

ZUBÍA	11	83 - 194	Logroño	1993
-------	----	----------	---------	------

ESTUDIO DE LA EFICACIA DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA EN PACIENTES CON ESTRÉS QUE PRECISAN NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (I)*

M. Jesús Martínez Tutor**
J. Giraldez Deiro***

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la eficacia de los aminoácidos de cadena ramificada (AAR) en pacientes con estrés que precisan nutrición parenteral total (NPT), se han determinado el estado nutricional y las concentraciones de aminoácidos (AA) en plasma. Se ha realizado un estudio prospectivo, doble ciego en el que 35 pacientes con estrés eran randomizados en dos grupos para recibir NPT total isocalórica (28 kcal/kg/día) 35 % como lípidos, e isonitrogenada (0,24 g N/kg/día) que difiere únicamente en el porcentaje de AAR: respectivamente 16,5 y 45 %, durante 7 días. Terminaron el estudio 28 pacientes, 14 en cada grupo. La única diferencia entre los grupos fue en los niveles de AA en plasma. El grupo alto en AAR mostró incrementos en las concentraciones plasmáticas de valina, isoleucina y leucina, normalización de la relación AAR/AA aromáticos y disminuciones de treonina y glicina comparados a la solución control. No había diferencias entre los grupos en los otros parámetros, pero sí en el balance nitrogenado, utilización proteica neta y proteínas viscerales en el grupo alto en AAR. En el grupo control se observó aumento en el catabolismo proteico muscular y del nitrógeno uréico en sangre. Los niveles de fibronectina plasmática y el estado inmunológico mejoran

* Recibido el 13 de febrero de 1991. Aprobado el 15 de abril de 1993

** Dra. en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Sección del Servicio de Farmacia. Hospital San Millán. Logroño.

*** Dr. en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe del Servicio de Farmacia. Clínica Universitaria. Pamplona.

en ambos grupos de forma similar. El comportamiento de los test de función hepática es mejor en el grupo alto en AAR. Todo ello refleja que el uso de soluciones de AA con alto porcentaje de AAR es eficaz y clínicamente adecuado en pacientes con moderado a alto nivel de estrés.

Palabras Clave: Trauma, Agresión, Sepsis, Soporte Nutricional, Aminograma Plasmático, Valoración Nutricional.

With the objective to evaluate the efficacy of branched chain aminoacid (BCAA) in the stressed patients submitted to total parenteral nutrition (TPN), plasma aminoacid concentration and nutritional status were determined. One prospective double blind study was performed where 35 patients with moderate to high level of stress and/or sepsis were randomized into two groups to receive isocaloric (28 Kcal/Kg/day), 35% as lipids, and isonitrogenous (0,24 gN/Kg/day) TPN differing only in the percentage of BCAA: 16,5 and 45 % respectively, during seven days. 28 patients finished the study, 14 in each group. The only difference found between both groups at the end of the study was in the levels of aminoacids in plasma. The high BCAA group exhibited increases in plasma concentrations of valina, isoleucine and leucine, normalization of the BCAA/AAA (aromatic aminoacids) ratio and decreases of treonine and glycine compared with the control solution. No significant differences of other inter-group parameters were detected. In the high BCAA group, it was found a significant improvement in nitrogen balance, proteic net utilization and visceral protein status. In the standard group an increase of the skeletal muscle catabolism and serum urea nitrogen has been seen, with improvement in the retinol-binding-protein. The fibronectin plasma levels and immunological status improved in both groups in the same extension. The results in liver function test showed a better behaviour in the high BCAA group. This shows that the use of high BCAA solutions is clinically safe and succesful with these patients.

Key Words: Trauma, Injury, Sepsis, Nutritional Support, Plasma Aminoacid Concentration, Nutritional Status.

1. INTRODUCCIÓN

La respuesta al estrés en pacientes críticos está asociada con una reducida síntesis proteica total corporal, balance nitrogenado (BN) negativo e incrementada utilización de aminoácidos (AA), particularmente los aminoácidos de cadena ramificada (AAR) como fuente energética (1,2) y para satisfacer los requerimientos de la síntesis proteica hepática (2).

La intensidad de la pérdida de nitrógeno es proporcional: a la severidad de la agresión, aumentando progresivamente según se incrementa el nivel de estrés (2), y al estado nutritivo previo del paciente.

Si no se administran calorías y proteínas en cantidades suficientes para satisfacer las demandas aumentadas, el resultado es una pérdida neta de tejido celular corporal, cuyas consecuencias en la morbilidad y mortalidad van a depender de su extensión (3).

La degradación proteica muscular, además de ser económicamente ruinosa, también origina una relativa deficiencia de AA esenciales, en particular los AAR, los cuales son selectiva, preferencial, y extensivamente utilizados por el músculo como fuente energética y sustrato para la gluconeogénesis (4).

Por tanto, en el paciente crítico hay que considerar la respuesta orgánica a la agresión, que se manifiesta con un profundo trastorno metabólico (5), e implica que su cuidado debe dirigirse al control de los estímulos causantes del estrés y al soporte nutricional (6).

Los principios nutricionales estándar, sin embargo, están basados en las necesidades de pacientes poco estresados, y no siempre son aplicables, ya que la respuesta metabólica al estrés difiere sustancialmente de la del ayuno (2). Un soporte nutricional apropiado ha llegado a formar parte del tratamiento integral de los pacientes con politraumatismos, cirugía mayor y/o sepsis. Nuevos principios nutricionales han reducido las complicaciones, pero un soporte verdaderamente efectivo, es todavía limitado con soluciones comerciales de AA estándar con un porcentaje en AAR de 10 a 22 % (7,8). Se han obtenido buenos resultados clínicos, en ensayos randomizados, doble ciego, con soluciones de AA diseñadas para ser suministradas en estas últimas clases de estrés (8,9). Se inicia así, el soporte metabólico específico de una determinada enfermedad (8), con el desarrollo de soluciones de AA especiales, modificadas para distintas situaciones clínicas, estrés, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, etc.. El soporte nutricional específico para los requerimientos y desarreglos de los pacientes con estrés está llamado a replecionar la masa celular corporal, minimizando el catabolismo y pérdidas, y mantener o mejorar funciones tales como la resistencia del huésped a la infección, curación de la herida, fallo respiratorio y resto de funciones orgánicas que han sido alteradas, disminuyendo con ello la morbilidad y mortalidad (4).

La monitorización nutricional nos va a permitir estudiar el comportamiento evolutivo de diferentes parámetros indicativos del estado nutricional. Para ello, de acuerdo con Negro, F. y Cerra F.B. (10) tenemos en cuenta dos componentes: Monitorización del estado de la masa magra corporal (ej. la presencia y severidad de malnutrición), y monitorización de la respuesta nutricional a la nutrición/soporte metabólico usado.

Con el presente trabajo se espera elucidar alguna de las razones para el aparente desacuerdo encontrado en numerosos estudios acerca de los efectos metabólicos beneficiosos de la administración, a pacientes con estrés que precisan nutrición parenteral (NPT), de soluciones de AA enriquecidas en AAR (leucina, isoleucina y valina) frente a una NPT a base de AA estándar.

Para su desarrollo deberemos tener en cuenta los siguientes factores:

A. *Un problema clínico*: pacientes críticamente enfermos, con politraumatismo, cirugía mayor y/o sepsis, con nivel de estrés moderado a alto. Todos los pacientes, permanecieron bajo el cuidado de su médico primario, quien conocía el protocolo del estudio, pero no el tipo de dieta y tomó la decisión en cada caso de la continuidad o discontinuidad de los pacientes en el mismo.

B. *Un problema metabólico y nutritivo previo*. Este alto nivel de estrés, conlleva un estado metabólico alterado, proporcional al grado de estrés y estado nutritivo previo del paciente. Estudiaremos, cómo se altera el metabolismo durante el ayuno, estrés y/o sepsis, y los cambios en el aminograma plasmático.

C. *Un problema nutricional específico*. Pacientes que precisan, dentro de su plan terapéutico, NPT específica, adecuada cuantitativa y cualitativamente a satisfacer las necesidades aumentadas de su estado metabólico alterado. Además de lo anterior, deberemos tener en cuenta las propiedades de los AAR.

1.1. Revisión de la literatura

El comienzo de este proceso, es la revisión en la literatura, de artículos que han discutido o descrito el tema de la efectividad de los AAR en situaciones de estrés y/o sepsis. Se han realizado numerosos estudios experimentales y clínicos:

1.1.1. Estudios experimentales

De los estudios experimentales, sólo citaremos algunos, entresacados de autores que han investigado exhaustivamente en este campo y que sirven de referencia para posteriores estudios clínicos.

Estudios de Fulks et al (11) y Buse y Reid (12) en ratas diafragmáticas demuestran, que los AAR incrementan la síntesis proteica y reducen la degradación del músculo esquelético de forma dosis dependiente, sugiriendo que estos efectos eran debidos a la infusión de leucina (11,12) o una mezcla de isoleucina y valina (11).

Odessey, Khairallah y Golberg (13) también demuestran que los AAR inhiben la degradación proteica neta en el músculo y, además, que los tres AAR estimulan la síntesis "de novo" de alanina y glutamina, ofreciendo así substrato energético para el hígado, riñón e intestino.

Freund et al, en 1978 (14), demuestran en ratas una reducción en el catabolismo proteico a medida que se incrementan las entradas de AAR, lo que se correlaciona con los estudios de Fulks, Li y Golderg (11).

Blackburn et al, en 1979 (15), demuestran en ratas traumatizadas y sépticas que los AAR incrementan la síntesis de proteína hepática y muscular. Además establecen la hipótesis de que el músculo es el primer lugar en el que se manifiestan los efectos farmacológicos de los AAR.

Chua et al, en 1979 (16), demuestran que la leucina, era el único AAR capaz de inhibir la degradación proteica en corazones de ratas, pero que los productos del metabolismo de los tres AAR también son capaces de inhibir la proteólisis en el músculo de corazón y estimular la síntesis proteica.

Freund et al, en 1980 (17,18), observan que la infusión de los tres AAR solos promueve el equilibrio nitrogenado, y también la normalización de los patrones de AA plasmático y muscular. La adición de dextrosa 25 %, no producía mayor retención de nitrógeno (17). Concluyen que la producción de alanina por los AAR no puede explicar completamente el efecto conservador de nitrógeno de los AAR (18).

Posteriormente, en 1981 (19), intentan dilucidar los mecanismos responsables del ahorro de nitrógeno y determinar la contribución de cada uno de los AAR, encontrando que la administración de cada AAR mejora el BN y también incrementa la síntesis proteica hepática. En el músculo, la tasa de síntesis proteica, se incrementa sólo con la infusión de valina, por lo que este AA puede tener especial relevancia entre los AAR al regular el turnover proteico.

Todos los AAR reducen la tasa de degradación proteica total corporal. El mecanismo de ahorro proteico de los AAR se basa en la reducción de la degradación proteica total corporal y el incremento de la síntesis proteica en el hígado y músculo. Gimmon et al, en 1985 (20), investigan la cantidad óptima de AAR en una solución de AA balanceada, y concluyen que el uso de una solución de AA con 45 % de AAR, es la formulación más efectiva en preservar el nitrógeno en el estado de postagresión.

Kirvela et al, en 1986 (21), evalúan los efectos de los AAR "in vivo", cuando se administran como componentes de una NPT. Concluyen, que incrementar el contenido en AAR de la NPT después de trauma experimental no tenía efecto en el metabolismo protéico posttraumático. Observan que, la NPT mejora el BN en esta situación y tiende a mejorar la síntesis proteica, mientras que la NPT con alto porcentaje de AAR no mejora los efectos de una NPT convencional, por lo que los efectos reguladores de los AAR en el metabolismo proteico, observados "in vitro", para estos autores, no son de similar importancia "in vivo".

Pedersen et al, en 1988 (22), comparan la tasa de síntesis hepática de proteínas, en tres grupos de ratas sépticas que recibían 16,4% de glucosa, soluciones AA (25% AAR) en 10,6 % de glucosa y Freamine HBC^R (45 % AAR) en 10,6 % de dextrosa. El BN en ambas series se positiviza en los dos grupos que reciben soluciones de AA, frente al que recibe glucosa sola que permanece negativo, con una tendencia a aumentar la síntesis proteica hepática en los tres grupos, no habiendo diferencias significativas. Así, en términos de incrementar la síntesis proteica hepática en ratas sépticas, ambas soluciones de AA, no ofrecen ninguna ventaja sobre una solución isocalórica de dextrosa.

Hasselgren et al, en 1988 (23), ponen de manifiesto que el uso de soluciones enriquecidas en AAR muestra un efecto ahorrador de nitrógeno, y sugieren que la

mejora en el BN en ratas sépticas, se obtiene probablemente por una síntesis proteica incrementada y/o degradación proteica reducida en un tejido distinto que el músculo, no reflejando el "turnover" proteico alterado del músculo esquelético.

Mori et al, en 1988 (24), demuestran que los suplementos de AAR en NPT mejoran el BN y el estado de energía celular muscular, previenen la movilización proteica muscular, pudiendo tener beneficios clínicos en la terapia preventiva de fases hipercatabólicas.

Estos estudios experimentales nos sirven para ver algunas aportaciones destacadas, a la vez que la situación contradictoria existente en el tema que tratamos.

1.1.2. Estudios clínicos

Vamos a detenernos con más detalle, en el análisis de los numerosos estudios clínicos, realizados todos en pacientes quirúrgicos, politraumatizados y/o sépticos, excepto uno realizado en pacientes transplantados de médula ósea.

Destacaremos que la metodología, población a estudiar, determinación del nivel de estrés, soluciones empleadas con distintas proporciones de AAR, tipos y aporte de nutrientes incluidos, parámetros a evaluar y duración del estudio son los puntos que deberemos tener en cuenta, ya que inciden en los resultados obtenidos, origen de la controversia existente, a la hora de validar los mismos.

En las tablas I y III se resumen estos datos recogidos de los estudios prospectivos que hemos considerado que obtienen alguna mejora significativa en la respuesta nutricional de los pacientes cuando reciben soluciones enriquecidas en AAR. Por el contrario las tablas II y IV recogen estos datos de aquellos estudios prospectivos en que la utilización de estas soluciones obtiene resultados comparables a los de una solución estándar.

Freund et al, en 1978 (25), describen el patrón de AA en pacientes sépticos, encontrando correlación entre los niveles de ciertos AA entre los que se encuentran los AAR y las tasas de supervivencia.

Du Cailar et al, en 1979 (26), comparan el efecto en el BN de dos soluciones de NP con diferentes concentraciones de AAR, administradas a dos grupos de 10 pacientes de UCI durante 5 días. Demuestran que el grupo que recibió la solución con 41 % AAR, requirió menos cantidad de nitrógeno/día para mantener el BN y que su concentración de AA en plasma se mantuvo en rango normal a pesar del alto porcentaje de AAR administrados (ver tablas I y III).

Freund et al en 1979 (27), realizan un estudio clínico en 35 pacientes postquirúrgicos con moderado grado de agresión obteniendo equilibrio nitrogenado con infusiones de glucosa 5% que contenían concentraciones incrementadas de AAR. Encuentran a su vez, un aminograma plasmático que refleja las distintas concentraciones de AA recibidas por cada grupo (ver tablas I y III).

Tabla 1. Ensayos clínicos con AAR: Resultados favorables

Diseño Ref.Estudio	Diag. clín.	Pacient.n.º (no terminan)	Crit.obj. estrés	Duración	Estadist.
26P,C	Críticos	20	No	5	T-Duncan
27P,C,R, ciego	Postq. moder.	35	No	5	t-test.
9 P,C,R,DC.	Cirug.Gral. Politr.	15	Si	7	A.Varianza T.2colas
30P,C.	Estrés.	18	No	96h.	t-test
31P.	Postq.Moder. Traum.Sept.	10	No	5	t-test Wilcoxon
32P,C,R. ciego	Cistectomía.	8	No	7	t-test
33P,C,R,DC	Politr. Postq.	32	Si	7	t-test T.Conting.
34P,C,R,DC	Politr. C.Gral.Sept.	19	Si	7	t-test T.Conting.
35P,C,R,DC	Cirug.Mayor Sepsis	23	Si	7	t-test
37P,R-Cons.	Estrés moder.	5	No	48h.	t-test
38P	Postq.moder- sever.estrés	20	No	7-14	t-test
44P,C,R,DC	Politr.C.Ma- yor.Sépticos	87	Si	7	t-test L.Correla.
49P,C,R.	Posttrauma Sepsis	16	No	12	Scheffé
51P,C.	Peritonitis	80(27)	Si	14	Multiv.

Tabla II. Ensayos clínicos con AAR: Resultados comparables

Diseño Ref.Estudio	Diag. clín.	Pacient.n. ^o (no terminan)	Crit.obj. estrés	Duración	Estadist.
36P,C.	Cistectomía	25	No	7	t-test A.Varianza
39P,C,R,DC	Politr. Postq.Sever.	12	No	14	t-test A.Varianza
40P,C,R,DC	Politr. Postq.	16	No	5	-
41P,C,R,DC	Sépticos	45(8)	Si	10	t-test
42P,C,R,DC Consec.	Politr.C.Ma- yor.Sépticos	12(2)	Si	4+4	A.Varianza C.Pearson
45P,C,R,DC	Posttranspl. médul	40(21)	No	28	t-test* Wilcoxon
46P.C. Consec.	Cistectomía	13	No	7	-
47P,C,R- secuen.	Postq. Intra- abdominal	16	No	4+10	t-test Multv.
48P,C,R.	Gastrectomía total/subtotal	173 86/87	No	7	t-test* Wilcoxon

Tabla III. Ensayos clínicos con AAR: Resultados favorables

Ref.	Gr.	Proteínas g/Kg/día	AAR %	Cal.NoProt. cal/Kg/día	BN	3-MH	AA	Prot. Visc.	Inmu- nidad
26	2	12gdeN 18"	41,1 21,7	2400cal.T 3600"	Si	-	Si	-	-
27	4	(I.NoAA;II.22%; III.35% y IV. 100% de AAR) 3%AA		en G5% 2000-3000 ml	Si	-	Si	Si	-
9	2	1g	15,5%;50%	35cal G	Si	Si	Si	-	-
30	3		15,6%;50% 100%	1730-2275 cal.T.G y L	Si	-	Si	-	-
31	1	1,7g	45%	35cal G	Si	Si	Si	Si	-
32	2	1,5g	25%;45%	20cal G	Si	-	-	-	-
33	4	1gAA(A,C) 1,5g(B,D)	A15%;C50% B20%;D47%	A,C,30calG B,D,37,(19%L)	Si	Si	-	-	-
34	2	1,3g;1,1g	24,2%;45%	30calT(30%L)	Si	Si	-	-	Si
35	2	1,5g	24,2%;45%	37cal(19%L)	Si	Si	Si	Si	Si
37	2	varia x x paciente	50%;15,6% x paciente	varia x	Si	-	Si	Si	-
38	1	1,6g	45%;	30cal G	Si	Si	Si	Si	-
44	2	1-2g	18%;50%	114cal G/gN	Si	-	Si	-	-
49	2	17,8±6,6gN 16,3±2,4"	15,5% 49,4%	1740G(29%L) 1620G(30%L)	Si	-	Si	Si	-
51	2	1,4±0,2g	45%;23%	150cal/gN 60%G,40%L	Si	Si	Si	Si	Si

Tabla IV. Ensayos clínicos con AAR: Resultados comparables

Ref.	Gr.	Proteínas g/Kg/día	AAR %	Cal.NoProt. cal/Kg/día	BN	3-MH	AA	Prot. Visc.	Inmu- nidad
36	4	1,5g	I.NoAA;II. 25% III 45%;IV 45%	I.150cal/día II,III,IV.30cal	Si	-	-	-	-
39	2	1,15-1,45g	45%;25%	34-43calG (2v*sem50gL)	Si	Si	Si	Si	-
40	2	0,34gN/Kg como AAE	0,55g/Kg 0,69g/kg	32calG	Si	Si	Si	-	-
41	3	1,5g	25%;45%; 45%	35calT (25%L)	Si	Si	-	Si	-
42	2	0,24gN/Kg	44,6%;19%	30calT (30%L)	Si	-	Si	-	-
45	2	0,24gN/Kg	45%;23%	1 5 5 - 165%GCB (25-30%L)	Si	Si	Si	-	-
46	2	1,5g	45%;25%	30cal	Si	-	Si	-	-
47	2	0,2gN/Kg	23%;40%	30cal(47%L)	Si	Si	Si	-	-
48	4	1,5g	22,6%;36%	40calG	Si	Si	Si	Si	-

Abreviaturas: ref.=referencia; P=Prospectivo; C=Controlado; R=Randomizado; DC=Doble ciego; Cons=Consecutivamente; No control=No controlado; *=Chi-Cuadrado, Fisher; h=horas; NoAA=No aminoácidos; G=Glucosa; L=Lípidos; Cal.T=Calorías totales; GCB=Gasto calórico basal; gN=gramos de nitrógeno; Crit.obj.estrés=criterios objetivos de estrés; Gr=grupos; BN=Balance nitrogenado; 3-MH=3 metilhistidina; AA=aminograma plasmático; prot.visc.=Proteínas viscerales.

En estudios posteriores (28) obtienen resultados que implican que las formulaciones con 42% de AAR tienen efectos beneficiosos en pacientes post-agresión y sépticos.

Blackburn et al, en 1981 (29), estudian pacientes postquirúrgicos en los que el gasto energético es un 20% más alto que el predicho, a los que administran AA en cantidades isonitrogenadas, en una de tres soluciones de AA que contenían 15%, 50% o 100% de AAR. Observan que los pacientes que reciben la solución estándar de AA (15 % de AAR), muestran una reducción en la síntesis proteica y una utilización de AA menos eficiente. A medida que aumenta el porcentaje de AAR

mejora la utilización de las dietas, aun cuando la cantidad total de AA administrada no es significativamente alterada.

Cerra et al, en 1982 (9), comparan la infusión de una solución de AA con 15,5% de AAR con una solución con 50% de AAR (ver tablas I y III). El grupo de pacientes que recibió la solución con 50% de AAR mostró una mejora en la retención de nitrógeno en el día 3 de la infusión, en el que el BN fue significativamente más positivo que el del grupo control. La excreción de 3-metilhistidina urinaria no cambió, por lo que concluyen que la retención de nitrógeno observada en el grupo AAR 50% refleja probablemente una estimulación de la síntesis proteica.

Desai et al, en 1982 (30), determinan los efectos de la infusión de grandes cantidades de AAR en las concentraciones de AA plasmáticas (ver tablas I y III). Los pacientes que recibieron la solución 100% de AAR mostraron una marcada variación en los niveles plasmáticos de AAR, con concentraciones especialmente altas de valina e isoleucina. Observaron un perfil más fisiológico en el plasma de los pacientes que recibieron la solución de 50% de AAR, con concentraciones elevadas de AAR mientras se mantienen las concentraciones de los otros AA. Respecto al BN encontraron que de las tres concentraciones, la de 50% es la mejor en preservar el BN, al mismo tiempo que parece ser más beneficiosa cuando se administra junto con una alimentación hipocalórica.

Kern et al, en 1982 (31), inician un ensayo clínico con el fin de demostrar las propiedades de ahorro de nitrógeno de las soluciones de AA con 45% de AAR (alta en valina, sin cambios en el contenido de leucina). A pesar de que la entrada total calórica era sólo de 900 kcal/día, los pacientes mantuvieron el equilibrio nitrogenado durante los cinco días del postoperatorio. Las concentraciones de AA plasmáticos reflejaron la composición de la solución administrada con altas concentraciones de AAR y sugieren que los AAR disminuyen el catabolismo muscular (ver tablas I y III).

Daly et al, en 1983 (32), aunque encontraron un incremento significativo en la toma de valina e isoleucina por el músculo del brazo, no observaron diferencia significativa en el balance acumulativo de nitrógeno para el grupo que recibió la solución con 45% de AAR cuando se comparaba con una solución estándar (ver tablas I y III).

Cerra et al, en 1983 (33), (ver tablas I y III) analizan la dosis de AAR más efectiva en la retención de nitrógeno, viendo que la mejora en la retención de nitrógeno era proporcional a la carga de AAR administrada. El efecto comenzaba a dosis de 0,5 g de AAR/Kg/día en el seno de una nutrición balanceada y era consistente con la influencia de los AAR en la síntesis proteica. No encontraron complicaciones ni efectos adversos.

Nuwer et al, en 1983 (34), demuestran un incremento significativo en el recuento absoluto de linfocitos y un porcentaje superior de reactividad a los test cutáneos con una solución de AA que contenía 45% de AAR, en pacientes con

nivel de estrés moderado a alto (ver tablas I y III). El BN se hizo positivo, sin cambios en la excreción de 3-metilhistidina. El grupo control permaneció con BN negativo.

Posteriormente Cerra et al, en 1984 (35), demuestran que la administración de una NPT que contenía 45 % de AAR y con una relación de isoleucina, leucina y valina de 4:1:7 incrementa la síntesis proteica visceral, particularmente la transferrina y mejora el recuento absoluto de linfocitos y el porcentaje de reversibilidad de la anergia (ver tablas I y III). Al mismo tiempo, el grupo AAR mostró un incremento en la retención de nitrógeno y un BN progresivamente positivo en los días 3 y 7, siendo superior que el grupo control en el día 7. Estos resultados eran consistentes con los de Nuwer, Cerra et al (34).

Sin embargo, el estudio de Bonau et al, en 1984 (36), para determinar la eficacia de ahorro de nitrógeno de tres soluciones de AA con diferentes concentraciones de AAR, 25% de AAR, 45% de AAR rica en valina y 45% de AAR rica en leucina, obtiene resultados comparables (ver Tablas II y IV). No obstante, pone de manifiesto que leucina, no valina, es el AAR más importante para el mecanismo de ahorro proteico en el hombre y que la cantidad de cada AAR, era más crítica para la eficacia de ahorro de nitrógeno que el porcentaje total de AAR infundido y sugiere que la leucina requiere un nivel crítico para un incremento significativo en el BN, el cual parece ser de 0,13 g/Kg/día de leucina, cantidad que está presente en la solución con 25% AAR.

Echenique et al, en 1984 (37), en 5 pacientes de UCI con estrés moderado a severo (ver tablas I y III), obtienen una normalización de los niveles plasmáticos de AA con la administración de una solución de AA con 50% de AAR. Además, observan una mejora en el balance neto de leucina, que sugiere una mejora en el balance proteico neto de los pacientes mientras reciben soluciones enriquecidas en AAR.

Bower et al, en 1985 (38), confirman que una solución de AA enriquecida en AAR promueve la retención de nitrógeno, utilizando la misma solución de AA (45% AAR) que la de Kern et al (31) ya descrita anteriormente, rica en valina y sin cambios en leucina, durante 7 a 14 días (ver tablas II y IV).

Van Way et al, en 1985 (39), utilizando una fórmula de AAR (45%) alta en isoleucina y valina, pero no en leucina (ver tablas II y IV), encuentran que la retención de nitrógeno era similar en el grupo estándar (25% de AAR) que en el grupo con 45% de AAR. La principal conclusión a la que parecen llegar es que la administración de elevadas cantidades de valina e isoleucina es probablemente inadecuada, ya que la leucina puede tener un papel específico en la regulación de la síntesis proteica y permaneció baja durante todo el estudio.

Otro de los estudios que no obtiene mejora en el BN con la administración de una solución de AA enriquecida en AAR, fue realizado por Iapichino et al, en 1985 (40). En este estudio sugieren que para que el efecto farmacológico de las solucio-

nes enriquecidas en AAR se manifieste, éstos deben administrarse en el seno de una solución de AA balanceada (ver tablas I y III).

Bower et al, en 1986 (41), comparan una solución de AA estándar, con dos soluciones de AA con 45% de AAR, una enriquecida en valina/baja en leucina y la otra rica en leucina/baja en valina. Las proteínas plasmáticas de corto "turnover" fueron mejor mantenidas por la solución alta en leucina aunque sin significación estadística, excepto para la proteína ligada a retinol. Confirmaron el papel regulador de la síntesis proteica de cada AAR y la necesidad de aumentar la leucina para mejorar la eficacia. El grupo alto en leucina requirió significativamente menos insulina y mantuvo los niveles de urea en sangre más bajos que los otros grupos. No observó mejora en los resultados de los pacientes que recibían alto porcentaje de AAR (ver tablas II y IV).

Estudios anteriores de Bonau et al (36) y Van Way et al (39), concuerdan con este estudio que apunta a que la leucina es el más importante de los AAR. Un estudio posterior de Van der Woude et al, en 1986 (42), tampoco encontró mejora en la retención de nitrógeno con la administración de una NPT que contenía 44,6% de AAR comparada con una NPT estándar (ver tablas II y IV).

En este estudio la severidad del estrés y predicción de la mortalidad, fueron realizadas usando el "simplified acute physiology score" SAPS (43) según el cual se trataba de un grupo de pacientes moderadamente estresados con una excreción de nitrógeno de 17,6 g/día. Los autores encuentran que el SAPS no se correlaciona con el BN en ninguno de los grupos estudiados y que las diferencias del presente estudio con otros anteriores, pueden ser debidas a la efectiva utilización de lípidos como fuente energética, que para ellos, parece ser más efectiva en la retención de nitrógeno que la presencia de una solución con alto porcentaje de AAR.

Posteriormente, Cerra et al, en 1987 (44), observan que el efecto de retención de nitrógeno al administrar AAR, es proporcional al grado de estrés metabólico y que los pacientes que más beneficio obtienen de la alta administración de AAR tienen nivel de estrés 2 o superior (moderado a severo estrés). No se administraron grasas durante los siete días de estudio. Además encuentra que, en estos altos niveles de estrés, una dosis de $2 \pm 0,2$ g/Kg/día de solución de AA enriquecida en AAR parece más eficiente en promover el BN.

Estudios posteriores de Lenssen et al (45) y Bonau et al (46), realizados en 1987; Jaing et al (47) y Okada et al (48) realizados en 1988, no obtienen mejora significativa en el BN al administrar soluciones con alto porcentaje en AAR frente a los obtenidos con soluciones estándar (ver tablas II y IV).

Lenssen (45) encuentra que la pérdida de nitrógeno fue superior en ambos grupos de moderado y severo estrés en el grupo 45% AAR en la cuarta semana y que la relación 3- metilhistidina/creatinina en la semana 4 fue superior en el grupo 45% AAR y, en el grupo de severo estrés fue significativa. Al mismo tiempo, aquellos pacientes que permanecieron en el grupo 45% AAR parecen sufrir más pérdida muscular.

Sin embargo, los otros estudios (46-48) demuestran algunos resultados positivos al administrar NPT enriquecida en AAR, con respecto a: la obtención de un BN más positivo y reducción del catabolismo proteico muscular (46); mayor retención de nitrógeno (47) y reducción significativa de la 3-metilhistidina en el día 7 en ambos grupos de pacientes con gastrectomía subtotal y total, acompañada de una retención de nitrógeno más rápida en los pacientes con gastrectomía total (48). Chiarla et al, en 1988 (49), observan que la administración de NPT enriquecida con AAR a pacientes severamente estresados y sépticos, reduce la proteólisis y la producción de urea (nitrógeno), pero que el mayor efecto en la tasa de producción de urea (nitrógeno) es a través de la disminución de la proteólisis, más que a un efecto específico antiureagénico de la infusión de AAR (ver Tablas I y III).

Estudios previos han demostrado que excepto para los AAR, la sepsis reduce el aclaramiento de una variedad de AA (50). Los autores (49) observan que, los AAR tienen el efecto específico de incrementar el aclaramiento de alanina y también de otros AA, por ejemplo prolina. Además, observan que la administración de AAR puede tener un papel importante en incrementar el nivel de fibrinógeno plasmático asociado con una reducción en el tiempo de protrombina y un incremento en el recuento de plaquetas, lo que sugiere un mayor efecto en promover la producción específica de proteínas de fase aguda, y posteriormente, un efecto de los AAR en la repriorización de la síntesis proteica hepática durante la sepsis.

Por último, citaremos los estudios realizados por Jiménez (51-53), en 80 pacientes con peritonitis para comparar el efecto de una solución de AA estándar 22,5% de AAR (grupo I) con el de una solución enriquecida con 45 % de AAR (grupo II) (ver tablas I y III).

El diagnóstico de sepsis se estableció siguiendo los criterios de Jacobs y Bone (54), para valorar los criterios de gravedad utilizan el SAPS (43) y para cuantificar la sepsis el sistema de Elebuter y Stoner.

Los parámetros que encontraron mayor diferencia comparativa entre ambos grupos a los 7 días fueron los siguientes: BN, índice de estrés, fosfatasa alcalina y 3-metilhistidina urinaria ($p < 0,005$).

A los 15 días, la fosfatasa alcalina y el retinol se elevan de forma significativa en el grupo II y el BN, índice estrés y 3-metilhistidina urinaria, también se elevan en el grupo II aunque sin significación estadística.

El estudio del aminograma plasmático refleja una notable disminución de los AAA y de los sulfurados y un incremento de los AAR. El cociente AAR/AAA alcanza cifras equiparables al coeficiente de Fisher a los 7 días en el grupo II, incrementándose posteriormente de forma excesiva. Las concentraciones de leucina y valina, alcanzan cifras muy elevadas a los quince días en el grupo AAR. Los AA no esenciales oscilan en sus concentraciones plasmáticas destacando un aumento de glicina en el grupo estándar.

En el Congreso de la ASPEN de 1985 (55) en un esfuerzo para evaluar los beneficios reales de la utilización de AAR en el estrés y la agresión, se reunieron

un grupo de expertos, en una mesa redonda moderada por el Dr. Brennan, que condujo a las conclusiones siguientes:

- Los estudios “in vitro”, demuestran un efecto beneficioso para leucina en controlar la degradación y estimular la síntesis proteica tisular.
- Los estudios en animales sépticos “in vivo”, sugieren una disminución de los requerimientos calóricos para mantener el BN usando soluciones de AA enriquecidas en AAR.
- En estudios clínicos en pacientes severamente enfermos, se han demostrado algunos resultados positivos en parámetros de metabolismo de nitrógeno usando soluciones de AA con alto contenido de AAR. Sin embargo, todavía, se han obtenido pocos efectos en los resultados clínicos.

Concluyen que son necesarios posteriores estudios con soluciones enriquecidas en AAR para determinar más claramente posibles efectos beneficiosos.

Por último, Baptista et al, en 1987 (56), realizan un estudio retrospectivo de 1256 nutriciones parenterales administradas a 120 pacientes ingresados en UCI, en un período de 10 meses, destacando que en pacientes altamente estresados el efecto de la administración de soluciones de AA con alto contenido en AAR es más efectivo.

El soporte metabólico en estos pacientes tiene como objetivo la reducción del catabolismo proteico, la estimulación de la síntesis proteica hepática, la obtención de un BN menos negativo, el mantenimiento de la homeostasis de glucosa y todo ello con soluciones nutritivas concentradas a fin de no contribuir a la situación de sobrecarga de fluidos.

Los autores indican que para estos pacientes el aporte proteico es primordial, mientras que el aporte calórico debe ser considerado de importancia secundaria. En el 35% de los pacientes utilizaron soluciones de AA con alto porcentaje de AAR y, aunque estas mezclas proporcionan menos cantidad de proteína por unidad de volumen, su utilización preferencial en pacientes estresados puede ser más beneficiosa que el uso de soluciones de AA estándar.

1.1.3. Resumen de estudios clínicos. Justificación del estudio

Por tanto, de los numerosos estudios clínicos con AAR reseñados, podemos objetivar resultados controvertidos, a pesar de la serie de ventajas que se les reconoce en el plano teórico y que pueden ser notables en enfermos críticos, con alta excreción de nitrógeno y gran catabolismo muscular. Estos resultados pueden ser atribuidos a las diferencias apreciadas en la metodología del estudio. Sólo hemos considerado un estudio retrospectivo (56) y hemos observado que los estudios prospectivos no todos han sido randomizados (25,29-31,36,38,46,51) y doble ciego (25,37-38,49,51) (ver tablas I y IV).

Respecto a la selección de pacientes, hemos encontrado similitudes en el diagnóstico de entrada, ya que eran postquirúrgicos, politraumatizados y/o sépticos. Sin embargo, en muchos de los estudios (25-32,36-40,42,45-49), no se han utilizado criterios objetivos para estratificación del estrés, con el fin de asegurar la homogeneidad de la población. Se conoce que el diagnóstico clínico no necesariamente se correlaciona con el grado de respuesta metabólica que existe (55), encontrándose en este grupo el mayor porcentaje de estudios con resultado negativo.

