

ZUBÍA	12	9 - 123	Logroño	1994
-------	----	---------	---------	------

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

M.^a 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. En la primera parte, ya publicada, se incluyó la introducción, los objetivos del estudio y el material y métodos utilizados. En esta segunda parte, se describen los resultados obtenidos, junto con la discusión y conclusiones de los mismos. 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

* Recibido el 13 de febrero de 1991. Aprobado el 11 de mayo de 1992. Aprobación definitiva 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.

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 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 introduction, the objectives and the materials and methods to the study they was defined in the first part. In this second part, we are includes the results, the discussion and the conclusions. 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. RESULTADOS

Se estudiaron 35 pacientes, con alto nivel de estrés, postquirúrgicos, politraumatizados y/o sépticos, que requerían NPT, 32 hombres (91,42%) y 3 mujeres

(8,57%), con una media de edad de $59 \pm 13,7$ con rango entre 21 y 80 años. El grupo I estaba constituido por 18 pacientes, 16 varones (88,89%) y 2 hembras (11,11%). Edad = $55,6 \pm 14,2$ máximo 75, mínimo 21. El grupo II, 17 pacientes, 16 varones (94,12%) y 1 hembra (5,88%). Edad = $62,6 \pm 12,1$, máximo 80, mínimo 32.

En la tabla I se muestra la composición de los grupos de pacientes que fueron incluidos en el estudio. Los diagnósticos, tipo de intervención y criterio de gravedad a su ingreso en UCI (SAPS) se muestran en las tablas II y III. De estos 35 pacientes, veintiseis precisaron ventilación mecánica debido a insuficiencia respiratoria aguda. Veinte pacientes tenían sepsis (tabla IV) diagnosticada según los criterios de Jacobs y Bone (54), encontrando bacteriemias, infecciones intra-abdominales (abscesos o peritonitis) y combinaciones de ambas.

El análisis estadístico se llevó a cabo con los valores obtenidos de los pacientes que finalizaron el estudio, catorce en cada grupo. De los pacientes que no terminaron el estudio, uno de ellos del grupo II falleció, al resto se les suspendió la administración de NPT a consecuencia de: fracaso renal agudo, sepsis por cáteter e inicio de nutrición enteral. El Grupo I fue el que recibió la solución de AA enriquecida en AAR, y el Grupo II, por tanto, recibió la solución de AA estándar.

1.1. PRIMERA HIPÓTESIS

Validación interna del estudio. Los pacientes asignados a los dos grupos al inicio del estudio se compararon con el fin de comprobar si procedían de una misma población, encontrando que el estado fisiológico de los mismos a la admisión era comparable (tabla V).

No había diferencias en las dos poblaciones estudiadas, en cuanto a: edad, sexo, características antropométricas, estado nutricional e inmunológico, gravedad (SAPS), índice de estrés y balance nitrogenado, así como en cuanto a los requeri-

Tabla I. Datos demográficos de los pacientes

	Grupo I	Grupo II	Todos los pacientes
Edad (Años)	$55,6 \pm 14,2$	$62,6 \pm 12,1$	$59 \pm 13,7$
Hombres N.º	16	16	32
Mujeres N.º	2	1	3
Sobreviven	18	16	34
Mueren	0	1	1
No terminan	4	3	7
Terminan	14	14	28
Edad (años terminan)	$57,8 \pm 12,8$	$61,3 \pm 12,06$	$59,6 \pm 12,6$

La edad se expresa como $\bar{X} \pm SD$

Tabla II. Grupo I. Estado de los pacientes y diagnóstico clínico

Paciente N.º	Enfermedad de base	Intervención	SAPS
1	Neo de cardias	Esofagogastrectomía, pancrea- tectomy.	12
2	Neo de esófago	Anastomosis esofagogástrica transhiatal.	12
3	Neo gástrica	1.º Gastrectomía total con yeyu- nostomía. 2.ª Laparotomía: limpieza de ca- vidad peritoneal y drenaje de abscesos.	12
4	Neo gástrica	Gastrectomía total con esófago yeyunostomía	8
5	Neo de esófago	Extirpación carcinoma epider- moide de esófago	18
6	Úlcera gástrica	Gastrectomía subtotal	8
7	Úlcera gástrica	1.º Gastrectomía subtotal 2.º Coloperitoneo secundario a fístula	9
8	Hernia inguinal	Reintervención de hernia ingui- nal derecha encarcerada.	15
9	Úlcera gástrica y HDA	Gastrectomía Bilroth I	9
10	Politraumatismo. Accidente de tráfico	Politraumatismo: Fractura de pelvis, cadera derecha y fémur derecho. Esplenectomía, trauma- tismo en mesos y hematoma de pared abdominal y retroperito- neal.	10
11	Pancreatitis aguda. Absceso pancreático	Pancreatectomía	12
12	Neoplasia de Cardias	Anastomosis esófago-yeyunal termino-terminal y anastomosis yeyuno-yeyunal.	12
13	Traumatismo. Herida abdomi- nal por asta de toro	1.º Limpieza y sutura 2.º Reintervención: hemoperi- toneo	12
14	Rotura espontánea de esófago	Sutura	16

Tabla III. Grupo II. Estado de los pacientes y diagnóstico clínico

Pacientes N.º	Enfermedad de base	Intervención	SAPS
1	Neoplasia de esófago	Esofaguetomía	11
2	Pseudoquiste páncreas	Quistoyeyunostomía	8
3	Politraumatismo, secundario a intento autolítico debido a psicosis.	Traumatismo cráneo-encefálico. (Diversas fracturas: tibia, peroné y húmero derechos. Calcáneo izquierdo). Hemoperitoneo.	21
4	Neogástrica	Gastrectomía total -con esófago yeyunostomía.	12
5	Neoplasia de boca anastomótica. (Intervenido hace dos años por úlcus: gastroenteroanastomosis)	1.º Gastrectomía total 2.º Reintervención (Absceso subfrénico)	6
6	Úlcus duodenal recurrente sangrante	1.º Gastrectomía subtotal 2.º Limpieza y drenaje.	10
7	Perforación esofágica (Síndrome de Boerhave)	Sutura	9
8	Neoplasia de esófago	Esofaguetomía	8
9	Neoplasia de esófago	Resección de carcinoma espino-celular con metástasis a nivel de ganglio coronario y hepáticas	12
10	Neoplasia de esófago	Esofaguetomía, gastroplastia	10
11	Neoplasia de esófago	Esofagocoloplastia paliativa.	12
12	Neoplasia de esófago	Anastomosis esófago-gástrica.	14
13	Necrosis de colon. Perforación duodenal	Hemicolectomía. Sutura simple	15
14	Colecistitis gangrenosa	Colecistectomía	13

mientos calóricos y proteicos de ambos grupos. Tampoco había diferencias en el resto de parámetros analizados.

Se analizaron los test de función hepática observando que los dos grupos tenían niveles superiores a los normales de gamma-glutamyl transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) al principio del estudio. Los niveles de bilirrubina total (BIL.T) estaban también elevados, en ambos grupos y tanto la FA como la BIL.T eran superiores en el grupo I, aunque sin significación estadística.

Tabla IV. Diagnóstico de sepsis. Criterios Jacobs y Bone (54)

	Grupo I	Grupo II
Temperatura > 39 °C o < 35 °C	9	6
Leucocitos > 12.000 o < 3000/mm ³ con desviación a la izquierda	14	15
Hemocultivo positivo	9	6
Existencia foco séptico evidente	12	9
Contenido purulento de un espacio cerrado	3	2
Diagnóstico de sepsis	12	8

Tabla V. Pacientes, SAPS, índice de estrés y BN

	Grupo I	Grupo II
Pacientes	14	14
SAPS	11,78 ± 2,85	11,50 ± 3,56
Índice de estrés	6,13 ± 5,03	5,84 ± 3,44
Balance Nitrogenado (BN)	-7,36 ± 4,85	-6,82 ± 4,41
Urea. O. 24 h.	36,28 ± 13,9	34,33 ± 8,48
N urinario ureico (l)	17,05 ± 6,53	16,13 ± 3,98
Pérdidas N/día = (l) + 4g (otras pérdidas, piel, amonio urinario)		

N = Nitrógeno; Los resultados se expresan como $\bar{X} \pm SD$

La valoración nutricional se estudió según los parámetros ya referidos en el método, encontrando que no hay diferencias en la comparación de los valores basales de los mismos en ambos grupos de pacientes.

El resultado global de la valoración, que sirve para establecer el tipo y grado de malnutrición, muestra distintos tipos de desnutrición de grado leve a moderado y se analizó mediante cálculo y comparación de porcentajes, no encontrando diferencias entre los grupos.

Conviene resaltar que dentro del grupo I, se incluyen dos pacientes considerados con sobrepeso (> 10% del peso ideal), dos pacientes obesos moderados (> 20-50% del peso ideal) y una paciente obesa severa (> 50% del peso ideal). Por otra parte, cuatro pacientes tenían un peso inferior a su peso ideal (tres < 15% y uno < 20%). En el grupo II, se consideró que había también dos pacientes con sobrepeso y otros dos con obesidad moderada. Cuatro pacientes con un peso inferior a su peso ideal (dos < 15% y otros dos < 20%). Los restantes pacientes se encontraban dentro de la normalidad ($\pm 10\%$ del peso ideal).

Se analizaron también los niveles basales de los AA plasmáticos no encontrando diferencias entre los valores de ambos grupos.

Los datos basales del aminograma plasmático de los pacientes del grupo I, tabla VI, comparados con los valores normales, muestran una reducción significativa en asparagina y glutamina, y un aumento significativo en aspártico, glicina, metionina, isoleucina, leucina y lisina, mientras que los niveles de fenilalanina son prácticamente el doble que los normales. El resto de AA y la media total de AA libres $2182,74 \pm 413,46 \mu\text{mol/l}$ estaban dentro de los valores normales $2144,81 \pm 744,17 \mu\text{mol/l}$.

*Tabla VI. Niveles basales de aminoácidos plasmáticos
Grupo I y niveles normales*

$\mu\text{mol/l}$	Grupo I Día 0 (n=14) $\bar{X} \pm \text{SD}$	Valores Normales $\bar{X} \pm \text{SD}$	
Aspártico	10,76 \pm 6,50	6,00 \pm 5,00	S p=0,0195
Asparagina	29,41 \pm 12,05	54,10 \pm 19,30	S p=0,0000
Glutámico	62,25 \pm 49,48	90,00 \pm 50,00	
Alanina	291,37 \pm 104,25	313,00 \pm 155,00	
Serina	100,61 \pm 32,17	99,60 \pm 28,10	
Glutamina	291,27 \pm 98,97	377,50 \pm 112,50	S p=0,0379
Glutam+histid	341,94 \pm 109,26	447,20 \pm 124,10	S p=0,0041
Histidina	66,41 \pm 11,06	69,70 \pm 11,60	
Glicina	282,97 \pm 79,38	201,80 \pm 55,90	S p=0,0027
Arginina	74,54 \pm 20,13	85,00 \pm 53,00	
Tirosina	53,07 \pm 12,34	50,30 \pm 12,70	
Triptófano	35,03 \pm 8,04	39,20 \pm 17,60	
Fenilalanina	108,31 \pm 21,11	58,31 \pm 14,80	S p=0,0000
Metionina	41,80 \pm 14,35	21,40 \pm 5,17	S p=0,0002
Valina	231,55 \pm 74,61	242,50 \pm 74,50	
Isoleucina	78,67 \pm 22,64	54,90 \pm 16,30	S p=0,0023
Leucina	135,17 \pm 34,30	110,10 \pm 28,90	S p=0,0198
Treonina	114,48 \pm 43,58	111,10 \pm 36,20	
Lisina	190,74 \pm 48,11	160,30 \pm 46,30	S p=0,0384
AAR/AAA	2,85 \pm 0,98	3,71 \pm 0,16	S p=0,0082
Total AA	2182,74 \pm 413,46	2144,81 \pm 744,17	

Los valores basales de AA de los pacientes del Grupo II (tabla VII) prácticamente no muestran diferencias con lo ya comentado para el grupo I, con la excepción del cociente AAR/AAA, que en este grupo es inferior con significación estadística. No obstante entre los pacientes del Grupo I y Grupo II no se encontró diferencia.

La media total de AA libres es prácticamente idéntica a la media total de AA libres normales en sangre.

Tabla VII. Niveles basales de aminoácidos plasmáticos. GRUPO II y niveles normales.

