y lipídico, apoyo a cicatrización, modulación inmunitaria, prevención de preeclampsia y cambios en rendimiento físico. La heterogeneidad de dosis, duración, poblaciones e intervenciones combinadas impide establecer protocolos universales.

La interpretación debe permanecer específica para cada enfermedad. La arginina puede disminuir o aumentar según el contexto, y en cáncer puede sostener inmunidad o metabolismo tumoral. Se requieren evaluaciones clínicas más amplias para definir su función en diagnóstico, etiología, potenciación terapéutica y tratamiento.

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ADI-PEG20	arginina deiminasa pegilada
AS	asparagina sintetasa
ASA	ácido acetilsalicílico
AUC	área bajo la curva
BFM	masa grasa corporal
BP	presión arterial
CAT-1	transportador de aminoácidos catiónicos 1
CD4+	linfocitos T colaboradores
CHOP	proteína homóloga de C/EBP
COVID-19	enfermedad por coronavirus 2019
CRC	cáncer colorrectal
CVD	enfermedad cardiovascular
eNOS	óxido nítrico sintasa endotelial
FBG	glucemia en ayunas
HbA1c	hemoglobina A1c
HDL	lipoproteína de alta densidad

HOMA-IR	modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina
IBS	síndrome de intestino irritable
IFN	interferón
IgA	inmunoglobulina A
IL-21	interleucina 21
iNOS	óxido nítrico sintasa inducible
IUGR	restricción del crecimiento intrauterino
LBM	masa corporal magra
LDL	lipoproteína de baja densidad
MDSC	células supresoras derivadas de mieloides
mTOR	diana de rapamicina en mamíferos
nNOS	óxido nítrico sintasa neuronal
NO	óxido nítrico
NSCLC	cáncer pulmonar no microcítico
NTM	micobacterias no tuberculosas
PCOS	síndrome de ovario poliquístico
PI	lesión por presión
PSST	herramienta de estado de lesiones por presión
PUSH	escala de úlcera por presión para cicatrización
RBM39	proteína 39 con motivo de unión a ARN
RCT	ensayo controlado aleatorizado
T2DM	diabetes mellitus tipo 2
TG	triglicéridos