En los estudios iniciales muchas de las soluciones administradas, eran hipocalóricas, no balanceadas. Las soluciones de AA utilizadas en diversos estudios, eran altas en valina e isoleucina, sin cambios en leucina (32,35,39), o con aumentos en uno sólo de los AAR (31,36,38,39,41), o únicamente con los 3 AAR como uno de los grupos de estudio (27,30), lo que posteriormente fue corregido aumentando los tres AAR y en mayor medida la leucina en las soluciones actuales. Además, son importantes la dosis total de AA administrada, así como la dosis de AAR y el uso de cantidades adecuadas de calorías no proteicas, junto con electrolitos, vitaminas y oligoelementos.

Utilizan lípidos en once estudios (30,33-35,39,41-42,45,47,49,51), destacando la proporción de 20-30% de lípidos en la mayoría, excepto en (51) que fue un 40% de las calorías no proteicas.

En la mayor parte, la duración del estudio fue de 5-7 días; en cuatro de ellos (38,39,49,51), de 10 a 14 días y en uno (45), de 28 días.

El análisis estadístico se realizó en la mayoría de estudios considerados mediante t-test, test de Wilcoxon y Chi-cuadrado. En un estudio se utilizó el método de Scheffé (49) y en otro (51) análisis multivariante.

La mayoría analizan el balance nitrogenado, 3-metilhistidina y el aminograma plasmático. Otros parámetros estudiados son los cambios en la síntesis proteica hepática y los cambios en la función inmune (ver tablas III y IV). En algunos estudios se analiza la mortalidad (45,51).

Para valorar el "turnover" proteico, en cuatro estudios utilizan soluciones isotópicas de ¹⁵N-glicina (28,36), L-(U-¹⁴C)-tirosina (29), y L-(1-¹⁴C) leucina (37). Postulan, que los cambios en la cinética de AA se producen en horas y que la utilización de métodos trazadores permite analizar los flujos de AA dentro y fuera del compartimento plasmático, a la vez que el "turnover" proteico en pacientes estresados con complejos perfiles clínicos. Además, hacen posible utilizar un diseño cruzado en el cual los pacientes a estudio sirven como su propio control (37).

En cambio, los resultados de BN, requieren unos cuatro días de infusión para alcanzar el equilibrio, debido a que la tasa de cambios de la dieta se refleja lentamente en el "pool" corporal de la urea (36,55). En el caso de estudios cruzados (46), éstos no han sido bastante duraderos (7 días) para alcanzar una situación de equilibrio.

No obstante, los métodos cinéticos, están basados en afirmaciones que no han sido rigurosamente comprobadas (55). Además la cinética de leucina no es "representativa" de la dinámica proteica total corporal y las estimaciones obtenidas con un solo trazador deben ser interpretadas con precaución, precisando modelos más detallados (57).

A su vez, en las medidas de BN, es necesario considerar las variaciones individuales que pueden ser del orden de 0,8 g de N/día para personas sanas, con una variación interindividual de 1,2 g de N/día y que en pacientes hospitalizados esta variación puede incrementarse a 1,6 g/día (55).

La interpretación del BN, está limitada por el hecho de que proporciona información acerca de las pérdidas o ganancias netas de nitrógeno, pero no explica la dinámica de estos cambios (57).

Los resultados que parecen más evidentes, con la administración de soluciones con alto contenido en AAR, son los relativos a la mejora de la retención de nitrógeno en pacientes con alto nivel de estrés. La leucina, a su vez, parece ser el AA más importante de los 3 AAR en promover la síntesis proteica en el hombre (36,41,55).

También se han descrito incrementos en las proteínas viscerales, mejora en los índices de la función inmune y del aminograma plasmático (35,51).

Recientemente, han sido publicadas (58-59) dos revisiones, que analizan los beneficios propuestos en diversos ensayos clínicos para el uso de soluciones con alto contenido en AAR en pacientes estresados. Ambas coinciden en que los pacientes que deben beneficiarse de la administración de estas soluciones, son aquellos que tienen un moderado a alto nivel de estrés (excreción de nitrógeno al inicio >10g/día). Recomendando además (59), que el uso de estas soluciones, debe limitarse a pacientes clínicamente estresados (sépticos, politraumatizados, cirugía mayor y fallo multiorgánico), y que el estrés metabólico debe ser determinado por criterios objetivos. Por último, deben administrarse $\geq 0,5$ g/Kg/día de AAR (33), con las calorías no proteicas adecuadas y los electrolitos y micronutrientes necesarios.

1.2. Los aminoácidos de cadena ramificada

1.2.1. Introducción

Este grupo, que incluye valina, leucina e isoleucina, tiene propiedades especiales (60) que han impulsado en la última década una gran cantidad de estudios. Con ellos se ha producido una gran expansión de los conocimientos sobre la regulación de su metabolismo, de sus efectos y los de sus metabolitos en las reacciones metabólicas de varios tejidos corporales, así como de su papel fisiológico en ciertas situaciones clínicas, lo que parece convertirlos en agentes terapéuticos.

1.2.2. Estructura

Los AA constituyen la unidad básica de la proteína (61). Todos contienen una estructura común formada por un grupo amino libre en el carbono α adyacente a un grupo carboxílico ácido (61,62). El resto de la molécula lo constituye una cadena hidrocarbonada.

En la glicina, esta cadena lateral es un átomo de hidrógeno, pero en todos los demás AA hay uno o más átomos de carbono (61,62). La cadena lateral, es una característica que distingue los AA y permite diferencias bioquímicas entre grupos determinando propiedades individuales.

Los AAR son los únicos que tienen una rama en su molécula, lo que les confiere una estructura única (4)(Fig.1).

Las diversas proteínas están constituídas por 21 aminoácidos diferentes (62).

En el grupo de AA neutros los hay alifáticos y aromáticos. Entre los alifáticos se encuentran alanina y glicina; serina y treonina (hidroxiaminoácidos); leucina, isoleucina y valina (AAR). Los AAA: fenilalanina, tirosina y triptófano y los AA conteniendo sulfuro, metionina y cisteína.

La prolina y sus derivados son los únicos AA que tienen el grupo amino secundario, ya que se encuentra en un anillo pirrolidínico en lugar del carbonoo. Además, la asparagina y la glutamina, que son amidas de los ácidos aspártico y glutámico, respectivamente.

Sólo existen dos AA acídicos, el ácido glutámico y el ácido aspártico. Ambos tienen un grupo amínico y dos carboxílicos. Por último, la arginina, lisina e histidina son AA dibásicos.

1.2.3. Importancia nutricional

1.2.3.1. AA esenciales. Requerimientos diarios

Los estudios de Rose et al (63) llevaron a la clasificación de los AA en dos categorías: esenciales y no esenciales. La importancia nutricional de los AAR fue establecida por Rose (63) al incluirlos entre los diez AA esenciales (AAE) para el hombre. Estos estudios, encuentran que los efectos de la exclusión de isoleucina de la dieta son particularmente intensos, ya que provoca pérdidas de nitrógeno superiores a las encontradas con deficiencias de cualquier otro AA (63).

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que los AAE pueden ser sintetizados in vivo por transaminación, si su esqueleto carbonado se proporciona de forma exógena. Así, el exceso de nitrógeno, en la forma de amoníaco o glutamina, puede ser reciclado a través de la formación de "AA esenciales" a partir de compuestos exógenos no-nitrogenados, los α -cetoanálogos de los aminoácidos (64).

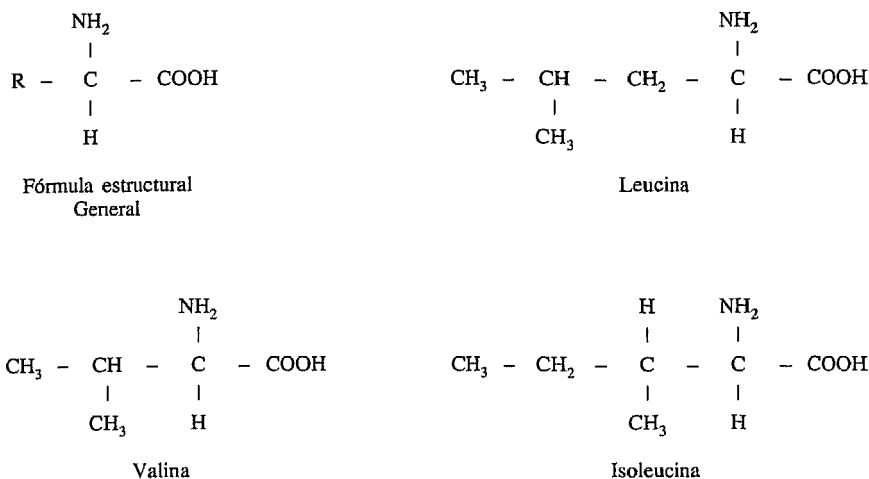


Figura 1: Fórmulas estructurales de los AAR

Las cantidades diarias óptimas para un hombre joven fueron establecidas en: leucina =2,2 g, isoleucina =1,4 g, y valina = 1,60 g (63).

Recientemente, la FAO/WHO/UNU (65) ha publicado recomendaciones sobre los requerimientos de AA estableciéndose en 0,8 g/Kg de peso corporal/día, en personas sanas de varias edades (Tabla V). Según dicho informe estas recomendaciones pueden estar infraestimadas en los adultos, al ser extrapolaciones de estimaciones basadas en el balance nitrogenado. Estas recomendaciones no proporcionan información para los requerimientos de AAR bajo circunstancias de estrés y agresión.

Tabla V. Requerimientos de aminoácidos de cadena ramificada

	Neonato	Niño	Adulto
-AAR totales (mg/Kg/día)	324	142	34
% de las proteínas totales	22	12,9	4,5
-Aminoácidos esenciales AAE (%)	45	40	40
Total AAE como % de las necesidades proteicas.	48	32	11

La FAO/WHO/UNU también sugiere que se realice una progresiva disminución en el porcentaje de AAE respecto a los requerimientos proteicos totales, a medida que se incrementa la edad de la población (65,55). Por otra parte, el porcentaje de AAE por unidad de proteína total requerida para el mantenimiento y restauración de la salud en el adulto debe ser superior que el que se indica en las estimaciones habituales (55). Adibi indica que los AAR deben representar el 46% de los requerimientos mínimos diarios de AA esenciales en humanos (66).

1.2.3.2. Consumo de proteínas

El consumo de proteínas es necesario por dos motivos importantes: aportar al organismo las fuentes nitrogenadas precisas para la biosíntesis de los compuestos corporales nitrogenados y proveer todos y cada uno de los AA esenciales en las cantidades precisas (67). Las proteínas son la “maquinaria” del cuerpo (68). Están en un sistema dinámico y el “turnover” proteico diario está constituido por más de 300 g de proteínas (64,68).

Los AA están en el organismo en forma de polipéptidos y grandes proteínas, siendo su función más importante servir como precursores, “ladrillos de construcción”, de los numerosos “edificios” proteicos. Además se utilizan como sustancia nitrogenada para la síntesis de neurotransmisores, (ej:acetilcolina, etc), de hormonas peptídicas (insulina, glucagón etc) y no polipeptídicas (tiroxina, etc.).

También los AA transportan nitrógeno de un tejido a otro del organismo y fuera del organismo (vía urinaria). Asimismo, se utilizan para la síntesis de AA no esenciales, a partir de glucosa (67).

Por último, el esqueleto carbonado de los AA de las proteínas puede utilizarse como material combustible. Así, cuando se encuentran los AA en exceso o hay aumento de los requerimientos energéticos, en ayuno y estrés, son catabolizados y utilizados para la obtención de energía. Para ello utilizan vías metabólicas que convierten los AA en glucosa (neoglucogénesis) denominándose AA glucogénicos. Los que son transformados en acetyl-CoA, se llaman cetogénicos, debido a que pueden dar lugar a la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos almacenables en tejido adiposo o cuerpos cetónicos. Y el resto son transformados en ambos compuestos, siendo AA glucogénicos y cetogénicos (67).

1.2.3.3. Estudios relevantes

- En 1961 Miller (69) demostró que el hígado juega un importante papel, pero no exclusivo, en la oxidación de todos los AA y que los AA esenciales son con frecuencia exclusivamente oxidados por el hígado. Además encontró que los tejidos no hepáticos, son tan capaces como el hígado para oxidar un gran número de AA, incluyendo leucina, isoleucina y valina.

- Adibi (70), investigando el efecto de la dieta en el aminograma plasmático encontró que, entre todos los AA, durante el ayuno únicamente se incrementa la concentración de los tres AAR en el plasma y que, en pacientes con largo tiempo

de privación proteica (kwashiorkor), las concentraciones plasmáticas de los tres AAR están más severamente disminuídas que las del resto de AA (70). La reducción era más pronunciada para la valina que para la leucina e isoleucina (66).

Si el ayuno se prolonga más de una semana se producen niveles plasmáticos por debajo de los niveles basales (66,71), sugiriendo que el metabolismo de los AAR está bajo control de la dieta (66,70).

• En 1976, Benotti et al (72) en un estudio realizado en pacientes postquirúrgicos indican la función que tienen los AAR para prevenir la proteólisis muscular. Partiendo de la hipótesis de que el catabolismo muscular es mediado vía oxidación de los AAR, concluyen que las infusiones de AA y la cetoadaptación son efectivas en mantener los niveles de AAR requeridos para la síntesis y conservación de la masa celular corporal.

1.2.3.4. Propiedades especiales

Los tres AAR, tienen propiedades especiales:

1. Son los únicos AA esenciales principal y directamente oxidados (sin glucosa como un intermediario) por el músculo esquelético (12,14,64,71), siendo una importante fuente de energía para el músculo (12,14, 64) ya que su oxidación produce ATP (73).

La velocidad de oxidación de AAR en el músculo es estimulada por el ayuno, la influencia hormonal, el estrés, la diabetes, y otras condiciones normalmente asociadas con pérdida proteica muscular y BN negativo.

2. Pueden servir como sustratos proporcionando nitrógeno para la síntesis por el músculo de glutamina y para la producción de alanina para el ciclo glucosa-alanina, así como el esqueleto carbonado para la gluconeogénesis hepática (12,13,14,64).

3. Además, parecen tener propiedades especiales para regular o modular el flujo de otros AA desde el músculo (64). Una inhibición en el flujo de AA del músculo puede ser utilizada para la reducción del catabolismo proteico postagresión (14), lo que se produce administrando dietas incrementadas en AAR. En el caso particular de la leucina, se ha descrito (12) su papel "regulador" en la síntesis y degradación proteica muscular.

1.2.4. Absorción

La absorción de los AA en el intestino delgado transcurre por mecanismos de transporte activo, precisando acoplamiento de energía metabólica celular y sistemas de transporte específicos ubicados en la membrana de los enterocitos. Existen sistemas de transporte distintos, según los AA sean ácidos, neutros o básicos (67). La absorción además, puede tener lugar en contra de gradiente de concentración. En la mayoría de los casos el sistema se relaciona con la bomba de sodio depen-

diente de la ATPasa $-Na^+-K^+$ (74). Los AA más rápidamente absorbidos son los AAR y metionina y después, por este orden, otros AA esenciales y AA no esenciales (67).

Los tres AAR son transportados a través de las membranas y compiten por el mismo gran sistema de transporte de los AA neutros (75), el sistema L, que transporta leucina y AA neutros con cadenas ramificadas ó aromáticas, (los AAR, fenilalanina, tirosina, triptófano y metionina) (74).

1.2.5. Distribución

Los AAR provenientes de la dieta presentan una distribución cuantitativa distinta, según los tejidos.

Después de una dieta proteica, el 90% de los AAR aparecen en la vena porta, pero sólo un 26% del total son captados por el hígado. El resto se distribuye en los tejidos periféricos, fundamentalmente en el tejido muscular, en donde por un lado actúan como substrato energético "in situ" y por otro son metabolizados parcialmente y reierten en forma de glutamina y alanina a los siguientes órganos: hígado (60-70%), cerebro (15-20%) e intestino y riñón (10%).

El intestino y el riñón reciben glutamina a partir del músculo. El hígado recibe alanina a partir del músculo, riñón e intestino. El hígado a su vez, sintetiza glucosa que irá fundamentalmente al tejido cerebral y urea que se excreta por el riñón (76).

Así pues, la redistribución de los AAR o sus derivados metabólicos, está sometida a interrelaciones tisulares (76). Los niveles de AA libres representan una muy pequeña proporción de la cantidad total de AA en el cuerpo, alrededor de 120 g, sólo un 1% del "pool" proteico total, y equivalen a cerca de un 30% del "turnover" proteico diario, que es de unos 400 g, el cual se renueva, como un todo, aproximadamente una vez por hora (77).

Estos AA libres se encuentran a su vez compartimentados, constituyendo "pools" circulantes (plasma y células sanguíneas) y tisulares, que se intercambian de forma muy activa a través de los AA presentes en el espacio intersticial, pudiendo diferenciarse dos grupos: los extracelulares y los intracelulares (74). Los "pools" intracelulares no son homogéneos. Así Masden en 1983 (78) postula un modelo teórico para la leucina, en el que existirían como mínimo dos "micropools intracelulares": a) "pool" de síntesis; b) "pool" de oxidación. El "pool" de síntesis procedería fundamentalmente de la degradación de la proteína endógena, que a su vez sería reutilizado. El "pool" de oxidación procedería preferentemente del "pool" extracelular de leucina. La interrelación entre los "pools" es desconocida.

No se conoce tampoco en qué medida la disminución del "clearance" de AAR contribuye al mantenimiento del "pool" plasmático (76).

1.2.6. *Metabolismo*

Adibi (66,70) en concordancia con los trabajos de Miller (69) sugiere que el metabolismo de los AAR puede estar bajo control de la dieta y que los AAR son catabolizados primariamente en tejidos periféricos, especialmente en el músculo y no en el hígado como se había considerado hasta entonces (9,70,73,71). Este importante hecho, parece ser consecuencia de la distribución y actividad de las enzimas responsables de su degradación, como se verá más adelante (9,71).

Fundamentalmente están implicados dos pasos en el metabolismo tisular de los AAR: a) utilización como sustratos para la síntesis proteica, y b) utilización como combustible metabólico.

El primero, está gobernado por los factores que regulan el metabolismo proteico y que no son únicos de estos AA, por lo que no lo trataremos aquí.

1.2.6.1. La oxidación

Es iniciada por la pérdida de su grupo α -amino. En esta primera reacción los AAR son transaminados a sus respectivos cetoácidos (73,76) (fig 2).

La transaminación es catalizada por la acción de una transaminasa específica sobre un aceptor común, que es el alfa-ceto glutarato. La actividad específica de esta enzima varía según el tejido en que se encuentre; así es alta en el músculo

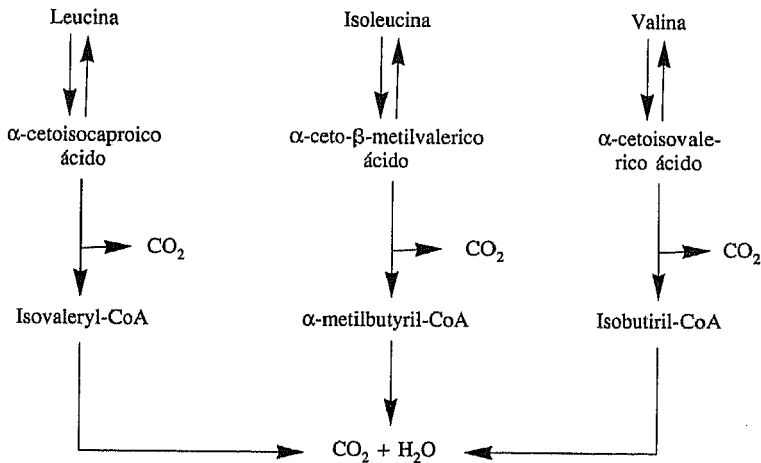


Fig. 2: Esquema mostrando el catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Tomado de ref.72

esquelético y baja en el hígado, aunque también se ha encontrado alta en el corazón, riñón y cerebro (79,73).

Un aspecto común de las transaminasas es su dependencia de piridoxal fosfato (vitamina B6) que se liga de forma transitoria y covalente a un residuo de lisina en la enzima, actuando así como coenzima de las reacciones de transaminación (67,74).

Ichihara et al, en 1983 (80) describieron tres tipos de transaminasas (isoenzimas I-III), encontrando que todos los tejidos contienen la isoenzima I, la isoenzima II se encuentra en el hígado y la isoenzima III en el cerebro. Las isoenzimas I y III, transaminan los tres AAR en igual cantidad, mientras que la isoenzima II es específica para la leucina y su Km es muy grande (80,70).

La isoenzima II, puede ser inducida muy rápidamente por glucocorticoides o alta ingesta de proteína en la dieta, mientras que la isoenzima I en el riñón es inducida por la administración de glucocorticoides (80).

Así la transaminasa puede ser el factor limitante para el metabolismo de los AAR y especialmente de la leucina en el hígado, aunque no parece serlo en otros tejidos.

1.2.6.2. Descarboxilación oxidativa

El segundo paso metabólico es la descarboxilación oxidativa. A diferencia de otros AA, la oxidación de los AAR se realiza principalmente en el músculo esquelético y aunque, con diferente extensión, también son oxidados por todos los tejidos (73).

Los cetoácidos, formados en la reacción anterior a través de una serie de reacciones oxidativas (fig. 2) comunes a los tres AAR, son descarboxilados, produciendo ácido acetoacético y acetyl-CoA en el caso de la leucina, propionil-CoA y acetyl-CoA en el caso de la isoleucina y succinil-CoA en el caso de la valina (66) y finalmente CO₂ y agua (73).

Siempre que el esqueleto carbonado de los AAR experimenta una reacción de descarboxilación hay una permanente pérdida de estos AA, ya que la reacción es irreversible (73). Las reacciones anteriores son catalizadas por una BCKA deshidrogenasa, la cual es una enzima mitocondrial de alto peso molecular y parece ser la enzima llave en la regulación del catabolismo del esqueleto carbonado del AAR. Esta enzima existe en forma activa (defosforilada) e inactiva (fosforilada).

Las reacciones de fosforilación y defosforilación son catalizadas por una kinasa y una fosfatasa, respectivamente. Existen diferencias entre especies animales en términos de distribución tisular de su actividad. En el hombre, la actividad específica de la deshidrogenasa es alta en el hígado y baja en el músculo, por lo que es un paso limitante en el músculo, y algunos cetoácidos son liberados a la circulación y transportados al hígado, para su posterior metabolismo (71). La concentración en el riñón es bastante más baja que en el hígado (73,80,70).

La oxidación de la leucina, no parece suceder por completo en el músculo y la producción de CO₂ de la leucina, está limitada a α -descarboxilación en este tejido. En contraste, el hígado puede degradar α -cetoisocaproico a acetil-CoA y acetoacetato. Sin embargo los cuerpos cetónicos no son utilizados por el hígado, pero son eficientemente oxidados por el músculo a CO₂. Lo que sugiere, una compleja interrelación para la oxidación total de leucina entre el músculo, el hígado y posiblemente otros tejidos (70). El tejido adiposo también puede proporcionar AAR para su conversión en lípidos (71).

1.2.6.3. Factores que afectan al metabolismo de los AAR

El metabolismo de los tres AAR es mutuamente relativo, existiendo un antagonismo entre ellos debido a su semejanza estructural.

Compiten entre sí y con los AA neutros por el común sistema L de transporte. Sus vías catabólicas en general son similares y utilizan enzimas comunes, transaminasas y deshidrogenasas, cuyas actividades están reguladas por factores nutricionales, hormonales y metabólicos. Un exceso de leucina interfiere en alguna vía con el metabolismo de isoleucina y valina, incrementando de este modo los requerimientos del organismo para ellos. Así un alto nivel de leucina en la dieta suprime el crecimiento de ratas alimentadas con una dieta baja en proteínas, siendo corregido por suplementos en la dieta de isoleucina y valina (75).

I. *Ayuno y malnutrición.*

El *ayuno* incrementa la actividad de la transaminasa de leucina en el músculo esquelético, sin cambiar la actividad del enzima en el hígado.

Los resultados en el riñón son conflictivos. Adibi et al (70) encuentran 2 veces incrementada la actividad de la enzima transaminasa de leucina en este tejido. En el tejido adiposo se produce una marcada disminución en su actividad.

Durante el ayuno la oxidación de los AAR no se altera en el cerebro, se incrementa en el riñón, el músculo de corazón y atrial y disminuye en el tejido adiposo.

El ayuno incrementa la oxidación muscular de los AAR, sin afectar este proceso en el hígado. Esta oxidación aumentada de los AAR en el ayuno puede servir y ser usada para una importante función. El organismo contiene una gran cantidad de proteína y grasa en comparación a carbohidratos. Durante el ayuno son catabolizadas una gran proporción de proteínas corporales, las cuales contienen considerables cantidades de AAR.

Las cantidades de AAR en el "pool" de AA libres comparada con las que existen en las proteínas corporales son bastante pequeñas. La leucina no es un AA glucogénico y los otros dos AAR son pobres precursores de glucosa.

Por esto la incrementada oxidación de los AAR por el músculo, proporciona una explicación para la pérdida de estos aminoácidos desde la proteína corporal durante el ayuno. El incremento en la oxidación muscular de los ácidos grasos y

AAR, junto con la disminución en la oxidación muscular de la glucosa durante el ayuno, parece reflejar una respuesta adaptativa del músculo esquelético para mejorar su eficiencia en utilizar los combustibles metabólicos disponibles (70).

La *deprivación proteica* en general tiende a disminuir la actividad de la transaminasa (73) y concretamente disminuye la tasa de oxidación y la actividad de la deshidrogenasa en el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Sin embargo un incremento en la entrada de proteína en la dieta o también una dieta alta en AAR o sus cetoácidos, produce un aumento lineal tanto en la oxidación como en la actividad de la deshidrogenasa (73).

II. Efecto de substratos.

• Transaminación.

El α -cetoisocaproato parece tener un efecto directo sobre la transaminasa de los AAR incrementando su actividad (73).

• Oxidación.

El efecto de la *glucosa* en la oxidación de los AAR se considera débil o nulo en el músculo e hígado, no así en el corazón que es inhibida por la glucosa, y en el tejido adiposo y el cerebro que es estimulada.

Este efecto de la glucosa en la oxidación de los AAR, debe ser directo o por uno de sus metabolitos y se ha estudiado para el piruvato.

El efecto del piruvato en el músculo esquelético es similar al de la glucosa, no afecta o inhibe débilmente la oxidación de leucina. El efecto del piruvato en el tejido adiposo es contrario, ya que inhibe la oxidación de AAR mientras la glucosa la estimula. En el hígado la glucosa no tiene efecto, mientras el piruvato estimula la oxidación de la leucina debido a su capacidad para servir como aceptor de un grupo amino en la transaminación. Sin embargo el piruvato en el hígado inhibe la oxidación de los cetoácidos de AAR.

El piruvato al igual que la glucosa en el corazón, inhibe la oxidación de los AAR y sus cetoácidos, efecto que parece debido a una disminución de la actividad de la enzima deshidrogenasa (73).

Los ácidos grasos de cadena larga, tales como el palmitato (C_{16}), tienen efectos variados en la oxidación de la leucina en el músculo. En otros tejidos tales como el corazón y el hígado, los ácidos grasos de cadena larga inhiben la oxidación de AAR.

Los ácidos grasos de cadena media -hexanoato(C_6) y octanoato(C_8)- estimulan la oxidación de los AAR en el músculo esquelético, pero el decanoato (C_{10}) la inhibe.

El octanoato afecta la oxidación de AAR en el corazón, pero sus efectos parecen depender del estado de actividad de la BCKA deshidrogenasa. Si ésta está en la forma inactiva, el octanoato causa un incremento en su actividad, y al contrario,

si está en su mayor parte en el estado activo, el octanoato inhibe la reacción de la deshidrogenasa. Los efectos del octanoato varían de tejido a tejido. Así estimula la oxidación de AAR en el músculo esquelético e inhibe esta oxidación en el hígado (73).

Los cuerpos cetónicos afectan el metabolismo de los AAR, variando su efecto según el cuerpo cetónico utilizado y el tejido estudiado. Así, en el músculo esquelético el acetoacetato estimula y el acetato inhibe la oxidación de los AAR, mientras que el β -hidroxibutirato no tiene efecto.

El efecto de los cuerpos cetónicos en el hígado depende de si se utilizan como sustratos los AAR o cetoácidos. Cuando se usan los AAR, tanto el acetoacetato como el β -hidroxibutirato inhiben al parecer su oxidación, debido a la inhibición de la reacción transaminasa. Sin embargo, cuando se usan los cetoácidos como sustrato, los cuerpos cetónicos incrementan su oxidación por la activación de la deshidrogenasa.

En el corazón los tres cuerpos cetónicos inhiben la oxidación de AAR por inactivación de la deshidrogenasa. Los cambios en la activación de la deshidrogenasa aparentemente explicarían el metabolismo de los cuerpos cetónicos por estos tejidos. Así, el corazón puede usar eficientemente cuerpos cetónicos como sustrato oxidable, mientras el hígado es menos eficiente para esto.

Las alteraciones en la oxidación de los AAR son debidas a la interconversión de la BCKA deshidrogenasa de la forma activa a la inactiva. La interconversión se realiza por factores que cambian la concentración intramitocondrial de ATP o afectan la actividad de la BCKA deshidrogenasa asociada a kinasa o a fosfatasa. El ayuno, la diabetes y los iones Ca^{2+} convierten la enzima a la forma activa, por disminuir la concentración intramitocondrial de ATP. Los ácidos grasos, los cuerpos cetónicos y una alta ingesta de proteína en la dieta, convierten la enzima a la forma activa, por inhibir la kinasa. El factor muscular convierte la enzima a la forma activa por estimular la fosfatasa (73).

III. *Efecto de las hormonas.*

- *Insulina.* La hiperinsulinemia produce una rápida reducción de los niveles plasmáticos de AAR en el hombre (81) favoreciendo su entrada en los tejidos (76).

La deficiencia de insulina está asociada con elevadas concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina (82).

Este efecto no es igual para todos los tejidos ni para todos los AA, sobre todo en el tejido muscular. El efecto de la insulina en la oxidación de la leucina en el tejido adiposo es opuesto al del músculo esquelético. La insulina activa la BCKA deshidrogenasa en el tejido adiposo, incrementando la oxidación de la leucina en ratas alimentadas, mientras en ratas en ayuno no tiene efecto. Este efecto estimulador no requiere glucosa (73).

Por otra parte la insulina tiene un efecto fundamentalmente anabólico sobre las proteínas musculares estimulando por un lado la síntesis de proteínas a nivel de

la iniciación de las cadenas polipeptídicas, y por otro inhibiendo la degradación por un mecanismo desconocido (76). Ello es válido siempre, salvo en una circunstancia: cuando la glucosa administrada es inadecuadamente escasa a los requerimientos energéticos, puesto que la insulina, al inhibir la lipólisis, facilita o permite la neoglucogénesis (83).

La influencia de la insulina viene modulada por la propia capacidad de los tejidos periféricos de metabolizar los AAR, de forma que si bien "in vivo" los niveles de insulina determinan la capacidad de catabolizar los AAR, no determinan la cantidad que es catabolizada (76).

- *Hormona de crecimiento y hormonas tiroideas.*

El hipertiroidismo produce en animales una pérdida proteica neta y, en el hombre, incrementa la excreción urinaria de nitrógeno. El aumento de la proteólisis muscular produce elevados niveles plasmáticos de AAR y secundariamente se incrementa la captación esplácica (81).

El déficit de ambas hormonas produce una elevación en la tasa de oxidación de la leucina en el tejido adiposo al aumentar la actividad de la BCKA- deshidrogenasa (73).

En general, la hormona de crecimiento disminuye la velocidad de conversión de los AA en urea y las hormonas tiroideas aumentan la captación celular de AA.

- *Esteroides adrenales.*

La insuficiencia adrenal no afecta la oxidación de los AAR. Sin embargo, una elevación aguda de las concentraciones plasmáticas de los glucocorticoides aumenta la concentración de los AAR. Por el contrario una elevación continuada de los glucocorticoides, no tiene efecto significativo en las concentraciones plasmáticas de los AAR en el hombre (81).

El cortisol influye sobre la incorporación de la glucosa a los tejidos periféricos, lo que origina un descenso en la síntesis de ATP, que supone a su vez una disminución del transporte de membrana de los AA hacia el interior de la célula (76).

- *Glucagón.*

Actúa por su acción inhibitoria de la secreción de insulina (82) y por estimular la síntesis de enzimas, capaces de catabolizar AA en el hígado (76), produciendo una disminución de las concentraciones plasmáticas de los AAR en el hombre (81).

- *Efecto de las catecolaminas.*

Las condiciones de estrés tales como el trauma y la sepsis son asociadas con un aumento de las concentraciones plasmáticas de las catecolaminas y con un catabolismo proteico neto (83,84).

Sin embargo, no hay evidencia de que las catecolaminas ejerzan efectos catabólicos proteicos. En contraste, la epinefrina parece incrementar la síntesis y disminuir

la degradación proteica e inhibir la oxidación de α -cetoácidos en el músculo de rata "in vitro" (81).

Los niveles de los AAR se reducen durante la infusión de epinefrina, de manera similar a los observados en estrés severo.

Evidencias "in vivo" e "in vitro" sugieren que una elevación en los niveles de epinefrina plasmáticos puede servir para conservar las proteínas en el estrés severo y así contrarrestar a las hormonas catabólicas tales como los glucocorticoides u otros mediadores del catabolismo tales como pequeños péptidos recientemente descubiertos en la circulación de pacientes sépticos (86,81).

IV. *Estado redox.*

Se conoce que la proteólisis muscular, está modulada por el estado redox intracelular (NADH/NAD⁺). La descarboxilación oxidativa de los AAR, requiere la disponibilidad de NAD oxidado, el cual de esta manera puede ser tasa-limitante (87).

V. *Otros.*

La actividad de la BCKA deshidrogenasa parece que puede estar modulada por un *factor en el músculo esquelético*, el cual incrementa la actividad de la enzima en la mitocondria hepática, pero no en la mitocondria muscular (73).

La carnitina parece estar implicada en el metabolismo de los AAR por estimular su oxidación (83). El mecanismo no es suficientemente conocido. La carnitina necesita que la mitocondria esté intacta para que sea capaz de estimular la oxidación de los AAR. Obviamente, se requieren estudios adicionales para clarificar este mecanismo (51).

Por último, durante el ejercicio se incrementa la oxidación muscular de la leucina, como un componente de los cambios adaptativos en el metabolismo energético muscular, es decir, se utilizan en mayor proporción los AAR como fuente de combustible (73).

1.2.7. *Acciones de los AAR*

1.2.7.1. *Destinos anabólicos*

Los AAR tienen fundamentalmente cuatro destinos anabólicos:

I. *Síntesis proteica.*

Es el principal destino de los AAR (73,76). Además de servir como sustrato para la síntesis proteica los AAR juegan un papel en el metabolismo proteico (66).

Producen estimulación de la síntesis proteica e inhibición de la proteólisis en el músculo (11,12,16). Este efecto es único de los AAR ya que otros AA no lo presentan (12,71).

Sin embargo el efecto anabólico en el metabolismo proteico hepático no parece ser único, ya que otros AA tienen efecto similar (66).

La leucina es un importante regulador del "turnover" proteico en el músculo cardíaco, ya que se ha demostrado que acelera la síntesis proteica e inhibe la degradación en corazones de ratas (88).

A partir de los trabajos de Buse y Reid (12) en 1975, la leucina tendría un papel regulador "per se", estimulando la síntesis proteica e inhibiendo su degradación.

No se requiere el catabolismo de la leucina para que produzca sus efectos en la síntesis proteica, pero sí para que los produzca en la degradación proteica (66).

Estudios "in vitro" sugieren que pueden ser diferentes las propiedades anabólicas de la leucina y su cetoanálogo, α -cetoisocaproato (KICA), en el metabolismo proteico. La leucina parece promover la síntesis proteica, mientras KICA inhibe la proteólisis, un efecto no producido por la leucina (82).

La administración de KICA a pacientes en ayuno o postoperados, mejora el balance nitrogenado y reduce la excreción de 3-metilhistidina, sugiriendo que KICA puede tener efectos antiproteolíticos "in vivo" (89).

Sólo la leucina, de los tres AAR, altera significativamente la síntesis proteica "in vitro" (11,12,55). Sin embargo "in vivo" los resultados son más conflictivos, debido probablemente a diferencias en los métodos de investigación usados.