$\mu\text{mol/l}$	Grupo II Día 0 (n=14) $\bar{X} \pm \text{SD}$	Valores Normales $\bar{X} \pm \text{SD}$	
Aspártico	10,69 \pm 4,27	6,00 \pm 5,00	S p=0,0016
Asparagina	26,23 \pm 11,40	54,10 \pm 19,30	S p=0,0000
Glutámico	76,15 \pm 43,06	90,00 \pm 50,00	
Alanina	287,90 \pm 142,89	313,00 \pm 155,00	
Serina	85,01 \pm 26,11	99,60 \pm 28,10	
Glutamina	255,93 \pm 88,24	377,50 \pm 112,50	S p=0,0008
Glutam+Histid	321,04 \pm 91,46	447,20 \pm 124,10	S p=0,0002
Histidina	68,20 \pm 17,54	69,70 \pm 11,60	
Glicina	289,87 \pm 106,66	201,80 \pm 55,90	S p=0,0104
Arginina	73,28 \pm 26,78	85,00 \pm 53,00	
Tirosina	57,24 \pm 17,67	50,30 \pm 12,70	
Triptófano	34,83 \pm 11,82	39,20 \pm 17,60	
Fenilalanina	125,75 \pm 34,99	58,31 \pm 14,80	S p=0,0000
Metionina	47,82 \pm 16,78	21,40 \pm 5,17	S p=0,0000
Valina	225,86 \pm 60,44	242,50 \pm 74,50	
Isoleucina	70,29 \pm 23,65	54,90 \pm 16,30	S p=0,0340
Leucina	130,31 \pm 33,86	110,10 \pm 28,90	S p=0,0487
Treonina	91,68 \pm 37,84	111,10 \pm 36,20	
Lisina	182,85 \pm 34,67	160,30 \pm 46,30	S p=0,0341
AAR/AAA	2,39 \pm 0,57	3,71 \pm 0,16	S p=0,0000
Total AA	2136,86 \pm 496,20	2144,81 \pm 744,70	

1.2. Segunda hipótesis. Análisis interno. Grupo I

Realizamos un análisis de la evolución de los pacientes del Grupo I, a los ocho días de haberse iniciado la administración de la solución de AA enriquecida en AAR, con el fin de observar si se produce una mejora de la valoración nutricional, parámetros bioquímicos e inmunológicos y aminograma plasmático, sin aparición de efectos adversos.

El estudio comparativo de las variables consideradas en la valoración nutricional a día 0 y día 8 (tabla VIII) nos permite rechazar la hipótesis nula ya que la solución administrada produce diferencias significativas en ocho variables: circunferencia muscular del brazo, puntuación nutricional de las Y, balance nitrogenado, utilización proteica neta, fibrinógeno, linfocitos totales, prealbúmina y proteína ligada retinol (RBP).

En la tabla VIII también se muestran las variaciones obtenidas en la valoración nutricional entre el día 8 -día 0. En ella se pueden observar una disminución del índice pronóstico nutricional, índice creatinina/altura, índice de estrés, triglicéridos, colesterol y 3-metilhistidina urinaria. La reactividad a los test de sensibilidad cutánea no se modifica, mientras que aumentan la transferrina y la fibronectina. Todos ellos sin significación estadística.

Tabla VIII. Grupo I. Estado nutricional

Variable	Día 0 (n=14)		Día 8 (n=14)		Día 8 - Día 0	
	$\bar{X} \pm SD$		$\bar{X} \pm SD$		$\bar{X} \text{ DIF} \pm SD \text{ DIF}$	
PCT	8,93 ± 3,89		8,69 ± 4,39		-0,24 ± 1,73	
CB	27,10 ± 2,74		26,46 ± 2,51		-0,64 ± 1,04	S p=0,0427
CMB	24,29 ± 2,10		23,72 ± 2,33		-0,56 ± 1,11	
SCO.N.X	6,00 ± 1,81		6,00 ± 1,73		0,00 ± 0,53	
SCO.N.Y	5,21 ± 1,20		4,42 ± 1,39		-0,78 ± 0,93	S p=0,0096
IPN	70,09 ± 14,25		67,33 ± 15,98		-2,76 ± 14,61	
I.CREAT/ALT	83,31 ± 24,96		70,91 ± 18,39		-12,40 ± 28,12	
I.ESTRES	6,13 ± 5,03		3,84 ± 4,09		-1,56 ± 4,90	
TEST.CUTAN.	0,07 ± 0,25		0,07 ± 0,25		0,00 ± 0,00	
BN	-7,36 ± 4,85		-3,49 ± 4,35		3,48 ± 5,32	S p=0,0213
UPN	7,80 ± 63,05		42,41 ± 33,81		31,32 ± 58,35	S p=0,0497
PROT. T	6,27 ± 0,74		6,46 ± 0,66		0,19 ± 0,60	
ALB	3,10 ± 0,55		3,18 ± 0,60		0,07 ± 0,38	
TG	140,92 ± 75,51		134,71 ± 71,16		-6,21 ± 68,21	
COL	126,35 ± 32,92		117,64 ± 40,56		-8,71 ± 34,28	
TRF	144,57 ± 36,92		152,71 ± 56,60		8,14 ± 58,64	
LINFO	1344,28 ± 577,73		1815,71 ± 681,42		471,42 ± 622,22	S p=0,0165

No se encontraron diferencias en los valores de glucosa, urea y creatinina, tiempo de protrombina, hemoglobina, hematocrito y resto de parámetros estudiados con excepción de la creatinina en orina que disminuyó ($-252,06 \pm 338,06$ mg/día) de manera significativa ($p=0,0179$). El aumento experimentado por la creatinina en sangre no fue significativo, de $0,90 \pm 0,13$ a $1,06 \pm 0,88$ mg/dl.

De los test de función hepática, tabla IX, aumentan la GPT y la FA sin significación estadística, y la GGT de manera significativa. La BIL.T que se encontraba elevada disminuye una media de $-1,53 \pm 3,40$, permaneciendo aún elevada.

Tabla IX. Grupo I. Test de función hepática

	Día 0 $\bar{X} \pm SD$	Día 8 $\bar{X} \pm SD$	
GOT UI/l	37,14 \pm 23,25	35,92 \pm 18,13	
GPT UI/l	36,07 \pm 18,07	52,85 \pm 61,86	
GGT UI/l	92,21 \pm 68,84	132,64 \pm 60,39	S $p= 0,0168$
FA UI/l	302,92 \pm 155,34	378,28 \pm 125,70	
BIL.T mg/dl	3,73 \pm 6,57	2,20 \pm 3,29	

Tampoco se encuentran diferencias en el tipo y grado de malnutrición al inicio y final del estudio (tabla X). Sin embargo la puntuación de las Y disminuye de manera significativa, y la puntuación de las X experimenta una ligerísima variación, lo que se revela en la tabla X que muestra el paso de los pacientes hacia un escalón inferior en el tipo y grado de malnutrición.

Tabla X. Grupo I. Tipo y grado de desnutrición

Estado nutricional			Grado nutricional		
	Día 0	Día 8		Día 0	Día 8
Marasmo	3	5	Leve	-	2
	21,43%	35,71%	Moderado	2	2
			Severo	1	1
Kwashiorkor	6	5	Leve	-	2
	42,86%	35,71%	Moderado	6	3
			Severo	-	-
Mixto	5	4	Leve	5	4
	35,71%	28,57%	Moderado	-	-
			Severo	-	-

La tabla XI muestra los niveles de AA plasmáticos a día 0 y día 8, y las variaciones obtenidas entre las dos determinaciones. Se realizó también el mismo análisis estadístico en el aminograma plasmático, encontrando cuatro variables que presentan diferencias significativas.

Además se observa un aumento considerable de la glutamina, y una disminución de la glicina de importancia similar, aunque sin significación estadística. La alanina, la treonina y la lisina disminuyen, mientras que la fenilalanina aumenta en proporción semejante a las anteriores.

Tabla XI. Grupo I. Aminograma plasmático

$\mu\text{mol/l}$	Día 0 (n=14)	Día 8 (n=14)	Día 8 - Día 0	
	$\bar{X} \pm \text{SD}$	$\bar{X} \pm \text{SD}$	\bar{X}	DIF \pm SD
Aspártico	10,76 \pm 6,50	10,32 \pm 4,78	-0,44	\pm 3,38
Asparagina	29,41 \pm 12,05	23,77 \pm 6,41	-5,63	\pm 10,45
Glutámico	62,25 \pm 49,48	60,27 \pm 50,44	-1,97	\pm 26,14
Alanina	291,37 \pm 104,25	271,73 \pm 128,42	-19,64	\pm 99,13
Serina	100,61 \pm 32,17	104,47 \pm 30,19	3,86	\pm 22,57
Glutamina	291,27 \pm 98,97	357,25 \pm 94,12	65,97	\pm 128,07
Glutam+Histid	341,94 \pm 109,26	403,93 \pm 107,24	61,99	\pm 127,45
Histidina	66,41 \pm 11,06	67,31 \pm 16,56	0,90	\pm 14,47
Glicina	282,97 \pm 79,38	228,59 \pm 91,07	-54,38	\pm 128,82
Arginina	74,54 \pm 20,13	77,77 \pm 17,40	3,22	\pm 25,65
Tirosina	53,07 \pm 12,34	47,05 \pm 12,13	-6,02	\pm 10,65
Triptófano	35,03 \pm 8,04	30,91 \pm 8,75	-4,12	\pm 8,16
Fenilalanina	108,31 \pm 21,11	124,17 \pm 33,63	15,85	\pm 40,62
Metionina	41,80 \pm 14,35	39,35 \pm 16,38	-2,45	\pm 15,26
Valina	231,55 \pm 74,61	367,30 \pm 112,72	135,75	\pm 104,17 S p=0,0004
Isoleucina	78,67 \pm 22,64	111,31 \pm 31,38	32,63	\pm 28,89 S p=0,0013
Leucina	135,17 \pm 34,30	213,28 \pm 51,31	78,11	\pm 55,93 S p=0,0002
Treonina	114,48 \pm 43,58	97,38 \pm 26,58	-17,10	\pm 41,83
Lisina	190,74 \pm 48,11	170,78 \pm 36,16	-19,95	\pm 50,05
AAR/AAA	2,85 \pm 0,98	4,12 \pm 1,19	1,26	\pm 1,21 S p=0,0025

1.3. Tercera hipótesis. Análisis interno. Grupo II

Realizamos un análisis de la evolución de los pacientes del grupo II, a los ocho días de haberse iniciado el estudio, con el fin de observar si la solución de AA estándar produce variación en el estado nutricional, parámetros bioquímicos e inmunológicos y aminograma plasmático, sin aparición de efectos adversos.

Se sigue el mismo procedimiento estadístico desarrollado en el apartado anterior. Las variables 3-metilhistidina, GPT y GGT no se distribuyen según una distribución normal, por lo que se analizan mediante el test de Wilcoxon para datos apareados.

La tabla XII muestra los resultados de la valoración nutricional a día 0 y día 8 y las variaciones obtenidas entre el día 8 y el día 0. Fueron significativas cuatro variables: aumentan las proteínas totales, los linfocitos totales y la RBP, mientras que disminuye el índice creatinina/ altura. El BN y la UPN aumentan sin significación estadística, mientras el índice de estrés disminuye ligeramente. El índice pronóstico nutricional aumenta más de dos puntos.

Tabla XII. Grupo II. Estado nutricional

Variable	Día 0 (n=14)		Día 8 (n=14)		Día 8 - Día 0	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \text{ DIF} \pm SD$	DIF
PCT	7,80 ± 2,60	7,84 ± 3,20	0,04 ± 1,57			
CB	26,75 ± 2,81	26,25 ± 2,90	-0,50 ± 1,48			
CMB	24,29 ± 2,45	23,89 ± 2,43	-0,40 ± 1,59			
SCO.N.X	6,35 ± 1,94	6,57 ± 1,98	0,21 ± 0,86			
SCO.N.Y	5,71 ± 1,33	5,21 ± 1,52	-0,50 ± 1,40			
IPN	71,09 ± 11,79	73,34 ± 15,36	2,25 ± 12,03			
I.CREAT/ALT	86,22 ± 22,16	69,90 ± 18,63	-16,31 ± 19,41	S	p=0,0094	
I. ESTRES	5,84 ± 3,44	5,12 ± 4,92	-0,72 ± 6,40			
TEST.CUTAN.	0,07 ± 0,25	0,21 ± 0,41	0,14 ± 0,35			
BN	-6,82 ± 4,41	-4,83 ± 5,41	1,99 ± 7,06			
UPN	26,66 ± 32,54	33,98 ± 32,66	7,26 ± 40,51			
PROT.T	5,72 ± 0,88	6,17 ± 0,87	0,45 ± 0,72	S	p=0,0408	
ALB	2,92 ± 0,41	2,69 ± 0,56	-0,23 ± 0,43			
TG	126,71 ± 75,46	141,50 ± 60,63	14,78 ± 37,29			
COL	121,00 ± 30,97	120,42 ± 32,74	-0,57 ± 28,11			
TRF	156,78 ± 27,83	160,57 ± 36,54	3,78 ± 33,45			
LINFO	1203,57 ± 304,26	1768,57 ± 806,59	565,00 ± 747,97	S	p=0,0167	

La albúmina disminuye $0,23 \pm 0,43$ g/dl, a la vez que las proteínas totales aumentan de forma significativa. Las proteínas de vida media corta, con excepción de la proteína ligada retinol, que sí alcanzó significación estadística, aumentan débilmente.

Es importante resaltar el incremento observado en la 3-metilhistidina, aunque éste no fue significativo, debido a la gran variabilidad encontrada. Así como, un aumento en la respuesta a los test de sensibilidad cutánea, en dos de los pacientes estudiados.

Se encontró diferencia significativa en los valores de urea plasmática, que aumentó de $0,44 \pm 0,20$ g/l a $0,60 \pm 0,22$ g/l con $p=0,0117$ y de creatinina en orina que disminuyó ($-225,92 \pm 291,34$ mg/día) con $p=0,0146$, a la vez que la creatinina en sangre aumenta de $0,87 \pm 0,24$ mg/dl a $1,05 \pm 0,34$ mg/dl no significativo.

De los test de función hepática observamos un aumento en todos los parámetros estudiados, siendo significativos los de GGT, GPT y fosfatasa alcalina (Tabla XIII).

Tabla XIII. Grupo II. Test de función hepática

	Día 0 $\bar{X} \pm SD$	Día 8 $\bar{X} \pm SD$	
GOT UI/l	40,07 \pm 22,89	51,21 \pm 5,37	
GPT UI/l	34,78 \pm 19,87	66,92 \pm 90,72	S $p \leq 0,025^*$
GGT UI/l	103,57 \pm 167,02	155,78 \pm 77,60	S $p \leq 0,05^*$
FA UI/l	245,85 \pm 174,77	400,14 \pm 181,20	S $p = 0,0213$
BIL.T mg/dl	2,03 \pm 1,98	2,16 \pm 1,68	

* Test de Wilcoxon pareados

Los parámetros antropométricos prácticamente no se modifican. Los resultados de la valoración nutricional son reflejo de los cambios en la puntuación, un ligero aumento en la de las X, que se nos muestra en tres pacientes con marasmo y un descenso en la de las Y, con disminución del número de pacientes en el grupo mixto. La tabla XIV muestra estos datos, que no alcanzan significación estadística.

En la tabla XV se recogen los datos del aminograma plasmático a día 0 y día 8, y las variables diferencia obtenidas. El análisis estadístico no mostró ninguna diferencia.

Tabla XIV. Grupo II. Tipo y grado de desnutrición

Estado nutricional	Día 0	Día 8	Grado nutricional	Día 0	Día 8
Marasmo	—	3	Leve	—	2
	0%	21,43%	Moderado	—	1
			Severo	—	—
Kwashiorkor	5	4	Leve	2	—
	35,71	28,53%	Moderado	2	4
			Severo	1	—
Mixto	9	7	Leve	4	3
	64,29%	50%	Moderado	5	4
			Severo	—	—

Tabla XV. GRUPO II. Aminograma plasmático

$\mu\text{mol/l}$	Día 0 (n=14)		Día 8 (n=14)		Día 8 - Día 0
	$\bar{X} \pm SD$		$\bar{X} \pm SD$		$\bar{X} \text{ DIF} \pm SD$
Aspártico	10,69 \pm 4,27		10,98 \pm 3,20		0,29 \pm 3,33
Asparagina	26,23 \pm 11,40		23,59 \pm 13,60		-2,64 \pm 13,51
Glutámico	76,15 \pm 43,06		71,77 \pm 60,43		-4,37 \pm 41,08
Alanina	287,90 \pm 142,89		344,57 \pm 150,67		56,67 \pm 97,17
Serina	85,01 \pm 26,11		91,93 \pm 29,53		6,92 \pm 30,57
Glutamina	255,93 \pm 88,24		314,89 \pm 110,80		58,95 \pm 117,99
Glutam+Histid	321,04 \pm 91,46		368,56 \pm 150,36		47,52 \pm 140,41
Histidina	68,20 \pm 17,54		67,70 \pm 20,85		-0,49 \pm 13,17
Glicina	289,87 \pm 106,66		391,55 \pm 159,70		101,67 \pm 172,73
Arginina	73,28 \pm 26,78		91,78 \pm 47,37		18,50 \pm 49,64
Tirosina	57,24 \pm 17,67		61,57 \pm 15,67		4,32 \pm 18,78
Triptófano	34,83 \pm 11,82		33,08 \pm 13,85		-1,75 \pm 6,69
Fenilalanina	125,75 \pm 34,99		129,68 \pm 44,86		3,93 \pm 44,49
Metionina	47,82 \pm 16,78		55,33 \pm 20,88		7,51 \pm 16,83
Valina	225,86 \pm 60,44		221,05 \pm 87,30		-4,80 \pm 61,81
Isoleucina	70,29 \pm 23,65		74,32 \pm 27,36		4,02 \pm 23,54
Leucina	130,31 \pm 33,86		118,71 \pm 39,47		-11,60 \pm 42,62
Treonina	91,68 \pm 37,84		117,05 \pm 54,91		25,37 \pm 60,81
Lisina	182,85 \pm 34,67		198,30 \pm 49,40		15,45 \pm 48,39
AAR/AAA	2,39 \pm 0,57		2,20 \pm 0,78		-0,18 \pm 0,37

Destaca un aumento importante en el AA glicina. Un aumento no tan importante de alanina y también de tirosina y metionina. La fenilalanina que estaba elevada continúa aumentando. Disminuyen la valina, la leucina y el cociente AAR/AAA, mientras que la treonina y la lisina aumentan.

El resto de parámetros analizados, no alcanzó significación estadística.

1.4. Cuarta hipótesis

El análisis comparativo entre los grupos se realizó estudiando las variaciones producidas en la evolución de los pacientes con las dos soluciones de AA administradas. Ello comporta un control estadístico de la variabilidad que inicialmente presentan, actuando cada grupo como su propio control.

Para ello hemos utilizado el test de T de Student para muestras independientes. En tres variables que no se comportan según una distribución normal, GGT, GPT y 3-MH, el test empleado es el de Wilcoxon para muestras independientes.

El análisis realizado entre las variaciones obtenidas en los parámetros de la valoración nutricional de los dos grupos no alcanzó significación estadística en ninguna de ellas. El peso corporal disminuye en el grupo I $0,53 \pm 1,42$ Kg y en el grupo II $0,36 \pm 0,97$, que en porcentaje respecto a su peso ideal supone $-2,10 \pm 5,49\%$ y $-0,59 \pm 1,59\%$ respectivamente. Los tres parámetros, PCT, AGB e IAMB, se encuentran disminuídos al inicio del estudio, alcanzando un valor entre 60-67% respecto al valor normal, aunque están algo más elevados en el grupo I. A lo largo del estudio disminuyen ligeramente el PCT y el AGB, mientras que el IAMB aumenta en el grupo I; todos ellos sin significación estadística.

Los valores iniciales de la CB eran normales en ambos grupos $> 95\%$, siendo algo más elevados en el grupo I $27,1 \pm 2,74$ cm, que en el grupo II $26,75 \pm 2,81$ cm. Sin embargo la CMB y el AMB eran prácticamente iguales, $24,29 \pm 2,1$ cm en el grupo I y $24,29 \pm 2,45$ cm en el grupo II para la CMB, y $47,33 \pm 7,96$ cm² grupo I frente a $47,45 \pm 9,30$ cm² en el II para el AMB. Los porcentajes sobre los valores de referencia son para la CMB $97,29 \pm 9,30\%$ y el AMB $95,52 \pm 17,81\%$ en el grupo I; y en el grupo II para la CMB $96,56 \pm 9,32\%$ y el AMB $94,12 \pm 17,56\%$. Al final del estudio todos los valores disminuyen, encontrándose la CMB deplecionada levemente (entre 90-95%) en ambos grupos y alcanzando significación estadística sólo la CB para el grupo I.

En ambos grupos encontramos una disminución del índice creatinina/talla, siendo mayor este descenso en el grupo II, en el que alcanza significación estadística ($p=0,0094$) (Fig.1). Los resultados obtenidos por la 3-metilhistidina urinaria (Fig. 2) muestran que en los pacientes del grupo I se produce un descenso marcado de la excreción de 3-MH $-85,86 \pm 169,54$ $\mu\text{M}/\text{día}$, que representa una reducción del 41,5% aproximadamente, mientras lo contrario sucede en los pacientes del grupo II que aumenta $132,39 \pm 766,24$ $\mu\text{M}/\text{día}$, que representa un aumento del 59%, ambos sin significación estadística. Comportamiento similar demuestra la

Valoración de la proteína muscular

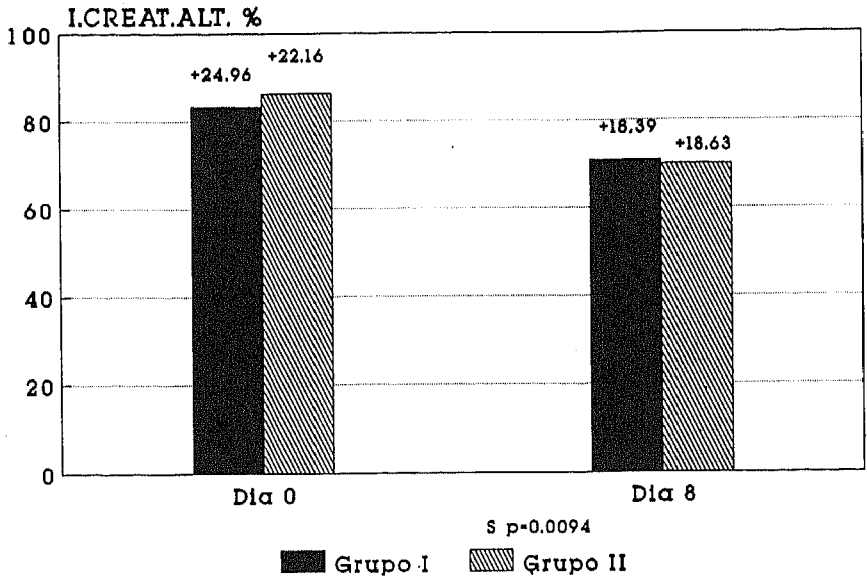


Fig. 1. Valoración nutricional. Índice creatinina altura

Valoración de la proteína muscular

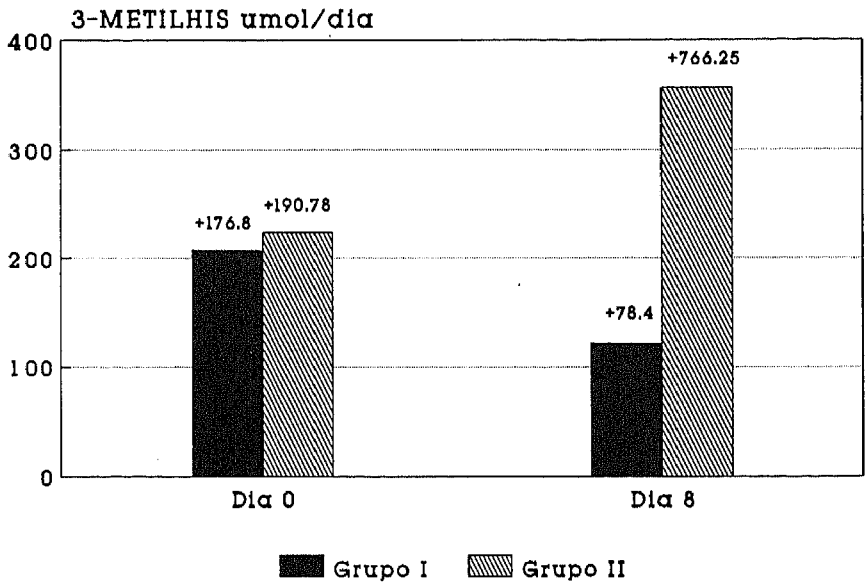


Fig. 2. Valoración nutricional. 3-Metilhistidina

relación 3MH/creatinina, que disminuye un 25% en el grupo I, duplicándose en el grupo II. Los resultados del estudio de las proteínas viscerales muestran que ambos grupos incrementan las proteínas totales sanguíneas (Fig. 3), siendo este aumento significativo y más del doble en el grupo control que en el grupo AAR.

La albúmina (Fig. 4) disminuye en el grupo II, tres veces la cantidad que sin embargo aumenta en el grupo I, y, aunque las variaciones medias en ambos grupos no adquieren significación estadística, los dos grupos de pacientes a día 8 sí muestran diferencias en los valores medios de albúmina ($p=0,0380$).

Los valores basales de transferrina (Fig. 5) eran bajos y ligeramente inferiores en el grupo I, aumentando en ambos grupos sin alcanzar significación estadística y continuando en niveles inferiores a los normales en ambos grupos.

Los niveles basales de prealbúmina (Fig. 6) estaban disminuídos y aumentaron casi paralelamente en ambos grupos, alcanzando diferencia, sin embargo, sólo en el grupo I, probablemente debido a que en el grupo II había una mayor variabilidad como se refleja en los desvíos estándar, perdiendo sensibilidad estadística.

Vemos que aumentan los niveles de RBP en ambos grupos de pacientes, con significación estadística, grupo I, grupo II, siendo superior la media en el grupo II (Fig. 7).