II. *Neoglucogénesis.*

Los AAR parecen ser la mayor fuente de α -aminonitrógeno para la síntesis de alanina y glutamina por los tejidos periféricos. Durante el ayuno hay un incremento del catabolismo de los AAR y se produce un aumento de la liberación de alanina y glutamina para la gluconeogénesis (13).

El acoplamiento en el metabolismo de los AA supone un mecanismo de control para el movimiento de α -aminonitrógeno entre los tejidos periféricos y viscerales.

En la fase de absorción el hígado libera los AAR en mayor cantidad que otros AA. Así, los tejidos periféricos, principalmente el músculo esquelético, toman los AAR, que son utilizados en su mayor parte para la síntesis proteica. En el estado post-absortivo entre los AA liberados por el músculo, la alanina y la glutamina, son los AA liberados en mayor proporción (13,66).

Los AAR además de afectar el metabolismo de otros AA tienen efectos cada uno de ellos sobre el metabolismo de los demás AAR (75).

III. *Síntesis de cuerpos cetónicos.*

La leucina la realiza a través del ácido acetoacético y el acetil-CoA, y la isoleucina a través de acetil-CoA, de manera que posteriormente por acción de una tiolasa, dos moléculas de acetil-CoA darán lugar a ácido acetoacético (76).

IV. *Biosíntesis de ácidos grasos.*

Los AAR no parecen afectar el metabolismo lipídico (66). Sin embargo parecen ser importantes fuentes de sustratos para la síntesis de ácidos grasos saturados de número par de átomos de carbono (66,76) en el tejido adiposo.

La oxidación de la leucina y la isoleucina produce acetil-CoA, que puede servir como primer material para la síntesis de ácidos grasos, principalmente en el tejido adiposo (66).

Al igual que la capacidad para la oxidación, la capacidad para la conversión a lípidos es también superior en los tejidos extrahepáticos.

La síntesis total de lípidos parece ser más eficiente con la leucina y es muy superior en el tejido adiposo, frente al hígado o el músculo. La glucosa parece incrementar la conversión de leucina a lípidos en el tejido adiposo. En el ayuno se reduce la conversión de la leucina a ácidos grasos (70).

1.2.7.2. Efecto en el metabolismo de los carbohidratos

La leucina, en concentraciones fisiológicas, inhibe la oxidación de la glucosa en el músculo esquelético "in vitro". El mecanismo parece estar relacionado con la inhibición de la oxidación del piruvato, no alterando la toma de glucosa ni la glicolisis.

El efecto es común a los tres AAR aunque la leucina es más potente en este aspecto. También se inhibe la oxidación de la glucosa en la corteza cerebral y el riñón, no afectándose en el hígado. Este efecto parece estar relacionado con la oxidación de la leucina durante el ayuno, ya que en este caso se incrementa su oxidación en el músculo y riñón, pero no en el hígado.

La gluconeogénesis en el hígado y riñón es inhibida "in vitro" por la leucina y los α -cetoácidos de los AAR. Por otra parte, una alteración en el metabolismo de los AAR, altera el metabolismo de la glucosa, por dos mecanismos: 1.º La disminución de la oxidación de los AAR en los tejidos periféricos, produce una liberación reducida de precursores glucogénicos. 2.º El aumento de las concentraciones de los α -cetoácidos de AAR, pueden inhibir la gluconeogénesis (66).

1.2.7.3. Regulación de la liberación de insulina

Los AAR circulantes pueden participar en la regulación de la liberación de insulina en el organismo (90). La leucina y el KICA son potentes estimuladores de la secreción de insulina, tanto in vitro como in vivo, efecto que no requiere la presencia de glucosa (90).

Parece que la leucina y KICA estimulan la secreción de insulina y los procesos catabólicos intramitocondriales, en las células β del páncreas, dependientes del estado redox intramitocondrial (NADH/NAD⁺).

La activación del “turnover” del ciclo del ácido cítrico y de algunas reacciones fuera del ciclo aumentan la disponibilidad de equivalentes reductores en la mitocondria de las células β , lo que facilitaría la iniciación de la liberación de insulina (91).

1.2.8. Significado fisiológico

La mayor parte de los AAR de la dieta se utiliza para la síntesis proteica y sólo una pequeña parte (10-15%) se utiliza para la oxidación. Esta última se puede incrementar al 20-30% en condiciones catabólicas, tales como el ayuno y la diabetes.

El catabolismo de los AAR particularmente en el músculo esquelético y tejido adiposo es una importante función metabólica de estos tejidos. Proporciona nitrógeno para la transaminación y síntesis de otros AA, fragmentos carbonados para la síntesis lipídica y ATP para los requerimientos energéticos de las reacciones metabólicas (73).

1.2.8.1. Transaminación

El músculo libera AA a la circulación sistémica, principalmente alanina y glutamina. Prácticamente todos los AA liberados por el tejido muscular, son captados por el lecho esplácnico (intestino, hígado y otros órganos de la cavidad peritoneal) y por el riñón. La cantidad total de alanina y glutamina liberadas durante el ayuno o el estrés es muy superior que la que puede ser derivada de la proteólisis muscular. Esta cantidad liberada en exceso puede ser explicada por la síntesis de “novo” (13) de alanina y glutamina en el músculo esquelético, usando grupos de N derivados de la oxidación de los AAR y carbono del piruvato u otros AA.

Ambos AA son substratos clave para la gluconeogénesis en el hígado y riñón respectivamente. La glutamina puede entrar en el hígado para ser usada en la gluconeogénesis y puede entrar en el riñón para producción de glucosa y amonio, o puede ser tomada por las células de la mucosa intestinal y convertido a alanina (ver fig.3).

La actividad de la transaminasa se encuentra aumentada durante el ayuno y el estrés.

1.2.8.2. Descarboxilación

El incremento en la actividad de la transaminasa en situaciones de elevado catabolismo proteico (ayuno, diabetes, exceso de entrada de proteína en la dieta) produce la formación de cetoácidos, los cuales tienen efectos deletéreos en procesos metabólicos críticos. En el hígado la BCKA inhibe la gluconeogénesis y la ureagénesis. El aumento de la oxidación de BCKA parece ser una medida defensiva frente a la acumulación de estos cetoácidos.

Finalmente, la oxidación de AAR en el tejido adiposo proporciona fragmentos carbonados para la lipogénesis (73).

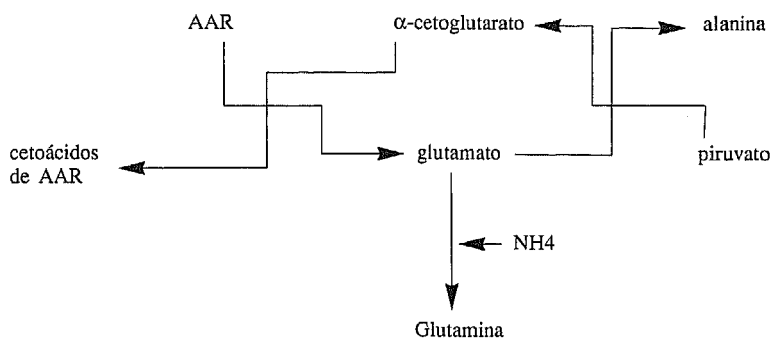


Fig. 3: Esquema mostrando la reacción de transaminación

1.2.8.3. ATP

La oxidación del primer fragmento carbonado de los AAR produce ATP, sin la intervención de glucosa. Cuantitativamente tiene menos importancia que la formación de ATP a partir de glucosa y grasas.

Sin embargo tiene particular importancia cuando otros mecanismos de producción de energía que usan glucosa, son menos funcionales, como en la sepsis o en el fallo hepático (61). En condiciones normales, sólo un seis a un siete por ciento de la energía se proporciona mediante la oxidación de AAR por el músculo esquelético, pero, durante situaciones de estrés y de sepsis, se produce una gran cantidad de energía a través de este mecanismo (61,59).

1.2.9. Uso clínico de los AAR

Los AAR poseen propiedades bioquímicas únicas por las cuales pueden ser usados en estados fisiológicos alterados.

Su capacidad para ser metabolizados independientemente de la función hepática, proporcionando energía, otros AA, nitrógeno y fragmentos carbonados, parece indicar su posible utilidad como suplementos, tanto en la enfermedad hepática como en la sepsis, cuando se produce encefalopatía (61).

Los AAR juegan un papel en la regulación de la síntesis proteica sugiriendo efectos beneficiosos en estados catabólicos tales como agresión (traumática, séptica, quirúrgica), insuficiencia renal y quemados (61). También han sido utilizados para el tratamiento de alteraciones metabólicas tales como diabetes y obesidad y desórdenes genéticos en la oxidación de los AAR (66).

Muchos de estos procesos clínicos van acompañados de alteraciones del aminograma plasmático que son características de la patología en curso. Trabajos de Fisher (92), Freund (25,93,94), Cerra (8,9,35), Schwartz (95), Tormo (96) y Jiménez (51,53) entre otros, indican la existencia de patrones típicos del aminograma según la intensidad del trauma, la sepsis, la uremia, la hepatopatía y el estado nutricional. Ello conduce a la necesidad de utilizar fórmulas parenterales adaptadas con el fin de conseguir concentraciones homeostáticas de los AA que han sufrido alteraciones.

Estudios de Schwartz et al en 1984 (95) confirman la efectividad de la conclusión anterior a nivel de resultados terapéuticos (97). La administración de soluciones de AA enriquecidas en AAR debe contribuir a la normalización de las concentraciones plasmáticas de AA, por ejemplo en encefalopatía, estrés, sepsis, etc.

1.3. Aminograma plasmático

1.3.1. El aminograma plasmático en estrés y/o sepsis

Las concentraciones de AA en plasma han sido determinadas en enfermos críticos y con estrés, tratando de identificar alteraciones específicas del metabolismo de AA como respuesta postagresión.

Los resultados son contradictorios ya que algunos estudios han encontrado una generalizada hipoaminoacidemia después de la agresión, mientras otros han encontrado elevaciones de ciertos AA como es el caso de la fenilalanina (3).

Estas concentraciones anormales de AA parecen ser debidas a las alteraciones en el metabolismo proteico durante la agresión, produciéndose la proteólisis e incrementándose las pérdidas de nitrógeno en la orina (98).

En la sepsis, la forma más extrema de agresión, Freund et al (25,94) estudian el patrón de AA del plasma de pacientes que sufren sepsis de origen abdominal.

La sepsis se caracteriza por un incremento de los AA aromáticos (fenilalanina y tirosina) (AAA) y de los AA que contienen sulfuro (taurina, metionina y cisteína). La alanina, los ácidos aspártico y glutámico y la prolina también estaban elevados pero en menor grado (25). Los AAR estaban dentro de los límites normales o más bajos de lo normal (94) y la glicina, serina, treonina, lisina, histidina y triptófano eran normales (25,4).

Los pacientes que no sobreviven a la sepsis tenían niveles altos de AAA y de los que contienen sulfuro, cuando se comparaban con los niveles de los que sobreviven a la sepsis. Estos tenían niveles superiores de alanina y AAR (25,4) y en un estudio posterior de AAR y arginina (94).

Los resultados sugieren una estrecha relación entre las alteraciones del metabolismo energético y alteraciones en el patrón de AA, pudiendo ser usados para predecir la severidad de la sepsis y la evolución del paciente (4).

La combinación de cisteína, metionina, fenilalanina, isoleucina, leucina y valina sirve para predecir la severidad de la sepsis que está determinada por la presencia y grado de la encefalopatía séptica.

La combinación de arginina, cisteína, metionina, isoleucina, tirosina, fenilalanina y alanina predice la supervivencia en el 79% de los casos y la no supervivencia en el 91% (94,4).

La diferencia de los modelos de AA del plasma en los pacientes sépticos que sobreviven en relación a los que poseen los que no sobreviven puede indicar una mejor reserva de AA y una menor alteración de la función hepática (niveles más bajos de AA aromáticos y de los que contienen sulfuro), y un mantenimiento más favorable de todo el metabolismo energético (niveles normales de AAR) (4).

Una explicación a estos hechos puede ser que hay un grupo de AA que son casi totalmente metabolizados por el hígado y otros en los cuales el hígado juega un pequeño o nulo papel. Los AAA tales como la fenilalanina, la metionina y la histidina, dependen de la función hepática para la mayor parte de su metabolismo; así, cuando la función hepática está alterada se produce un elevado incremento en sus concentraciones plasmáticas y extracelulares. Otros AA se metabolizan tanto en el hígado como en otros tejidos; por eso sólo cuando hay una alteración importante de la función hepática se elevan las concentraciones plasmáticas de estos AA.

El hígado no interviene en el metabolismo de los AAR y, aunque es controvertido, Sax et al (61) afirman que en condiciones normales los AAR forman el 60% a 100% del nitrógeno aminoacídico que es aclarado de la circulación esplácnica y no es metabolizado por el hígado (61).

A nivel clínico la alteración del aminograma que se produce en situaciones de traumatismos y de sepsis se debe a un flujo de AA desde el músculo esquelético periférico, como consecuencia de un catabolismo proteico aumentado, hacia el hígado; además, en la sepsis, se producen cambios en la captación hepática de los AA (99).

En pacientes con sepsis la glutamina y la alanina suponen al menos el 50% de los AA liberados por el músculo. Muchos de estos AA liberados por el músculo son generados por degradación proteica neta, pero la asparagina, el aspartato, el glutamato, la isoleucina y la valina se convierten en glutamina, la cual entonces se libera a la circulación. La alanina se sintetiza por transaminación del piruvato y se transporta principalmente al hígado (98).

El aclaramiento de AA, su toma y utilización por el hígado, es de superior importancia. Hay tres principales vías metabólicas por las cuales el hígado utiliza AA. La primera incluye, la desaminación y la ureagénesis, que permite la glucogénesis y la oxidación de sus esqueletos carbonados. Duke et al (1970) demuestran que la contribución de las proteínas a la generación de energía, medida por la producción de urea y el cociente respiratorio, está moderadamente elevada en la sepsis. Mediante la segunda, unos AA se pueden convertir en otros AA para ser utilizados en varios tejidos o para curación de la herida. Por la tercera, el hígado,

incorpora AA a péptidos y proteínas; incrementa sus proteínas estructurales mientras el complemento y otras proteínas de fase aguda se producen en niveles superiores a los normales.

Todos los procesos envueltos en la ureagénesis, glucogénesis o en la síntesis proteica requieren energía. Por ello cualquier alteración que impida la producción de energía puede ser la causa última de la utilización inadecuada de AA, lo que puede conducir a la muerte en la sepsis grave (100).

Se ha propuesto la relación de concentraciones entre fenilalanina y tirosina como un indicador de la severidad del catabolismo proteico muscular (101). Esta relación está significativamente aumentada en el paciente con sepsis (102).

La relación de AAR a AAA (92) se ha encontrado que es un buen predictor de la función hepática, pero no de la encefalopatía (61).

En situaciones postagresión unos autores encuentran concentraciones plasmáticas de AAR elevadas y otros disminuídas. Así Smith (71) en una revisión de AAR en estados catabólicos, refiere que las concentraciones plasmáticas de AAR después de agresión severa aumentan significativamente en las primeras 24 horas y se mantienen de manera sostenida, mientras que las concentraciones de otros AA tienden a disminuir. Si el ayuno se prolonga, las concentraciones de AAR se reducen. Otros autores encuentran reducidas las concentraciones plasmáticas de AAR como resultado de la agresión.

Clowes (85) describe que las concentraciones de AA individuales son más bajas en el plasma de pacientes sépticos y después de la agresión que en personas normales. Existen notables excepciones que afectan especialmente a la fenilalanina y la metionina. Las dos estaban significativamente más elevadas en pacientes sépticos, mientras que la fenilalanina sola estaba significativamente por encima de lo normal en el plasma de los pacientes con agresión.

Proietti et al (103) en pacientes con trauma severo encontraron altas concentraciones de fenilalanina y ácido glutámico, sin embargo las soluciones de AA empleadas no contenían ácido glutámico.

McMenamy et al (104) en pacientes con trauma severo analizan las concentraciones arteriales de AA, encontrando valores significativamente más bajos para la mayoría de AA alifáticos, entre ellos los gluconeogénicos, los AA dibásicos y la ornitina, y más altos para la fenilalanina y el triptófano. La relación tirosina-fenilalanina estaba muy reducida. Moyer et al (105), estudian el contraste en los perfiles de aminoácidos plasmáticos en pacientes traumatizados sépticos que sobreviven y que no sobreviven, en respuesta a la infusión de distintas concentraciones de AA intravenosos (AAIV). La media de valores para todas las observaciones, independientemente de la cantidad de AA infundidos, demuestra que los pacientes que no sobreviven tenían altos niveles de AAA y valores más bajos de los AA acídicos y los AAR.

Un fuerte incremento en la concentración de metionina y una disminución en la de triptófano se observó con AAIV en los pacientes que no sobreviven.

Posteriormente el mismo grupo (Moyer et al) (106), relaciona las bajas concentraciones de AAR encontradas, tanto en pacientes que no sobreviven como en los que sobreviven al trauma séptico, con disfunción hepática. Una disfunción hepática grave se asocia con concentraciones reducidas de los tres AAR en ambos grupos de pacientes, excepto para la valina en el grupo que no sobrevive. Esto refleja que la disfunción hepática y una baja concentración de AAR están ligadas en magnitud, de modo que es consistente con que la baja concentración de los AAR produce disfunción hepática.

Cerra et al (107), encuentran en pacientes sépticos que la concentración sérica de prolina aumenta a medida que la situación clínica empeora y el "exitus" se aproxima, comportándose como un buen indicador de mortalidad en la sepsis.

Para Mizock (108) los mecanismos patofisiológicos del metabolismo del fallo hepático y la sepsis severa son complejos y, en muchos puntos, similares. Las semejanzas son debidas a anormalidades en el metabolismo proteico periférico y hepático y el autor describe que específicamente son hemodinámicas y debidas a dos factores: en primer lugar, a la existencia de un estado catabólico, con BN negativo, el cual es relativo a un déficit energético; en segundo lugar, al perfil metabólico, el cual está ligado a encefalopatía. En ambas patologías cree que se debe tener en cuenta la capacidad de los AAR para mejorar muchos de los desarreglos metabólicos que conllevan.

Aunque las concentraciones plasmáticas de AA son de fácil y rápida determinación, sin embargo, pueden no reflejar las alteraciones cuantitativas del "pool" total de AA. Se ha estimado que más del 80% del "pool" corporal de AA libres se encuentra en el músculo esquelético y que la concentración de AA libres en el agua intracelular excede en más de treinta veces la concentración de AA en el plasma, siendo aproximadamente de 86,5 g para un adulto varón de 70 Kg (3).

En base a datos obtenidos de biopsias musculares en sujetos sanos, el total de AA esenciales constituyen sólo el 8,4% del total del "pool" intracelular, mientras que la glutamina, AA no esencial, constituye aproximadamente el 61%, formando entre la glutamina, el glutamato y la alanina el 79% del "pool" total (3).

Después de un traumatismo, la concentración intracelular de la glutamina desciende, sugiriendo que este hecho puede ser una característica en la respuesta post-agresiva (109) y viendo que el descenso es gradual (110) y paralelo al grado de agresión, ha sido relacionado con la severidad de ésta.

Roth et al (98) indican que los niveles de glutamina muscular son aún más bajos en los pacientes con sepsis que no sobreviven, que en los pacientes que sobreviven y que son de valor pronóstico. A su vez, Askanazi (109), describe aumentos en las concentraciones intracelulares y plasmáticas de la fenilalanina, la tirosina, la alanina y de los AAR como respuesta al trauma.

Para estos autores (114) el patrón intramuscular de pacientes con sepsis se caracteriza por una disminución de la glutamina, la lisina y la arginina y concentraciones incrementadas de los AAR, la fenilalanina, la tirosina, la metionina y la glicina. La sepsis (98), causa concentraciones disminuídas de AA básicos y gluconeogénicos, e incrementadas de los AAA, en los tres compartimentos, en el plasma, el músculo y el hígado (98). Los niveles de los AAR están bajos en el plasma y el hígado, pero incrementados en el músculo. Los niveles de la glutamina y el glutamato están bajos en el músculo y en alguna extensión en el plasma, pero están normales en el hígado. Concluyen que, en el estado final de la sepsis, el hígado es deficiente en muchos de los AA, especialmente en AA gluconeogénicos, los AAR y la lisina y que el patrón de AA hepático refleja el patrón de AA plasmático más que el muscular.

García et al encuentran los niveles plasmáticos de la glutamina, la glicina, la alanina y la histidina de ratas sometidas a estrés quirúrgico (111) significativamente inferiores a los de ratas normales (112), y la concentración de prolina superior al grupo control, no presentando diferencias significativas los restantes AA.

Recientemente, Legaspi et al (113) observan que el ayuno produce una disminución en los AA esenciales (AAE) plasmáticos cuando se comparan con hombres normales no hospitalizados. La administración posterior de NPT produce un incremento de todos los AAE excepto para la treonina. El ayuno produce una reducción de la glutamina libre en el "pool" intracelular del músculo esquelético, y un incremento en la isoleucina y la leucina, cambios que no revierten por la administración de NPT, lo que está de acuerdo con otros autores (114). Los resultados parecen indicar que las anomalías de las concentraciones intracelulares de AA no son específicas de las condiciones de estrés, encontrándose éstas en pacientes no estresados en ayuno y durante la NPT, lo que resulta controvertido en relación a lo apuntado en estudios anteriores (109,110).

Rennie et al (115) han identificado en el músculo de rata un "carrier" para la glutamina que tendría propiedades en términos de cinética, dependencia de iones, sensibilidad hormonal, efectos de endotoxina y los AAR, que apuntan a una importante función en el control del metabolismo de los AA. Así, en condiciones de estrés, agresión y sepsis durante las cuales existe una excreción de nitrógeno aumentada, la administración de AAR o sus cetoanálogos produce un cambio positivo en el BN. Este efecto, para los autores, se debe aparentemente a una disminución en la salida de la glutamina del músculo, ya que, los AAR inhibirían el transporte de la glutamina de manera no competitiva, con lo cual aumentaría el "pool" intramuscular de la glutamina.

La existencia de un vínculo entre el tamaño del "pool" de la glutamina en el músculo y la tasa de síntesis proteica muscular posibilitaría intervenciones terapéuticas a fin de limitar la pérdida de proteína en la agresión, la sepsis y la enfermedad crónica.

Tormo et al (96) analizan las variaciones que sufren las concentraciones de los AA plasmáticos de los enfermos sépticos, comparándolos con un grupo-control de

voluntarios sanos, observando que en el grupo de sepsis se produce:

- 1.º. Para los AAA, aumento de la fenilalanina y disminución de la tirosina.
- 2.º. Para los AAR, disminución de la valina, la isoleucina y la leucina.
- 3.º. Para los AA sulfurados, aumento de la metionina sin variación de la cistina.
- 4.º. Para los otros AA esenciales, disminución de la treonina y no variación de la lisina.
- 5.º. Otros AA no esenciales, aumento del ácido aspártico, disminución de la serina, la alanina y la arginina, y no variación del resto.
- 6.º. De forma global, encuentran una disminución de los AA totales y de los ramificados, aumento del cociente fenilalanina/tirosina y disminución del AAR/AAA.

Cynober en 1989 (116) en una reciente revisión considera que se puede asumir el valor pronóstico de los AA plasmáticos, ya que reflejan un estado de exhaustividad metabólica, la cual conduce a la muerte. Lo que apoya los resultados de Freund (4,25,94) ya descritos anteriormente.

Vente et al (117), no encuentran diferencias cuando comparan los perfiles de AA de pacientes sépticos con aquellos de pacientes estresados pero no sépticos. Observan que virtualmente los niveles de todos los AA estaban disminuidos un 10% a un 30%, mientras los niveles de la fenilalanina y la cistina eran 125% y 170% superiores a los niveles normales. Para los autores la presencia de fallo orgánico no estaba asociada con perfiles de AA alterados. Concluyen que la sepsis y el estrés metabólico están asociados con cambios en el perfil de AA plasmático, pero que éstos cambios no son específicos y son pobres indicadores de la severidad de la enfermedad.

En resumen, del estudio bibliográfico realizado se deduce que no hay consenso en los cambios que se producen en los perfiles de AA de los pacientes con estrés y sepsis. Mientras algunos autores encuentran hipoaminoacidemia (85,109,96,117), otros no observan cambios significativos (100), o encuentran un incremento en las concentraciones totales de AA plasmáticos (25,94).

Parece haber acuerdo general con respecto a ciertos AA. Así muchos autores encuentran aumentos de la fenilalanina (25,94,96,100,101,85,103-104,109,117), que podrían ser correlativos con los niveles de mortalidad (94,100).

De los otros dos AAA, a la tirosina la encuentran aumentada tres autores (25,94,109) y Tormo (96) disminuía en sepsis, mientras el triptófano dos autores describen que no varía (25,94) y Mcmenamy (104) lo encuentra aumentado.

Con respecto a los AA azufrados encontramos una situación similar. Parece haber acuerdo general en que los niveles de metionina aumentan (85,94,96,100), pero esta unanimidad se pierde con cistina, que tres autores la encuentran aumentada (25,94,117), mientras uno refiere que no varía (96). Con respecto a la taurina,

varios autores (25,94,100) la encuentran incrementada, mientras Vente en 1989 (117) indica los siguientes resultados contradictorios: niveles de taurina, en pacientes moderadamente sépticos, aumentados; en sepsis severa, disminuídos, y en aquellos pacientes que mueren de sepsis, significativamente aumentados.

Según diversos autores las concentraciones de AAR están disminuídas (85,96,94,101), dentro de la normalidad (25), o aumentadas (71,109).

Se describen niveles plasmáticos aumentados, para la prolina (25,107), el ácido glutámico (25,103) y el ácido aspártico (96).

Algunos autores (25,95) no encuentran cambios respecto a la glicina, la serina y la treonina; otros (104) encuentran los tres disminuídos, mientras Tormo (96) encuentra disminuídos en sepsis a la serina y la treonina. Además, se han encontrado niveles superiores de glicina en pacientes que mueren (116).

En el caso de la alanina, el mayor AA glucogénico, tres autores describen incrementos (25,94,109), mientras dos la encuentran disminuída (96,104). Respecto a la lisina, no varía en tres estudios (25,94,96), mientras Mcmenamy la encuentra disminuída (104).

La arginina está muy baja (94,104), o disminuída (96). Se encuentran niveles inferiores para la isoleucina (104), la ornitina (104) y la tirosina (96). Por último la histidina, para unos autores no varía (25,94) y para otros está disminuída (104).

Las distintas concentraciones plasmáticas de AA reseñadas, pueden ser explicadas por la heterogeneidad de los pacientes estudiados (117) que llevan a diferencias del estado hemodinámico (98), y/o de la metodología del estudio (3) ya que las variaciones son tiempo-dependientes y es difícil comparar estudios en los que el lapso de tiempo después de la agresión es diferente (116).

1.3.2. Aminograma plasmático y las soluciones de AA enriquecidas en AAR

En diversos estudios (9,31,35,45,47,48), administrando soluciones de AA con alta proporción de ramificados comparados con soluciones de AA estándar, se encontró que los perfiles de AA eran similares entre los grupos al inicio, con posteriores elevaciones significativas en los AAR y pequeñas variaciones en algún otro AA, que reflejan la composición de las soluciones utilizadas.

Daly (32) mide el flujo muscular de AA del antebrazo para evaluar la toma de AA por el músculo esquelético en pacientes post-quirúrgicos. Encuentra incrementos significativos en la media total de AA y en la toma total de AAR en el grupo recibiendo 45 % AAR, comparada con el grupo 25% AAR. Sin embargo, Bonau (36) en un estudio similar, no encuentra diferencias en el flujo total de AA entre los dos grupos, aunque sí en la toma de AAR por el músculo. En el grupo 45% de AAR comparado con el 25% de AAR no estaban incrementados la alanina, la glutamina y el flujo de cetoácidos de AAR. Esto parece sugerir una reducción en el catabolismo proteico del antebrazo y un incremento en la utilización de cetoácidos para producción de energía.

En otro estudio de Freund et al (27) encuentran los siguientes resultados en el aminograma plasmático: aumento de la fenilalanina y la metionina en el grupo AAR 22%; elevación de la valina, la leucina e isoleucina en los grupos 22 % y 35 % de AAR; altos niveles de valina, leucina, isoleucina en el grupo de 100 % AAR; disminución de los niveles de glicina, serina, tirosina, treonina y metionina en el grupo 100% de AAR, aunque no de forma significativa, con respecto a los demás grupos.

Bower et al (38) comparan dos grupos de enfermos uno con 45% de AAR y otro con 23%, para estudiar los perfiles de AA plasmáticos, basales y a los siete días de infusión.

A los siete días, encuentran niveles dos o tres veces superiores en el plasma de valina e isoleucina, que se corresponden con las concentraciones de los dos AA en la infusión. La leucina se mantenía en niveles normales puesto que la solución infundida no tenía cambios en los niveles de leucina. Los niveles de la fenilalanina, la metionina y la glicina disminuyen en el grupo 45 % AAR en comparación con el grupo estándar.

Posteriormente Conejero et al en 1987 (118), analizan el aminograma plasmático de 18 pacientes sépticos a los que se administra una solución de NPT enriquecida en AAR 45% (n=10) o una solución estándar 23% de AAR (n=8). A los cinco días de la administración de NPT se produce la normalización del patrón de AA plasmáticos, con aumento de casi todos los AA, especialmente en las concentraciones de AAR en el grupo 45%. La relación fenilalanina/tirosina descendió en el grupo 45 % AAR, a la vez que disminuyó la excreción de nitrógeno. Vente en 1988 (119), sin embargo, encuentra que la infusión de soluciones de NPT enriquecidas en AAR (50,2%), inducen un perfil de AA marcadamente diferente, comparado al de una solución de NPT estándar (15,6%), en un ensayo prospectivo y randomizado, realizado en pacientes sépticos y/o estresados.

La infusión de NPT enriquecida en AAR, originó incrementos en los niveles de AAR y no alteró los niveles de los otros AA esenciales no AAR, mientras la infusión de NPT estándar induce incrementos en los niveles de treonina, metionina y lisina, sin alterar los AAR. Lo que se refleja en el aumento de los niveles totales de AA al final del estudio en ambos grupos de tratamiento. Para estos autores los incrementos en la severidad de catabolismo o sepsis no tenían efecto en los perfiles de AA plasmáticos, en uno u otro grupo.

Jiménez (51,53) compara dos grupos de enfermos con peritonitis a los que se administra NPT, un grupo con solución de AA estándar 22,5% de AAR y el otro grupo tratado con solución enriquecida en AAR 45%.

Estudia las concentraciones de AA plasmáticas basales, a los siete y a los quince días, obteniendo resultados similares a los descritos con anterioridad por diferentes autores (25,35,94,109) a los siete días, haciéndose más significativos a los 15 días, en que la leucina y la valina alcanzan cifras muy elevadas, reflejando las concentraciones obtenidas la composición de las soluciones administradas.

Además analiza el cociente AAR/AAA comprobando que alcanza cifras equiparables a las del cociente de Fischer (92) 3-3,5 a los siete días cuando la agresión catabólica es importante, aunque posteriormente a los 15 días, se incrementa de forma excesiva, lo que puede acarrear efectos perjudiciales.

En conclusión parece haber unanimidad en relación a la elevación de las concentraciones de AAR en los pacientes que reciben soluciones con alto porcentaje de los mismos, aunque no existe acuerdo respecto a que su administración, normalice o mejore el aminograma plasmático.

1.4. Alteraciones del metabolismo durante el ayuno, estrés, y/o sepsis

La desnutrición está caracterizada por una anormal contracción de la masa celular corporal acompañada por una expansión de la masa extracelular (120,121). La masa celular corporal representa la masa total celular y es la parte del organismo metabólicamente activa donde se encuentran "los tejidos que consumen oxígeno, que producen CO₂, que oxidan la glucosa y que son ricos en potasio" según definición de Moore en 1963 (121,122). En este compartimento se incluye tanto la masa muscular como la masa visceral (121-123).

La masa extracelular en contraste, es metabólicamente inactiva y su función principal es la de transporte y soporte (121). Comprende, esqueleto, cartílago, fascias, tendones, volumen plasmático, líquidos extracelulares y acúmulos en el llamado "tercer espacio" propio de situaciones patológicas (122). La masa celular corporal junto con la masa extracelular constituyen la masa corporal magra, uno de los dos grandes componentes en que se divide básicamente la masa corporal total, siendo el otro, la grasa total (121,122).

El trastorno de composición corporal característico de los estados de desnutrición es el resultado de una adaptación neuroendocrina a la deprivación prolongada de nutrientes o al estrés. Los diversos tipos de desnutrición configuran alteraciones metabólicas y de la composición corporal que están orientadas y determinadas por señales nerviosas y humorales teniendo como órganos diana, el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo.

En el caso del estrés no sólo se producen señales metabólicas sino también hemodinámicas y ambos tipos de eferencias conforman un sistema de adaptación cuya vertiente nutricional es la desnutrición aguda. Estos cambios, constituyen un proceso evolutivo dinámico de trastorno de la composición, dirigido por el ayuno o el estrés, que persistirá en tanto estos persistan (6).

Los pacientes objeto de nuestro estudio sufren en primer lugar un período de ayuno o semiayuno más o menos prolongado con pérdidas importantes de los depósitos de proteínas corporales que genera una desnutrición calórico proteica, a la que se añaden las complicaciones de una situación de estrés producida por una agresión traumática, quirúrgica y/o séptica.

Exceptuando el cerebro, que permanece estable, todos los órganos contribuyen a ésta pérdida proteica (124), destacando una pérdida continua de AA sobre todo de alanina y glutamina, procedentes de las proteínas del tejido muscular, acompañada por pérdidas de iones intracelulares, tales como potasio, magnesio y fósforo (125), dando lugar a una reducción de la masa y de la capacidad funcional de los distintos órganos (124,125).

El ayuno o metabolismo alterado produce el efecto final sobre cada órgano.

En estados de ayuno el único problema es no obtener cantidades apropiadas de nutrientes para las células. Una vez que el sustrato nutriente está en las células, se usa normalmente. Existe una alteración metabólica cuando las células tienen alteradas las demandas de sustratos o las características de utilización de los mismos. En uno u otro caso, el efecto final sobre el órgano es el mismo (124).

En circunstancias normales existe una alternancia de los principios inmediatos que se utilizan como sustrato energético, dirigida y regulada por la correspondiente alternancia entre la secreción de insulina y glucagón.

La ingesta estimula la secreción de insulina y, en menor cuantía, de glucagón. Si se interrumpe la alternancia fisiológica entre la comida y el ayuno por falta de ingesta, el cociente insulina-glucagón se desplaza decididamente hacia el glucagón (6).

1.4.1. Respuesta al ayuno

1.4.1.1. El ayuno de corta duración

Durante el ayuno la concentración de insulina circulante desciende, alcanzando un nadir hacia el tercer día y permaneciendo bajo mientras dura el ayuno. Las concentraciones de T3 (triiodotironina) también disminuyen aunque más lentamente. Los niveles de ambas hormonas están ligadas a la entrada de carbohidratos con la dieta y el descenso refleja presumiblemente la ausencia de los mismos.

Las concentraciones plasmáticas de glucagón se incrementan gradualmente alcanzando un pico máximo a los 3-5 días de ayuno y declinando posteriormente a niveles por encima de las concentraciones postabsortivas. Sorprendentemente las concentraciones de la hormona de crecimiento se alteran poco durante el ayuno (87,126).

Cada órgano tiene un combustible preferente, que es el sustrato que prefiere usar para producción de energía (124). La glucosa, es el combustible fundamental que utiliza el organismo. Es el sustrato primario para el cerebro y el sistema nervioso central e imprescindible para los tejidos estrictamente glucodependientes como los de granulación, la médula renal y el sistema hematopoyético (127). Además es el preferido por el músculo y el hígado.

Los ácidos grasos son preferidos por el corazón, el hígado y el músculo esquelético. Los cuerpos cetónicos (acetoacetato y β -hidroxibutirato) por el corazón,

músculo esquelético y, después de la adaptación, por el cerebro. Por último, los AAR tienen una preferencia moderada en el músculo esquelético, mientras los no-AAR la tienen en el hígado (124).

La reserva de glucosa en el organismo es muy escasa y es importante el que se mantenga un aporte constante. Como tal glucosa, la reserva es inexistente y la que hay está depositada como glucógeno en el hígado (127).