De las proteínas de fase aguda analizadas encontramos que los dos grupos de pacientes tenían niveles basales de fibrinógeno (Fig. 8) similares y superiores a los considerados normales (200-400 mg/dl). El valor medio de los pacientes del grupo I experimentó una disminución significativa, pero permaneció todavía superior al normal, mientras que el valor medio del grupo II prácticamente no experimentó variación.

En cuanto a la fibronectina plasmática los pacientes del grupo I tienen unos niveles basales por debajo de los considerados normales (normal 25-40 mg/dl), mientras los niveles basales medios del grupo II estaban dentro de la normalidad, aunque con mayor dispersión. Esta variable experimenta en ambos grupos un aumento similar sin obtener diferencia, permaneciendo el nivel medio de los pacientes del grupo I, por debajo de la normalidad.

Para el análisis de la función inmune estudiamos el recuento de linfocitos totales y los test de sensibilidad cutánea. El primero a día ocho del estudio presenta un incremento significativo en ambos grupos, siendo este aumento algo más elevado en el grupo II, que en el grupo I (Fig. 9).

La aplicación de los test de sensibilidad cutánea retardada al inicio del estudio nos llevó a considerar que un paciente en cada grupo era relativamente anérgico, estando el resto de los pacientes anérgicos. Posteriormente encontramos una ligera mejoría de la reactividad cutánea a día 8 en el grupo II, ya que dos pacientes eran reactivos a un antígeno, manteniéndose sin variación los pacientes del grupo I.

Según el IPN, los pacientes del estudio fueron considerados de alto riesgo. En el grupo I disminuyó mientras que en el grupo II aumentó, sin obtener diferencia

Proteína visceral

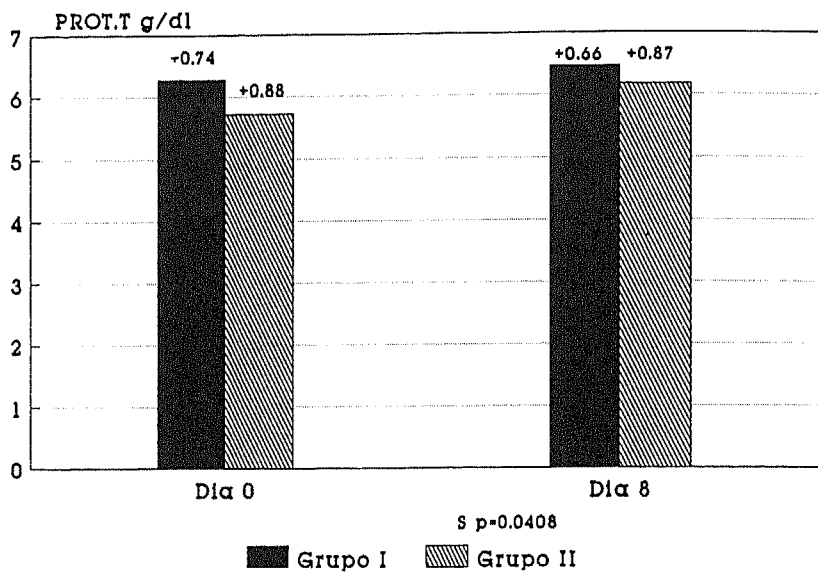


Fig. 3. Valoración nutricional. Proteínas totales

Proteína visceral

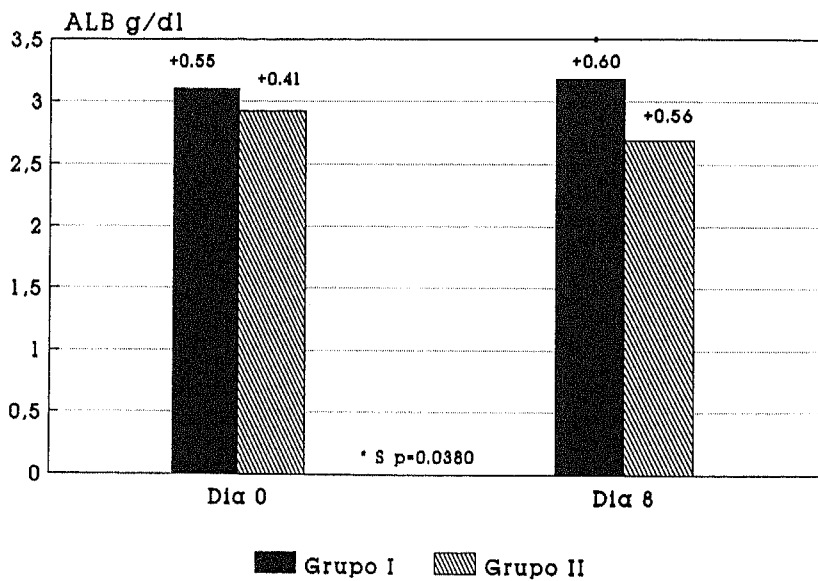


Fig. 4. Valoración nutricional. Albúmina

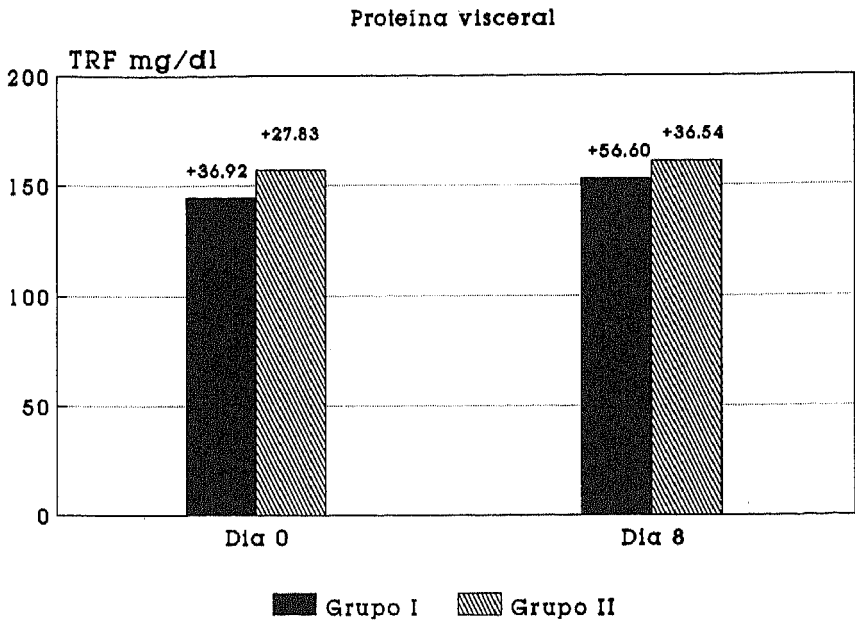


Fig. 5. Valoración nutricional. Transferrina

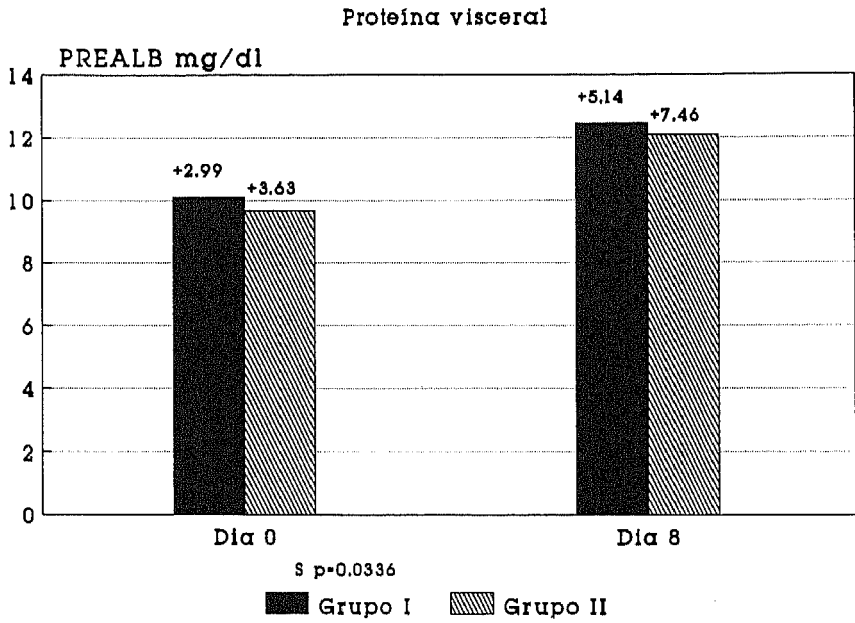


Fig. 6. Valoración nutricional. Prealbúmina

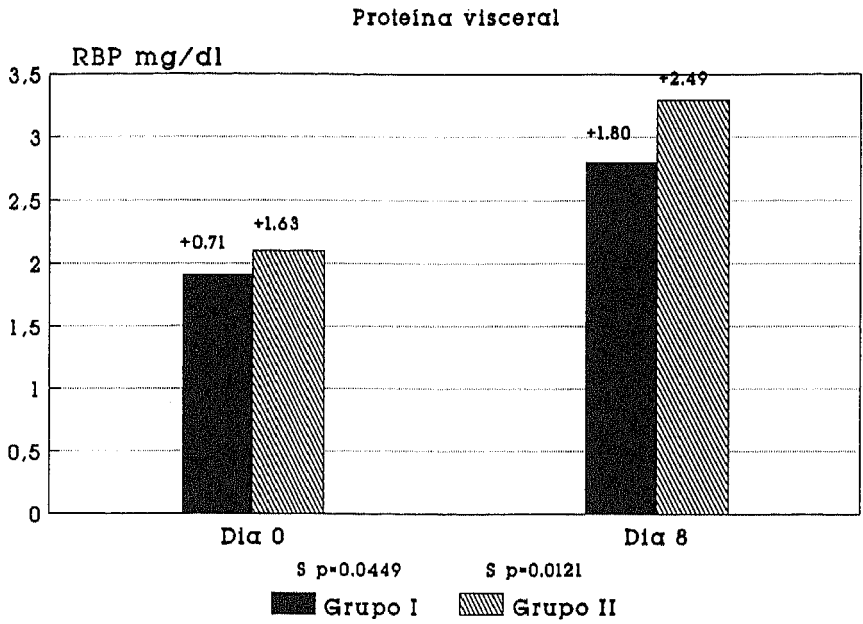


Fig. 7. Valoración nutricional. Proteína ligada a retinol

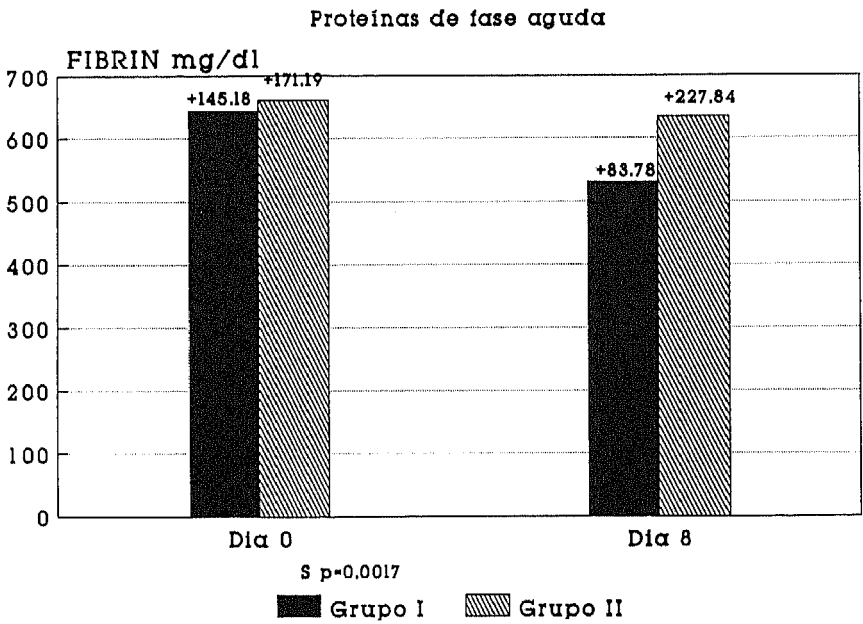


Fig. 8. Valoración nutricional. Fibrinógeno

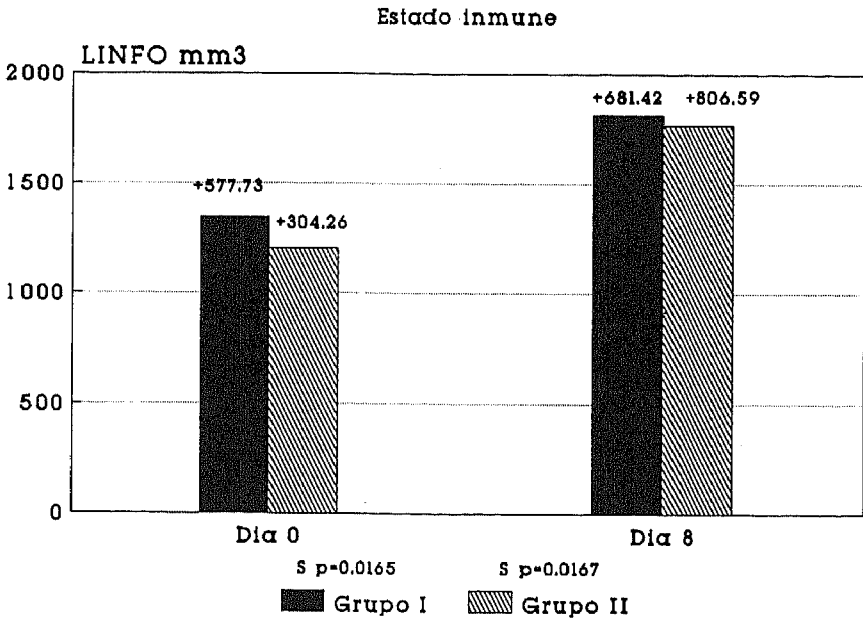


Fig. 9. Valoración nutricional. Recuento total de linfocitos

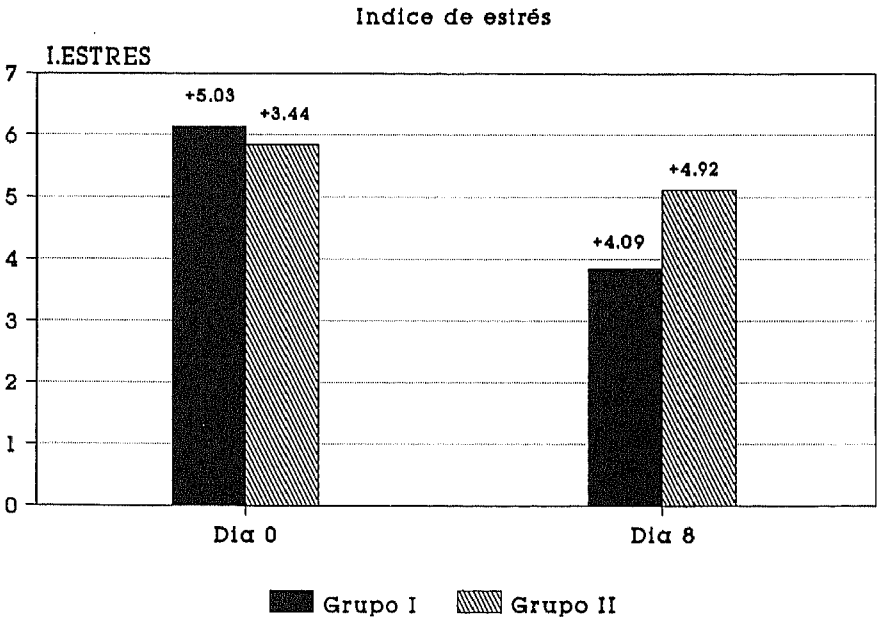


Fig. 10. Valoración nutricional. Índice de estrés

en ambos grupos. Todos los pacientes tenían un índice de estrés (Fig. 10) moderado a alto a la entrada del estudio, que disminuyó en los dos grupos, sin significación estadística.

El balance nitrogenado (Fig. 11) medio de los pacientes del grupo I aumentó ($p=0,0213$), siendo este aumento doble que el experimentado por los pacientes del grupo II, aunque ambos grupos continuaron con BN negativo al final del estudio.

La utilización proteica neta (Fig. 12) inicial de los pacientes del grupo I es inferior y con una gran desviación estándar frente a la de los pacientes del grupo II. Sin embargo la evolución de este parámetro en el grupo I fue mejor, ya que aumentó significativamente, mientras que en el grupo control, aumentó sólo ligeramente y sin significación estadística.

Las cifras basales de colesterol se encuentran dentro del rango normal 100-200mg/dl y disminuyen muy ligeramente durante el período de estudio en ambos grupos, algo menos en el grupo control.

Los niveles basales de triglicéridos de los pacientes del grupo 45% AAR son algo superiores y descienden ligeramente, mientras que aumentan en el grupo control, ambos sin significación estadística. Los niveles del hematocrito disminuyen en el grupo I, $-1,36 \pm 4,88$, mientras que en el grupo II, descienden sólo ligeramente $-0,21 \pm 4,55$.

Los valores de las variaciones de las enzimas hepáticas muestran una gran dispersión por lo que las desviaciones estándar son muy elevadas, especialmente la GGT y la GPT que no se distribuyen normalmente.

La GOT en el grupo I (45% AAR) disminuye ligeramente, aumentando en el grupo estándar, ambos sin alcanzar diferencia. La GGT (Fig. 13) aumenta significativamente en los dos grupos, siendo mayor en el grupo II. La GPT (Fig. 14) aumenta en ambos grupos, siendo este incremento doble y significativo en el grupo estándar.

La FA (Fig. 15) se eleva en ambos grupos, siendo este aumento doble en el grupo estándar donde alcanza diferencia.

Sin embargo debemos considerar que al inicio del estudio los niveles de la FA se encontraban más elevados en el grupo I, por lo que al finalizar el estudio encontramos un nivel sólo ligeramente inferior en los pacientes del grupo I frente a los pacientes del grupo II.

También la BIL.T, que estaba bastante más elevada en el grupo I al inicio del estudio mejora en este grupo, quedando al finalizar el estudio prácticamente igual en ambos grupos. Se analiza también el tipo y grado de desnutrición de los pacientes de ambos grupos a día 8, no siendo significativa la comparación de proporciones.

Los resultados de la valoración nutricional en los pacientes del grupo I muestran una disminución significativa de la puntuación nutricional de las Y lo que repre-