El principal consumidor de glucosa en los inicios del ayuno es el cerebro, el cual oxida aproximadamente 150 g de glucosa en agua y CO₂ (87,126).

Inicialmente estos requerimientos son aportados por la glucogenolisis hepática, pero el glucógeno total, sólo 70-90 g, se agota el primer día, y suministra menos de la tercera parte de los requerimientos diarios y por ello la gluconeogénesis, proceso que requiere energía, debe suplementar en un principio, y mas tarde suplantar a la glucogenolisis como fuente endógena de glucosa. A este fin, 16 g de glicerol derivados de la hidrólisis de los triglicéridos, son captados por el hígado, junto a 70-90 g de AA procedentes de los tejidos periféricos, fundamentalmente la alanina (87,126). La alanina y la glutamina aportan más del 50% del N total liberado por el músculo. El intestino también libera cantidades importantes de alanina. La alanina captada por el hígado se convierte en glucosa mediante el ciclo glucosa-alanina. La mitad del nitrógeno se convierte en urea y se excreta por el riñón. La alanina constituye sólo un 8% del músculo, por lo tanto, sólo una pequeña parte de este AA glucogénico procede directamente del catabolismo muscular. Una gran parte se forma a partir del piruvato, el cual deriva del glucógeno muscular y de la oxidación incompleta de la glucosa sanguínea y de otros AA. Pero la principal fuente de la alanina es la proteólisis muscular y concretamente el catabolismo de los AAR, que se produce en el músculo bajo la influencia de los niveles bajos de insulina (51,126,128).

La alanina transporta el grupo amino del músculo al hígado y deja el piruvato disponible para la neoglucogénesis (51,128). El catabolismo de la proteína muscular produce pérdidas diarias de 10-12 g de N que equivalen a unos 300 g de tejido muscular (6).

Sin embargo, los requerimientos energéticos del organismo deben ser sustentados primariamente por la oxidación de las grasas. Cuando los niveles plasmáticos de insulina descienden, los triglicéridos del tejido adiposo se convierten en ácidos grasos libres, los cuales unidos a la albúmina son transportados desde el tejido adiposo al corazón, esqueleto, músculo, hígado y corteza renal. Las grasas de esta forma aportan la mayor proporción de calorías en el hombre. El hígado obtiene esta energía de la oxidación incompleta de los ácidos grasos libres a acetato, el cual se convierte en betahidroxibutirato y acetoacetato (87,126,128).

Después de 24-48 horas de ayuno, la cetogénesis hepática en proceso de generación de energía alcanza ya las máximas cotas (130 g/día). Sin embargo, puesto que el resto del cuerpo incluyendo el músculo es capaz de utilizar estos equivalentes

de la glucosa derivados de las grasas y solubles en agua que aportan 4,5 cal/g, su concentración en sangre no aumenta durante los primeros días del ayuno (87,126).

En resumen, en el ayuno de corta duración, menos de cinco días, la glucosa es el combustible primario predominante; las grasas como cuerpos cetónicos y ácidos grasos llegan a convertirse en el combustible principal, con el tiempo (en días) (124).

Después de la utilización del glucógeno hepático (glucogenolisis), se produce una movilización de AA glucogénicos procedentes del músculo, fundamentalmente alanina, que tiene por objeto mantener la producción de la glucosa (gluconeogénesis) necesaria para soportar los requerimientos cerebrales, lo cual si continuara durante un período prolongado produciría una rápida depleción de los tejidos funcionantes. Por ello, en una segunda fase, se habilitan una serie de mecanismos que disminuyen la proteólisis. Las grasas proporcionan la energía necesaria para los tejidos periféricos mediante los cuerpos cetónicos, que debido a esta elevada utilización en la periferia no aumentan su concentración en sangre de forma máxima (6,51,87,126,128).

El sistema humoral proporciona una regulación limitada de la actividad metabólica. El sustrato exógeno es responsable de la regulación; por ejemplo añadir glucosa, grasa o AA individualmente o en combinación, actúa reduciendo la formación de nueva glucosa y la movilización de grasa y AA (124).

El ayuno de corta duración tiene una acción limitada sobre la composición corporal y el gasto metabólico basal (6) (Ver fig. 4).

1.4.1.2. Cambios metabólicos en el ayuno prolongado

Si el ayuno continúa y pasa de días a semanas, se observan una serie de adaptaciones metabólicas cuyos objetivos fundamentales son: economizar las reservas energéticas, reducir al máximo la pérdida de proteína muscular, proteger la producción y la síntesis de la proteína visceral con el fin de asegurar la supervivencia del individuo. Para cubrir tales objetivos, la adaptación al ayuno, se basa en los siguientes pilares metabólicos (6)(ver fig.5):

I. Reducción del gasto metabólico basal

Se sitúa alrededor del 15% por debajo del habitual. A ello contribuye también la reducción de la masa celular corporal, propia de las fases avanzadas del ayuno prolongado (6).

II. Reducción de la neoglucogénesis.

Durante el ayuno prolongado algunos tejidos dependientes de la glucosa, principalmente el cerebro, reducen sus requerimientos y son capaces de metabolizar cuerpos cetónicos (6). Ponen así en marcha mecanismos de ahorro proteico, que se desarrollan en días y actúan para conservar la proteína y reducir las pérdidas urinarias de nitrógeno (124).

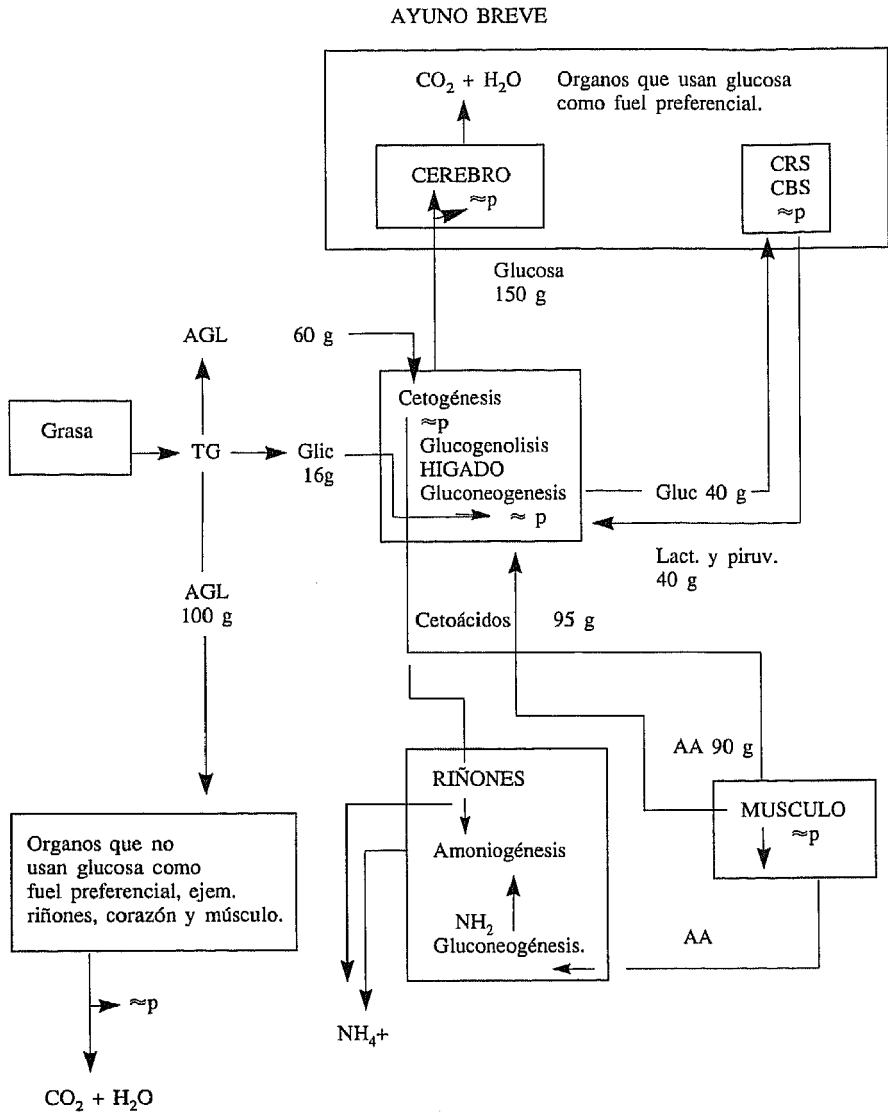


Figura 4: Adaptaciones metabólicas observadas durante el ayuno breve (1-3 días). Grandes cantidades de AA están siendo movilizadas de los tejidos periféricos. Adaptado de Ref. 87.

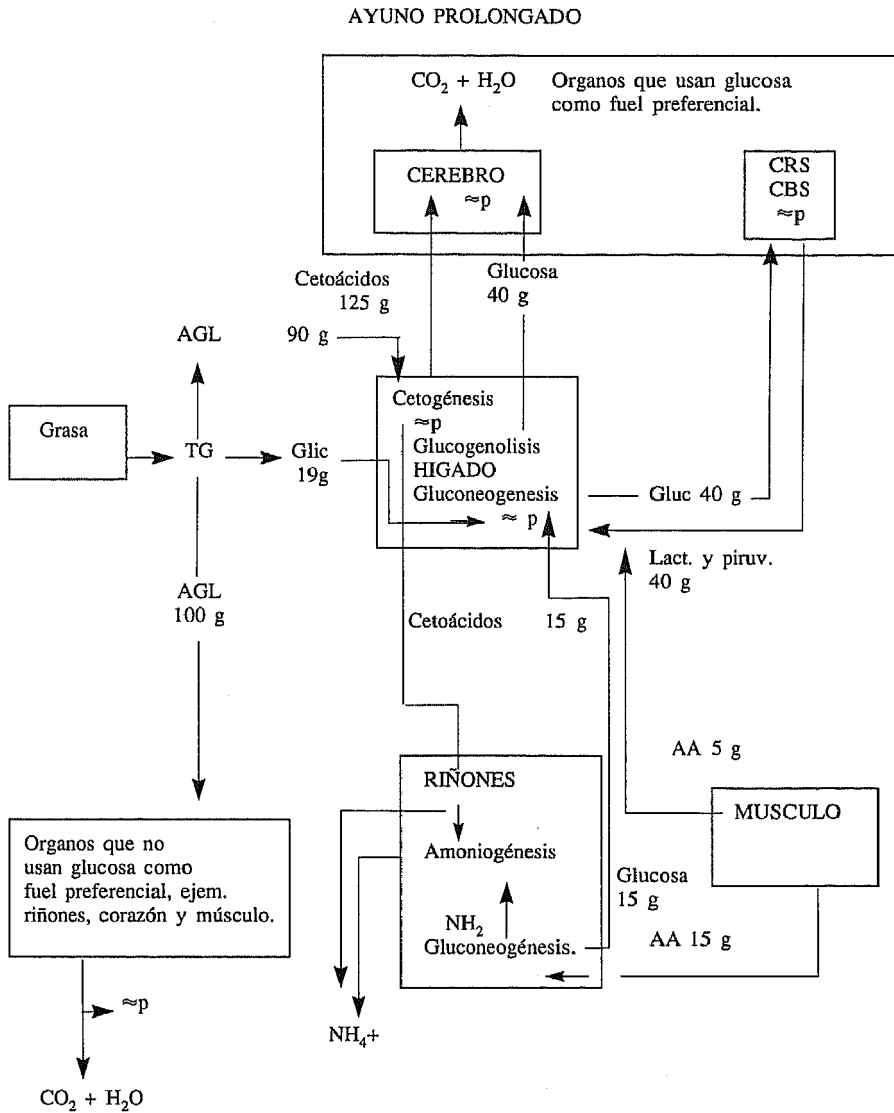


Figura 5. Cambios metabólicos observados durante el ayuno prolongado. Hay marcada disminución en la movilización de AA de los tejidos periféricos. Las cetonas y las grasas llegan a ser los principales sustratos energéticos, disminuyendo la excreción urinaria de nitrógeno. Adaptado de Ref. 87.

En la fase temprana se observa una reducción en la excreción de nitrógeno urinario que, después de 7-10 días de ayuno, pasa de ser de 10-12 g/día a 4-5 g/día, estabilizándose en esta cifra. Puesto que los AA glucogénicos representan el primer sustrato tanto para la gluconeogénesis renal como hepática, el descenso en la eliminación de nitrógeno representa una disminución en la producción de glucosa en el hígado (de 120 g/día a unos 80 g/día), junto con la reducción de los niveles de glucosa en sangre circulante (desde 80-90 mg/dl a 50-60 mg/dl en los tres primeros días de ayuno), lo que implica que el sistema nervioso central puede ser privado de una cantidad importante de este sustrato (87,126).

Para reducir al máximo el consumo de glucosa, algunos tejidos dejan de oxidar este sustrato y devuelven a la sangre lactato (ciclo de Cori) como sustrato neoglucogénico. Este fenómeno parece mediado por la inhibición de la piruvato deshidrogenasa, que impide el ingreso del piruvato al ciclo de Krebs y su condensación con el oxalacetato (6). En el ayuno avanzado, el riñón sintetiza hasta 40 g de glucosa al día, haciéndose cargo del 50% de la gluconeogénesis (6,124).

La velocidad en la obtención de glucosa a partir de los AA disminuye desde unos 90 g/día durante los primeros días del ayuno, hasta los 15 g/día a partir de las cinco o seis semanas. Por otra parte, permanece constante la producción de glucosa a partir del lactato y el glicerol.

III. *Cetoadaptación.*

La excreción urinaria de ácido acetoacético y β -hidroxibutirato en el ayuno, sufre un incremento muy marcado los primeros días, con un pico máximo entre el 5.º y 7.º día y continua elevada durante todo el ayuno, reflejando su producción hepática en exceso de las necesidades metabólicas y su pronta excreción por orina (87,126).

La provisión de energía a los tejidos no glucosa dependientes pasa a depender de los ácidos grasos, y la glucosa que eventualmente ingresa en tales tejidos es metabolizada hasta lactato y devuelta al hígado (Ciclo de Cori) (6).

Los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos inhiben la utilización y oxidación de la glucosa. El aumento en la concentración de ácidos grasos libres en la sangre, eleva la velocidad de su oxidación por el músculo y el hígado, el cual reduce la velocidad de oxidación de la glucosa. La oxidación de los ácidos grasos en el hígado, conduce a la producción y liberación de cuerpos cetónicos en la sangre. El aumento de la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre eleva la velocidad de oxidación de éstos por el músculo, conduciendo a un aumento de la inhibición de la utilización y oxidación de la glucosa (128).

Sin embargo, coincidiendo con el descenso en la movilización periférica de AA (y la subsiguiente disminución de la conversión de estos AA a glucosa), el consumo periférico de ácido acetoacético y β -hidroxibutirato desciende marcadamente. Este descenso en la utilización periférica de cuerpos cetónicos permite que se eleve su concentración en sangre al mantenerse la elevada producción hepática y con ello se facilita su paso a través de la barrera hematoencefálica.

La mayor parte de la producción total hepática de cetoácidos, se dirige al S.N.C. Sin embargo, una pequeña cantidad (1 a 2% de la producción total hepática de cetoácidos) se excreta por la orina y requiere la amoniogénesis renal, para mantener el equilibrio ácido-base. Por esta razón, la excreción urinaria de cetoácidos y la excreción urinaria de amonio son virtualmente equivalentes.

Puesto que el sustrato primario para la amoniogénesis es la glutamina, que es sintetizada principalmente por el músculo, recientemente se ha demostrado que la cetonuria, amoniogénesis renal y la proteólisis muscular están íntimamente ligadas a la conservación de proteínas en los sujetos en ayuno prolongado (87,126).

La elevación de los cuerpos cetónicos en la sangre, estimula las células β del páncreas con lo que aumentan las concentraciones de insulina e inhiben la lipólisis adicional, la cual se inhibe también directamente por las elevadas concentraciones de cuerpos cetónicos (128).

Una característica esencial de la adaptación metabólica al ayuno es su reversibilidad (6).

Todo lo anterior está regulado hormonalmente por la interacción de insulina-hormona de crecimiento-adrenalina-noradrenalina y glucagón (128).

El ayuno prolongado tiene serias consecuencias para la composición corporal. Durante la primera semana, se sufre una pérdida entre el 5-10% del peso inicial. Posteriormente la pérdida es más lenta y a partir del 21 día puede incluso producirse una ganancia de peso como consecuencia de la formación de edemas (87,126).

Como se comentó anteriormente, la desnutrición proteica se acompaña de un aumento de la carga renal de urea, junto con una sustancial pérdida de calcio, potasio y magnesio corporal, que unido a la destrucción muscular causa un aumento de la diuresis. Por otro lado, las concentraciones elevadas de glucagón actúan sobre el túbulo renal induciendo natriuresis, que es la causa principal de la pérdida de peso inicial.

El catabolismo proteico, no se limita al músculo esquelético, afectando a otros órganos como por ejemplo el corazón y el pulmón (126,128).

El consumo de oxígeno disminuye entre un 20-30% durante el ayuno (126). El cociente respiratorio, relación de CO_2 producido a O_2 consumido, comienza alto (0,9 a 1,0), indicando oxidación predominante de glucosa, y desciende al rango de 0,6 a 0,7 indicando oxidación predominante de grasas (124).

La hipoproteinemia y la depresión inmunológica pueden faltar, aún en fases relativamente avanzadas de pacientes en semiayuno, dado que la proteína visceral se preserva mejor que la proteína muscular. El volumen del agua extracelular se mantiene constante, con lo cual aumenta su proporción respecto al peso corporal, produciéndose un "ensanchamiento" del espacio extracelular (6). La masa celular corporal se deteriora, con un aumento del cociente sodio/potasio intercambiable por encima de 1,22 (122).

1.4.2. Estados metabólicos alterados

Existe un metabolismo alterado cuando el uso de sustratos está alterado, aún cuando el suministro de sustrato sea adecuado. Tales estados existen en situaciones de estrés quirúrgico, traumático, cáncer, cirrosis, sepsis y posiblemente en fallo hepático y durante el embarazo (124).

1.4.2.1. Definición y finalidad de la respuesta a la agresión

El estrés, sinónimo de agresión, es un patrón de respuesta neuroendocrina persistente a estímulos que son percibidos como nocivos. El objetivo de tal respuesta es doble: asegurar la provisión de sustratos energéticos a las células y mantener las constantes cardiocirculatorias. En el estrés, el estímulo nocivo, actúa durante un período más o menos prolongado e induce un estado tónico que caracteriza las eferencias nerviosas y endocrinas propias del estrés, no recuperando el organismo su sistema de regulación neuroendocrina normal, hasta que el estímulo es eliminado o vencido (6).

El estrés biológico puede tener diferentes etiologías: trauma severo, infección, cirugía mayor etc.. Sin embargo, a pesar de la variedad de causas, la respuesta orgánica al estrés es casi constante y se acompaña de un gran número de reacciones hormonales y metabólicas (130,131).

I. Estímulos agresores. Vías transmisoras nerviosas. Mediadores bioquímicos y órganos efectores.

Los estímulos del estrés son: la hipovolemia, la hipoxia y la acidosis ya sean de etiología traumática, séptica o quirúrgica.

En el caso de la hipovolemia o los defectos de perfusión son los barorreceptores situados en la bifurcación de la carótida, en el cayado aórtico y en la aurícula derecha, los que captan la falta de volumen y transmiten la información a los centros bulbares y estos desencadenan su respuesta vía simpática.

El dolor también tiene capacidad estresante, siendo recogido por los sensores nociceptivos y transmitidos por la vía medular ascendente (6,126).

Existen también los denominados mediadores humorales o químicos del estrés, que contribuyen a desencadenar la respuesta postagresión. Estos polipéptidos circulantes reproducen, una vez administrados experimentalmente, fenómenos similares a los presentes en el estrés. Algunas de estas sustancias, son liberadas por los macrófagos activados, como la interleukina I α y β , otras por el mismo tejido lesionado denominadas "hormonas de las heridas" o factor de necrosis tumoral, otras proceden de la activación del complemento y por último las propias endotoxinas bacterianas que también se les reconoce efecto de mediadores del estrés.

Aunque los mediadores humorales pueden desencadenar estrés por acción directa en el hígado y en el músculo, es el hipotálamo el órgano regulador mediante las diversas respuestas neuroendocrinas (126).

II. *La respuesta a la agresión. Características. Factores. Fases.*

Sitges (6) señaló que tal respuesta tiene tres características: 1.- Es universal, es decir, que no distingue el estímulo que la originó. Fuera éste un traumatismo grave, una quemadura o una infección, el patrón eferente es el mismo. 2.- Es estructural, es decir, que sus diversos elementos mantienen relaciones constantes entre ellos, independientemente de la magnitud del insulto. 3.- Es proporcional al insulto. A mayor agresión quirúrgica o traumática, mayor será el aumento del gasto metabólico o la excreción urinaria de nitrógeno (6).

Existen otros factores, que modulan o matizan la respuesta al estrés y que es preciso valorar, como es el estado nutricional o la existencia de enfermedad subyacente (126).

El estrés quirúrgico tiene un espectro de respuesta desde bajo (nivel 0) a alto (nivel 3). La magnitud de la respuesta depende del estímulo y desde los trabajos de Cerra (9) se clasifica en 4 niveles (nivel 0 en ayuno; nivel I agresión quirúrgica electiva; nivel II, politraumatizado y nivel III durante sepsis) y factores del huésped (124), edad, sexo y reservas del paciente.

Una vez activado, la respuesta sigue un curso regulado por el tiempo y se abate a no ser que un nuevo estímulo (más cirugía o una complicación) comience (124).

Una respuesta incrementada al trauma fue descrita primeramente por Cuthbertson (132) en 1930, quien observó que después de una fractura de huesos largos había un rápido incremento en la pérdida urinaria de nitrógeno, acompañada de fósforo, potasio, sulfatos, magnesio, ácido úrico y creatinina, sugiriendo que el músculo esquelético es el compartimento proteico más afectado (132). Esta respuesta catabólica, ha sido documentada por diversos investigadores, no sólo en traumatismos esqueléticos, sino también en operaciones de cirugía mayor, quemados, sepsis e infección (133).

Actualmente se considera que estos cambios hormonales-metabólicos de la respuesta al estrés se producen de una manera secuencial, los cuales pueden ser divididos en tres fases: la primera fase de la respuesta, fase de agresión, se caracteriza por disminución del consumo de oxígeno, descenso de la temperatura corporal y vasoconstricción. Cuthbertson la llamó fase "ebb" y normalmente dura 24 a 36 horas. Se requiere que el estímulo sea intenso para que se desencadene. Después comienza la fase de post-agresión o fase "flow", caracterizada por un aumento de la tasa metabólica y de la temperatura corporal y una pérdida acelerada de nitrógeno (3). Tiene una duración de 5 a 10 días, aunque en casos complicados como politraumatismos y sepsis puede prolongarse durante varias semanas (126).

La principal actuación terapéutica durante la fase "ebb" de la respuesta a la agresión es el soporte y estabilización de las funciones pulmonar y cardiovascular del paciente (3). Resulta, pues, fundamental para la supervivencia y para alcanzar la fase siguiente (126).

El soporte metabólico y nutricional llega a tener importante consideración terapéutica durante la fase "flow", cuando la actividad metabólica es más intensa (3).

La tercera fase o fase anabólica comienza entre el 4.^o y 10.^o día postagresión, si no se han presentado complicaciones en la fase anterior, y puede tener una duración de semanas (129,130).

La principal diferencia entre la fase de agresión y postagresión, además de su objetivo, es el predominio en ambas de las hormonas contrareguladoras (glucagón, cortisol, catecolaminas, etc), mientras la secreción de insulina está suprimida en la fase "ebb", por lo que en ese tiempo no parece adecuado el inicio del aporte de nutrientes. En la fase "flow" la insulina se encuentra en rangos normales o elevados y puede ser estimulada de manera exógena. El tránsito del predominio catabólico al anabólico, marca el inicio de la 3.^a fase, en la que predomina el efecto de la insulina (130). Así las características metabólicas exactas, varían con el tiempo en un caso dado. El proceso es dinámico.

III. Respuesta neuroendocrina.

• Factores hormonales.

El estrés se asocia a una alteración particular del medio endocrino, caracterizada por la secreción de catecolaminas, niveles elevados de glucagón y secreción aumentada de cortisol y hormona de crecimiento (6,134). La secreción de catecolaminas ha sido considerada como el principal mediador hormonal de la respuesta al estrés, sinérgico con el del glucagón y el cortisol. Las catecolaminas provocan una respuesta mixta, cardiocirculatoria y metabólica, mediada por los receptores adrenérgicos α y β (6) (tabla VI).

Tabla VI. Efectos metabólicos neurohumorales en el estrés (124)

Hormona	Función metabólica			
	Glucogenolisis	Gluconeogénesis	Lipolisis	Proteolisis
Cortisol		+++	++	+++
Catecolaminas	++++	++	++++	+
Glucagón	++	+++	+++	+
Hormona de crecimiento		+	++	
Tono autonómico	++	++	++	++

+, incremento en escala (+, pequeño a ++++ mayor)

En personas normales, la administración de catecolaminas incrementa la actividad metabólica. Altos niveles de epinefrina potencian la producción de glucosa hepática, por estimular la conversión de glucógeno a glucosa y por acelerar la conversión de los precursores de 3 carbonos (tales como piruvato y lactato) a glucosa. En el músculo esquelético, la epinefrina estimula la conversión de los depósitos de glucógeno a lactato, el cual es transportado seguidamente al hígado y reprocesado a glucosa (ciclo de Cori). Este lactato puede también ser convertido a alanina por el músculo esquelético, a través de la transaminación.

La epinefrina también moviliza ácidos grasos libres del tejido adiposo, mientras suprime la secreción de insulina por el páncreas (134).

Los niveles de insulina, varían, pero la resistencia a la insulina se produce en el músculo con una disminución en la utilización de glucosa a pesar de la hiperglicemia. Sin embargo, los adipocitos parecen responder a la insulina, previniendo la lipólisis. Esto crea un déficit posterior de combustible, al que el catabolismo muscular no puede adaptarse, al igual que en el estado de ayuno, utilizando lípidos como combustible local (135). El músculo esquelético privado de otras fuentes de energía, metaboliza los AAR para obtener energía, mientras incrementa su producción del precursor de glucosa, alanina.

Los niveles de insulina pueden ser más altos que los normales durante el estrés, pero sin embargo estos niveles elevados, son bajos para los niveles correspondientes de glucosa sérica, y una resistencia periférica a la insulina limita sus efectos. Por causa de la diferente resistencia en los tejidos adiposo y muscular, los niveles elevados de insulina, inadecuados para revertir la degradación muscular, inhiben posiblemente la lipólisis, permitiendo mientras la liberación de aminoácidos a la sangre.

La insulina es la hormona almacén del cuerpo, ya que estimula el transporte de glucosa al interior de las células de los tejidos dependientes de insulina y potencia la conversión de glucosa a glucógeno en el hepatocito y la célula muscular. La insulina también disminuye la lipólisis e incrementa la lipogénesis y la toma de AA así como el anabolismo proteico por tejidos periféricos (134).

Las catecolaminas también estimulan la liberación de glucagón por el páncreas durante el estrés y actúan catabólicamente, aumentando la gluconeogénesis hepática y movilizándolo el glucógeno y los lípidos (129,134,135). El glucagón, tiene poco efecto en el músculo esquelético, mientras que en el hígado intensifica la gluconeólisis, gluconeogénesis y ureagénesis, contrarrestando así los efectos anabólicos de la insulina (134).

Los glucocorticoides y la hormona de crecimiento tienen papeles permisivos en la respuesta metabólica al estrés (134,135).

Los *glucocorticoides* afectan el metabolismo de los carbohidratos y las proteínas e indirectamente el de las grasas. Estas hormonas incrementan la actividad de las enzimas en la vía gluconeogénica, por lo que incrementan la glucosa en sangre y

estimulan la síntesis de glucógeno. Sin embargo, como parte de la respuesta a la agresión, incrementan el efecto glucogenolítico de las catecolaminas.

El efecto del cortisol es catabolizar las proteínas en los tejidos periféricos e incrementar la toma de AA y la síntesis de proteínas por el hígado. Sin embargo, la hormona no altera el catabolismo periférico de las proteínas directamente, sino que probablemente produce su efecto porque regula el suministro de sustratos gluconeogénicos, incrementando la respuesta de las enzimas del sistema adrenérgico (129).

La hormona de crecimiento, incrementa la liberación de ácidos grasos libres y la resistencia periférica a la insulina, mejorando el BN (134). Se especula que la hipersecreción de la hormona de crecimiento es un intento endógeno para limitar las pérdidas de nitrógeno corporal en un estado nutricional desfavorable (136).

La hormona de crecimiento puede presentar efectos variables en el metabolismo periférico de los carbohidratos y lípidos, sin embargo, sus efectos en el metabolismo proteico son uniformemente anabólicos (136).

Se desconoce el fundamento para esta respuesta (134,136) pero puede estar relacionada con la inhibición del efecto del glucagón por la somatostatina (134).

Las catecolaminas también incrementan la *aldosterona* y la *hormona antidiurética* durante la agresión, por lo que influyen en el metabolismo del agua y los electrolitos en grado significativo (134).

El aumento de la hormona antidiurética ocasiona una disminución del aclaramiento hídrico, ya que los epitelios de los túbulos distales aumentan su permeabilidad para el agua, lo que permite su reabsorción y regreso al torrente circulatorio, produciéndose un aumento del volumen circulante y disminución de la osmolaridad.

Esta acción se ve contrabalanceada por el efecto opuesto de la aldosterona, que produce retención de sodio, bicarbonatos, aumento en la excreción de potasio y aumento de la osmolaridad plasmática, por lo que el resultado final depende del conseguido por la combinación de ambas (126). Por esto, los cambios en el peso corporal de estos pacientes, pueden no ser una medida sensible del estado nutricional.

- *Factores humorales.*

Al activarse las células fagocitarias se liberan al torrente circulatorio una serie de sustancias (factores mediadores), análogas a las hormonas, que parecen ser proteínas de bajo peso molecular que, posiblemente, contienen grupos lipídicos o carbohidráticos activos.

Estos mediadores constituyen de alguna manera la señal inicial, que desencadena la puesta en funcionamiento de los mecanismos de defensa del hospedador, ya que las células fagocitarias son las más sensibles y las de más rápida acción y secretan los factores mediadores en cuanto se activan para ejercer la fagocitosis (102).

La sistemática secuela de eventos observada durante la respuesta a la fase aguda del estrés, incluye el patrón metabólico conocido, secundario a las variaciones hormonales, de aumento del gasto energético, aumento de la excreción nitrogenada, incremento del "pool" de AA extracelular por movilización incrementada de AA de los tejidos periféricos, elevación de la glucemia con incremento del recambio de glucosa y presencia de una activación del metabolismo del glicerol y de los ácidos grasos (137,138), mientras que como consecuencia de los cambios humorales, se produce el incremento en la síntesis de proteínas hepáticas de fase aguda tales como fibrinógeno, proteína C-reactiva, ceruloplasmina, haptoglobina, α -2-macroglobulina, α -1-glicoproteína-ácida, y también de gammaglobulinas (137-139).

Además se observa una prominente leucocitosis con neutrofilia en la sangre, así como también una redistribución en plasma de los elementos traza, con una disminución en los niveles de zinc plasmático, que conlleva problemas de estabilización de las membranas, disminución en los niveles de hierro y un concomitante aumento en cobre debido al incremento en la ceruloplasmina (139).

Clowes et al (86) han identificado un péptido como *factor inductor de la proteólisis*, el cual parece ser responsable de la depleción muscular encontrada a menudo durante la sepsis o después del trauma (86).

El pirógeno endógeno (EP) es el mediador que estimula el centro termoregulador hipotalámico, elevando el "punto de ajuste" y causando elevación de la temperatura corporal. Otro mediador importante es el *mediador endógeno leucocitario (LEM)*, término que agrupa a una serie de sustancias secretadas por los leucocitos, que ejercen múltiples funciones estimulantes de los sistemas de defensa del organismo. Estos mediadores activan todos los cambios humorales comentados anteriormente (102). Se ha descrito en sujetos malnutridos un descenso en la producción de ésta sustancia (LEM), siendo restaurada por la alimentación y particularmente por la entrada de proteína (140).

Otro factor endógeno estimulante es el llamado *factor activador de linfocitos (LAF)* (102,129). Es una monocina que actúa sobre los linfocitos Th. Produce la activación de la respuesta linfocitaria, e induce la liberación de AA de la proteína muscular.

Ninguno de estos factores parecen alterar la síntesis proteica muscular (129). Todos ellos, parecen estar gobernados por la prostaglandina E2 (129).

La interleukina-1 (IL-1) es una citokina con actividades biológicas que puede actuar en algunos aspectos de la respuesta en la fase aguda de la agresión (141).

Ott et al (141) indican una serie de términos que han sido usados como sinónimos de la Interleukina-1 y que incluyen, entre otros, pirógeno endógeno (EP), mediador endógeno leucocitario (LEM), factor activador de linfocitos (LAF), factor activador de células- β , factor proliferador de timocitos, el helper peak-1, el factor de células mononucleares (141) y como escisión de la molécula de interleukina-1, el factor inductor de la proteólisis de Clowes (86). Ahora parece claro, que todos

pertencen a una familia de moléculas (IL-1) estrechamente relacionadas en sus efectos (141).

Otro factor mediador es el *factor de necrosis tumoral alfa/caquectina* (TNF). Ambos la IL-1 y el TNF inhiben la actividad de la lipoproteinlipasa lo cual produce finalmente una elevación de los triglicéridos plasmáticos. Ambos estimulan la fiebre y la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado. Sólo la IL-1 estimula la secreción de ACTH con elevación en los niveles de glucocorticoides. El TNF causa directamente un incremento en las catecolaminas, las cuales suprimen la producción de IL-1 en los monocitos. La IL-1 estimula la secreción de insulina y glucagón y parece ser la monocina responsable para el incremento de la producción de glucosa. El TNF produce un aumento en la movilización de AA desde los tejidos periféricos, sin embargo, se ha puesto en evidencia que el TNF y la IL-1 pueden tener un efecto sinérgico (139).

Otro sistema de defensa importante del huésped, es la *reacción inflamatoria aguda* que se produce en muchas infecciones y que ocurre en gran medida gracias a los efectos de agentes mediadores que actúan a nivel local: entre estos cabe incluir el complemento, los factores de coagulación de la sangre y los factores liberados como consecuencia de la necrosis celular local (102).

IV. *Las características generales del metabolismo del estrés*. Incluyen, el hipermetabolismo, la elevación de la temperatura corporal, una acelerada degradación proteica y pérdida de nitrógeno, junto con alteraciones en el metabolismo de los AA y los carbohidratos (3) (Tabla VII y Fig.6).

Tabla VII. Comparación de ayuno y metabolismo alterado (10,124)

	Ayuno	Metabolismo alterado (trauma/sepsis)
Gasto energético.		++
Activación de mediadores.	+	+++
Cociente respiratorio R/Q.	0,7	0,8-0,85
Combustibles.	glucosa/grasa	mezcla
Gluconeogénesis.	+	+++
Síntesis proteica.	+	+
Catabolismo.	-	+++
Oxidación de AA.	±	+++
Ureagénesis.	±	++
Producción cuerpos cetónicos.	+++	+
Respuesta a sustrato exógeno.	+++	+
Tasa de malnutrición.	+	+++

-disminuye;+incremento en escala(+pequeño a++++ mayor)

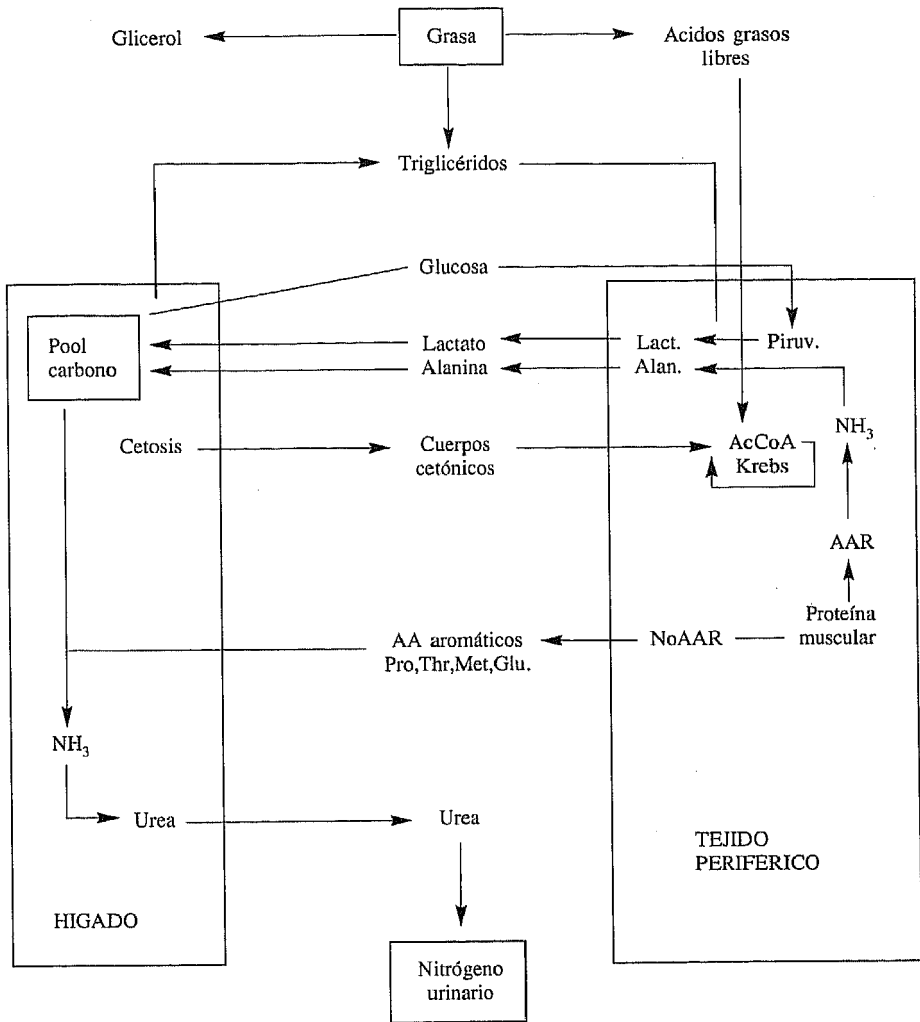


Figura 6. Metabolismo de moderado a severo estrés (124). La gluconeogénesis no es suprimida; hay una oxidación incrementada de AAR y también un uso incrementado de carbohidratos, grasas y aminoácidos como fuentes de energía. Si el estímulo persiste, sin aporte exógeno se produce rápidamente una malnutrición calórico proteica (124).

- *Hipermetabolismo.*

El hipermetabolismo queda definido como la situación en la que el gasto energético de reposo medido, es superior en un 10% o más al gasto energético de reposo pre-dicho, empleando para ello la ecuación de Harris-Benedict (137).

El grado de hipermetabolismo es proporcional a la severidad de la agresión y ésta parece ser relativa a la cantidad de tejido agredido (3,129).

Long (133) indica que una agresión o infección severas producen grandes incrementos en el gasto metabólico en reposo y pérdida de nitrógeno. En el politraumatizado el incremento general es de 10 a 30%; después de la sepsis aumenta un 25 a 45% y en grandes quemados de 40 a 100%. La agresión severa, puede producir de un 15 a un 30% de pérdida de peso corporal, pero la contribución de proteína al gasto calórico no excede un 20% y es menor que la esperada (133).

Como consecuencia de la agresión se eleva en los pacientes la temperatura corporal de forma típica (3). El hipotálamo eleva el umbral de la regulación de la temperatura y aparece fiebre (6).

Los pacientes presentan como características de este hipermetabolismo un incremento del gasto energético de reposo, del consumo de oxígeno, del gasto cardíaco y de la producción de dióxido de carbono, un uso aumentado de los carbohidratos y una reducción primaria de las resistencias sistémicas. Esta última, junto con el aumento del gasto cardíaco, contribuye a provocar un cuadro de estado circulatorio hiperdinámico cuyo efecto neto es un incremento marcado del flujo sanguíneo visceral y muscular y del consumo de oxígeno.

El cociente respiratorio (RQ) es de aproximadamente 0,8 a 0,88, lo que parece indicar una oxidación energética mixta, con un máximo del 30% procedente de la oxidación de AA, un 40% de la glucosa y un 30% de las grasas. Esta aceleración metabólica es responsable del aumento de los requerimientos de AA para obtener las demandas de energía y las necesidades incrementadas de la síntesis proteica hepática (124).

Otra característica, es la pérdida de la autoregulación, que se aprecia en los estados de ayuno, por lo que el aporte exógeno de glucosa, grasa o AA es menos capaz de disminuir la tasa de gluconeogénesis, lipólisis y proteólisis (124,137). La reversibilidad del proceso se relaciona inversamente con el nivel de estrés. A mayor estrés menos suprimibles son los procesos anteriores (124).

El hipermetabolismo del estrés contrasta con la reducción del gasto metabólico observada en el ayuno (6).

- *Hipercatabolismo.*

La característica más prominente de la respuesta a la agresión es un hipercatabolismo proteico con una incrementada pérdida de nitrógeno urinario (3).

Los estudios iniciales de Cuthbertson et al (132) han demostrado que los pacientes con traumatismos tienen pérdidas sustanciales de proteínas, postulando que el

tejido muscular era el origen más probable del nitrógeno excretado (132). La magnitud del catabolismo proteico muscular puede ser cuantificada por la tasa de excreción de 3-metilhistidina urinaria. La metilación de la histidina ocurre justamente después de que el AA se incorpora a la cadena peptídica, en formación en los ribosomas, que dará lugar a las proteínas miofibrilares. La metil-histidina es entonces inviable para la reincorporación a la proteína, y, una vez que la proteína miofibrilar se ha degradado a AAs libres, entra en el torrente circulatorio, se filtra en el glomérulo renal y se elimina cuantitativamente por vía urinaria (102).

De esta manera, se vio que los pacientes con una agresión severa y una alta pérdida de proteínas corporales tenían incrementada la excreción de 3- metilhistidina urinaria (142). Es importante, sin embargo, que la excreción de 3-metilhistidina refleja la tasa de degradación de proteína muscular, mientras que el BN calculado teniendo en cuenta la excreción de N uréico de 24 horas, refleja la diferencia entre la síntesis de proteína total corporal y el catabolismo o catabolismo proteico neto (143).

Bistrían (144) proporciona una clasificación del estrés (índice de estrés o índice catabólico), relacionada con la excreción total de nitrógeno (144).

Las pérdidas diarias de nitrógeno corporal que se producen en la fase aguda de la enfermedad reflejan bien la gravedad y la duración del proceso (102); a más severa agresión, superior pérdida de nitrógeno (3). Además conviene señalar que las grandes pérdidas de nitrógeno que se producen en la fase inicial de la enfermedad no continúan con la misma magnitud a lo largo del tiempo; de hecho, a medida que se prolonga el proceso, las pérdidas de nitrógeno tienden a disminuir (102). Durante la fase "flow" de la agresión, el "turnover" proteico se encuentra incrementado (3). Long et al (1) describieron en pacientes sépticos un incremento de la síntesis proteica con un aumento superior de la degradación.

Abbott et al (143) indican que al tratamiento quirúrgico electivo le sigue un período de síntesis proteica disminuida y normal a ligeramente incrementada degradación proteica; de este modo, hay sólo un débil incremento del BN negativo (143). El trauma, sin embargo, se caracteriza por un aumento en la síntesis proteica y la degradación, siendo el resultado neto un incremento superior en la tasa catabólica, reflejada por la pérdida acelerada de nitrógeno ureico (143,145).

Para Yamamori et al (146), en estrés moderado la síntesis proteica no cambia mientras hay un incremento en la degradación, pero en estrés severo la síntesis proteica tiende a incrementarse con un aumento superior en la degradación (146). Por tanto, la síntesis proteica no está abolida en el período postraumático y de acuerdo con el esquema propuesto por James (142) la relación entre síntesis y degradación se determina por varios factores: el aporte de nutrientes, la respuesta y sensibilidad hormonal del paciente, la duración del estímulo y el tiempo transcurrido desde la agresión (142). El estado nutricional del paciente, también influye, ya que un paciente que está ya nutricionalmente deplecionado, tiende a tener una tasa inferior de catabolismo (129).

- *Hipermetabolismo.*

El hipermetabolismo queda definido como la situación en la que el gasto energético de reposo medido, es superior en un 10% o más al gasto energético de reposo pre-dicho, empleando para ello la ecuación de Harris-Benedict (137).

El grado de hipermetabolismo es proporcional a la severidad de la agresión y ésta parece ser relativa a la cantidad de tejido agredido (3,129).

Long (133) indica que una agresión o infección severas producen grandes incrementos en el gasto metabólico en reposo y pérdida de nitrógeno. En el politraumatizado el incremento general es de 10 a 30%; después de la sepsis aumenta un 25 a 45% y en grandes quemados de 40 a 100%. La agresión severa, puede producir de un 15 a un 30% de pérdida de peso corporal, pero la contribución de proteína al gasto calórico no excede un 20% y es menor que la esperada (133).

Como consecuencia de la agresión se eleva en los pacientes la temperatura corporal de forma típica (3). El hipotálamo eleva el umbral de la regulación de la temperatura y aparece fiebre (6).

Los pacientes presentan como características de este hipermetabolismo un incremento del gasto energético de reposo, del consumo de oxígeno, del gasto cardíaco y de la producción de dióxido de carbono, un uso aumentado de los carbohidratos y una reducción primaria de las resistencias sistémicas. Esta última, junto con el aumento del gasto cardíaco, contribuye a provocar un cuadro de estado circulatorio hiperdinámico cuyo efecto neto es un incremento marcado del flujo sanguíneo visceral y muscular y del consumo de oxígeno.

El cociente respiratorio (RQ) es de aproximadamente 0,8 a 0,88, lo que parece indicar una oxidación energética mixta, con un máximo del 30% procedente de la oxidación de AA, un 40% de la glucosa y un 30% de las grasas. Esta aceleración metabólica es responsable del aumento de los requerimientos de AA para obtener las demandas de energía y las necesidades incrementadas de la síntesis proteica hepática (124).

Otra característica, es la pérdida de la autoregulación, que se aprecia en los estados de ayuno, por lo que el aporte exógeno de glucosa, grasa o AA es menos capaz de disminuir la tasa de gluconeogénesis, lipólisis y proteólisis (124,137). La reversibilidad del proceso se relaciona inversamente con el nivel de estrés. A mayor estrés menos suprimibles son los procesos anteriores (124).

El hipermetabolismo del estrés contrasta con la reducción del gasto metabólico observada en el ayuno (6).

- *Hipercatabolismo.*

La característica más prominente de la respuesta a la agresión es un hipercatabolismo proteico con una incrementada pérdida de nitrógeno urinario (3).

Los estudios iniciales de Cuthbertson et al (132) han demostrado que los pacientes con traumatismos tienen pérdidas sustanciales de proteínas, postulando que el

tejido muscular era el origen más probable del nitrógeno excretado (132). La magnitud del catabolismo proteico muscular puede ser cuantificada por la tasa de excreción de 3-metilhistidina urinaria. La metilación de la histidina ocurre justamente después de que el AA se incorpora a la cadena peptídica, en formación en los ribosomas, que dará lugar a las proteínas miofibrilares. La metil-histidina es entonces inviable para la reincorporación a la proteína, y, una vez que la proteína miofibrilar se ha degradado a AAs libres, entra en el torrente circulatorio, se filtra en el glomérulo renal y se elimina cuantitativamente por vía urinaria (102).

De esta manera, se vio que los pacientes con una agresión severa y una alta pérdida de proteínas corporales tenían incrementada la excreción de 3-metilhistidina urinaria (142). Es importante, sin embargo, que la excreción de 3-metilhistidina refleja la tasa de degradación de proteína muscular, mientras que el BN calculado teniendo en cuenta la excreción de N uréico de 24 horas, refleja la diferencia entre la síntesis de proteína total corporal y el catabolismo o catabolismo proteico neto (143).

Bistrían (144) proporciona una clasificación del estrés (índice de estrés o índice catabólico), relacionada con la excreción total de nitrógeno (144).

Las pérdidas diarias de nitrógeno corporal que se producen en la fase aguda de la enfermedad reflejan bien la gravedad y la duración del proceso (102); a más severa agresión, superior pérdida de nitrógeno (3). Además conviene señalar que las grandes pérdidas de nitrógeno que se producen en la fase inicial de la enfermedad no continúan con la misma magnitud a lo largo del tiempo; de hecho, a medida que se prolonga el proceso, las pérdidas de nitrógeno tienden a disminuir (102). Durante la fase "flow" de la agresión, el "turnover" proteico se encuentra incrementado (3). Long et al (1) describieron en pacientes sépticos un incremento de la síntesis proteica con un aumento superior de la degradación.

Abbott et al (143) indican que al tratamiento quirúrgico electivo le sigue un período de síntesis proteica disminuída y normal a ligeramente incrementada degradación proteica; de este modo, hay sólo un débil incremento del BN negativo (143). El trauma, sin embargo, se caracteriza por un aumento en la síntesis proteica y la degradación, siendo el resultado neto un incremento superior en la tasa catabólica, reflejada por la pérdida acelerada de nitrógeno ureico (143,145).

Para Yamamori et al (146), en estrés moderado la síntesis proteica no cambia mientras hay un incremento en la degradación, pero en estrés severo la síntesis proteica tiende a incrementarse con un aumento superior en la degradación (146). Por tanto, la síntesis proteica no está abolida en el período postraumático y de acuerdo con el esquema propuesto por James (142) la relación entre síntesis y degradación se determina por varios factores: el aporte de nutrientes, la respuesta y sensibilidad hormonal del paciente, la duración del estímulo y el tiempo transcurrido desde la agresión (142). El estado nutricional del paciente, también influye, ya que un paciente que está ya nutricionalmente deplecionado, tiende a tener una tasa inferior de catabolismo (129).

Por tanto, durante las primeras fases del estrés, la respuesta hormonal estimula la liberación inmediata de AA desde la proteína muscular y la toma incrementada de AA junto con la síntesis proteica por el hígado. La gluconeogénesis se acelera. La proteína total hepática parece permanecer constante mientras que la depleción de los tejidos periféricos tales como el músculo y la piel, explican el BN negativo. Las proteínas de estos tejidos, no parecen prioritarias y no son resintetizadas; y la liberación de AA va a un "pool", siendo reutilizados como material gluconeogénico, para satisfacer los requerimientos incrementados de la síntesis proteica por el hígado: las proteínas de fase aguda, el fibrinógeno, las α y β globulinas, la albúmina, la transferrina, etc (129).

Podemos distinguir tres clases de proteínas corporales de acuerdo a su respuesta al estrés:

1.º.- Proteínas envueltas en una respuesta dinámica, (enzimas, inmunoglobulinas, proteínas de fase aguda, etc.), que responden vía un incremento en el "turnover". Incrementar el "turnover" es una vía para facilitar rápidos cambios en la concentración, sin ocupar más espacio.

2.º.- Proteínas que suministran AA y que no tienen un papel real en la respuesta metabólica al estrés. Por ejemplo: las proteínas estructurales y las proteínas envueltas en el trabajo muscular como la actina y miosina. Disminuyendo su síntesis, a la vez que incrementando su degradación, dejan AA libres.

3.º.- Proteínas estructurales inertes, como el colágeno, que muestran pequeña o nula respuesta al estrés (68).

El hipercatabolismo del estrés y/o sepsis, condiciona un patrón de AA plasmáticos alterado. Las concentraciones intracelulares de AA disminuyen, a la par que se elevan las concentraciones plasmáticas de fenilalanina y metionina, aumentando inicialmente las concentraciones de AAR en el plasma, para disminuir, si no se recibe aporte de nutrientes.

Aunque durante las primeras etapas, se produce una mayor entrada de AA libres al plasma, la concentración plasmática de la mayoría de estos AA tiende a disminuir en lugar de aumentar, lo que puede deberse a que la velocidad de salida del plasma sea superior a la de entrada. Ello ocurre por un aumento significativo del flujo de AA hacia el hígado, que parece implicar la participación de diferentes sistemas transportadores de AA en la cara externa de la membrana de los hepatocitos (102). Se cree que el mediador endógeno leucocitario (LEM) podría estimular el transporte de AA a través de la membrana de la célula hepática (102,147).

Además de la proteólisis muscular incrementada, el músculo participa de forma activa, más que pasiva en la respuesta metabólica a la sepsis, reduciendo su toma periférica de AA, lo que posteriormente debería incrementar la cantidad de AA que deben ser desviados hacia el hígado. Se especuló con la existencia de un factor circulante, que mediaría la inhibición de la toma de AA muscular y que puede ser el mismo factor que estimula la toma hepática de AA. Según los autores Hasselgren et al, LEM es probablemente la misma sustancia que interleukina-1 (147).

- *Gluconeogénesis y proteolisis aceleradas e irreversibles.*

Un problema básico en el enfermo crítico, frecuentemente séptico, es la elevada tasa de gluconeogénesis, que Long demostró (133) y que no puede ser inhibida por la administración exógena de bajos niveles de glucosa al 5% (133). Estudios en animales de laboratorio han confirmado que hay una acelerada gluconeogénesis y glicolisis en el hígado (148). Durante la sepsis (148) y después del trauma (149) la gluconeogénesis se acelera por la acción estimuladora de algunas hormonas, sobre enzimas envueltas en la síntesis de glucosa y/o por la incrementada disponibilidad en el hígado de los sustratos gluconeogénicos necesarios (148,149).

Durante la sepsis el hígado utiliza todos sus sustratos usuales para la producción de glucosa, lactato, piruvato, glicerol, alanina y otros AA gluconeogénicos.

El incremento en la gluconeogénesis puede ser debido en parte a la utilización de alanina derivada de la proteolisis muscular. Además el lactato se libera también en cantidades incrementadas desde el músculo y las áreas de inflamación durante la sepsis y es entonces utilizado para la gluconeogénesis. Los carbonos del lactato, contribuyen sólo al reciclaje de glucosa (ciclo de Cori) (148), mientras que la alanina debe contribuir con el carbono del AA para reemplazar la glucosa perdida por oxidación (ciclo de la alanina) (13,101).

Un metabolismo acelerado de los AAR en los tejidos periféricos de los pacientes con sepsis contribuye de manera importante a un incremento "in vivo" de la síntesis de alanina. La "nueva" alanina formada debe entonces ser utilizada para proporcionar sustrato adicional para la gluconeogénesis hepática (ver fig. 3).

Durante la sepsis el músculo esquelético puede utilizar la glucosa disponible, los cuerpos cetónicos y los AAR como sustratos para energía, pero puede disminuir el uso de ácidos grasos libres. Sin embargo una salida incrementada de lactato del músculo, indica que la tasa de glicolisis aerobia puede estar proporcionalmente reducida. La disponibilidad de cuerpos cetónicos también se reduce, por lo que un acelerado catabolismo de proteína muscular, parece ser, el principal mecanismo utilizado durante el estrés y /o la sepsis para obtener AAR, los cuales pueden ser metabolizados como fuente de energía por el músculo. Este proceso contribuye a la producción incrementada de alanina.

Otros AA componentes del complejo actina-miosina son también liberados a la circulación sanguínea (6,134,148).

La gluconeogénesis, es un proceso costoso para el organismo, ya que los AA se canalizan hacia la producción de glucosa en lugar de utilizarse para la síntesis proteica, y también porque las reacciones de desaminación y ureagénesis requieren energía metabólica (102). Aproximadamente se requieren 35 a 40 Kcal para la síntesis de un mol de urea (148).

La actividad fagocitaria de neutrófilos y macrófagos, suele ir acompañada por un incremento en la utilización de glucosa como fuente de combustible (102).

La tasa de incremento en la síntesis de glucosa, parece correlativa con la disponibilidad de substrato suficiente, más que con la capacidad gluconeogénica del hígado (148).

Si la sepsis continúa, se produce la exhaustividad muscular (7) y poca proteína adicional puede ser degradada para la continuidad de la gluconeogénesis sin romper funciones esenciales para el organismo. Así la hipoglucemia encontrada en pacientes con sepsis refleja una incapacidad del organismo para generar o liberar moléculas de substrato necesarias para la síntesis de glucosa (148). En el estado final se desarrolla un perfil característico de AA séricos, asociado con un fallo de la síntesis proteica, inmunocompetencia, y otros sistemas orgánicos, incluyendo los sistemas hepático y pulmonar (134).

- *Aumento del nitrógeno urinario.*

Durante la gluconeogénesis acelerada el grupo amino de la alanina contribuye de manera importante a la síntesis de urea. Parte del exceso del nitrógeno amínico se excreta como amonio y contribuye a la pérdida urinaria de nitrógeno total. La ureagénesis acelerada se produce por las cantidades extra de N amínico, disponible en el hígado como el resultado final de las reacciones metabólicas desencadenadas como respuesta a la infección: 1) una acelerada proteólisis en el músculo y otros tejidos somáticos; 2) una aumentada producción de la alanina a partir de los AAR en el músculo; 3) una liberación incrementada de la alanina del músculo; 4) una toma hepática acelerada de los AA desde el plasma; 5) una gluconeogénesis hepática acelerada de substratos AA (148).

- *Intolerancia a la glucosa.*

Estos pacientes tienen intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, con hiperglucemia acompañante y producción incrementada de glucosa que parece ser, de naturaleza obligatoria.

La producción de glucosa en trauma, sepsis y quemados está aumentada. La tasa de producción de glucosa de un paciente quemado y séptico está incrementada 2 a 3 veces y esta cantidad se reparte igualmente entre las vías oxidativa y no oxidativa (150). La hiperglucemia se asocia con una elevación del lactato y piruvato plasmáticos (151).

Parte de dicha glucosa es atrapada por la herida quirúrgica o la zona cruenta donde se transforma anaeróticamente en ácido láctico, el cual se recicla de nuevo hasta el hígado y se reconvierte a glucosa (122,126). Se trata de un proceso termogénico que contribuirá a la elevación térmica que experimentan los enfermos en la fase posttraumática (122). El lactato liberado es directamente proporcional a la severidad de la agresión local (3).

Los niveles de lactato y piruvato aumentan proporcionalmente de forma que la relación de lactato/piruvato cambia poco. El exceso de producción de lactato, se asocia frecuentemente con un fallo agudo de perfusión, y no observarlo en sepsis indica que el transporte de oxígeno se mantiene (151).

En el estrés, el aclaramiento máximo de la glucosa por los tejidos periféricos es menor que en condiciones normales: $9,17 \pm 0,78$ mg/kg/min respecto a $14,3 \pm 0,87$ mg/kg/min (6). Stoner et al (152) demostraron una disminución en la velocidad de oxidación de glucosa en pacientes que tenían grados de sepsis incrementados, de acuerdo a su sistema de clasificación (152).

Shaw y Wolfe (145) demostraron que la oxidación directa de la glucosa plasmática a CO_2 es inferior en pacientes traumatizados que en voluntarios normales, ya que el ciclo de Cori se incrementa y el resultado neto es una utilización de carbohidratos ineficiente (145).

El primer paso de la utilización periférica de la glucosa, es su transporte al interior de las células, en un proceso insulín-dependiente y al cual se oponen los glucocorticoides (51).

Así, también contribuye a la hiperglucemia de la sepsis la aparición de una resistencia a la utilización periférica de la insulina, con niveles plasmáticos de insulina elevados (127). Esta situación se ha conocido también como "diabetes de estrés", y se produce principalmente en el músculo esquelético y en el tejido adiposo (3).

Además parece haber resistencia al efecto de la insulina en el propio hígado (127,149).

Se han postulado diversas teorías: 1) Una inhibición directa de la oxidación de la glucosa. 2) También que la resistencia periférica a la insulina puede no estar relacionada con una deficiencia real en la acción de la insulina en el transporte de glucosa, pero puede ser debida a un bloqueo en el metabolismo de la glucosa, una vez que ha entrado en la célula. Es decir, que la glucosa ha entrado en la célula, pero que su metabolismo una vez en su interior es limitado (149). 3) La resistencia periférica a la insulina es secundaria a un defecto en el postreceptor (149), o, dicho de otro modo, el defecto metabólico no es debido a un déficit de insulina, ni a una disminución de la afinidad por el receptor, sino que se sitúa más allá de éste (6).

Una manifestación común de la "resistencia hepática a la insulina" es un fallo de la infusión de glucosa exógena para suprimir la producción de glucosa endógena (149), que ya se ha comentado, fue demostrado por Long mediante la infusión de bajas cantidades de glucosa (133). Sin embargo, la infusión de grandes cantidades de glucosa tales como 5-6 mg/Kg/min han resultado efectivas en suprimir la producción de glucosa endógena (149). Se ha observado además que la tasa de oxidación de la glucosa, se incrementa con la infusión de glucosa exógena (150).

Un cociente respiratorio (RQ) de 1,0 está presente con la oxidación de glucosa. En un tiempo dado sólo pueden ser proporcionadas con la oxidación de glucosa el 50-60% de las necesidades energéticas. El resto de la energía necesaria debe ser obtenida por la oxidación de lípidos, con un RQ de 0,7. Con la infusión de 5-6 g glucosa/Kg/min, la cantidad no oxidada se convierte a lípidos con un RQ de 8,6. El efecto neto de esta utilización de combustible, es un RQ de 1,0 o superior con una contribución del 50-60% por la oxidación de glucosa (150).

Así pues, la administración de grandes cantidades de glucosa a una persona normal, inhibe la oxidación de grasas y el exceso de glucosa es depositado como triglicéridos. En estas condiciones el RQ aumenta por encima de 1,0. Estos cambios no son observados en pacientes con sepsis severa. Entonces, a pesar de un exceso de glucosa, la grasa continúa siendo el principal sustrato para la oxidación y, aunque el RQ puede aumentar, no aumenta o excede de 1,0.

La infusión de calorías de glucosa en cantidades que causan un RQ superior a 1,0, representan "utilización ineficiente de sustratos", ya que la ganancia neta en ATP durante la oxidación de los ácidos grasos sintetizados desde la glucosa, es un 30% menos que la que puede teóricamente ser obtenida por oxidación directa de la glucosa (152).

Estudios en hombre normal han indicado que hay unos requerimientos obligatorios para glucosa, los cuales son aproximadamente de 2 g/Kg/día. En pacientes traumatizados los requerimientos para glucosa son algo superiores a 2 a 4 g/kg/día (153) que se corresponden aproximadamente a la tasa de producción endógena de glucosa 3g/Kg/día (137).

- *Lípidos y agresión.*

La grasa es la mayor fuente de energía endógena en la respuesta metabólica a la agresión.

Pueden ser inducidas diversas anormalidades en el metabolismo lipídico por el incremento de la severidad de los estados de estrés (154), alterándose su metabolismo en el hígado y los tejidos periféricos (102).

Comienzan a producirse la hiperglicemia y elevaciones del lactato y piruvato a la vez que los niveles de ácidos grasos libres están incrementados. En las primeras fases de la sepsis, o estrés moderado, esto ha sido relacionado con un incremento en el turnover de los ácidos grasos libres. Los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres son normales y los triglicéridos exógenos así como la grasa intravenosa son también bien aclarados durante este tiempo.

La movilización de ácidos grasos de los depósitos grasos está incrementada y, a diferencia del ayuno, esta movilización aumentada de ácidos grasos no es inhibida sustancialmente por la infusión de glucosa (154).

En condiciones normales, cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina disminuyen, se estimula la lipólisis que produce el glicerol y los ácidos grasos libres. Estos funcionan como sustrato energético de múltiples tejidos y el glicerol, como sustrato de la neoglucogénesis hepática, protegiendo el catabolismo muscular (127).

En el hígado, los ácidos grasos pueden dar lugar a la formación de triglicéridos o pueden transportarse como ácidos grasos libres al interior de las mitocondrias de las células hepáticas. A su vez, el hígado puede tomar ácidos grasos libres de la albúmina plasmática (proteína que transporta ácidos grasos), los cuales a su vez

penetran en las mitocondrias de los hepatocitos; ambos ácidos grasos, se pueden oxidar y ser por tanto utilizados como material energético.

La entrada de los ácidos grasos a la mitocondria, tiene lugar gracias a la acción de un sistema enzimático cuyo funcionamiento requiere la presencia de la carnitina como sustancia transportadora (102). Los ácidos grasos de cadena corta, no tienen dificultad para entrar en la mitocondria, pero en situaciones de infección (102) y de estrés (154), pueden surgir problemas relacionados con el transporte de ácidos grasos de cadena larga.

Los triglicéridos formados en pacientes con sepsis pueden empezar a acumularse en los hepatocitos. La acumulación de lípidos puede dar lugar a la formación de gotas de grasa, las cuales comienzan a acumularse en el interior de las células hepáticas, dando lugar a los cambios característicos histológicos de metamorfosis grasa en el hígado (102,148).

No se sabe, cual puede ser el objeto de aumentar la lipogénesis hepática en casos de infección, actividad que puede estar estimulada por las elevadas concentraciones de insulina plasmática observadas durante este proceso (102).

La síntesis de cuerpos cetónicos tiene lugar en el interior de la mitocondria (148). La β -oxidación de los ácidos grasos es un requisito previo para la formación de cuerpos cetónicos (154).

Durante los estados de estrés y/o sepsis parece haber una menor producción hepática de cuerpos cetónicos que la que podría esperarse de un estado de ayuno (102).

El metabolismo de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos no parece estar inhibido o alterado como consecuencia de la infección, por lo que los cambios en el metabolismo hepático de grasa se acompañan de una inhibición en la producción de cuerpos cetónicos (148). Esta inhibición puede estar relacionada con el aumento de la insulina plasmática, aunque también lo está en parte con la alteración en el transporte de ácidos grasos de cadena larga desde el citosol al interior mitocondrial de los hepatocitos.

Se ha postulado que un precursor de la síntesis de ácidos grasos, malonil-CoA, inhibe la cetogénesis por interferir con la formación y transporte en la mitocondria de moléculas de grasa de cadena larga-acilcarnitina. Así el malonil-CoA sirve como regulador interno que frena la cetogénesis, estando aumentado en la sepsis.

La síntesis de los ácidos grasos comienza con la carboxilación de acetil-CoA a malonil-CoA, siendo un paso irreversible. La acumulación de gotículas de lípidos en el hígado durante la sepsis, parece sugerir que los ácidos grasos están siendo sintetizados y que algún regulador intermediario tal como el malonil-CoA debe ser acumulado en cantidades suficientes para inhibir la cetogénesis (148).

Inicialmente la producción de cuerpos cetónicos se mantiene, pero pronto aparecen anomalías y la relación β -hidroxibutirato/acetoacetato aumenta, indicando

algún fallo en el potencial redox de la mitocondria (151). Cuando se aproxima la muerte, los cuerpos cetónicos disminuyen a rangos no detectables (3).

Hay una utilización incrementada de los ácidos grasos y triglicéridos como combustible cuando aumenta el estrés. La utilización preferente de los ácidos grasos puede ser en parte responsable de la resistencia periférica a la insulina, ya que éstos bloquean la utilización de la glucosa en el músculo estriado (6).

Los pacientes severamente estresados, particularmente aquellos con estados sépticos gram negativos demuestran un fallo en el aclaramiento lipídico, desarrollando hiperlipidemia, asociada con una actividad disminuída de la lipoproteinlipasa en el músculo y una actividad incrementada de la síntesis de ácidos grasos en el hígado (154).

El cociente respiratorio en el estrés es bajo, por debajo de 0,8, reflejando un consumo preferente de grasas (6). En la fase final el cociente respiratorio puede exceder de 1,0, indicando lipogénesis neta y producción elevada de CO₂.

En esta fase, se debe reducir el aporte de glucosa, parar el de lípidos, y usar mezclas de AA enriquecidas en AAR (155).

En las últimas fases que conducen a la muerte, la síntesis proteica falla y se pone de manifiesto un problema en la utilización/producción de energía por las células. Esto es, hay un fallo secuencial de combustible, comenzando con la glucosa, cuya intolerancia se asocia con una mayor mortalidad en la sepsis, después las grasas y finalmente los AAs (124).

1.4.2.2. La sepsis, como máximo exponente del estrés. Fallo multiorgánico. Clasificación. Autocanibalismo.

Las infecciones no controladas, en especial las originadas por los procesos quirúrgicos y los politraumatismos, son capaces de producir un número máximo de estímulos estresantes y, de alguna manera, representan el exponente máximo del estrés (6).

I. *Sepsis*.

Es una enfermedad adquirida del metabolismo intermediario, inducida por un agente infeccioso el cual altera la regulación de la utilización de sustratos y la generación de energía oxidativa (155).

Un componente significativo de esta enfermedad es la adquisición de una malnutrición calórico-proteica (151), como resultado no sólo de simple ayuno, sino esencialmente del metabolismo alterado (155).

Además, es básicamente un proceso evolutivo, que recorre desde cambios de pequeño significado clínico a severos desarreglos metabólicos, culminando en fallo multiorgánico y muerte, la cual es aparentemente el resultado de la inhibición de la producción de adenosín trifosfato (ATP) (4).

II. *Fallo multiorgánico.*

El fallo multiorgánico se ha caracterizado aproximadamente por Mc Menamy et al (104), en términos de su naturaleza progresiva en tres fases: La primera consiste en el comportamiento sistémico séptico, con fallo pulmonar y reducida extracción periférica de oxígeno. Muchos pacientes en esta primera fase, si intensivamente la soportan, sobreviven.

La segunda fase consiste en la primera disfunción hepática más seria, siendo las manifestaciones más obvias ictericia e hipoalbuminemia en asociación con un estado letárgico o comatoso y algún fallo en otro órgano quizás mejor descrito en términos de limitaciones en la síntesis proteica en relación a la demanda. Esto incluye anemia, ulceración tardía de la mucosa gastrointestinal, formación reducida de tejidos de granulación en la curación de las heridas y áreas alrededor de zonas infectadas, reducción en algunas proteínas nutricionales plasmáticas como la albúmina y disminución de la inmunidad celular y ciertos aspectos de la humoral.

Terminalmente, este complejo de fallo orgánico está asociado con un fallo biventricular, que no responde a agentes inotrópicos positivos y de volumen, el cual se asocia típicamente con edema pulmonar, atelectasia y bronconeumonía (104).

El fallo multiorgánico envuelve primero uno o dos órganos, pero si el tratamiento aplicado no es efectivo, se afectan más órganos (155).

Una de las complicaciones más serias es el desarrollo de fallo respiratorio, el cual puede ser debido a numerosas causas. El síndrome de distress respiratorio del adulto, o la neumonía nosocomial, son dos de los más comunes. Frecuentemente ocurre, fallo renal agudo en situaciones con preexistente hipoperfusión renal (larga fase "ebb"), resultando a veces con oliguria, diuresis normal o poliuria.

Finalmente hay trastornos digestivos, tales como sangrado agudo gastrointestinal debido a úlceras de estrés y progresivas anormalidades funcionales hepáticas, indicando que el hígado llega a ser incompetente. En este estado aparecen, síntomas de encefalopatía (séptica o hepática) y desórdenes de coagulación. Cuando se presenta fallo cardíaco, la situación se asocia con una alta tasa de mortalidad (155).

III. *Clasificación.*

Fueron los estudios de Siegel, Border y Cerra los que demostraron la importancia y la cronología de los cambios metabólicos que suceden durante la sepsis. De estos trabajos se derivan importantes implicaciones terapéuticas, nutricionales y pronósticas. Se ha dicho, que los mejores indicadores pronósticos de la sepsis son metabólicos. En concreto: lactato plasmático, piruvato, triglicéridos, β hidroxibutirato/acetato (126). Recogemos a continuación una sinopsis de estos estudios tomada de Sitges (6). Durante la sepsis cabe diferenciar dos fases fisiológico metabólicas: Un grupo de enfermos (grupo A) presenta un patrón de respuesta "compensada", ya sea porque se hallan en las fases tempranas de su enfermedad, porque el insulto es moderado o porque reciben una terapéutica de soporte adecuada.

Otros pacientes (grupo B) responden de manera descompensada y son los que pueden fallecer a consecuencia de un fallo plurivisceral.

En los pacientes A existe un aumento del consumo de oxígeno, una buena extracción de oxígeno en la periferia y metabólicamente muestran hiperglucemia sensible a la administración exógena de insulina, buen aclaramiento de triglicéridos exógenos, producción hepática de cuerpos cetónicos y gluconeogénesis acelerada con cesión por parte del músculo de glutamina, prolina, AA aromáticos, alanina y metionina. En el estado A, el hígado puede catabolizar correctamente estos AA para producir energía o glucosa derivándose de ello una elevada producción de urea. El hígado es capaz asimismo de aclarar el lactato y, en este grupo, la hiperlactacidemia suele representar un fallo terapéutico en la oxigenación o en el mantenimiento de una hemodinámica correcta.