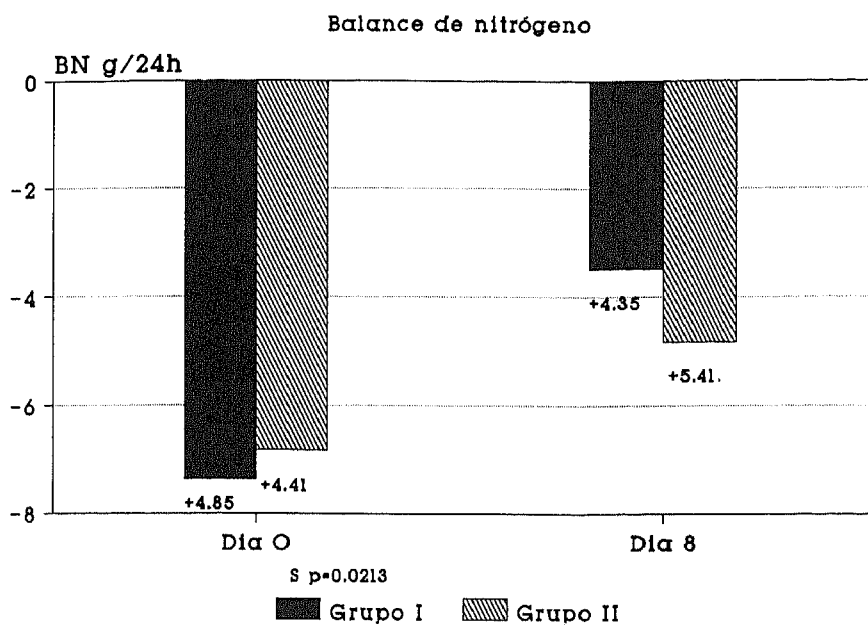


Fig. 11. Valoración nutricional. Balance de nitrógeno

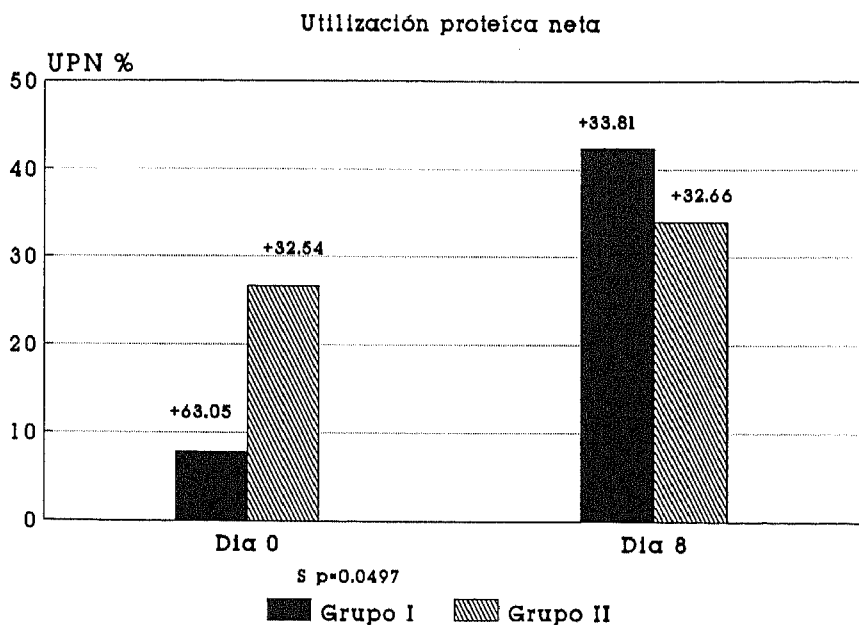


Fig. 12. Valoración nutricional. Utilización proteica neta

Test de función hepática

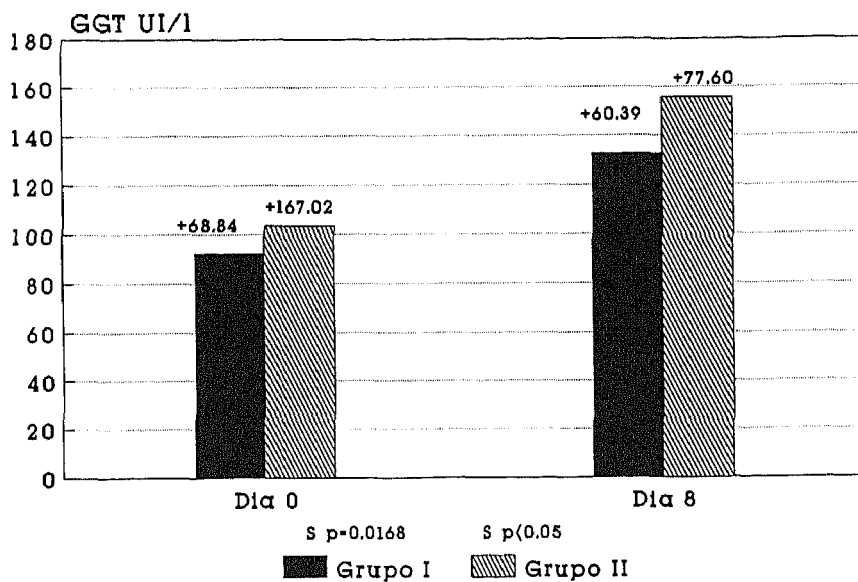


Fig. 13. Valoración nutricional. Test de función hepática GGT

Test de función hepática

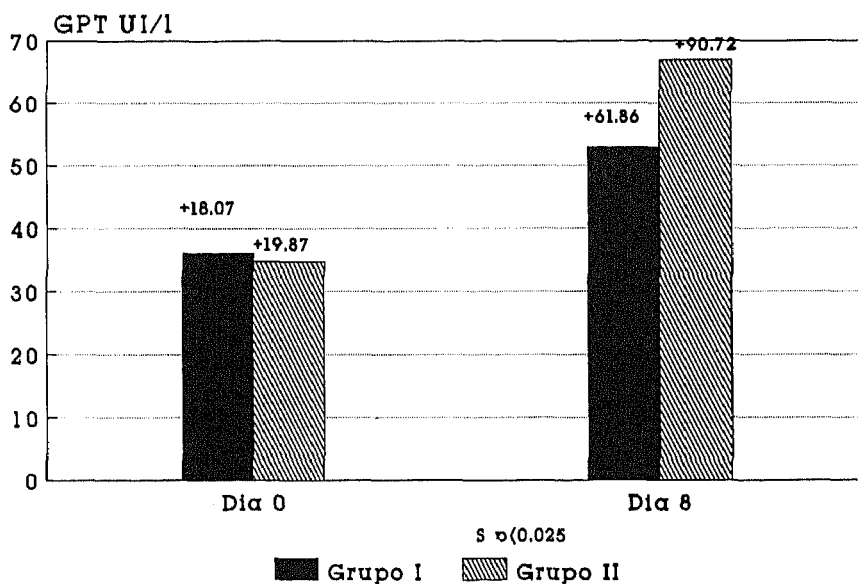


Fig. 14. Valoración nutricional. Test de función hepática GPT

Test de función hepática

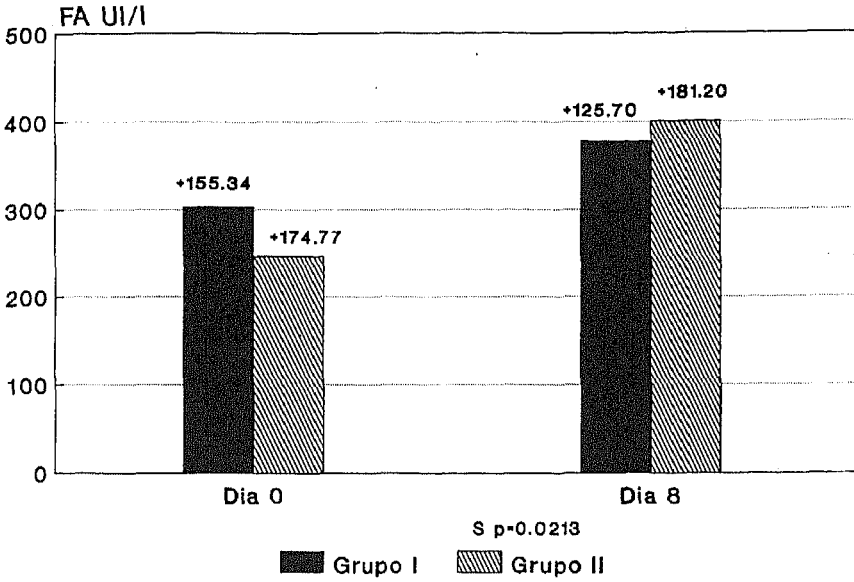


Fig. 15. Valoración nutricional. Test de defunción hepática FA

Grupo I

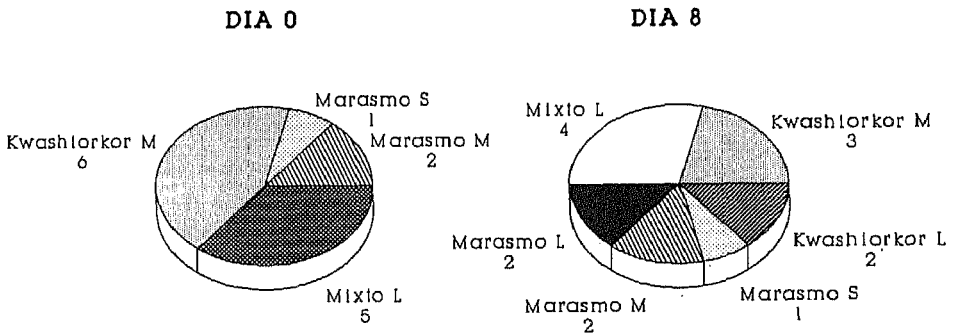


Fig. 16. Tipo y grado de desnutrición. Grupo I

senta una mejora de los parámetros bioquímicos. Mientras la puntuación nutricional de las X, prácticamente no se modifica. Sin embargo en los pacientes del grupo II la puntuación nutricional de las X, aumenta ligeramente y la de las Y disminuye sin obtener diferencia y con una desviación estándar mucho mayor.

En el grupo I (Fig. 16) tres pacientes mejoran el tipo de desnutrición, ya que un paciente pasa del grupo mixto a kwashiorkor y de éste dos pacientes a marasmo. Cuantitativamente mejoran además dos pacientes del tipo kwashiorkor moderado que pasan a kwashiorkor leve, otros dos del tipo marasmo moderado que pasan a marasmo leve y uno que permanece en mixto leve, pero que disminuye la puntuación de 6,5 a 5,5. En el grupo II (Fig 17) mejora también en tres pacientes el tipo de desnutrición y en cuatro el grado. Sin embargo, dos pacientes pasan de kwashiorkor leve a moderado, otro de mixto leve a kwashiorkor moderado y otro aunque permanece en mixto leve aumenta la puntuación de 5,4 a 6,4. Tres pacientes permanecieron iguales.

El análisis de la evolución del aminograma plasmático en ambos grupos de pacientes, sí alcanza diferencias significativas. La tabla XVI nos muestra las variaciones del aminograma plasmático de los grupos I y II. Las tablas XVII y XVIII muestran las comparaciones de las concentraciones plasmáticas finales de AA de ambos grupos y los niveles normales. Se encuentran seis variables que experimentan *significación estadística*, y que *por orden de diferencias más elevadas* son leucina, valina, cociente AAR/AAA, isoleucina, glicina y treonina.

Observamos que de los AAE, la lisina disminuye en el grupo I una cantidad mayor que la que aumenta en el grupo estándar, normalizando el grupo AAR su concentración en plasma pero no el grupo estándar que continúa aumentando significativamente. Sin embargo el aumento de la metionina (Fig. 18) en el grupo estándar es el triple que lo que desciende en el grupo AAR, permaneciendo este AA al final del estudio elevado significativamente en ambos grupos respecto al valor normal. La treonina (Fig. 19) obtiene diferencia significativa en la comparación entre grupos ($p=0,0457$) con disminución en el grupo AAR y aumento en el grupo estándar.

Los tres AAR se incrementan significativamente en el grupo I alcanzando también significación estadística en la comparación final. La valina (Fig. 20) que se encontraba en rango normal al inicio del estudio en el grupo AAR sufre un aumento considerable, mientras la isoleucina y la leucina (Fig. 21 y 22) que ya estaban significativamente aumentadas, continúan elevándose, doblando el valor normal al final del estudio. En el grupo estándar, de los tres AAR, solamente la leucina se mantiene aumentada, quedando los otros dos AA en niveles normales.

De los AAA, la fenilalanina (Fig. 23) aumenta en ambos grupos siendo este aumento unas cuatro veces superior en el grupo AAR que en el estándar, aunque los niveles del grupo estudio son todavía inferiores al final del estudio que los del grupo control. En ambos grupos las concentraciones finales son dobles y significativas respecto al valor normal.

Tabla XVI. Variaciones aminograma plasmático

μmol/l	Grupo I	Grupo II	
	\bar{X} DIF ± SD	\bar{X} DIF ± SD	
Aspártico	-0,44 ± 3,38	0,29 ± 3,33	
Asparagina	-5,63 ± 10,45	-2,64 ± 13,51	
Glutámico	-1,97 ± 26,14	-4,37 ± 41,08	
Alanina	-19,64 ± 99,13	56,67 ± 97,17	
Serina	3,86 ± 22,57	6,92 ± 30,57	
Glutamina	65,97 ± 128,07	58,95 ± 117,99	
Glutam+Histid	61,99 ± 127,45	47,52 ± 140,41	
Histidina	0,90 ± 14,47	-0,49 ± 13,17	
Glicina	-54,38 ± 128,82	101,67 ± 172,73	S p=0,01419
Arginina	3,22 ± 25,65	18,50 ± 49,64	
Tirosina	-6,02 ± 10,65	4,32 ± 18,78	
Triptófano	-4,12 ± 8,16	-1,75 ± 6,69	
Fenilalanina	15,85 ± 40,62	3,93 ± 44,49	
Metionina	-2,45 ± 15,26	7,51 ± 16,83	
Valina	135,75 ± 104,17	-4,80 ± 61,81	S p=0,00043
Isoleucina	32,63 ± 28,89	4,02 ± 23,54	S p=0,00997
Leucina	78,11 ± 55,93	-11,60 ± 42,62	S p=0,00012
Treonina	-17,10 ± 41,83	25,37 ± 60,81	S p=0,04575
Lisina	-19,95 ± 50,05	15,45 ± 48,39	
AAR/AAA	1,26 ± 1,21	-0,18 ± 0,37	S p=0,00088

Tabla XVII. Niveles plasmáticos de aminoácidos

μmol/l	Grupo I	Valores	
	Día 8 (n=14)	Normales	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Aspártico	10,32 ± 4,78	6,00 ± 5,00	S p=0,0061
Asparagina	23,77 ± 6,41	54,10 ± 19,30	S p=0,0000
Glutámico	60,27 ± 50,44	90,00 ± 50,00	
Alanina	271,73 ± 128,42	313,00 ± 155,00	
Serina	104,47 ± 30,19	99,60 ± 28,10	
Glutamina	357,25 ± 94,12	377,50 ± 112,50	
Glutam+Histid	403,93 ± 107,24	447,20 ± 124,10	
Histidina	67,31 ± 16,56	69,70 ± 11,60	
Glicina	228,59 ± 91,07	201,80 ± 55,90	
Arginina	77,77 ± 17,40	85,00 ± 53,00	
Tirosina	47,05 ± 12,13	50,30 ± 12,70	
Triptófano	30,91 ± 8,75	39,20 ± 17,60	S p=0,0046
Fenilalanina	124,17 ± 33,63	58,31 ± 14,80	S p=0,0000
Metionina	39,35 ± 16,38	21,40 ± 5,17	S p=0,0017
Valina	367,30 ± 112,72	242,50 ± 74,50	S p=0,0015
Isoleucina	111,31 ± 31,38	54,90 ± 16,30	S p=0,0000
Leucina	213,28 ± 1,31	110,10 ± 28,90	S p=0,0000
Treonina	97,38 ± 26,58	111,10 ± 36,20	
Lisina	170,78 ± 36,16	160,30 ± 46,30	
AAR/AAA	4,12 ± 1,19	3,71 ± 0,16	
Total AA	2382,45 ± 419,49	2144,81 ± 744,17	

Tabla XVIII. Niveles plasmáticos de aminoácidos

μmol/l	Grupo II	Valores		
	Día 8 (n=14)	Normales		
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$		
Aspártico	10,98 ± 3,20	6,00 ± 5,00		S p=0,0001
Asparagina	23,59 ± 13,60	54,10 ± 19,30		S p=0,0000
Glutámico	71,77 ± 60,43	90,00 ± 50,00		
Alanina	344,57 ± 150,67	313,00 ± 155,00		
Serina	91,93 ± 29,53	99,60 ± 28,10		
Glutamina	314,89 ± 110,80	377,50 ± 112,50		
Glutam+Histid	368,56 ± 150,36	477,20 ± 124,10		
Histidina	67,70 ± 20,85	69,70 ± 11,60		
Glicina	391,55 ± 159,70	201,80 ± 55,90		S p=0,0009
Arginina	91,78 ± 47,37	85,00 ± 53,00		
Tirosina	61,57 ± 15,67	50,30 ± 12,70		S p=0,0214
Triptófano	33,08 ± 13,85	39,20 ± 17,60		
Fenilalanina	129,68 ± 44,86	58,31 ± 14,80		S p=0,0000
Metionina	55,33 ± 20,88	21,40 ± 5,17		S p=0,0000
Valina	221,05 ± 87,30	242,50 ± 74,50		
Isoleucina	74,32 ± 27,36	54,90 ± 16,30		S p=0,0228
Leucina	118,71 ± 39,47	110,10 ± 28,90		
Treonina	117,05 ± 54,91	111,10 ± 36,20		
Lisina	198,30 ± 49,40	160,30 ± 46,30		S p=0,0152
AAR/AAA	2,20 ± 0,78	3,71 ± 0,16		S p=0,0000
Total AA	2403,90 ± 761,40	2144,81 ± 744,17		