La descompensación metabólica (grupo B), parece comenzar en la periferia, manifestándose como una incapacidad progresiva para metabolizar los sustratos, probablemente secundaria a una dificultad creciente en la extracción de oxígeno por los tejidos en la red capilar. En los pacientes B el consumo de oxígeno disminuye, el lactato se dispara y los AA alanina, metionina y prolina alcanzan niveles plasmáticos muy elevados que sugieren una incapacidad de su metabolización por parte del hígado. Clínicamente, exhiben hipoalbuminemia, bacteriemias incluso polimicrobianas, úlceras por decúbito, retraso en la cicatrización de las heridas y anergia. Todo ello precede o corre paralelo a la inestabilidad hemodinámica y a la insuficiencia plurivisceral (riñón, hígado y pulmón). De alguna forma, el estado B representa una "enfermedad mitocondrial" en la que por motivos no aclarados la célula deja de respirar y muere por incapacidad de metabolizar sustratos y generar energía (6,156).

La incapacidad de extraer oxígeno agota en la célula los aceptores de protones, al acumularse en el citosol metabolitos reducidos, tales como el lactato y el β -hidroxibutirato. Finalmente, son todas las enzimas del ciclo de Krebs las que se paralizan al carecer de NAD, capaz de aceptar los protones liberados en las reacciones de deshidrogenación, auténticas entradas al ciclo de Krebs, para diversos metabolitos (6,7). El "autocanibalismo" o la utilización autógena del propio músculo para el metabolismo es un componente significativo del proceso séptico. Este, al inicio de la sepsis o si el proceso séptico es controlado, grupo A, puede ser influenciado y posiblemente minimizado o regulado mediante un aporte nutricional exógeno adecuado.

Mientras que si la sepsis continúa, grupo B, el autocanibalismo prosigue y no es abatido mediante la infusión de nutrientes convencionales. Se produce la exhaustividad muscular, debido a una progresiva y secuencial incapacidad para usar estos nutrientes. Los pacientes presentan una intolerancia cada vez más marcada a la glucosa, posteriormente aclaran mal los triglicéridos y finalmente hidrolizan sus propias proteínas en un intento de mantener el metabolismo energético (7).

En estos pacientes descompensados podrían administrarse los AAR, ya que pueden ser catabolizados en la periferia y utilizados para producir energía. Este

régimen nutricional debe ser instaurado al principio y la causa de la sepsis tratada vigorosamente (7).

Mantener el estado de nutrición y preservar la masa celular corporal en el curso de las infecciones graves, es uno de los objetivos prioritarios en el campo de la NPT (6).

Otra forma de ver la severidad del estrés y o/sepsis, es evaluarla en función del catabolismo proteico que se produce, ya que la cantidad de nitrógeno perdido es un indicador de la severidad del estrés metabólico (144,157,127).

Otros tipos de clasificación, se han hecho en función de un "score" o puntuación de Jacobs ER. y Bone RC. (54) y los clásicos de Saps (43), Apache (172), entre otros, se han empleado en pacientes críticos de UCI.

1.5. Soporte nutricional en el paciente crítico

El objetivo de la terapia nutricional en el paciente crítico es el mantenimiento de la masa celular corporal y la administración de nitrógeno y calorías en cantidades adecuadas para promover la curación de la enfermedad de los tejidos agredidos (134,158). Para ello se deben proporcionar en cantidades equivalentes a los requerimientos calóricos (gasto energético y pérdida de calor) y a las pérdidas de nitrógeno de los pacientes (3).

Durante la fase "flow" es cuando debe comenzarse el soporte nutricional, después de la estabilización de los signos vitales (3,155).

Debe tenerse en cuenta, que sobrealimentar con energía lleva automáticamente a deposición grasa sin retención de nitrógeno (142).

1.5.1. Requerimientos necesarios

Los requerimientos necesarios para el mantenimiento pueden ser calculados fácilmente y dependen de la talla y peso del paciente, la edad y sexo del individuo, así como de la extensión del catabolismo asociado con la enfermedad (158).

El gasto calórico basal (GCB) se determina por la ecuación de Harris- Benedict (1919), que considera los factores indicados anteriormente, y el resultado se multiplica por un "factor de estrés" que tiene en cuenta el grado de hipermetabolismo esperado en base a la severidad y naturaleza de la agresión (13,158,159).

Bistran (144) proporciona una clasificación del estrés (índice de estrés) basada en la producción diaria de urea, donde un valor <0 =no estrés; $0-5$ = estrés moderado y >5 = estrés severo (144).

Otra clasificación de los estadios de estrés es la realizada por Cerra (160), en la que considera, además del nitrógeno total urinario, otros factores como la glucemia, lactato, índice de consumo de oxígeno, y cociente respiratorio basal, obte-

niendo cuatro estadios, 0 (ayuno), 1(cirugía general), 2 (politraumatismo), 3 (sepsis) (9,160).

El cálculo del gasto energético en reposo, sería más exacto por calorimetría indirecta, por lo que debería emplearse siempre que se disponga de medios.

1.5.2. Requerimientos proteicos

Los pacientes con alto nivel de estrés requieren un mayor porcentaje de proteínas que otros pacientes (158).

La contribución proteica al gasto energético en pacientes con estrés severo, según se ha descrito, no excede de un 20% (133). Así entre un 15-20% de los requerimientos calóricos totales diarios deben ser proporcionados como proteínas. Este valor se divide por cuatro para calcular los requerimientos de proteínas en gramos. Se considera que la relación gramos de proteínas por gramo de nitrógeno es del orden de 6,25. Con el resultado calculamos el cociente calorías no proteicas/g de nitrógeno, que en situaciones hipercatabólicas debe estar comprendido entre 100:1 a 80:1 en lugar de 110:1-150:1 rutinariamente usado (4,10,159,160).

Proporcionar proteínas con calorías insuficientes produce un uso de AA para producción de glucosa o para oxidación, más que un uso de AA para la síntesis de proteínas (158).

La excreción de nitrógeno también proporciona una estimación de los requerimientos de proteínas.

Se cree que el mantenimiento de la masa celular corporal está asociado con un BN positivo (10,134). En los pacientes con severo estrés o sepsis o ambos, será muy difícil, si no imposible, alcanzar un BN cero o positivo, aún con soluciones que proporcionen una máxima concentración de nutrientes.

En este sentido, el soporte nutricional debe proporcionar sustratos para la síntesis de proteínas de fase aguda como primera prioridad, y para la mejora de la degradación del músculo esquelético como un objetivo secundario (143).

La cantidad de proteína requerida en el paciente crítico es 1,5-2g/Kg de peso corporal/día y que se correlaciona con una dosis de nitrógeno de 240-300 mg/kg peso corporal/día (10,16,143,159,160). Otros autores (5,127) establecen estas cifras entre 250-350 mg/kg/día. La dosis máxima en pacientes con hipermetabolismo y/o politraumatizados con complicaciones sépticas sería 2,5 g de AA/Kg/día=0,4 g de N₂/kg/día. No obstante, la administración de soluciones de AA a un ritmo superior a 2g/kg/día, parece que no lleva consigo una mayor retención corporal de nitrógeno, aparte de que se produce una reducción en la tolerancia del paciente (en casos de insuficiencia hepática o renal) para hacer frente a las nuevas dosis de AA (125,162).

Se debe monitorizar la producción de urea (BUN) y evitar complicaciones por exceso (BUN<110 mg %) (10).

La *eficiencia* de la fuente de nitrógeno (N) es también una consideración importante y el objeto de nuestro estudio. La eficiencia se define como los gramos de N (distintos al N uréico en sangre) por gramo de N dado; los gramos de urea producidos por gramo de N dado; y los gramos de proteína producidos por gramo de N dado (10).

Como previamente se ha indicado, la respuesta metabólica a la agresión incrementa la oxidación de AAR por el músculo esquelético y así se encuentran bajos niveles séricos de estos AA (129,143).

La escuela americana ha recomendado el uso de fórmulas balanceadas de AA enriquecidas con 45-50% de AAR (4,10,155,163). Estas soluciones se asocian con una mejora en el mantenimiento de la masa celular corporal (15) y con propiedades anticatabólicas en pacientes estresados (27), disminuyendo el BN negativo después de la cirugía, si la solución de AA infundida contenía 50% de AAR (27,30,37). En un estudio de pacientes quirúrgicos que recibían un 45% de AAR la retención de nitrógeno fue superior que la de aquellos que recibían 24% de AAR en su NPT y no tenían efectos adversos. Además en el grupo que recibía 45% de AAR mejoró la inmunocompetencia y se incrementaron los niveles plasmáticos de transferrina (35).

En pacientes sépticos, sugieren que estas mezclas de AA no sólo son bien toleradas, sino también que son usadas para la necesaria síntesis proteica (41).

Sin embargo, otros autores (127,155) encuentran escasa utilidad en las soluciones enriquecidas en AAR y administran soluciones de AA estándar.

1.5.3. Fuentes intravenosas de energía no proteica

La completa oxidación de carbohidratos proporciona 4 Kcal/g, consumiendo 0,81 l de oxígeno y produce 1 mol de CO₂ por cada mol de oxígeno utilizado (cociente respiratorio o RQ=1,0). Las grasas, proporcionan 9 Kcal/g mientras consumen 1,96 l de oxígeno y su RQ=0,7. Por último, las proteínas proporcionan 4 Kcal/g usando cerca de 1 litro de oxígeno y tienen un RQ =0,8 (161). El RQ refleja la combustión de sustrato que está siendo utilizado para la producción de energía. En el estado hipermetabólico el RQ se aproxima a los niveles =0,8 a 0,85 y refleja la oxidación de mezcla de sustrato: carbohidratos, grasas y aminoácidos (10).

1.5.3.1. Glucosa

Con la administración de soluciones de NPT basadas en la glucosa para el hipermetabolismo, pronto se puso de manifiesto que el exceso de calorías totales

o un exceso de calorías de glucosa producía algunos efectos adversos. Estos incluyen un incremento en el gasto energético en reposo, un incremento del consumo de oxígeno y de la producción de dióxido de carbono así como del trabajo respiratorio, la inducción de hígado graso, la hiperglucemia en presencia de resistencia a la insulina y una complicación hiperosmolar (4,10,143).

La glucosa a dosis de 2 a 3 mg/kg/min es normalmente bien tolerada y, para evitar complicaciones, no debe exceder de 5 mg/kg/min, que es la tasa máxima descrita de oxidación de glucosa (143).

La hiperglucemia es común en los pacientes con severo estrés y aunque la insulina acelera el aclaramiento plasmático de glucosa, la tasa máxima de oxidación de esta sustancia no se afecta (4,134,161).

Administrar grandes cantidades de glucosa, junto con grandes cantidades de insulina, para mantener los niveles de glucosa en sangre, por tanto puede ser inapropiado (129,134). La insulina inhibe la movilización de lípidos de los depósitos de grasa e incrementa su almacenamiento, privando al organismo de estos lípidos fuente de energía. Además, el aumento de los niveles de insulina junto con la administración de glucosa en NPT estimula e incrementa la síntesis de glucógeno, cuando se necesita la energía y el exceso de glucosa se convierte a ácidos grasos y se almacena como triglicéridos en el tejido adiposo (29).

Independiente de su efecto en el metabolismo de los carbohidratos, la naturaleza anabólica de la insulina afecta favorablemente el metabolismo proteico, produciendo una mejora del balance nitrogenado, debido a su efecto estimulador en la síntesis proteica o su inhibición en la degradación (4).

Sin embargo, en el músculo estimula la toma de AA a la vez, que bloquea su liberación de la proteína muscular en un momento en que la movilización de AA está llamada a suministrar AA a un "pool" para la nueva síntesis de proteína por el hígado; así la insulina, tiende a hacer los AA menos disponibles (129). Añadiremos que, si el paciente mejora, la producción de glucosa endógena por el hígado disminuye, incrementando el riesgo de que en el paciente se desarrolle una hipoglucemia si se administran grandes cantidades de insulina (139).

Por todo lo anterior, es preferible limitar la infusión de glucosa en estos pacientes, si son necesarias excesivas cantidades de insulina regular y administrar insulina para mantener la glucosa en sangre en un rango de 175 a 225 mg/dl, proporcionando el resto de las calorías necesarias como grasas (4,10,134,143,155,161).

Además, se debe monitorizar el RQ con el objetivo de mantenerlo inferior a 1,0, $RQ \leq 0,9$, por los efectos adversos pulmonares producidos por una producción incrementada de CO_2 (10,155), asociada con un aumento en la ventilación minuto en pacientes críticamente enfermos que, como hemos visto antes, frecuentemente tienen una función pulmonar comprometida (4,153). Este mismo efecto se observa también, aunque en menor proporción, en pacientes desnutridos graves. Si el paciente es incapaz de compensar la producción incrementada de CO_2 inducida por una alta entrada de glucosa, puede desarrollarse retención de CO_2 y acidosis (153).

La utilización de lípidos en estos pacientes, puede ser preferencial, ya que la sustitución de parte de las calorías de glucosa por grasas reduce la producción de CO₂ y los requerimientos ventilatorios (134,153).

1.5.3.2. Lípidos

El uso de lípidos aporta numerosas ventajas: es una fuente calórica tan efectiva como la glucosa, con la ventaja de que se requiere un menor volumen de fluido para proporcionar el mismo número de calorías. Proporciona ácidos grasos esenciales y fosfato y no incrementa la carga osmótica, siendo bien tolerada por venas periféricas (165).

Ya que los AAR participan en algunas de las vías catabólicas de los ácidos grasos, la presencia de lípidos en NPT puede ahorrar estos aminoácidos para la síntesis de proteínas. Estudios experimentales parecen demostrar que altos niveles de lípidos plasmáticos, deben reducir la degradación de los AAR, incrementar la síntesis proteica visceral y mejorar el balance nitrogenado (129).

Askanazi et al (84) y Nordenstron et al (165), recomiendan que debe ser suministrada una mínima cantidad de glucosa, usando lípidos para el resto de requerimientos calóricos.

Askanazi et al (84) indican que los pacientes quirúrgicos utilizan preferencialmente grasa endógena aún cuando reciban infusiones de glucosa. Nordenstron et al (164) demuestran que la administración conjunta de glucosa y grasa es una fuente de energía no proteica efectiva en pacientes con agresión. Los pacientes moderadamente estresados, aclaran bien los lípidos. Pero si el proceso empeora a severo estrés y/o sepsis por gram negativos, los triglicéridos aumentan, presumiblemente por una actividad reducida de la lipoproteinlipasa asociada a una mayor síntesis de ácidos grasos en el hígado (154).

Por tanto, deben monitorizarse los niveles de triglicéridos plasmáticos y disminuir la administración exógena de lípidos cuando los triglicéridos aumentan sobre 280 mg % (155), no sobrepasando 350 mg% (10).

Abbott et al (143) indican que bajo severo estrés, se deben limitar las calorías grasas a un 35% del total de los requerimientos calculados o un máximo de 100 g/día en el adulto (143). Negro F. y Cerra F.B. (10) recomiendan no administrar con hipertrigliceridemia más de 25-30% de calorías como grasas.

La dosis usual recomendada es de 1-2 g/kg/día. Dosis excesivas, sobre 2-3 g/kg/día pueden producir hígado graso y problemas diversos (10).

Sus principales efectos secundarios se deben a infusiones excesivamente rápidas, por lo que el modo idóneo de administración es a lo largo de 12-24 horas, juntamente con el resto de los nutrientes. La velocidad máxima de infusión es de 1g/kg/4 horas (159). Además, el aclaramiento lipídico puede esperarse que aumente,

con un incremento en la duración de la infusión grasa, por la estimulación de la actividad periférica de la lipoproteinlipasa (154).

Askanazi opina que al ser infundidas en perfusión lenta actúan con un efecto antiinflamatorio, pero que administradas en bolo presentan un efecto proinflamatorio (137).

Se ha atribuido a las infusiones grasas un efecto pernicioso sobre la oxigenación, considerando que la hiperlipemia podría condicionar un descenso, sobre la pO_2 . No obstante Ortiz (137) las considera útiles para prevenir las complicaciones pulmonares post-traumáticas.

Las proporciones a administrar de glucosa/grasas en pacientes según diversos autores son de 60:40 % (122,134,151,163), 50:50 % (127,134,155,161,167); 70:30 % (4,168,169).

La proporción de glucosa de 50-60% parece ser la más consensuada, así como el hecho de disminuir el aporte de grasas a un 30% como máximo en las fases más avanzadas de sepsis, en un intento de controlar la hipertrigliceridemia.

1.5.4. Electrolitos

Los *electrolitos* (159), deben calcularse de acuerdo con las necesidades individuales y teniendo en cuenta las pérdidas extraordinarias (debidas a diarreas, fístulas intestinales, drenajes, aspiración gástrica o poliúrica), adicionarlas a los requerimientos.

En función de los resultados analíticos, se variará la composición electrolítica, para adaptarse a las necesidades del paciente. Además se debe tener en cuenta, el contenido electrolítico de los distintos preparados.

Para que tenga lugar una correcta utilización de la mezcla de AA son necesarios de 5-7 mEq de potasio por cada gramo de nitrógeno aportado por día, o 40 mEq por cada 1000 calorías aportadas.

Las necesidades de fosfato, al igual que las de potasio pueden variar de manera importante dependiendo de la situación metabólica en que se encuentre el paciente. Si se halla en fase anabólica puede precisarse 0,5-0,7 mmol/Kg/día de fosfato. Si el fosfato es normal, iniciar con 10-15 mmol/día por cada 1.000 calorías. Si es bajo, añadir 6-10 mmol por cada 1000 calorías.

1.5.5. Vitaminas y elementos traza

Bajo condiciones de estrés agudo o crónico deben proporcionarse todos los requerimientos precisos de vitaminas y elementos traza.

1.5.5.1. Vitaminas

El organismo, tiene una capacidad limitada de reserva de vitaminas. En general

las vitaminas del complejo B, se agotan en una semana y las vitaminas A,C y D en un mes. En la actualidad, se conocen como esenciales 4 vitaminas liposolubles y nueve hidrosolubles (170).

El grupo Nutrition Advisory de la AMA ha recomendado las dosis para suplir las necesidades en la mayoría de los pacientes que reciben NP. Los requerimientos pueden ser mayores en función de la existencia de estados deficitarios previos (malabsorción, estados hipermetabólicos, insuficiencia hepática, alcoholismo crónico, neoplasia, quimioterapia), siendo preciso suplementar la dosis multivitamínica diaria de una o más vitaminas en las situaciones de déficit específicos (159).

1.5.5.2. Oligoelementos

Los oligoelementos (171) son micronutrientes inorgánicos considerados esenciales para el normal mantenimiento del metabolismo celular y de la función hística. Entre ellos se encuentran: manganeso, cinc, cobre, cromo, hierro, yodo, selenio, cobalto (como vit. B₁₂) y molibdeno. En los pacientes con malnutrición, estrés metabólico, agresión quirúrgica etc, se favorecen la movilización y excreción de los depósitos corporales, lo que aconseja aportarlos desde el inicio de la NPT, si ésta se quiere desarrollar correctamente (171).

Durante el proceso infeccioso las concentraciones corporales de cinc (Zn) y de *hierro* (Fe) experimentan una redistribución corporal, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y acumulándose ambos en el interior de los hepatocitos, y el Fe además, en las células del tejido endotelial, lo que constituye un mecanismo especial de defensa del hospedador. En el caso del Zn, este hecho permite que las células fagocitarias, lleven a cabo su función con mayor eficacia. El hierro es un nutriente esencial para el crecimiento y proliferación de bacterias y otros microorganismos. Además, si se administra hierro durante un proceso infeccioso con fines terapéuticos, éste también penetra en los lugares de almacenamiento del organismo, y sólo comienza a liberarse hacia el plasma cuando la infección se ha erradicado y entonces puede ser utilizado de nuevo en la biosíntesis de hemoglobina y de otras ferroproteínas. El *cobre* (Cu) también experimenta redistribución fisiológica. Al comienzo de la infección se produce un aumento de su concentración plasmática en forma de ceruloplasmina. El cobre forma parte integral de la ceruloplasmina, una de las proteínas reactantes de la fase aguda de la infección secretada por el hígado. Después de la curación las concentraciones de cobre en plasma disminuyen gradualmente (102).

1.5.6. Nutrición parenteral en fases avanzadas de estres

Ciertos órganos y sistemas, como ya se vió anteriormente, son más sensibles o su fallo es más crucial para la supervivencia del paciente. Los riñones son normalmente el primer órgano o sistema afectado y falla en sepsis eventualmente aumentando la tasa de mortalidad en estos pacientes hasta 50-70%. Actualmente el soporte nutricional de estos pacientes, ha cambiado ya que se ha demostrado que

la capacidad para reutilizar urea para la síntesis de AA no esenciales es limitada, utilizándose formulaciones con AA esenciales y no esenciales (55 a 60 g/día), y propugnando el uso de soluciones enriquecidas en AAR, ya que los niveles plasmáticos y musculares de AAR, particularmente de valina, están disminuídos, lo que indica un aumento en los requerimientos. La histidina y quizá también la tirosina deben estar incluídas (4,155). A la vez se debe proporcionar una entrada calórica restringida a 500-800 Kcal/día y no más de 25 g de lípidos por día. Cuando sea necesario se deberá utilizar la hemodiálisis. Si la situación clínica (esencialmente si hay desórdenes de coagulación) contraindica el uso de hemodiálisis, se debe disminuir el aporte de nitrógeno a 6-8 g/día con la misma formulación de AA (155).

En las últimas fases de estrés, caracterizada por intolerancia metabólica a los distintos substratos, y después del desarrollo de fallo hepático, se debe reducir el suministro de glucosa, detener la administración de los lípidos y usar mezclas de AA enriquecidas en AAR (4,151,155). Una vez que el paciente está en fallo multiorgánico, la situación llega a ser prácticamente irreversible. Las anormalidades metabólicas incrementan la resistencia a los distintos nutrientes. En esta situación, el soporte nutricional parece no estar indicado (155).

Para concluir, sólo añadiremos que el síndrome postagresión supone un conjunto de respuestas neuroendocrinas, metabólicas y circulatorias ante la agresión traumática o séptica. Tiene como misión adecuar las funciones vitales ante una situación de emergencia, y a la vez, procurar un aporte energético ante unas necesidades incrementadas. La actuación recomendada, además del control del estímulo agresor, es intentar prevenir de modo precoz el déficit energético celular mediante un aporte nutricional adecuado (126), en forma de nutrición parenteral completa, que perseguirá aumentar la síntesis de proteínas hepáticas y frenar el catabolismo muscular. Conseguir un balance positivo de nitrógeno será un signo de buena evolución y posibilidad de curación del paciente (10,127).

1.6. Objetivo del estudio

Al iniciar el presente estudio, repasamos las consideraciones que debemos tener en cuenta al plantearnos un soporte nutricional en pacientes con estrés y/o sépticos como consecuencia de su estado metabólico alterado y en la revisión bibliográfica de los estudios con AAR encontramos las diferencias reseñadas, lo que nos llevó al planteamiento del objetivo de este estudio.

El objetivo del presente estudio es verificar si los pacientes con estrés (politraumatizados, cirugía mayor y/o sépticos) que precisan nutrición parenteral total (NPT), cuando ésta se efectúa a través de soluciones con alta proporción de aminoácidos de cadena ramificada como aporte proteico, muestran un efecto beneficioso, frente a una NPT a base de AA estándar.

A este efecto, se estudian dos grupos de pacientes I y II, que se diferencian únicamente en la solución de AA administrada.

La hipótesis principal de este estudio es que la solución de AA enriquecida en AAR, administrada a pacientes con estrés y/o sépticos, es más eficaz que una solución de AA estándar.

La confirmación de ésta hipótesis se puede realizar verificando sucesivamente las siguientes hipótesis parciales:

1. ¿Los pacientes asignados a cada grupo I y II, al inicio del estudio, proceden de una misma población ?

2. ¿ A los ocho días de haberse iniciado el estudio, la administración de soluciones de AA enriquecidas en AAR, a pacientes con estrés, mejoran sin producir efectos adversos en los pacientes del grupo I los siguientes puntos ?

A. ¿Promueven un aumento en la retención de nitrógeno?

B. ¿Mejoran el balance nitrogenado?

C. ¿Disminuyen el catabolismo proteico muscular y promueven la síntesis proteica total corporal?

D. ¿Aumentan la síntesis proteica hepática?

E. ¿Tienen un beneficio en la función inmunológica?

F. ¿Normalizan el aminograma plasmático?

G. ¿Mejoran el estado nutricional y el índice nutritivo pronóstico?

3. ¿ A los ocho días de haber iniciado el estudio, la administración de soluciones de AA estándar, a pacientes con estrés, producen una mejora en los puntos especificados en el apartado anterior, sin producir efectos adversos, en los pacientes del grupo II ?

4. ¿ La evolución de los pacientes tratados con la solución de AA enriquecida en AAR es más favorable que la de los pacientes tratados con la solución estándar?

Mantener el estado de nutrición y preservar la masa celular corporal es el objetivo de la terapia nutricional en pacientes con estrés.

Consideramos, con Baptista et al (56), que el soporte nutricional óptimo es clave en el tratamiento integral de los pacientes críticos que tienen un catabolismo preferencial de AAR endógenos para producción de energía, incrementada excreción de nitrógeno, acompañada de proteólisis muscular y frecuente intolerancia a los carbohidratos, por lo que en estos pacientes, el efecto de la administración de soluciones de AA con alto contenido en AAR, debe ser más efectivo.

De acuerdo con la revisión efectuada la población objeto de nuestro estudio debe incluir a pacientes clínicamente estresados (sépticos, politraumatizados, cirugía mayor y fallo multiorgánico), con un nivel de estrés metabólico determinado por criterios objetivos entre moderado a alto, que teóricamente deben beneficiarse de la administración de soluciones con alto porcentaje de AAR.

Las razones para estudiar la mejora de la eficiencia de las soluciones de AA enriquecidas en AAR son consecuencia de los estudios del metabolismo de AA durante la respuesta metabólica a la agresión. Las observaciones incluyen: 1) una utilización de AA incrementada para la utilización de energía, particularmente de los AAR. 2) Una utilización de AA incrementada para producción de glucosa a la vez que, la producción de glucosa está ya incrementada. 3) Un posible efecto hepatotóxico de los AAA y sulfurados.

Así la formulación de AA a estudiar ha sido rediseñada para aumentar los AAR que tienen una demanda incrementada en pacientes con estrés y reducir aquellos AA que son gluconeogénicos o potencialmente hepatotóxicos (10).

Elegimos la solución con 45% de AAR ya que este porcentaje parece ser el que mejor promueve la retención de nitrógeno (20). Además, deben administrarse $\geq 0,5$ g/kg/día de AAR (33) en el seno de una solución de AA balanceada y formando parte de una NPT equilibrada que contiene las calorías no proteicas adecuadas y los electrolitos, vitaminas y oligoelementos necesarios.

Se espera obtener una mejoría en el BN, con disminución del índice de estrés y mejor utilización proteica neta, junto con una disminución en la eliminación de 3-metilhistidina, como reflejo de una disminución del catabolismo proteico muscular.

Además, se espera obtener una mayor síntesis proteica hepática, con una mejor respuesta inmunológica, a la vez que el patrón de AA en sangre, que se encuentra alterado durante la fase de estrés, se sitúe dentro de valores normales.

Estudiamos el comportamiento de una serie de parámetros antropométricos, bioquímicos, inmunológicos y las concentraciones de los AA libres en el plasma, lo que nos permitirá verificar o no la hipótesis planteada.

Los siguientes pasos describen los *materiales y métodos* para comparar la efectividad de las dos soluciones administradas, estándar 15,6% de AAR y 45% de AAR, junto con los *parámetros* utilizados para realizar esta comparación de manera cuantitativa.

2. MATERIAL Y METODOS

2.1. Material

Se ha realizado un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego en pacientes con estrés ingresados en su mayoría en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Millán de Logroño que precisaron en su tratamiento terapéutico NPT, y además enfermos ingresados en el Servicio de Cirugía Digestiva del mismo hospital por cirugía de alto riesgo, que presentaron índice de estrés moderado a alto, así como un catabolismo proteico elevado (excreción de nitrógeno ureico > 14

g/día) a consecuencia de complicaciones sépticas en el postoperatorio. La situación de estrés venía definida por: politraumatismo, cirugía mayor y/o sepsis. Se excluyeron pacientes con edad superior a 80 años, pacientes con diabetes, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, así como pacientes que previamente hubieran sido tratados con corticosteroides, citostáticos, inmunosupresores, etc..

El diagnóstico de sepsis, se estableció siguiendo los criterios de Jacobs y Bone (54). Para valorar criterios de gravedad, se utilizó la clasificación de Le Gall, SAPS (43). Después de la agresión todos los pacientes fueron seguidos hasta que los criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis (54) y/o moderado-alto nivel de estrés fueron establecidos por el médico del paciente, momento en que fueron randomizados.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: un grupo recibió NPT con una solución de AA con alta proporción de AAR y el otro grupo de pacientes NPT con una solución de AA estándar. La única diferencia existente entre las dietas estaba constituida por el tipo de solución de AA utilizada.

La patología de base y el tipo de intervención quirúrgica, así como las complicaciones presentadas, fueron muy similares en ambos grupos, predominando la cirugía esofagogástrica y, con menor incidencia, la patología bilio-pancreática y cólica. Cuatro pacientes con traumatismos se repartieron aleatoriamente en los dos grupos.

En cuanto a las complicaciones, la mayoría presentaron cuadros sépticos graves, con afectación uni o multiorgánica, dependiendo la gravedad del tipo de órgano afectado y el grado de afectación.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes en los que por diversas circunstancias no se pudo continuar el aporte nutritivo previsto (fracaso renal oligo-anúrico, "exitus", sepsis por catéter, cambio a nutrición enteral, etc.) y que por lo tanto no alcanzaron los 8 días de NPT establecidos en el protocolo.

Todos los pacientes fueron tratados, con los apoyos terapéuticos precisos, de acuerdo con su enfermedad causal y evolución (ventilación mecánica, sangre y hemoderivados, coloides, cristaloides, seroalbumina, etc. reposición hidroelectrolítica y del equilibrio ácido-base, antibióticos, insulina, etc) y permanecieron bajo el cuidado de su médico, quien determinó en cada caso la continuidad o discontinuidad de los pacientes en el estudio.

2.1.1. Instrumentos de medida utilizados

Para las determinaciones antropométricas se han empleado una cinta métrica con divisiones de 1 mm y un calibrador de pliegues cutáneos (Caliper) o lipocalibre de presión constante tipo Holtain-Skinfold de CMS WEIGHING EQUIPEMENT LMT. (18 CAMDEN HIGH STREET, LONDON) con divisiones de 0,1 mm.

En el laboratorio de Bioquímica del Hospital y en un autoanalizador Hitachi 704 BOEHRINGER MANHEIN (RFA), se realizaron las determinaciones sistemáticas de sangre y orina.

La transferrina, prealbúmina, proteína-ligada a retinol (RBP), y fibronectina, fueron cuantificadas en un nefelómetro BEHRING NEPHELOMETER ANALYZER (BNA) de Instituto Behring (Barcelona). El proteinograma fue realizado en un analizador OLYMPUS-HITE SYSTEM 300.

En el laboratorio de Hematología del Hospital se determinaron los valores de la hemoglobina y el hemograma en un aparato Technicon H-6000 de TECHNICON INSTRUMENTS CORPORATION (USA), así como el estudio de coagulación, que se realizó de forma manual.

El aminograma plasmático y la 3-metilhistidina urinaria, fueron determinados por el Departamento de Análisis e Investigación de Farmiberia S.A. por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando el equipo HPLC Waters.

2.1.2. Soluciones parenterales utilizadas

Al grupo I de pacientes, se les administró una NPT que contenía una solución de AA con un alto porcentaje 45% de AAR y al grupo II una NPT con una solución de AA considerada estándar, con 15,6 % de AAR, cuyas características están descritas en la tabla VIII. Las unidades nutrientes se prepararon diariamente en el Servicio de Farmacia. El resto de soluciones utilizadas en la composición de la unidad nutriente, glucosa, lípidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos, fueron idénticas en ambos grupos.

2.2. Métodos

El método empleado en el estudio fue doble ciego por lo que, una vez seleccionados los pacientes que debían formar parte del mismo, la inclusión en uno u otro grupo fue realizada de forma randomizada.

Todos los pacientes permanecieron bajo el cuidado de su médico, quien conocía el protocolo del estudio pero no el tipo de dieta y tomó la decisión en cada caso de la continuidad de los pacientes en el mismo. En cuanto a los criterios de gravedad a su ingreso en la UCI, se utilizó la clasificación de Le Gal -SAPS (43). A tres pacientes que no ingresaron en la UCI se les aplicó la misma clasificación al incluirlos en el estudio (ver Tabla IX). Otras clasificaciones utilizadas APACHE I (172), y APACHE II (173) presentan buena correlación a nivel de morbi-mortalidad. El SAPS, valora al enfermo durante las primeras veinticuatro horas de su ingreso en la UCI, presenta buena correlación a nivel de morbi-mortalidad y reúne las características de objetividad, cuantificación, repetibilidad y falta de sofisticación (174).

Tabla VIII. Composición de las soluciones de AA utilizadas

AA esenciales (g/l)	Soluciones AA 6,9% HBC ^R	Soluciones AA Synthamin 14 ^R
Isoleucina	7,6	4,06
Leucina	13,7	5,26
Lisina	4,1	4,92
Fenilalanina	3,2	5,26
Metionina	2,5	4,92
Treonina	2,0	3,56
Triptofano	0,9	1,52
Valina	8,8	3,90
Total	42,8	33,40
AA no esenciales (g/l)		
Alanina	4,0	17,6
Arginina	5,8	8,8
Aspártico	-	-
Glutámico	-	-
Cisteína-cistina	<0,2	-
Glicina	3,3	17,6
Histidina	1,6	3,72
Prolina	6,3	3,56
Serina	3,3	-
Tirosina	-	0,34
Total	24,5	51,62
Total AA	67,3	85,02
Relación E/T	0,64	0,39
N total g/l	9,73	14,2
Osmol (mOsm/l)	620	876
% AA esenciales	67,0	32,28
% AA aromáticos	6,09	8,37
% AA ramificados	45,0	15,55
pH	6,5	6
Relación molar isoleucina: leucina:valina	1:1,8:1,3	1:1,3:1
Electrolitos (mEq/l)		
Sodio	10	-
Cloro	<3	34
Fosfato	-	-
Acetato	57	68

Tabla IX

SAPS Puntos	4	3	2	1	0
(Edad años)	>75	66-75	56-65	46-55	≤45
Fre.cardíaca (l/minuto)	≥180 <40	140-179 40-54	110-139 55-69		70-109
Presión sistólica	≥190 <55	150-189	130-149 55-79		80-149
Temperatura(°C)	≥41 <30,0	39-40,9 30-31,9	32-33,9	38,5-38,9 34-35,9	36-38,4
Frc. rpt./min) o vet.asistida*	≥50 <6	35-49 Si*	6-9	25-34 10-11	12-24
Vol. diuresis (l/24h)	<0,20	0,20-0,49	>5,00 0,5-0,69	3,5-4,99	0,7-3,49
Hematocrito (%)	≥60,0 <20,0		50-59,9 20-29,9	46-49,9	30-45,9
Leucocitos (10 ⁹ /l)	≥40,0 <1,0		20-39,9 1,0-2,9	15-19,9	3-14,9
Glucemia(mg/dl)	≥800 <28	451-799 28-50	51-69	251-450 -	70-250
Potasio sérico (mmol/l)	≥7,0 <2,5	6-6,9	2,5-2,9	5,5-5,9 3-3,4	3,5-5,4
Sodio sérico (mmol/l)	≥180 <110	161-179 110-119	156-160 120-129	151-155	30-150
Bicarbonato sérico (mmol/l)	<5,0	>40,0 5-9,9		30-39,9 10-19,9	20-29,9
Escala de Glasgow	3	4-6	7-9	10-12	13-15

SAPS = ACUTE PHYSIOLOGICAL SIMPLIFIED SCORE

Otra forma de ver la severidad de la sepsis, y más relacionada con este estudio, es evaluarla en función del catabolismo proteico que se produce y que se manifiesta por la pérdida de nitrógeno (N) urinario como forma más sencilla de medir el BN y el gasto energético (127,144,157).

Durante la infección, por cada grado centígrado de aumento de temperatura, aumenta un 11 a 13% la tasa metabólica y se incrementa la pérdida de proteínas (157). Así, la cantidad de N perdido es un indicador de la severidad de la infección y consiguiente respuesta metabólica (127,157).

El rango normal de excreción de N está en unos 7-10 g por día. Una infección moderada y lesiones mayores pueden causar la pérdida de 10 g de N ureico por día, más otros 4 g de otras pérdidas (piel, amonio urinario, etc.), lo que totaliza 14 g al día de pérdida de N. Una infección severa pierde 14 g de N ureico, más 4 g de otras pérdidas, que totalizan 18 g al día, y representa unos 540 g de tejido muscular perdido por día.

No obstante, la magnitud de la pérdida de N representa un porcentaje fijo del 12 al 16% del gasto calórico. De esta manera, la pérdida de N de 24 horas, es un indicador clínico fiable del grado de estrés e infección que el paciente sufre (127,157).

Para determinar la renutrición somática y visceral de los pacientes estudiados, fueron recogidos diferentes parámetros que consideramos más significativos. Los datos fueron medidos y/o cuantificados dos veces. Día cero: antes de iniciar el estudio y mientras todos los enfermos recibían una NP tipo estándar. Día ocho: después de completados siete días de administración de uno u otro tipo de dieta.

2.2.1. Valoración del estado nutricional

Para la valoración del estado nutricional (175,176,177), se consideran los siguientes apartados:

2.2.1.1. Examen de la Historia Clínica: A fin de conocer la existencia de problemas nutricionales o de posibles complicaciones futuras de tipo alimentario, patología...

2.2.1.2. Valoraciones antropométricas.

Las determinaciones antropométricas se realizaron por una misma persona, para eliminar sesgos en la estimación. Se determinan el *peso* y la *talla*, siempre que es posible, si no, el peso se cuantifica subjetivamente.

La determinación del *pliegue del triceps* se realizó con un caliper tipo Holtain Skinfold (178), y se eligió por ser de fácil acceso (frente a otros pliegues, subescapular, etc) y porque en esa zona no suelen presentarse situaciones edematosas (179).

También se midió la *circunferencia del brazo* (CB) con una cinta métrica de tela, flexible pero no elástica.

A partir de estos parámetros directos, se calculan una serie de parámetros derivados: el peso ideal, el porcentaje del peso ideal y el porcentaje del peso habitual. La circunferencia muscular del brazo, el área muscular del brazo y el área grasa del brazo (175,176,180,181). Para la valoración ver tabla X.

Tabla X. Valoración del estado nutricional. Puntuación nutricional

Determinación	Grado de desnutrición			
	Normal	Leve	Moderado	Grave
Peso ideal (%)	90-110 ¹	80-90 ²	70-80 ³	<70 ⁴ X
Peso habitual (%)	95	85-95	75-85	<75
Índice creat/talla(%)	80-100	60-80	40-60	<40
Perímetro Braquial(%)	95 ¹	90-95 ²	60-90 ³	<60 ⁴ X
Pliegue tricípital(%)	95 ¹	90-95 ²	60-90 ³	<60 ⁴ X
Albúmina (g/dl)	>3.5 ¹	>3-3.5 ²	2.6-3 ³	<2.6 ⁴ Y
Transferrina (mg/dl)	180-250	>150-180	100-150	<100
Linfoc.total 10 ³ /mm ³	1.8-3 ¹	1.5-1.8 ²	0.9-1.5 ³	<0.9 ⁴ Y

Test cutáneos: 0(no reactivo< 2mm de induración), 1(2- 5mm de induración), 2(≥ 5mm en uno o más antígenos)

Si la pérdida de peso se ha producido en un período de tiempo relativamente corto, y no se debe a ningún régimen dietético, es mejor referirse al peso habitual del paciente y expresarlo como porcentaje.

De los valores obtenidos con la medición del *PCT*, se toma como valor final la media de las tres determinaciones y se compara con un valor estándar, siendo los descritos por Jelliffe (182) los empleados por nosotros (*PCT* hombre = 12,5; mujer= 16,5). La valoración se realiza en porcentaje respecto al valor estándar.

La *CB*, se compara con un valor estándar siendo el definido por Jelliffe (*CB* Hombre = 29,3; Mujer = 28,5).

A partir de la *CB* en cm y el *PCT* en mm se calcula el perímetro muscular del brazo o *circunferencia muscular del brazo (CMB)* (179) y *el área muscular del brazo (AMB)* (177). Los valores estándar definidos por Jelliffe para la (*CMB* son 25,3 = Hombre; 23,2 = Mujer).

También se calculan *el área grasa del brazo (AGB)* (183) y *el índice adiposo muscular del brazo (IAMB)* (183) aunque este último *IAMB* es un buen parámetro para estudiar la obesidad, pero no la desnutrición calórico proteica (184). Tabla X.

2.2.1.3. Parámetros bioquímicos

Se analizaron los siguientes parámetros:

I. *Proteína muscular*: se utiliza la *relación creatinina/talla corporal* como criterio de evaluación proteica (179). Para la determinación de la creatinina en sangre y orina, se siguió el método descrito por Jaffe (185-187).

Para el cálculo consideramos que la excreción de creatinina ideal en un estado nutricional normal, con una función renal correcta es de 23 mg/Kg de peso para el varón, y de 18 mg/Kg de peso para la mujer (175,188). Tabla X.

Desvirtúan los resultados factores que afectan a la fibra muscular de forma aislada (miopatías, convulsiones, etc), variaciones bruscas en la eliminación de creatinina por oscilaciones de la función renal (189), así como la edad del paciente (190).

- *3-Metilhistidina urinaria (3-MH)*. Su determinación se realizó a través de cromatografía líquida de alta resolución (191). Su excreción depende de que exista una función renal normal. En pacientes con sepsis y/o estrés se encuentra aumentada. Se expresa en $\mu\text{mol/l}$.

II. *Proteína visceral. Parámetros bioquímicos*. Se analizan las siguientes:

- *La albúmina*. Su determinación es fácil de realizar y su valor no se ve influido por la apreciación del operador, aunque sí por variaciones en el compartimento de fluido extracelular, sin reflejar cambios en el estado nutricional (192-193). Se expresa en g/dl siendo su valor normal de 3,5-4,2. Tabla X.

- *Fibronectina, Prealbúmina, Proteína ligada retinol, Transferrina*. Se determinaron mediante nefelometría cinética y los valores de referencia de cada uno de ellos son los siguientes: Prealbúmina (PRE) = 10-40 mg/dl; Fibronectina (FIB) = 25-40 mg/dl; Proteína ligada retinol (RBP) = 3-6 mg/dl. Transferrina = 180-400 mg/dl

- *La prealbúmina*. Es muy sensible a los cambios de la síntesis y utilización proteica (177,183). Se considera un buen indicador precoz de la desnutrición proteica.

- *La proteína ligada Retinol (RBP)*. Sus niveles sanguíneos están influenciados por las alteraciones renales y en estos pacientes no sirve como índice nutricional (183).

- *La transferrina*. Refleja precozmente la existencia de malnutrición (183). Tiene valor predictivo pronóstico, aunque para predecir complicaciones en el postoperatorio, Leite et al (192) encuentran más sensible la albúmina. En el caso de deficiencia de hierro, los resultados deben interpretarse con precaución, ya que existe una elevación en las concentraciones séricas de transferrina (160). Presenta una evolución prácticamente paralela a la prealbúmina, aunque su determinación parece ser más efectiva que la de ésta (194).

- *La fibronectina.* Su concentración en plasma disminuye después de ayuno, trauma, sepsis, coagulación intravascular diseminada y quemados (195). Tiene una vida media aproximada de 25 h (196) y se encuentra relacionada con la inmunidad y el sistema defensivo del huésped.

III. *Colesterol.* Se determinó por el método CHOP-PAP (197,198). Se consideró su valor normal 100-200 mg/dl. Actualmente se acepta el valor del colesterol en sangre como marcador nutricional (199), guardando correlación lineal con la tasa sanguínea de albúmina, prealbúmina y transferrina (200).

IV. *Otras determinaciones:* triglicéridos (201), valor normal = 70-200 mg/dl; Transaminasa glutámico oxalacético (GOT) - transaminasa glutamato-piruvato (GPT) (202,203), valores normales GOT = 0-40 UI/l. GPT = 0-40 UI/l; fosfatasa alcalina (FA) (204), valores normales = 98-270 UI/l; Gamma glutamil transferasa (GGT) (205), valores normales = 7-40 UI/l; bilirrubina total (BIL.T)(206), valores normales: ≤ 1 mg/dl; hierro (207), valor normal = 50-150 μ g/dl; glucosa sangre/orina (208), valor normal en sangre = 70 - 120 mg/dl y en orina = negativo; urea, sangre/orina (209), valores normales en sangre = 10-50 mg/dl.

- *Estudio de la Fase Plasmática de la Coagulación.* Se determinan: tiempo de cefalina ó tromboplastina parcial activada (210,211), valor normal = 28-40 segundos; el tiempo de protrombina (212) valor normal = 12-18 segundos; el tiempo de trombina(213), valor normal = 18-25 segundos; el fibrinógeno (214,215), valor normal = 200-400 mg/dl.

2.2.1.4. Parámetros inmunológicos

Se puede afirmar que la desnutrición se asocia a inmunodepresión (216), por lo que la inmunocompetencia puede ser usada como índice funcional del estado nutricional (217). Se determinan el recuento de linfocitos y los test cutáneos.

I. *Linfocitos.* El recuento de linfocitos totales se extrajo del hemograma, calculándolo a partir del porcentaje correspondiente a los linfocitos en el total de leucocitos (218,219). Ver tabla X.

II. *Pruebas de sensibilidad cutánea retardada.* Se realizó inyección intradérmica de 7 antígenos y un testigo, mediante un aplicador de resina acrílica precargado (220).

Valoración: Anergia ó ausencia de reacción en ninguno de los antígenos ≤ 2 mm. Hipoergia de 2 a 5 mm. Normoergia ≥ 5 mm. Tabla X.

2.2.1.5. Valoración nutricional. Puntuación nutricional

Para la valoración nutricional estudiamos los parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunitarios valorándolos respecto a valores de población estándar encontrados en la bibliografía referenciada y clasificándolos en normal, leve, moderado o severo. Tabla X.

La puntuación nutricional (221-225) se obtiene en base al protocolo de Chang (ver tabla X) a partir de cinco parámetros, tres antropométricos (% del peso ideal, % del pliegue cutáneo del tríceps y % de circunferencia muscular del brazo) y dos bioquímicos (recuento de linfocitos totales y albúmina).

Los parámetros antropométricos los englobamos en X y los bioquímicos en Y. Con la combinación de los valores obtenidos en X más Y (puntuación nutricional) podemos efectuar la valoración nutricional de dos maneras, *cualitativa*, normal, marasmo, kwashiorkor, mixto, y *cuantitativa*, leve, moderada, severa dentro de los tres últimos casos. Tabla XI.

Tabla XI

Estado Nutricional	X	Y
Normal (% Peso ideal \pm 90% - \leq 110%)	3-4	\leq 3
Kwashiorkor Leve	4	4-5
Kwashiorkor Moderado	3-6	6-7
Kwashiorkor Severo	3-6	8
Marasmo Leve	5-6	2-3
Marasmo Moderado	7-9	2-4
Marasmo Severo	10-12	2-4
Mixto Leve	5-6	4-5
Mixto Moderado	7-10	5-8
Mixto Severo	11-12	5-8
Obeso (% peso ideal $>$ 120%)	3-4	\leq 3
Sobrepeso (% peso ideal \geq 110 - \leq 120)		
Obesidad severa $>$ 150% del peso ideal		

Definimos malnutrición como la alteración de dos o más marcadores nutricionales anormales.

2.2.2. Índice pronóstico nutricional, índice de estrés, balance nitrógeno y utilización proteica neta

Además se calculan el índice pronóstico nutricional (IPN) de Mullen et al (226,227), el índice de estrés según Bistran (144,188), el balance nitrogenado (BN) según la fórmula de Lee (228), y la utilización proteica neta (UPN) (176,229).

2.2.3. *Análisis de aminoácidos en plasma*

El sistema de análisis de AA utilizado consiste en una cromatografía de alta resolución en fase reversa de gradiente automatizado diseñada para el análisis de AA (191). Se cuantificaron los siguientes aminoácidos: aspártico, asparagina, glutámico, alanina, serina, glutamina, histidina, glicina, arginina, tirosina, triptofano, fenilalanina, metionina, valina, isoleucina, leucina, treonina y lisina. Es decir, los 8 AAE (aminoácidos esenciales) y 10 no esenciales.

En dieciocho de los sesenta y tres aminogramas realizados no se pudieron separar la glutamina de la histidina dándose el resultado conjuntamente, por lo que se ha estudiado el valor de la suma de ambos para el análisis comparativo.

Los niveles normales de AA en plasma (tabla XII) se han obtenido de las siguientes referencias (30,67,98) para el análisis de los aminogramas individuales obtenidos y el seguimiento de las variaciones que pudieran producirse.

Así mismo, se ha realizado la comparación del cociente aminoácidos ramificados/aminoácidos aromáticos (AAR/AAA) y la cifra total de AAR. El cociente AAR/AAA, se calculó según los criterios de Fisher (92). Valor normal calculado = $3,71 \pm 0,16$. AAR=Valina+ Leucina+ Isoleucina; AAA=Fenilalanina+ Tirosina.

Tabla XII. Niveles normales de aminoácidos en plasma

Aminoácido μ Moles/L	Sangre Venosa		Referencia
	X	\pm DE	
Aspartico	6	\pm 5	67
Asparagina	54,1	\pm 19,3	98
Glutamico	90	\pm 50	67
Alanina	313	\pm 155	30
Serina	99,6	\pm 28,1	98
Glutamina	377,5	\pm 112,5	67
Histidina	69,7	\pm 11,6	98
Glicina	201,8	\pm 55,9	98
Arginina	85	\pm 53	67
Tirosina	50,3	\pm 12,7	98
Triptofano	39,2	\pm 17,6	98
Fenilalanina	58,31	\pm 14,8	98
Metionina	21,4	\pm 5,17	98
Valina	242,5	\pm 74,5	67
Isoleucina	54,9	\pm 16,3	98
Leucina	110,1	\pm 28,9	98
Treonina	111,1	\pm 36,2	98
Lisina	160,3	\pm 46,3	98

2.2.4. Cálculo de los requerimientos nutricionales: calorífico-proteicos

Se calculan las calorías totales de cada paciente, así como el reparto de esas calorías en carbohidratos, grasas y proteínas.

2.2.4.1. Necesidades calóricas

El *gasto calórico basal* (G.C.B.) se calculó por la ecuación de Harris-Benedict. Multiplicando el resultado por un factor de corrección tomado de Cerra (160), según el nivel de estrés: para no estrés, G.C.B. x 1,3 (mantenimiento); estrés moderado, G.C.B. x 1,5; estrés severo, G.C.B. x 1,75-2.

2.2.4.2. Cálculo del aporte proteico

Los AA a aportar dependen asimismo del nivel de estrés. Además, se ha de tener en cuenta la existencia o no de desnutrición, tipo y grado de ésta. El aporte diario de AA considerado para un adulto es: dosis para estrés bajo o no estrés = 1-1,5 g/Kg/día; dosis para estrés moderado = 1,5-2 g/Kg/día; dosis para estrés severo = 2-2,5 g/Kg/día.

II.2.4.3. Cálculo de la distribución de calorías

Se realizó estimando los gramos de aminoácidos a aportar y multiplicándolo por 4 (cal/g). La cantidad obtenida se resta del número de calorías totales necesarias y el número resultante representa las calorías no proteicas a aportar por día, que se distribuyen entre carbohidratos y grasas, para estrés moderado: el 60 % de carbohidratos y el 40% de grasas.

Este porcentaje varía desde un 70 % a 50 % de carbohidratos y 30% a 50 % de grasas, según los estados de estrés metabólico, evolución metabólica (hiperglucemia, hiperlipemia) e insuficiencia respiratoria.

La relación g de N₂/Kcal no proteicas debe mantenerse entre 1/110-150. Esta relación se modifica en algunos casos llegando a valores de 1/80 en pacientes con estrés severo o estados sépticos avanzados (159).

2.2.4.4. Aporte de fluidos

En función de las necesidades del paciente. Dosis diaria aproximada 35-50 ml/Kg/día. Mínimo 1 ml/cal. Las dietas preparadas tenían un volumen entre 1500-3000 ml (159).

2.2.5. Fuentes de energía

Empleamos básicamente dos tipos de soluciones: glucosa a distintas concentraciones, según el volumen total a administrar en la NPT y como fuente de lípidos,

los preparados de triglicéridos de aceite de semilla de soja (LCT) en las concentraciones de 10 % y del 20 %.

2.2.6. Fuentes de proteínas

A uno de los grupos se le administró una solución de AA estándar con 15,6 % de AAR y el otro grupo recibió una solución de AA enriquecida en AAR con 45 % de AAR (Tabla VIII).

2.2.7. Otros aportes. Electrolitos, vitaminas, oligoelementos

- *El aporte de electrolitos.* Se efectuó en función de los requerimientos diarios de electrolitos para cada paciente y los iones estándar que figuran en nuestras dietas (159).

- *Vitaminas.* Se empleó el preparado multivitamínico MVI-12^R que se adapta a las dosis recomendadas por el grupo Nutrition Advisory de la AMA para suplir las necesidades de la mayoría de pacientes que reciben NP, añadiéndolo a días alternos y no coincidiendo con los oligoelementos a fin de evitar incompatibilidades.

La vitamina k no se encuentra incluida en la bolsa de NPT y se recomienda la administración de una ampolla de fitomenadiona (Konaktion^R) semanal, vía IM (miércoles) amp. 10 mg/1ml, realizando control semanal del tiempo de protrombina y modificando la pauta según sea éste (159).

- *Oligoelementos.* En la actualidad y según las directrices de Jiménez Torres (171), los aportamos desde el inicio de la NPT, a días alternos y no coincidiendo con las vitaminas.

El preparado utilizado contiene los requerimientos diarios según AMA e incluye selenio. El hierro no se encuentra en el preparado de oligoelementos, por lo que se administra como hierro III dextrano, Inferón^R ampollas 100 mg/2ml vía IM, una vez a la semana (viernes).

2.2.8. Administración de la nutrición parenteral

Todas las unidades nutrientes fueron administradas a los pacientes a través de una vía central, en forma de perfusión continua las 24 h. del día, por gravedad o controladas con bomba de infusión.

Los catéteres venosos centrales se implantaron en vía subclavia, o mediante catéteres centrales que se insertan a través de vena periférica (punción percutánea de basílica) en una vena cava superior. Se comprueba posteriormente la correcta colocación mediante control radiológico.

Tabla XIII. Requerimientos calóricos

	Grupo I n=14	Grupo II n=14
Gasto calórico basal	1278,50±151,40	1295,07±197,28
Requerimientos calóricos	2132,71±407,77	2161,57±426,13

Se expresan como $X \pm DE$

El inicio de la infusión de nutrientes y el cambio de bolsa se efectuó diariamente a las 15 horas.

El gasto calórico basal calculado se muestra en la tabla XIII. El aporte calórico total administrado fue similar en ambos grupos, y se describe en la tabla XIV. En algunos pacientes el aporte nutricional estuvo limitado por el volumen total a perfundir; en estos casos no se pudieron administrar los requerimientos totales calculados. Además en las personas consideradas obesas los cálculos de los requerimientos se realizaron en función de su peso ideal.

Tabla XIV. Soporte nutricional administrado

	Grupo I n=14		Grupo II n=14	
	X	± DE	X	± DE
Nitrógeno g	14,09	± 1,53	15,14	± 1,41
Glucosa g	262,50	± 15,67	258,92	± 20,28
Lípidos g	66,43	± 15,51	71,37	± 16,43
Nitrógeno g/Kg/día	0,24	± 0,04	0,25	± 0,03
glucosa g/kg/día	4,47	± 0,55	4,33	± 0,63
lípidos g/kg/día	1,11	± 0,19	1,19	± 0,32
Cal no proteicas/g de N	117,73	± 14,29	111,24	± 10,44
% Cal no prot. como gluc.	64,18	± 4,55	62,10	± 5,80
% Cal no prot. como grasa	35,81	± 4,55	37,89	± 5,80
Calorías totales	2000,21	± 205,58	2082,93	± 173,64

2.2.9. Determinaciones analíticas

Para el seguimiento diario y control de renutrición de los pacientes se realizaron las determinaciones analíticas descritas anteriormente.

2.2.10. Metodología estadística

Se ha utilizado el paquete de procesamiento estadístico PRESTA-PC del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social versión 1988 con ayuda de un mini-ordenador PC compatible (230). Los test de normalidad aplicados a cada una de las variables cuantitativas utilizan las subrutinas del paquete SSP de IBM (231) modificadas por los autores.

Aplicamos el test de t de Student-Fisher de comparación de medias para muestras dependientes e independientes (232).

Las comparaciones de varianzas se realizan mediante el test de la F de Snedecor (233). Para el análisis de las variables cuantitativas que no se distribuyen normalmente utilizamos Wilcoxon para muestras dependientes, o en su caso, para no dependientes (232). Las variables cualitativas las hemos estudiado mediante el cálculo y comparación de porcentajes (230,234).

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Long, C.L.; Jeevanandam, M.; Kim B.M. et al. Whole body protein synthesis and catabolism in septic man. *Am J Clin Nutr.* 1977, 30: 1340-1344.
- (2). Cerra, F.B. Metabolic monitoring and support of the critically ill. *Clinical consultations*, 1982, 2: 6-9.
- (3). Bessey, P.Q. Parenteral nutrition and trauma. In Rombeau and Caldwell. *Clinical Nutrition. Vol. 2. Parenteral nutrition. Saunders Edit Philadelphia*, 1986, Cap 27; 471-488.
- (4). Freund, H.R. 1986. Parenteral nutrition in the septic Patient. In Rombeau and Caldwell. *Clinical Nutrition. Vol 2. Parenteral Nutrition. Saunders Edit Philadelphia*, 1986, Cap 31 : 533-554.
- (5). Padro, J.B.; Schwartz, S. Bases fisiopatológicas de la nutrición parenteral. En Esteban, A; Net, A; y Tomasa, A (eds): Tratamiento del paciente crítico. *Edit Científico Médica. Barcelona*, 1987, Cap 16: 283-302.
- (6). Sitges, A. Regulación neuroendócrina del gasto energético: Fisiopatología de la desnutrición. En Alimentación Parenteral. Bases metabólicas y técnicas. *Edit Salvat. Barcelona*, 1986, Cap 3: 25-47.
- (7). Cerra, F.B.; Siegel, J.H. Septic autocannibalism: A failure of exogenous nutritional support. *Ann Surg*, 1980, 192: 570-580.
- (8). Cerra, F.B.; MC Millen, M.; Angélico, R. et al. Cirrhosis, encephalopathy, and improved results with metabolic support. *Surgery*, 1983, 94: 612-619.
- (9). Cerra, F.B.; Upson, D.; Angélico, R. et al. Branched chain support postoperative protein synthesis. *Surgery*, 1982, 92: 192-199.

- (10). Negro, F.; Cerra, F.B. Nutritional monitoring in the ICU: Rational and Practical application. Intensive Care Monitoring. *Crit Care Clin*, 1988, 4: 559-572.
- (11). Fulks, RM; Li, JB; Golberg, AL. Effects of insulin, glucose, and aminoacids on protein turnover in rat diaphragm. *J Biol Chem*, 1975, 250: 290-298.
- (12). Buse, M.G.; Reid, M. Leucine a possible regulator of protein turnover in muscle. *J Clin Invest*, 1975, 56: 1250-1261.
- (13). Odessey, R.; Khairallah, A.; Golderg, A.L. Origin and possible significance of alanine production by skeletal muscle. *J Biol Chem* 1974, 249: 7623-629.
- (14). Freund, H.; Yoshimura, N.; Lunetta, L. et al. The role of the branched-chain amino-acids in decreasing muscle catabolism in vivo. *Surgery*, 1978,83: 611-618.
- (15). Blackburn, GL.; Moldawer, LL.; Usui, S. et al. Branched chain amino acid administration and metabolism during starvation, injury and infection. *Surgery*, 1979, 86: 307-315.
- (16). Chua, B.; Siehl, DL.; Morgan, HE. Effect of leucine and metabolites of branched chain aminoacids on protein turnover in heart. *J Biol Chem*, 1979, 254: 8358-8362.
- (17). Freund, H.; Yoshimura, N.; Fischer, JE. The effect of branched-chain aminoacids and hypertonic glucose infusions on postinjury catabolism in the rat. *Surgery*, 1980, 87: 401-408.
- (18). Freund, H.; Yoshimura, N.; Fischer, JE. The role of alanine in the nitrogen conserving quality of the branched chain aminoacids in the postinjure state. *J Surg Res* 1980, 29: 23-30
- (19). Freund, H.; James, J.H.; Fischer, J.E.. Stimulation of protein synthesis in liver and muscle and decrease in protein degradation following branched-chain aminoacid infusions in the post injury rat. In: *Metabolism and clinical. Implications of Branched Chain Amino and Ketoacids*. Walser M.; Williamson *JF. ed.* pp 541-546. *Elsevier North-Holland*, New York, 1981.
- (20). Gimmon, Z.; Freund, H.; Fischer, JE.- The optimal branched-chain to total aminoacid ratio in the injury-adapted amino acid formulation. *JPEN* 1985, 9: 133-138.
- (21). Kirvela, O.; Takala, J. Postoperative Parenteral Nutrition with high supply of branched-chain aminoacids: Effects on Nitrogen Balance and liver protein synthesis. *JPEN* 1986, 10: 574-577.
- (22). Pedersen, P.; Li, S.; Hasselgren, P. et al. Administration of balanced or BCAA-Enriched Aminoacid solution in septic Rats. Effects on protein synthesis in the liver. *Ann Surg* 1988, 208: 714-720.

- (23). Hasselgren, P.; Lafrance, R.; Pedersen, P. et al. Infusion of a branched-chain aminoacid-enriched solution and α -ketoisocaproic acid in septic rats: Effects on nitrogen balance and skeletal muscle protein turnover. *JPEN* 1988, 12: 224-249.
- (24). Mori, E; Massaharu, H; Kobayashi, K. Effect of total parenteral nutrition enriched in branched-chain amino acids on metabolite levels in septic rats. *Metabolism* 1988, 37: 824-830.
- (25). Freund, H.; Ryan, JA.; Fischer, JE. Aminoacid derangements in patients with sepsis: treatment with branched chain aminoacid rich infusions. *Ann Surg* 1978, 188: 423-430.
- (26). Du Cailar, J.; Kienlen, J.; Bellet, C. et al. Compared effects of parenteral nutrition using standard aminoacid solution and using a branched chain aminoacid enriched solution on nitrogen balance and serum aminoacid level. *JPEN* 1979, 3: 290(Abstract).
- (27). Freund, HR.; Hoover, HC.; Atamian, S. et al. Infusion of the branched-chain aminoacids in postoperative patients. Anticatabolic properties. *Ann Surg* 1979, 190: 18-23.
- (28). Freund, HR.; Lapidot, A.; Fisher, JE. The use of branched chain aminoacids in the injured-septic patient. In: *Metabolism and Clinical Implications of branched chain amino and Keto acids*. Walser M., Williamson R. (ed.). Elsevier North-Holland, New York 1981, 527-532.
- (29). Blackburn G. Protein metabolism and nutritional support. *J Trauma (Supplement)* 1981, 21: 707-711.
- (30). Desai, S.P.; Bistran, B.R.; Moldawer, L.L. et al. Plasma aminoacid concentrations during branched-chain aminoacid infusions in stressed patients. *J Trauma*. 1982, 22: 747-752.
- (31). Kern, KA.; Bower, RH.; Atamian, S. et al. The effect of a new branched-chain enriched aminoacid solution on postoperative catabolism. *Surgery* 1982, 92: 780-785.
- (32). Daly, J.M.; Mihramian, MH.; Kehoe, JE. et al. Effects of postoperative infusion of branched chain aminoacids on nitrogen balance and forearm muscle substrate flux. *Surgery* 1983, 94: 151-158.
- (33). Cerra, F.B.; Mazuski, J.; Teasley, K. et al. Nitrogen retention in critically ill patients is proportional to the branched chain aminoacid load. *Crit Care Med* 1983, 11: 775-778.
- (34). Nuwer, N.; Cerra, FB.; Shronts, EP. et al. Does modified aminoacid total parenteral nutrition alter immune-response in high level surgical stress. *JPEN* 1983, 7: 521-524.

- (35). Cerra, FB.; Mazuski, JE.; Chute, E. et al. Branched chain metabolic support. A prospective, randomized, double-blind trial in surgical stress. *Ann Surg* 1984, 199: 286-291.
- (36). Bonau, RA.; Ang, SD.; Jeevanandam, M. et al. High-branched chain aminoacid solutions: relationship of composition to efficacy. *JPEN* 1984, 8: 622-627.
- (37). Echenique, M.M.; Bistrrian, B.R.; Moldawer, L.L. et al. Improvement in aminoacid use in the critically ill patient with parenteral formulas enriched with branched chain aminoacids. *Surg Gynecol Obst* 1984, 159: 233-241.
- (38). Bower, RH.; Kern, KA.; Fischer, JE. Use of a branched chain aminoacid enriched solution in patients under metabolic stress. *Am J Surg* 1985, 149: 266-270.
- (39). Van Way, C.W; Moore, E.E.; Allo, M. et al. Comparison of total parenteral nutrition with 25 per cent and 45 per cent branched chain aminoacids in stressed patients. *Am Surg* 1985, 51: 609-616.
- (40). Iapichino, G.; Radrizzani, D.; Bonetti, G. et al. Parenteral nutrition of injured patients: effect of manipulation of aminoacid infusion (increasing branched chain while decreasing aromatic and sulphurated aminoacids). *Clinical nutrition* 1985, 4: 121-128.
- (41). Bower, R.H.; Muggia-Sullam, M.; Vallgren, S. et al. Branched Chain Aminoacid-Enriched solutions in the septic Patient. *Ann Surg* 1986, 203: 13-20.
- (42). Vander Woude, P.; Morgan, R.E.; Kosta, J.M. et al. Addition of branched chain aminoacids to parenteral nutrition of stressed critically ill patients. *Crit Care Med* 1986, 14: 685-688.
- (43). Le Gall, J.R.; Loirat, P.; Alperovitch, A. Simplified acute physiology score for intensive care patients. *Lancet* 1983, II: 741.
- (44). Cerra, F.; Blackburn, G.; Hirsch, J. et al. The effect of stress level, aminoacid formula, and nitrogen dose on nitrogen retention in traumatic and septic stress. *Ann Surg* 1987, 205: 282-287.
- (45). Lenssen, P.; Cheney, CL.; Aker, SN. et al. Intravenous branched chain aminoacid trial in marrow transplant recipients. *JPEN* 1987, 11: 112-118.
- (46). Bonau, RA.; Jeevanandam, M.; Moldawer, L. et al. Muscle aminoacid flux in patient receiving branched-chain aminoacid solutions after surgery. *Surgery* 1987, 101: 400-407.
- (47). Jaing, Z.; Zhang, F.; Zhu, Y. et al. Evaluation of parenteral nutrition in the postoperative patient. *Surg Gynecol Obst* 1988, 166: 115-120.
- (48). Okada, A.; Mori, S.; Totsuka, M. et al. Branched-chain aminoacids metabolic support in surgical patients: a randomized, controlled trial in patients with subtotal or total gastrectomy in 16 japanese institutions. *JPEN* 1988, 12: 332-337.

- (49). Chiarla, C.; Siegel, JH.; Kidd, S. et al. Inhibition of post-traumatic septic proteolysis and ureagenesis and stimulation of hepatic acute-phase protein production by branched-chain aminoacid TPN. *J Trauma* 1988, 28: 1145-1172.
- (50). Pittiruti, M.; Siegel, JH.; Sganga, G. et al. Determinants of urea nitrogen production in sepsis. Muscle Catabolism, total parenteral nutrition, and hepatic clearance of aminoacids. *Arch Surg* 1989, 124: 362-372.
- (51). Jimenez, F.J. Nutrición parenteral con alta proporción de aminoácidos de cadena ramificada en pacientes sépticos-hipercatabólicos. *Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla*. Junio 1988.
- (52). Jimenez, F.J.; Ortiz, C.; Morales, S. et al. Empleo de aminoácidos de cadena ramificada en pacientes sépticos-hipercatabólicos. *Med Intensiv* 1989, 13: 225-231.
- (53). Jimenez, F.J.; Ortiz, C.; Morales, S. et al. Evolución del aminograma plasmático de enfermos sépticos sometidos a nutrición parenteral con alta proporción de aminoácidos de cadena ramificada. *Med Intensiv* 1989, 13: 325-333.
- (54). Jacobs, ER.; Bone, RC. Clinical indicators in sepsis. *Medical Emergencies I Med Clin North América* 1986, 70: 921-931.
- (55). Brennan, M.F.; Cerra, F.; Daly, J.M. et al. Report of a research workshop: branched chain aminoacids in stress and injury. *JPEN* 1986, 10: 446-452.
- (56). Baptista, R.J.; Driscoll, D.F.; Fish, L.S. et al. Parenteral nutrient admittures in an Intensive Care Unit setting. *Nutr Supp Serv* 1987, 7: 27-29.
- (57). Bier, D.M.; Young, V.R. Whole body protein turnover: Is leucine a representative tracer? in Branched chain amino and keto acids in health and disease. *Karger-Basel* 1984, 147-161.
- (58). Oki, J.C.; Cuddy, P.G. Branched-chain aminoacid support of stressed patients. *DICP* 1989, 23: 399-410.
- (59). Teasley, K.M.; Buss, R.L. Do parenteral nutrition solutions with high concentrations of branched-chain aminoacids offer significant benefits to stressed patients?. *DICP* 1989, 23: 411-416.
- (60). Adibi, S.A.- Roles of branched-chain aminoacids in metabolic regulation. *J Lab Clin Med* 1980, 95: 475-484.
- (61). Sax, H.C.; Talamini, M.A.; Fischer, J.E. Clinical use of branched-chain aminoacids in liver disease, sepsis, trauma, and burns. *Arch Surg* 1986, 121: 358-366.
- (62). Horrobin, D.F. Proteínas. Estructura y propiedades básicas. Pág. 11 en *Fisiología y Bioquímica Médicas. Ed Salvat. Barcelona* 1976, 54-65.
- (63). Rose, WC. The amino acid requirements of adult man. *Nutrition abstracts and reviews* 1957, 27: 631-647.

- (64). Fischer, JE. Nutritional support in the seriously ill patient. *Current Problems in Surgery* 1980, 17: 467-532.
- (65). FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements. Technical Report n.º 724:206. *World Health Organization*, Geneva, Switzerland.
- (66). Adibi, S.A. Nutritional, physiological and clinical significance of branched chain aminoacids. In *branched chain amino and keto acids in health and disease*. pp 1-14 (Karger, Basel 1984).
- (67). Linder, M.C.- Nutrición y metabolismo de las proteínas. capítulo 4.º, en *Nutrición, aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos*. M.C. Linder. edit *Eunsa*, Pamplona 1985, Cap 4: 81-100.
- (68). Stein, T.P. Protein metabolism and parenteral nutrition. In *Clinical Nutrition*. Vol 2. *Parenteral Nutrition*. Rombeau and Caldwell. Cap 5: 100-134.
- (69). Miller, LL. The role of the liver and the non-hepatic tissues in the regulation of free aminoacid levels in the blood. In "Amino Acid Pools", Holden JT (ed), Elsevier Publ Co, Amsterdam, 1961, 708-721.
- (70). Adibi, S.A. Metabolism of branched chain aminoacids in altered nutrition. *Metabolism* 1976, 25: 1287-1302.
- (71). Smith, R. Branched-chain aminoacids catabolic states. *Proc Nutr Soc* 1983, 42: 473-487.
- (72). Benotti, PN.; Blackburn, GL.; Miller, JDB. et al. Role of branched chain aminoacids (BCAA) intake in preventing muscle proteolysis. *Surg Forum* 1976, 27: 7-10.
- (73). Paul, H.S. y Adibi, A. Regulation of branched chain aminoacid catabolism. In *Branched chain amino and keto acids in health and disease*. pp 182-219 (Karger, Basel 1984).
- (74). Herrera, E. Metabolismo general de los aminoácidos. En *Substrato protéico*. *Aula Médica*. Ed Cea S.A. Madrid 1987. Cáp 1:7-20.
- (75). Harper, A.E. Interrelationships among the branched chain aminoacids. In *branched chain amino and keto acids in health and disease*. pp 81-99. (Karger-Basel 1984).
- (76). Farriol, M.; Schwartz, S. Metabolismo de los aminoácidos ramificados. En *Boletín de Información técnica de Farmiberia*. S.A. n.º4.
- (77). Furst, P. Intracellular and plasma branched chain aminoacid interrelationship with special reference to human muscle tissue. In *Branched chain aminoacid and keto acids in health and disease*. pp 268-278 (Karger, Basel 1984).
- (78). Masden, DC.- Branched chain aminoacids; metabolic roles and clinical applications. In *Advances in Clinical Nutrition*. Ivan DA., Johnston (ed) pág 3-23, Lancaster 1983.