Grupo II

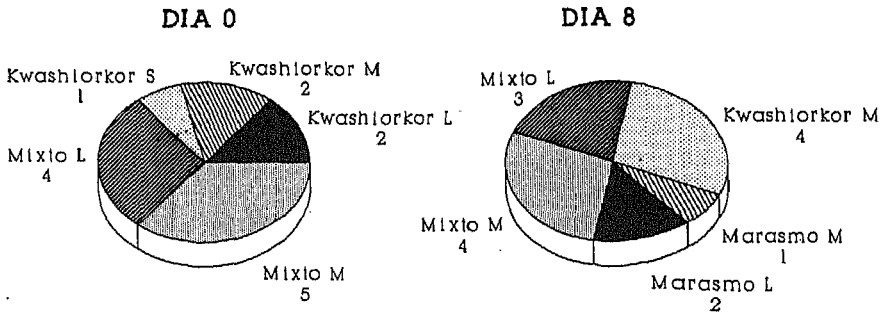


Fig. 17. Tipo y grado de desnutrición. Grupo II

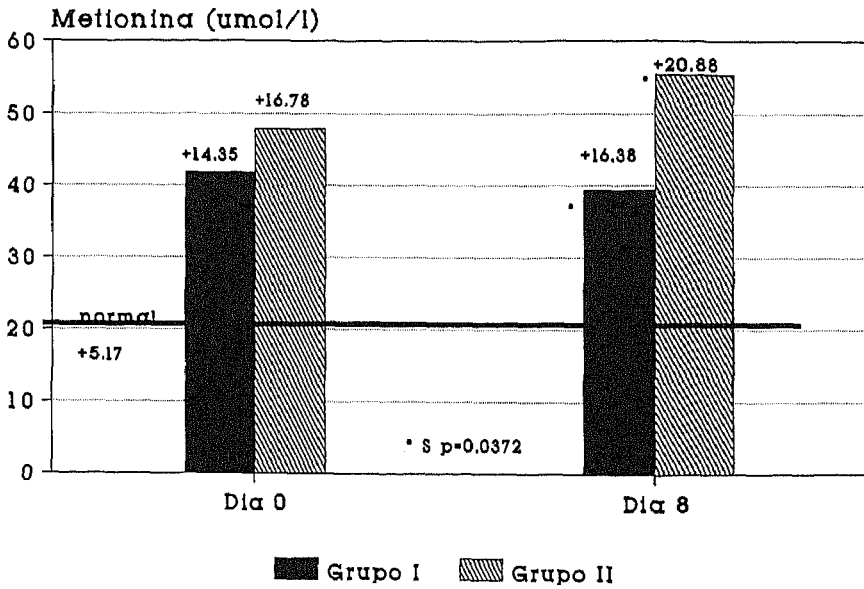


Fig. 18. Aminograma plasmático. Metionina

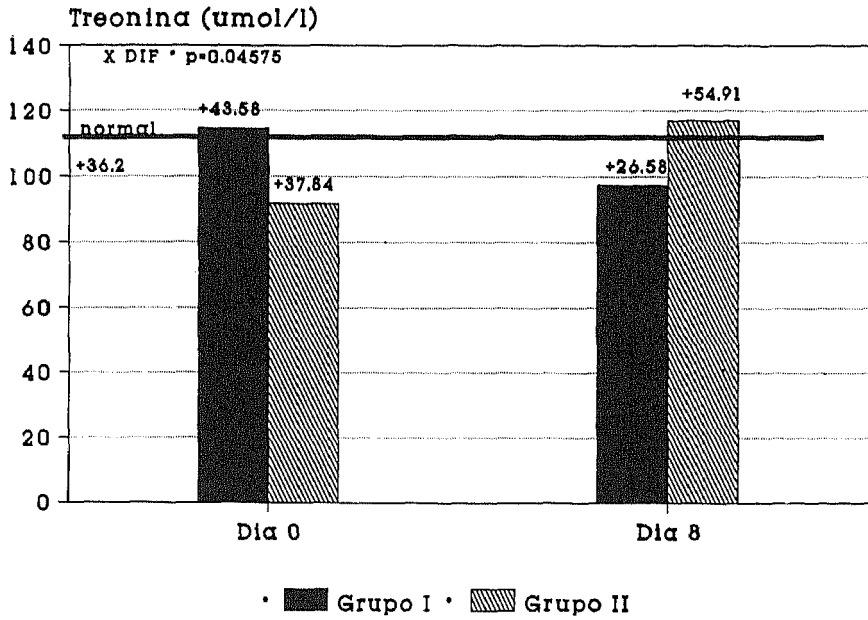


Fig. 19. Aminograma plasmático. Treonina

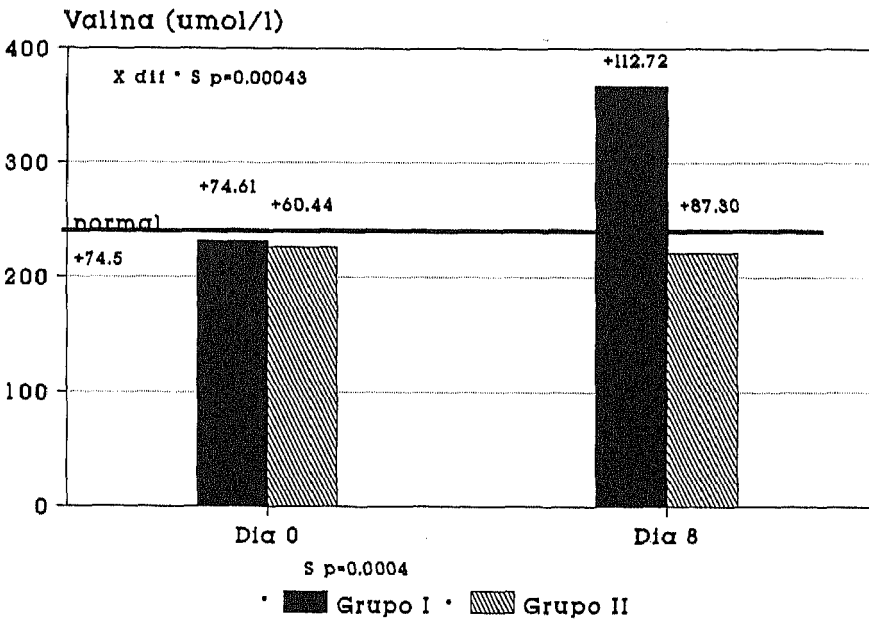


Fig. 20. Aminograma plasmático. Valina

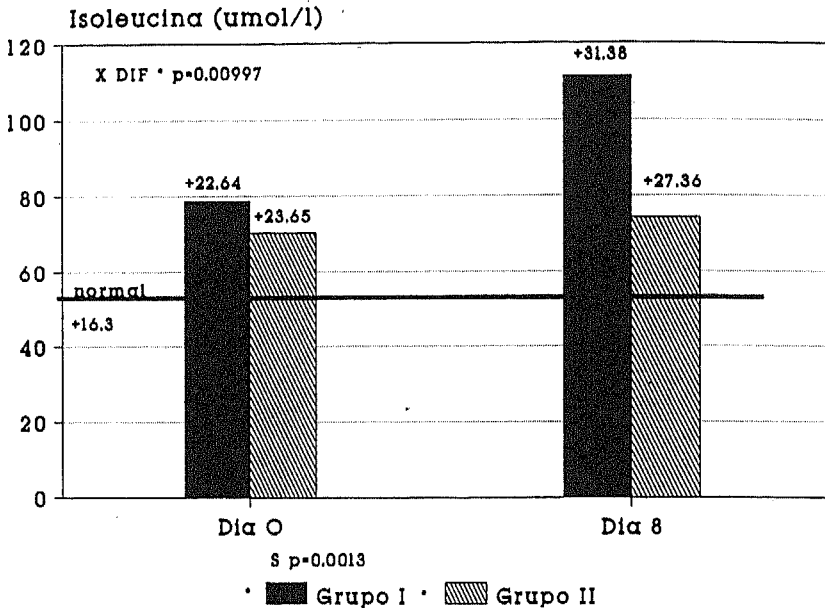


Fig. 21. Aminograma plasmático. Isoleucina

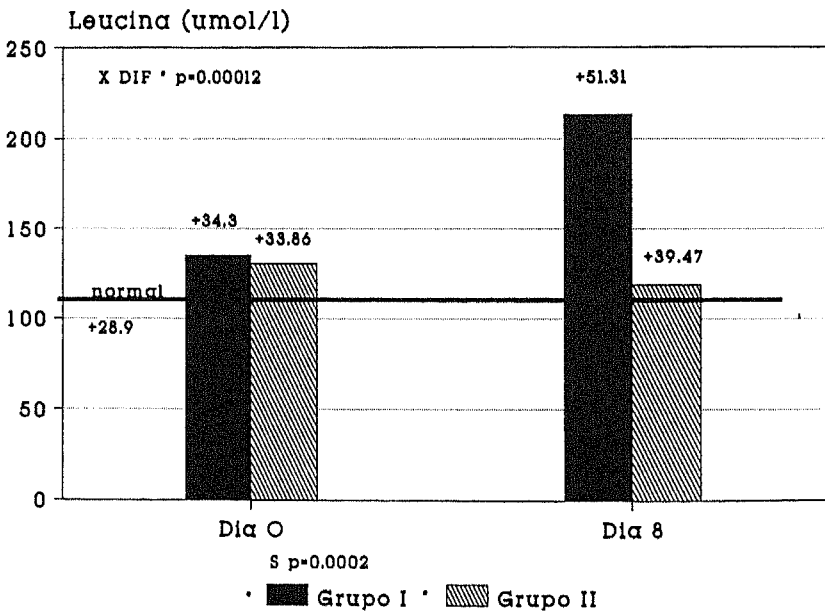


Fig. 22. Aminograma plasmático. Leucina

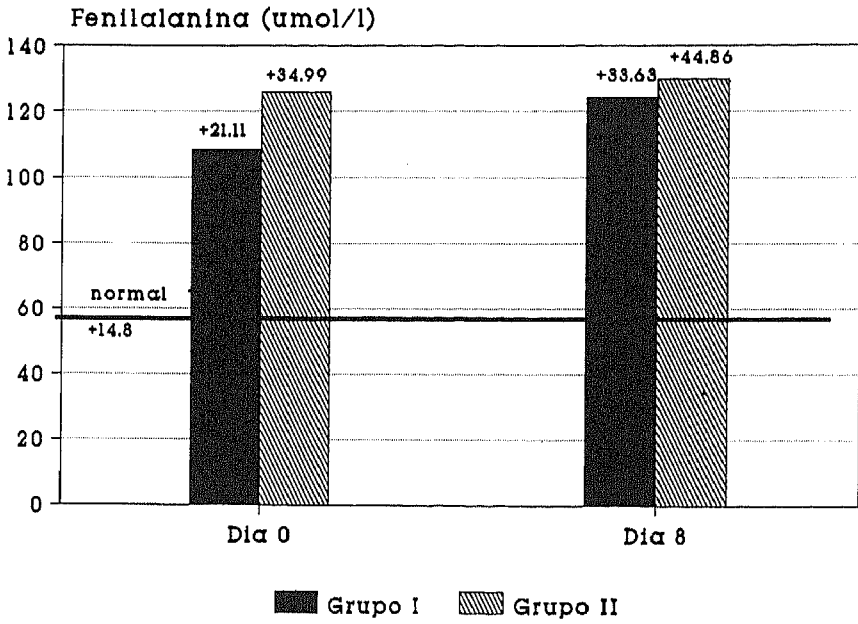


Fig. 23. Aminograma plasmático. Fenilalanina

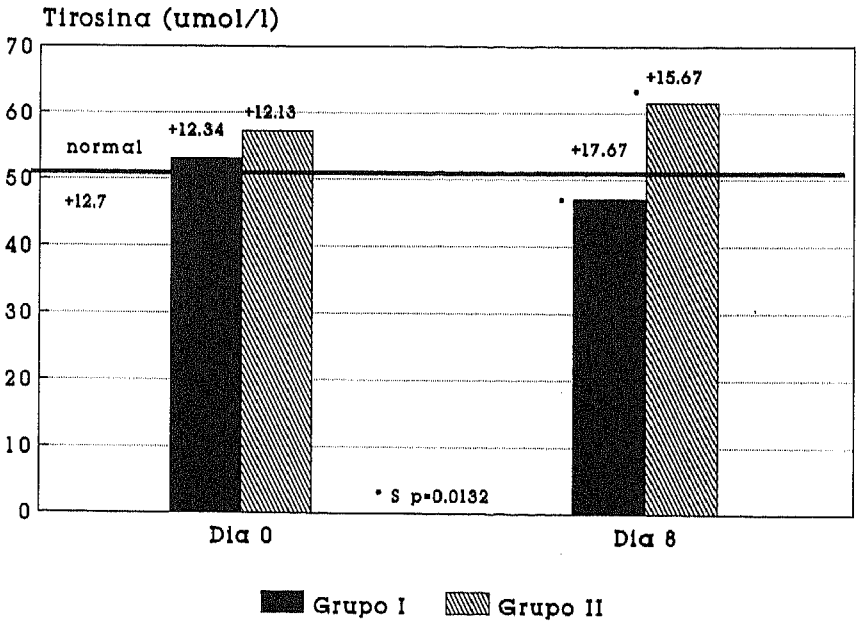


Fig. 24. Aminograma plasmático. Tirosina

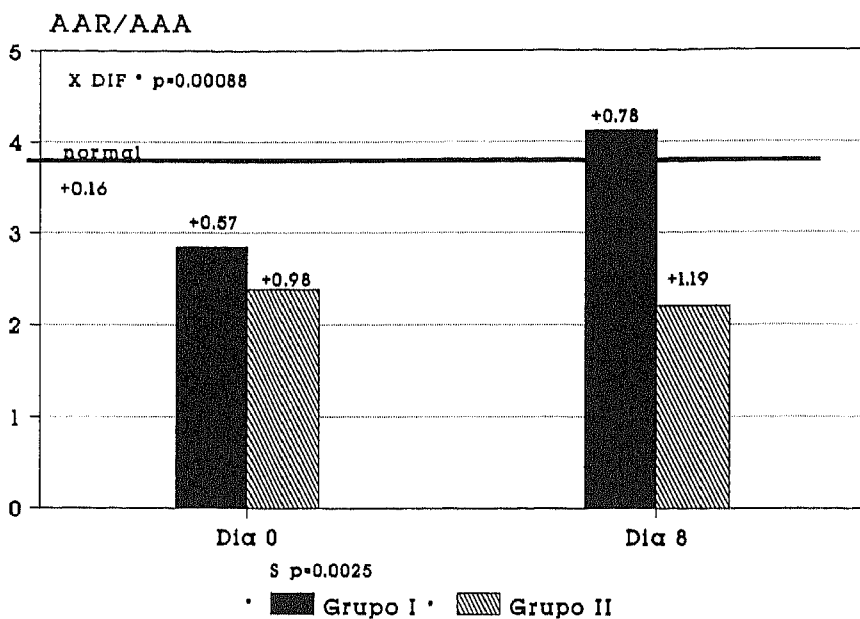


Fig. 25. Aminograma plasmático. Cociente AAR/AAA

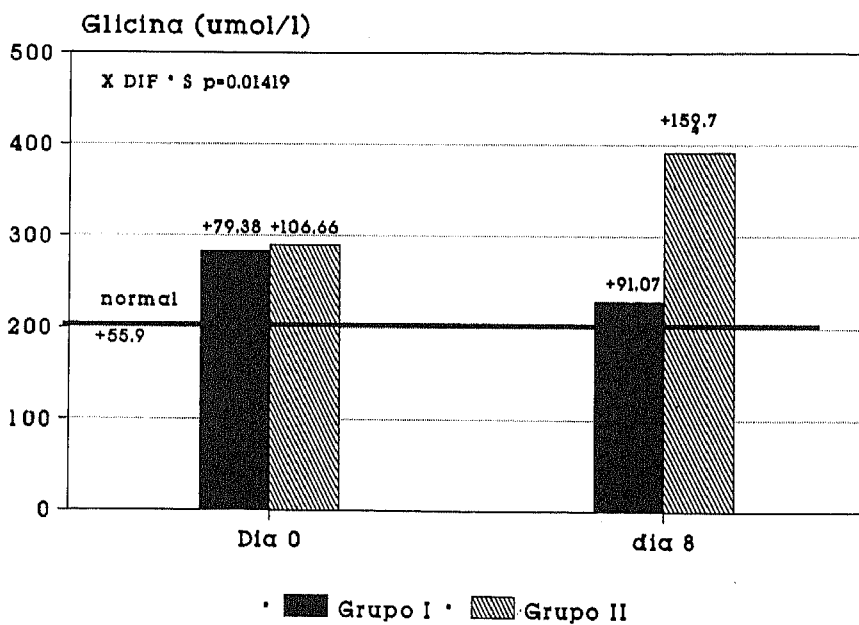


Fig. 26. Aminograma plasmático. Glicina

Las concentraciones iniciales de tirosina (Fig. 24) son normales en ambos grupos de pacientes. A día ocho del estudio se produce un descenso en el grupo I, sin diferencia y dentro del rango de la normalidad; el grupo estándar sufre un incremento no significativo respecto al basal, pero sí respecto al valor normal ($p=0,0214$). La comparación final entre grupos no alcanza diferencia significativa, pero sí lo hacen las concentraciones finales de ambos grupos a día ocho ($p=0,0132$). Los niveles iniciales de triptófano son normales al inicio del estudio y descienden en ambos grupos sin diferencia, más en el grupo I donde la concentración final disminuye significativamente respecto a la normal.

Los valores basales del cociente AAR/AAA (Fig. 25) de ambos grupos se encuentran disminuidos respecto al valor normal. Este cociente aumenta significativamente en el grupo AAR a día ocho del estudio, mientras disminuye ligeramente en el grupo estándar. La comparación final entre grupos alcanza diferencia, y se observa que las concentraciones finales del grupo AAR se normalizan, mientras las del grupo estándar permanecen disminuidas.

De los AA no esenciales, encontramos los niveles basales de alanina dentro del rango normal, disminuyen en el grupo I mientras experimentan un aumento importante en el grupo II, aunque dentro de la normalidad y sin alcanzar significación. Las concentraciones de arginina se incrementan ligeramente en el grupo AAR mientras el aumento es mayor en el grupo estándar, ambos sin diferencia y permaneciendo dentro de los niveles normales.

Los niveles basales de glicina (Fig. 26) estaban elevados en ambos grupos y disminuyen a valores normales en el grupo AAR, mientras que en el grupo estándar continúan aumentando sin alcanzar significación estadística, finalizando con niveles significativos y casi dobles de los normales. La comparación final entre grupos obtuvo diferencia.

Se observan pocas variaciones en los AA histidina, glutámico y serina en ambos grupos, sin significación estadística y dentro de la normalidad.

Los niveles basales de glutamina se encuentran disminuidos en ambos grupos de pacientes, elevándose al finalizar el estudio, algo más en el grupo AAR, de manera que las concentraciones finales se normalizan en ambos grupos.

Seguimos encontrando alterados aspártico y asparagina, igual que al inicio del estudio en los dos grupos. Los niveles del resto de AA muestran pequeños cambios.

La media total de AA libres en plasma se eleva en ambos grupos casi un 10%, permaneciendo dentro del rango normal y sin alcanzar diferencia.

2. DISCUSIÓN

Los pacientes con estrés, postquirúrgicos de cirugía mayor, politraumatizados y/o sépticos, tienen una incrementada degradación proteica muscular y pérdida de

nitrógeno. Este hipercatabolismo se acompaña de hipermetabolismo y un estado de resistencia a la insulina.

En el músculo esquelético, esta resistencia a la insulina lleva a una reducida captación de glucosa y una menor utilización de la misma como combustible. Los niveles de insulina sin embargo son elevados, lo que se traduce en bajos niveles de ácidos grasos libres. Al no disponer de otros combustibles, el músculo esquelético puede utilizar AA para la producción de energía y como los AAR son los únicos AA que se oxidan principal y directamente por el músculo esquelético (12,14,64,71), los pacientes críticos tienen un catabolismo preferencial de AAR endógenos para producción de energía. Generalmente proporcionan un 5 a 7 por ciento de los requerimientos energéticos periféricos, pero en presencia de estrés, con alteración en la utilización de carbohidratos y grasas e incapacidad para la cetoadaptación propia del ayuno, los AAR pueden proporcionar un porcentaje de energía superior. A su vez los AAR promueven la síntesis proteica muscular (11,12) y parecen ser reguladores del flujo de AA desde el músculo (64). Se ha visto que al administrar AAR e incrementar sus concentraciones, se reduce el flujo de todos los AA desde el músculo, lo que contribuye a disminuir el catabolismo proteico postagresión (14). Sirven como sustrato, proporcionando nitrógeno para la síntesis de "novo" de alanina y glutamina por el músculo, suministrando de este modo energía para el hígado, riñón e intestino, y el esqueleto carbonado para la neogluco-génesis hepática.

Los AAR forman parte junto con los AAA, metionina e histidina, del gran grupo de AA neutros y compiten por un único sistema de transporte, el sistema L (74,75,108), el cual media su entrada en el cerebro y la barrera hematoencefálica, por lo que el incrementar las concentraciones de AAR, contribuiría a disminuir las concentraciones intracerebrales de AA aromáticos, precursores de monoaminas.

Se han realizado gran número de estudios clínicos con soluciones enriquecidas en AAR, encontrando que no hay acuerdo. Parece claro que en pacientes no estresados o levemente estresados los efectos beneficiosos de los AAR en la degradación proteica, han sido difíciles de demostrar (32,39,47). Sin embargo, en pacientes con estrés moderado a alto (postquirúrgicos y politraumatizados con o sin sepsis), los efectos positivos de los AAR han sido puestos de manifiesto en diversos estudios (9,26,30,33-35,38,44,49,51) y concretamente se ha descrito una mejora en la síntesis proteica hepática (35,66) y mejora de la función inmune (34,35) al administrar soluciones con alta proporción de AAR.

No obstante, Bower et al (41) en un estudio realizado en pacientes sépticos de UCI no pudieron demostrar mejora en el grupo de pacientes que recibían alto porcentaje de AAR. Posteriormente Lensen (45), tampoco encuentra mejora en el grupo de pacientes tratados con AAR.