- (79). Williamson, J.R.; Corkey, B.E.; Martín Reguero, A. et al. α -ketoisovalerato metabolism in liver and interactions with other metabolic pathways. In *Branched Chain Amino and Keto Acids in Health and Disease*. pp 41-80 (Karger, Basel 1984).
- (80). Ichihara, A.; Noda, C.; Ogawa, K. Control of leucine metabolism with special reference to branched chain aminoacid transaminase isozymes. *Adv Enzyme Regull* 1973, 11: 155-166.
- (81). Keller, V. Endocrine control of branched chain aminoacids in man. In *branched chain amino and Keto acids in Health and disease*. pp 220-227. (Karger, Basel 1984).
- (82). Schauder, P. Effect of starvation, dietary protein, and pancreatic hormones on branched chain keto acid blood levels in man. In *branched chain amino and keto acids in health and disease*. pp 228-241. (Karger, Basel 1984).
- (83). Paricio, V.; Arnau, A. Bases bioquímicas de la nutrición artificial: macronutrientes. En *Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial*, 3.^a ed. Jiménez Torres N.V. cap 17: 283-305. Nau LLibres. Valencia 1988.
- (84). Askanazi, J.; Carpentier, Y.A.; Elwyn, D.H. et al. Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. *Ann Surg* 1980, 191: 40-46.
- (85). Clowes, G.H.A.; Randall, H.T.; Cha, C.J. Aminoacid and energy metabolism in septic and traumatized patients. *JPEN* 1980, 4: 195-205.
- (86). Clowes, G.H.A.; Ceorge, B.C.; Viller, C.A. et al. Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma. *N Engl J Med* 1983, 308: 545-552.
- (87). Aoki, TT.; Finley, R.J. The metabolic response to fasting. In *Rombeau and Caldwell clinical nutrition. Vol 2. Parenteral Nutrition. Saunders Edit Philadelphia* 1986, cap 1 pp 9-28.
- (88). Morgan, H.E.; Chua, B.H.L. Leucine as a regulator of protein synthesis and degradation in Heart Muscle. In *branched chain amino and Keto Acids in Health and Disease*. pp 15-21 (Karger, Basel 1984).
- (89). Sapir, D.G.; Stewart, P.M.; Walser, M. et al. Effects of α -Ketoisocaproato and of leucine on nitrogen metabolism in postoperative patients. *Lancet* 1983, i: 1010-1014.
- (90). Malaisse, W.J. Branched chain amino and ketoacidos as regulators of insulin and glucagon release. In *Branched chain amino and ketoacids in health and disease*. pp 119-133 (Karger, Basel 1984).
- (91). Panten, U.; Zielmann, S.; Joost, H.G. et al. Branched-chain amino and keto acids tools for the investigation of fuel recognition mechanism in pancreatic B-cells. In *branched chain amino and keto acids in health and disease*. pp 134-146 (Karger, Basel 1984).

- (92). Fisher, J.E.; Rosen, H.M.; Ebeid, A.M. et al. The effect of normalization of plasma aminoacids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 1976, 80: 77-91.
- (93). Freund, H.; Dienstag, J.; Lehigh, J. et al. Infusion of branched chain enriched aminoacid solution in patients with hepatic encephalopathy. *Ann Surg* 1982, 196: 209-220.
- (94). Freund, H.; Atamian, S.; Holroyde, J, et al. Plasma aminoacids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann Surg* 1979, 190: 571-576.
- (95). Schwartz, S.; Gomez, MJ.; Farriol, M. et al. Aminoácidos ramificados (AAR) y síntesis proteica. Estudio en hepatocitos de rata normal y estresada. *Nutr Clín* 1984, 3: 53-60.
- (96). Tormo, C.; Parra, V.; Ferrandis, S. et al. Aminograma plasmático en la sepsis. *Rev SENPE* 1985, 4: 192-200.
- (97). Schwartz, S. Aminoácidos. En Nutrición Artificial en el paciente grave. A. Net., J.M. Sánchez, S. Benito. Ed. Doyma. Barcelona 1989. cáp 17, pp 198-204.
- (98). Roth, E.; Mühlbacher, F.; Karner, J. et al. Liver aminoacids in sepsis. *Surgery* 1985, 97: 436-42.
- (99). García de Lorenzo, A. Aminoácidos de cadena ramificada en trauma y sepsis: parte I. *Boletín Informativo de Farmiberia n.º 2*.
- (100). Rosenblat, S.; Clowes, G.H.A.; George, B.C. et al. Exchange of aminoacids by muscle and liver in sepsis. Comparative studies in vivo and in vitro. *Arch Surg* 1983, 118, 167-175.
- (101). Wannemacher, R.W. Key role of various individual aminoacids in host response to infection. *Am J Clin Nutr* 1977, 30: 1269-1280.
- (102). Beisel, WR. Nutrición e infección. En Nutrición. Aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos. Ed. M. C. Linder. cáp 16. Edit EUNSA, Pamplona 1985.
- (103). Proietti, R.; Pelosi, G.; Sabato, AF. et al. Plasma free aminoacids in trauma-clinical and therapeutic implications. *Resuscitation* 1981, 9: 107-111.
- (104). Mcmenamy, RH.; Birkham, R.; Oswald, G. et al. Multiple systems organ failure: 1. The basal state. *J Trauma* 1981, 21: 99-114.
- (105). Moyer, ED.; Mcmenamy, RH.; Cerra, FB. et al. Multiple systems organ failure: 3.- Contrasts in plasma aminoacid profiles in septic trauma patients who subsequently survive and do not survive-effects of intravenous aminoacids. *J Trauma* 1981, 21: 263-274.
- (106). Moyer, E.; Cerra, F.; Peters, D. et al. Multiple systems organ failure: VII.- Reduction in plasma branched chain aminoacids-correlations with liver failure and aminoacid infusion. *J Trauma* 1981, 21: 965-969.
- (107). Cerra, FB.; Caprioli, J.; Siegel, JH. et al. Proline metabolism in sepsis, cirrhosis, and general surgery. *Ann Surg* 1979, 190: 577.

- (108). Mizock, BA. Branched chain aminoacids in sepsis and hepatic failure. *Arch Intern Med* 1985, 145: 1284-88.
- (109). Askanazi, J.; Carpentier, Y.A.; Michelsen, C.B. et al. Muscle and plasma aminoacids following injury: Influence of intercurrent infection. *Ann Surg* 1980, 192: 78-85.
- (110). Wilmore, D.W.; Black, P.R.; Muhlbacher, F. Injured man: Trauma and sepsis. In Winters R.W. (ed): Nutritional support of the seriously ill patient. *Academic Press*. New York. 1983, pp: 33-52.
- (111). García, E.; Schwartz, S.; Farriol, M. et al. Aminoácidos intracelulares hepáticos en ratas sometidas a estrés quirúrgico. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1989, 4: 117-121.
- (112).García, E.; Schwartz, S; Farriol, M. et al. Aminoácidos intracelulares en ratas normales y sometidas a ayuno. Dudas metabólicas. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988, 3: 59-63.
- (113). Legaspi, A.; Roberts, J.P.; Albert, J.D. et al. The effect of starvation and total parenteral nutrition on skeletal muscle aminoacid content and membrane potential difference in normal man. *Surg Gynecol Obst* 1988, 166: 233-240.
- (114). Askanazi, J.; Furst, P.; Michelsen, C.B. et al. Muscle and plasma aminoacids after injury: Hypocaloric glucose vs aminoacid infusion. *Ann Surg* 1980, 191: 465-472.
- (115). Rennie, M.J.; Hundall, H.S.; Babis, P. et al. Characteristics of a glutamine carrier in skeletal muscle have important consequences for nitrogen loss in injury, infection, and chronic disease. *Lancet* 1986, : 1008-1012.
- (116). Cynober, L. Aminoacid metabolism in thermal burns. *JPEN* 1989, 13: 196-205.
- (117). Vente, J.P.; Von Meyenfeldt, M.F.; Van Eijk, HM, et al. Plasma-aminoacid profiles in sepsis and stress. *Ann Surg* 1989, 209: 57-62.
- (118). Conejero, R.; Lorenzo, A.; Herrero, C. et al. Influencia de la Nutrición Parenteral sobre la respuesta metabólica a la sepsis. *Nutrición Hospitalaria* 1987, 2, n.º extra: 33-34.
- (119). Vente, J.P.; Von Meyenfeldt, M.F.; Van Berlo, C.L.H. et al. Branched chain aminoacid (BCAA) enriched TPN solutions induce deficiencies of non-BCAA essential AA in septic and stressed patients. The First Espen Scientific Symposium. Current perspectives in nutrition and infection. Jerusalem. Israel. 1988, *March* 13-17 (abstracts).
- (120).Shizgal, H. M. The effect of malnutrition on body composition. *Surg Gynecol Obst* 1981, 152: 22-26.
- (121). Shizgal, H.M. Nutritional assessment with body composition measurements. *JPEN* 1987, 11(S): 42s-47s.

- (122). De Oca, J. Soporte nutricional pre y postoperatorio. cáp. 13. en Nutrición artificial hospitalaria. *Celaya S. VI Congreso Nacional Senpe*. Zaragoza 1989, 315-341.
- (123). Sitges, A. ¿Qué es desnutrición ? Cáp. 2. en Alimentación Parenteral. Bases metabólicas y técnicas. Sitges A. *Edit Salvat*. Barcelona 1986, 7-24.
- (124). Cerra, F.B. Malnutrition. Cap 2. In Pocket Manual of Surgical Nutrition. Cerra, F.B. *The C.V. Mosby Company*. St Louis. Missouri 1984, 5-23.
- (125). Ostro, M.J.; Jeejeeboy, K.N. Consideraciones metabólicas sobre la nutrición parenteral total. Cáp. 13. en Nutrición. Aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos. *Ed. M.C. Linder. Edit Eunsa*. Pamplona 1985, 365-390.
- (126). Palacios, V.R.; Celaya, S. Respuesta endocrino-metabólica al ayuno y a la agresión. cap 1. en Nutrición artificial hospitalaria. *Celaya S. VI Congreso Nacional de la Senpe*. Zaragoza 1989, 17-39.
- (127). Ordoñez, F.J. Soporte nutricional del paciente séptico. Cap. 19 en Nutrición artificial hospitalaria. *Celaya, S. VI Congreso Nacional de la Senpe*. Zaragoza 1989, 451-477.
- (128). Zaldumbide, J.; García, J.L.; Rodríguez, A. Respuesta metabólica a la agresión, infección y ayuno. *Nutrición Hospitalaria* 1983, 2: 16-24.
- (129). Gilder, H. Parenteral nourishment of patients undergoing surgical or traumatic stress. *JPEN* 1986, 10: 88-99.
- (130). Hartig, W; Matkowitz, R; Faust, H. Post-aggression metabolism: hormonal and metabolic aspects. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1986, 1: 255-260.
- (131). García De Lorenzo, A. Respuesta hormonal a la agresión. *Nutrición Hospitalaria* 1987, 2 (extra): 35-37.
- (132). Cuthbertson, D.P. The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone. *Biochem J* 1930, 24: 1244.
- (133). Long, C.L. Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis. *Am J Clin Nutr* 1977: 30: 1301-1310.
- (134). Kudsk, K.A.; Mirtallo, J.M. Nutritional support of the critically ill patient. *DICP* 1983, 17: 501-506.
- (135). MC Lean, P.A.; Meakins, J.L. Nutritional support in sepsis. *Surgical clinics of North America* 1981, 61: 681-689.
- (136). Dahn, M.S. ; Jacobs, L.L.A.; Lange, M.P. et al. Endocrine mediators of metabolism associated with injury and sepsis. *JPEN* 1986, 10: 253-257.
- (137). Ortiz, C. Soporte nutricional en el politraumatizado y quemado. Cap 15. en Nutrición artificial hospitalaria. *Celaya, S. VI Congreso Nacional SENPE*, Zaragoza 1989, 359-382.

- (138). Ortiz, C. Parenteral nutrition in polytrauma. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1989, 4: 37-39.
- (139). Pomposelli, J.J.; Flores, E.A.; Bistrian, B.R. Role of biochemical mediators in clinical nutrition and surgical metabolism. *JPEN* 1988, 12: 212-218.
- (140). Echenique, M.M.; Bistrian, B.R.; Blackburn, G.L. Theory and techniques of nutritional support in the ICU. *Crit Care Med* 1982, 10: 546-549.
- (141). Ott, L.; Young, B; McClain, C. The metabolic response to brain injury. *JPEN* 1987, 11: 488-493.
- (142). James, W.P.T. Protein and energy metabolism after trauma: old concepts and new developments. *Acta Chir Scand* 1981, (Supl) 507: 1-20.
- (143). Abbott, W.C.; Echenique, M.M. ; Bistrian, B.R. et al. Nutritional care of the trauma patient. *Surg Gynecol Obst* 1983, 157: 585-597.
- (144). Bistrian, B.R. A simple technique to estimate severity of stress. *Surg Gynecol Obst* 1979, 148: 675-678.
- (145). Shaw, J.H.F.; Wolfe, R.R. An integrate analysis of glucose, fat, and protein metabolism in severely traumatized patients. Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition. *Ann Surg*. 1989; 209: 63-72.
- (146). Yamamori, H; Tashiro, T.; Mashima, Y., et al. Effects of severity of surgical trauma on whole body protein turnover in patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN* 1987, 11: 454-457.
- (147). Hasselgren, P.O.; James, J.H.; Fischer, J.E. Inhibited muscle aminoacid uptake in sepsis. *Ann Surg* 1986, 203: 360-365.
- (148). Beisel, W.R.; Wannemacher, R.W. Gluconeogenesis, ureagenesis y cetogenesis durante sepsis. *JPEN* 1980, 4: 277-285.
- (149). Wolfe, R.R. Carbohydrate metabolism and requirements. cap 3. In Rombeau and Caldwell. Clinical Nutrition. Vol 2. Parenteral Nutrition. *Saunders edit Philadelphia*. 1986: 53-71.
- (150). Long, C.L. Fuel preferences in the septic patient: glucose or lipid?. *JPEN* 1987, 11: 333-335.
- (151). Cerra, F.B. Influence of nutrition on the outcome of septic patients. in *New Aspects of Clinical Nutrition*. (Karger, Basel 1983) pp 136-145.
- (152). Stoner, H.B.; Little, R.A.; Frayn, K.N., et al. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983, 70: 32-35.
- (153). Nordenström, J. Parenteral nutrition in trauma: glucose and lipids. *Acta Chir Scand (Suppl)* 1985, 522: 195-210.

- (154). Wolfe, B.M.; Ney, D.M. Lipid metabolism in parenteral nutrition. Cap 4. In Rombeau and Caldwell. Clinical Nutrition. Vol 2. Parenteral Nutrition. Saunders Edit Philadelphia. 1986: 72-99.
- (155). Planas, M.; Farriol, M.; Porta, I., et al. Parenteral nutrition in surgical sepsis. *J Clin Gastroenterol* 1989, 4: 40-44.
- (156). Siegel, J.H. Physiologic and nutritional implications of abnormal hormone. Substrate Relations and altered protein metabolism in human sepsis. Cap 32. In Rombeau and Caldwell. Clinical Nutrition. Vol 2. Parenteral Nutrition. Saunders Edit Philadelphia 1986, 555-574.
- (157). Tayek, J.A.; Blackburn, G.L. Goals of nutritional support in acute infections. *Am J Med* 1984, 76: 81-90.
- (158). Apeltgren, K.N.; Wilmore, D.W. Nutritional care of the critically ill patient. *Surg Clin North Am* 1983, 63: 497-507.
- (159). Martínez, M.J. Nutrición Parenteral en el adulto. *Revisión. Farmacia Clínica* 1989, 6: 768-785.
- (160) Cerra, F.B. Assessment of nutritional and metabolic status. Cap.3. En Pocket manual of surgical nutrition. Ed The C V Mosby Company. 1984 :24-48.
- (161). Berger, R.; Adans, L. Nutritional support in the critical care setting (Part 1). *Chest* 1989, 96: 139-150.
- (162). Celaya, S. Nutrición en el paciente politraumatizado. Cáp. 8. en Nutrición Artificial en el paciente grave. Edit. Net A; Sánchez, J.M.; Benito, S. *Edic Doyma*. Barcelona 1989: 69-82.
- (163). Cerra, F.B. Nutritional requeriments. Cap 5. En Pocket manual of surgical nutrition. Ed The Mosby Company. 1984: 59-85.
- (164).Phillips, G.D. Total parenteral nutrition in acute illness. *Anaesth Intens Care* 1985, 13: 288-299.
- (165). Nordenstrom, J.; Askanazi, J.; Elwyn, D.H. et al. Nitrogen balance during total parenteral nutrition. Glucose vs fat. *Ann Surg* 1983, 197: 27-33.
- (166). Larsson, J.; Liljedahl, S.O.; Schildt, B. et al. Metabolic studies in multiple injured patients. *Acta Chir Scand* 1981, 147: 317-324.
- (167). Shaw, J.H.F.; Wolfe, R.R. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding. *Ann Surg* 1987, 205: 368-376.
- (168). Mughal, M.M. Parenteral nutrition in injury. *Review. Injury* 1987, 18: 82-86.
- (169). Tormo, C. En nutrición parenteral total y situaciones clínicas específicas. Cap. 32. Mezclas intravenosas y nutrición artificial. Jimenez Torres, N.V. 3.^a Ed. Nau LLibres. Valencia 1988, 692-708

- (170). Soler, M.; Tomasa, A. Nutrición Parenteral. *Medicine* 1987, 98: 561-570.
- (171). Jimenez Torres N.V. Oligoelementos en Nutrición Artificial. *Edit. Jimenez Torres, N.V.* Valencia. 1985.
- (172). Knaus, WA.; Zimmerman, JE.; Wagner, DP. et al APACHE -acute physiology and chronic health evaluation. A physiologically based clasification system. *Crit Care Med* 1981, 9: 591-597.
- (173). Knaus, W. A.; Drapper, EA.; Wagner, DP. et al. Apache II, a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13: 812-829.
- (174). Abizanda Campos, R. Indices de evaluación y pronóstico. ¿Qué son ? ¿Para qué sirven?. *Medicina Intensiva* 1987, 11: 437-442.
- (175). Blackburn, G.L.; Bistrrian, B.R.; Maini, B. et al. Nutritional and metabolic assesment of the hospitalized patient. *JPEN* 1977, 1: 11-22.
- (176). Zaldumbide, J; Cantera, E; Cobo, L. Valoración del estado nutritivo en el enfermo crítico. Tipos y grados de malnutrición. Cálculo de necesidades. *Nutrición Hospitalaria* 1983, 2: 25-34.
- (177). Buzby, G.P; Mullen, J.L. Nutritional assesment. Chapter 7. In clinical nutrition. Enteral and tube Feeding. Rombeau and Caldwell. Vol 1. 127-145 *W.B. Saunders Company.* Philadelphia 1984.
- (178). Tanner, J.M. The measurement of body fat in man. *Brit Nutr Soc* 1959, 18: 148.
- (179). Russell, R.M.; Jacob, R.A.; Greenberg, L.B. Valoración clínica del estado nutricional del adulto. En Nutrición. Aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos. MC Linder. Cap 12, 339-364. *Ed EUNSA.* Pamplona 1988
- (180). Alastrue Vidal, A., Sitges, A., Jaurrieta, E. et al. Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. *Med Clin* 1982, 78: 407-415.
- (181). Alastrue Vidal, A.; Sitges, A.; Jaurrieta, E. et al. Valoración antropométrica del estado nutricional, normas y criterios de desnutrición y obesidad. *Med Clin* 1983, 80: 691-699.
- (182). Jelliffe, D.B. The assesment of the nutritional status of the community; with special reference to fied surveys in developing regions in the world. WHO. Monograph 53. Geneva: *World Health Organization,* 1966.
- (183). Tormo, C; Ferrandis, S; Calvo, R. Consideraciones generales sobre la nutrición parenteral total. En Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial. 3.^a edición. N.V. Jiménez Torres. *Nau LLibres.* cap. 31,499-656, Valencia 1988
- (184). Alastrue , A; Salva , J.A. Valoración nutricional del paciente hospitalizado. En Nutrición artificial hospitalaria. S. Celaya. VI Congreso Nacional de *SENPE.* cap. 3 , 59-91. Zaragoza 1989.

- (185). Raphael, SS. Lynch's medical laboratory technology. Philadelphia: *W B Saunders Co* 1976.
- (186). Fabiny, O.L.; Ertingshausen, G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the centrifichem. *Clin Chem* 1971, 17: 696-700.
- (187). Heinegard, D.; Tiderstroem, G. Determination of serum creatinine by a direct colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1973, 43: 305-310.
- (188). Bistrrian, B.R.; Blackburn, G.L.; Sherman, M. et al. Therapeutic index of nutritional depletion in hospitalized patients. *Surg Gynecol Obst* 1975; 141: 512-516.
- (189). Fernández, R. Valoración nutricional. En *Nutrición Artificial en el paciente grave*. A. Net; J. Sánchez y S. Benito. Cap. 2 , 8 *Edic Doyma*. Barcelona 1989.
- (190). Mackenzie, W.- Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN* 1987, 11 (S): 73s-78s.
- (191). Aminoacid analysis system.-Manual number 07124.-Junio 1984, *Milford*. Massachussets 01757.
- (192). Leite, JFMS; Antunes, C.F.; Monteiro, JC. et al. Value of nutritional parameters in the prediction of postoperative complications in the elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 1987, 74: 426-429.
- (193). Kohn, J. En *Chromatographic and Electroforetic Techniques*. I. *Smith Ed. London, Heinemann*. Vol 2, 84, 1968.
- (194). Fletcher, JP; Little, JM; Guest, PK.- A comparison of serum transferrin and serum prealbumin as nutritional parameters. *JPEN* 1987, 11: 144-148.
- (195). Torre, D.; Maschio, M; Sampietro, C. et al. Plasma fibronectina in head-injured ICU patients. *Crit Care Med* 1987, 15: 262-263.
- (196). Hesselvik, J.F. Plasma fibronectin levels in sepsis : Influencing factors. *Crit Care Med* 1987, 15: 1092-1097.
- (197). Allain, C.C.; Poon, L.S.; Chan, C.S.G. et al. Enzimatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974, 20: 470-475.
- (198). Roschlau, P.; Bernt, E.; Gruber, W. Enzimatische bestimmung des Gesamtcholesterins in Serum. *J Clin Chen Clin Biochem* 1974, 12: 403-407.
- (199). Celaya, S. Utilidad de la tasa sérica de colesterol en la valoración nutricional. *Rev Senpe* 1985, 4: 1.
- (200). Celaya, S.; García, O.; Civeira, VE. et al. Evolución de las proteínas de vida media corta frente a la albúmina en la NPT preoperatoria. *Nutrición Hospitalaria Abstract* 1988, 3, 113.

- (201). MC Gowan, M.W.; Artiss, J.D.; Strandbergh, D.R. et al.- A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 1983, 29: 538-542.
- (202). Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology: Recommended methods for the determination of four enzymes in blood, report of the committee of Enzymes. *Scand J Clin Lab Inv* 1974, 33: 291.
- (203). Wilkinson, J. H.; Bards, D.N.; Moss, D.W. et al. Standardization of clinical enzyme assays: A reference method for aspartate and alanine transaminases. *J Clin Path* 1972, 25: 940.
- (204). Bowers, GN.; Mccomb, RB. A continuous spectrophotometric method for measuring the activity of serum alkaline phosphatase. *Clin Chem* 1966, 12: 70-89.
- (205). Szasz, G. Reaction-rate method for gamma-glutamyl transferase activity in serum. *Clin Chem* 1976, 22: 2051.
- (206). Jendrassik, L; Grof, P. Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem Z* 1938, 297: 81.
- (207). Siedel, J.; Wahlefeld, AW.; Ziegenhorn, J. Improved, ferrozine^R-based reagent for the determination of serum iron (transferrin iron) without deproteinization. *Clin Chem* 1984, 30: 975.
- (208). Trinder, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969, 6: 24.
- (209). Gutman, I.; Bergmeyer, HU. Methods of Enzymatic Analysis. N.Y. *Academic Press*. 2.^a Ed 1974, IV, 1794.
- (210).- MIALE, J.B.- Laboratory Medicine: Hematology, 6 ed, C.V. Mosby Company (1982).
- (211). Lenahan, J.B.; Phillips, G.E. Some variables which influence the activated partial thromboplastin time assay. *Clin Chem* 1966, 12: 269-273.
- (212). Hirsh, J; Hull, R.D. Venous Thromboembolism: Natural History, Diagnosis, and Management. Boca Raton, FL, CRC Press Inc, 1987.
- (213). Biggs, R; Macfarlane, R.G. Human Blood Coagulation and its Disorders, *Blackwell Sc Publications*. Oxford 1962.
- (214). Clauss, A. *Acta Haemat* 1957, 17: 237-246.
- (215). Caen, J; Larrien, M.J; Samama, M.- L'hémostase. Méthode d'exploration et diagnostic pratique. *L'Expansion scientifique*, Paris 1975.
- (216). Jaurrieta, E.; Sitges, A. Influencia de la desnutrición en el estado inmunitario del paciente adulto. *Farmacia Clínica* 1983, 1: 178-181.

- (217). Dominioni, L; Dionigi, R. Immunological Function and Nutritional Assessment. *JPEN* 1987, 11 (S): 70S-72S.
- (218). Sanders, A.M.; Groner, W.; Kusnetz, J. En *Advances in Automated Analysis*, Technicon International Congress 1970. Vol 1, Miami, Florida, *Thurman Associates* pp 453. 1971.
- (219). Ansley, H.; Ornstein, L. En *Advances in Automated Analysis*, Technicon International Congress 1970, Vol I, Miami, Florida, *Thurman Associates* p 437. 1971.
- (220). Multitest ICM^R. Folleto informativo. Institut Merieux. Lyon (Francia. Distribuido por Rhone'Poulenc Farma S.A.E. Alcorcón (Madrid).
- (221). Chang, RWS. Nutritional Assessment using a microcomputer. 1. *Programme desing. Clin Nutr* 1984, 3: 67-73.
- (222). Chang, RWS; Richardson, R. Nutritional assesment using a microcomputer. 2. *Programme evaluation. Clin Nutr* 1984, 3: 75-82.
- (223). Armero, M. La enfermera en la valoración nutricional. Nutrición parenteral y enfermería. Lab Kabi-Fides. *Jarpyo Edts Madrid*. 1988 n.º 4, 21-31.
- (224). García de Lorenzo, A. Programa de Valoración Nutricional y diseño de N.P. para ordenador personal. *Boletín de Información Técnica. Farmiberia* n.º 20.
- (225). Martínez , M.J.; López, M.A.; Latasa, L., et al.-Valoración del estado nutricional. Un año de experiencia. *Nutrición hospitalaria* 1990, 5: 97-103.
- (226). Mullen, J.L.; Buzby, G.P.; Waldman, M.T., et al. Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. *Surg Forum* 1979, 30: 80-82.
- (227).Buzby, G.P., Mullen, J.L.; Matthews, D.C., et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980, 39: 160-167.
- (228). Lee, H.A. Practical Nutritional Support. pág. 252. *Ed. Karran and Alberti*. London 1980.
- (229). Benotti, P.; Blackburn, G.L. Protein and caloric or macronutrient metabolic management of the critically ill patient. *Crit Care Med* 1979, 7: 520-525.
- (230). Abaira, V.; Zaplana, J.- Manual de usuarios. Paquete de Procesamiento Estadístico Presta-PC. *Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social*. Madrid. Junio 1988.
- (231). IBM System 1360.- Scientific Subroutine Package. *Versión III. Programmer's Manual* 1970.
- (232). Domenech, J.M.; Riba, M.D. Una síntesis de los métodos estadísticos bivaariantes. Monografías de bioestadística y sicología matemática. *Ed Herder*. Barcelona 1987, 89-102.

- (233). Snedecor, G.W.; Cochran, W.G. "Métodos estadísticos". *CECSA*, 1980.
- (234). Lamotte, M. Estadística Biológica. *Toray Mason* 1974.
- (235). Cerra, F.B. Metabolic manifestations of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1989, 5: 119-131.
- (236). Sitges, A; Pallares, R. Complicaciones metabólicas y hepatobiliares de la alimentación parenteral. En Alimentación Parenteral. Bases metabólicas y técnicas. *Edit Salvat*. Cap 10: 183-200. Barcelona 1986.
- (237). Lirussi, F; Vaja, S.; Murphy, G.M., et al. Cholestasis of total parenteral nutrition: Bile acid and bile lipid metabolism in parenterally nourished rats. *Gastroenterology* 1989, 96: 493-502.
- (238) Sax, H.C.; Bower, R.H. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *Review. JPEN* 1988, 12: 615-618.
- (239). Belli, D.C.; Fournier, L.A.; Lepage, G. et al.- Total parenteral nutrition associated cholestasis in rats: comparison of different aminoacid mixtures. *JPEN* 1987, 11: 67-73.
- (240). Heymsfield, S.B.; Casper, K. Anthropometric assessment of the adult hospitalized patient. *JPEN* 1987, 11: 365-415.
- (241). Shizgal, H.M; Martín, M.F. Caloric requirement of the critically ill septic patient. *Crit Care Med* 1988, 16: 312-317.
- (242). Alastrue, V.; Rull, M.; Camps, I. et al. Nuevas normas y consejos en la valoración nutricional de los parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposo-muscular, índices ponderales y tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Med Clin (Barc)* 1988, 91: 223-236.
- (243) Llop, J.M.; Figueras, J.; San Juan, N. et al. Anthropometric parameters: Their role in patients receiving parenteral nutrition. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1986, 1: 225-230.
- (244). Baker, J.P. ; Detsky, A.S.; Wesson, D.E. et al. Nutritional assessment. A comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med* 1982, 306: 969-972.
- (245). Starker, P. M.; Lasala, P.A.; Askanazi, J. et al. The response to TPN. A form to nutritional assessment. *Ann Surg* 1983, 198: 720-724.
- (246). Forber, G.B.; Bruining, G.J. Urinary creatinine excretion and lean body mass. *Am J Clin Nutr* 1976, 29: 1359-1366.
- (247). Long, C.L.; Haverberg, L.N.; Young, V.R. et al. Metabolism of 3- methylhistidine in man. *Metabolism* 1975, 24: 929-935.
- (248). Long, C.L.; Birkhahn, R.H.; Geiger, J.W. et al. Urinary excretion of 3-methylhistidine: an assessment of muscle protein catabolism in adult normal

- subjects and during malnutrition, sepsis, and skeletal trauma. *Metabolism* 1981, 30: 765-776.
- (249). Rennie, M.J.; Harrison, R. Effects of injury, disease, and malnutrition on protein metabolism in man. Unanswered questions. *Lancet* 1984; 11:323-325.
- (250). Kim, C.W.; Okada, A.; Itakura, T. et al. Urinary excretion of 3- methylhistidine as an index on protein nutrition in total parenteral nutrition. *JPEN* 1988, 12: 198-204.
- (251). Bozzetti, F. Nutritional assessment from the perspective of a clinician. *JPEN* 1987, 11: 1155-1215.
- (252). Warnold, I.; Lundholm, K. Clinical significance of preoperative nutritional status in 215 non cancer patients. *Ann Surg* 1984, 199: 299-305.
- (253). Detsky, A; Baker, J.; O'Rourke, K. et al. Predicting nutrition-associated complications for patient undergoing gastrointestinal surgery. *JPEN* 1987, 11: 440-446.
- (254). Moyer, E.D.; Border J.R.; Cerra F.B. et al. Multiple systems organ failure: IV.-- Imbalances in plasma amino acids associated with exogenous albumin in the trauma-septic patient. *J Trauma* 1981, 21: 543-547.
- (255). Church, J.M.; Hill, G.L. Assessing the efficacy of intravenous nutrition in general surgical patients: Dinamic nutritional assessment with plasma proteins. *JPEN* 1987, 11: 135-139.
- (256). Fischer, J.E. Nutritional assessment before surgery. *Am J Clin Nutr* 1982, 35: 1128-1131.
- (257). Ortega, J.; Espi, A.; León, J.M. et al. Aplicación clínica de un índice del estado de nutrición en una sala de cirugía general. *Nutrición Hospitalaria* 1986, 1: 15-23.
- (258). Moyer, E.D.; Border, J.R.; Macmenamy, R.H. et al. Multiple systems organ failure V. Alterations in the plasma protein profile in septic trauma. Effects of intravenous amino acids. *J Trauma* 1981, 21: 645-649.
- (259). Mattox, T.W.; Brown, R.O.; Boucher, B.A. Use of fibronectin and somatomedin-C as markers of enteral nutrition support in traumatized patients using a modified aminoacid formula. *JPEN* 1988, 12: 592-596.
- (260). Scott, R.L.; Sohmer, P.R.; Macdonald, M.G. The effect of starvation and repletion on plasma fibronectin in man. *JAMA* 1982, 248: 2025-2027.
- (261). Palacios, V.; Montón, J.M.; Sanz, T. et al. Alteraciones de la fibronectina en el politraumatizado con o sin sepsis. *Medicina Intensiva* 1988, 12: 412-416.
- (262). Celaya S. Inmunidad y nutrición. Cáp. 4. Nutrición artificial hospitalaria. Celaya S. VI Congreso Nacional de la *SENPE*. Zaragoza 1989.

- (263). Van der Linden, C.J.; Buurman, W.A.; Spronken, EEM. et al. Fibronectin levels in stressed and septic patients fed with total parenteral nutrition. *JPEN* 1986, 10: 360-363.
- (264). Mclean, LL.; Meakins, J.L.; Taguchi, K. et al. Host resistance in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1975, 182: 207-216.
- (265). Meakins, J.L.; Pietsch, J.B.; Bubenick, O. et al. Delayed hypersensitivity: Indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977, 186: 241-250.
- (266). Braga, M.; Baccari, P.; Scaccabarozzi, S. et al. Prognostic role of preoperative nutritional and immunological assessment in the surgical patient. *JPEN* 1988, 12: 138-142.
- (267). Cunningham-Rundles, S. Effects of nutritional status on immunological function. *Am J Clin Nutr* 1982, 35: 1202-1210.
- (268). García, J.L. Multitest[®]. Un nuevo método de multipuntura instantánea para estudio de la inmunidad "in vivo". Informe preliminar. Respuesta en individuos sanos. *Cirugía Española* 1983, 37: 39-43.
- (269). Dempsey, D.T.; Mullen, J.L. Prognostic value of nutritional indices. *JPEN* 1987, 11(S): 109 s-114s.
- (270). Braga, M.; Zuliani, W.; Foppal, et al. Food intake and nutritional status after total gastrectomy: Results of a Nutritional follow-up. *Br J Surg* 1988, 75: 477-480.
- (271). Willmore, D.W. Quantifying beneficial effects of parenteral nutrition in patients undergoing gastrointestinal. *Surgery* 1983, 475-476.
- (272). Herreros, J.; de Oca, J.; Sánchez, R. et al. Estado nutricional de los enfermos intervenidos de cirugía cardíaca vascular. Estudio preliminar. *Rev Med Univ Navarra* 1984, 28: 45-48.
- (273). Kagan, R.J.; Matsuda, T.; Hanumadass, M. et al. The effect of burn wound size on ureagenesis and nitrogen balance. *Ann Surg* 1982, 195: 70-74.
- (274). De Oca, J. Influencia del aporte calórico en el metabolismo nitrogenado: I parte: bases fisiopatológicas. Mecanismos de pérdida protéica. *Boletín de Información Técnica. Farmiberia* n.º 22.
- (275). Iapichino, G.; Radrizzani, D.; Solca, M. et al. The main determinants of nitrogen balance during total parenteral nutrition in critically ill injured patients. *Intensive Care Med* 1984, 10: 251-254.
- (276). Rudman, D.; Mattson, D.E.; Nagraj, H.S. et al. Prognostic significance of serum cholesterol in nursing home men. *JPEN* 1988, 12: 155-158.