Los pacientes críticos de este estudio tienen alteraciones en su metabolismo inducidas por estrés metabólico, cuya consecuencia inmediata es un cambio en los requerimientos de nutrientes y que por tanto precisan un soporte nutricional adaptado cualitativa y cuantitativamente a sus necesidades específicas. En estos pacien-

tes es especialmente importante tener esto en cuenta, porque si el soporte nutricional no es adecuado, se desarrolla rápidamente un estado de malnutrición o se agrava éste si el paciente estaba previamente malnutrido.

Negro y Cerra (10) consideran que la malnutrición es un factor de riesgo en la supervivencia y contribuye a la mortalidad y morbilidad inherente a un hipermetabolismo persistente. El soporte nutricional puede enlentecer este proceso y proporcionar un tiempo extra, para que el curso de la enfermedad por sí mismo decline, mientras se minimizan los efectos de la malnutrición como un factor de morbilidad y mortalidad (10).

Las características de los AAR potencialmente deben producir efectos beneficiosos en situaciones clínicas como fallo hepático, agresión y/o sepsis, entre los que se encuentra la población estudiada.

Se ha realizado un estudio clínico, prospectivo, randomizado y doble ciego, con el fin de analizar la eficacia de una solución de AA enriquecida en AAR administrada a pacientes críticos con estrés moderado a alto que precisaban NPT.

Los datos obtenidos en este estudio indican que, hay diferencia entre la solución de AA con 45% de AAR y la solución de AA estándar en los cambios observados en el aminograma plasmático, fundamentalmente en los tres AAR, cociente AAR/AAA, glicina y treonina. Estos cambios reflejan una mejora en la utilización de AA por los pacientes que reciben una NPT con alto porcentaje de AAR y la composición de las soluciones administradas.

El cociente AAR/AAA en el grupo con alto porcentaje en AAR aumenta situándose en niveles normales, mientras que en el grupo II disminuye y su valor final es un 40% menor que el normal. Este dato parece confirmar el efecto beneficioso sobre el aminograma plasmático de las soluciones enriquecidas en AAR, en pacientes críticos con estrés y/o sepsis.

La hipótesis principal de este estudio es que la solución de AA enriquecida en AAR administrada a pacientes con moderado a alto nivel de estrés, postquirúrgicos, politraumatizados y/o sépticos, es más eficaz que una solución de AA estándar. Para su confirmación se deben cumplir sucesivamente las siguientes hipótesis parciales:

2.1. Análisis comparativo inicial

Se comprobó en primer lugar que la asignación aleatoria de pacientes a uno u otro grupo dio como resultado la formación de dos grupos comparables, al inicio de la experiencia. Los dos grupos de pacientes eran similares respecto a la severidad de agresión (SAPS) y al índice de estrés, así como por la evidencia catabólica marcada por la excreción de nitrógeno y la 3-metilhistidina urinaria.

El nivel de estrés metabólico también ha sido evaluado por Cerra (2) con los niveles plasmáticos de cuatro AA: leucina, prolina, fenilalanina y metionina. En ambos grupos de pacientes los tres primeros AA se encuentran en el nivel 3

(sepsis), mientras que la metionina está elevada significativamente, con niveles 2,2 y 2,6 veces superiores a los normales y triples a los considerados por Cerra, en el nivel 2 (politrauma), no alcanzando sin embargo el nivel 3 (105 ± 25). Al inicio del estudio, encontramos que los pacientes tienen distintos tipos de desnutrición, de grado leve a moderado en su mayor parte, no encontrando diferencias en la comparación entre los grupos.

Con respecto al aminograma plasmático debemos realizar algunas consideraciones.

En primer lugar, los datos basales fueron obtenidos mientras todos los enfermos recibían una NPT que contenía la solución de AA estándar, por lo que el aminograma plasmático resultante puede reflejar en parte el contenido de la solución de AA administrada.

Es importante resaltar también, que no hay acuerdo en los niveles normales de AA plasmáticos, encontrando variaciones importantes en algunos AA con los considerados normales en este estudio según distintos autores.

Los patrones de AA basales no muestran diferencias entre los dos grupos y las desviaciones de la normalidad son similares, siendo en parte características de la fase aguda del estrés. Encontramos cambios en los niveles plasmáticos de algunos AA, más adaptados a los observados en el ayuno, lo que ya indicó Askanazi (114) al observar que el patrón de AA en trauma es muy similar al del ayuno.

Al igual que Roseblatt, Clowes et al (100) no hemos encontrado disminuciones significativas en las concentraciones totales de AA plasmáticos.

Parece haber acuerdo general y se observa también en los niveles basales de los pacientes de ambos grupos, que el aminograma plasmático post-agresión y/o sepsis se caracteriza por concentraciones incrementadas de AAA y de los AA que contienen sulfuro.

La fenilalanina está significativamente aumentada presentando niveles dobles de los normales, lo que concuerda con la mayoría de autores consultados (25,85,94,96,100-101,103-104,109,114,117). La tirosina está aumentada y el triptófano disminuido, aunque ambos dentro de los niveles normales. La disminución de este último AA fué descrita por Wannemacher (101) en el ayuno, circunstancia que se dió en algunos pacientes. El cociente de las concentraciones de fenilalanina y tirosina se ha propuesto como un indicador de la severidad del catabolismo proteico muscular (101), estando aumentado significativamente en el paciente infectado (101,102) y en enfermedades inflamatorias y traumáticas (109). Este cociente se encuentra significativamente aumentado en ambos grupos, ya que el valor normal fenilalanina/tirosina calculado es 0,86, mientras que el del grupo I es 2,04, y el del grupo II, 2,19. Lo que concuerda con el nivel de SAPS, índice de estrés, excreción de nitrógeno ureico, 3-metilhistidina en orina y con el estado clínico de la población objeto del estudio, enfermos críticos con moderado a alto nivel de estrés y/o sépticos, que precisan el cuidado y vigilancia de una Unidad de Cuidados Intensivos, y la mayoría con necesidad de soporte ventilatorio. La metionina es otro AA que

encontramos significativamente aumentado de acuerdo con distintos autores (85,94,96,100), y muestra niveles dobles de los normales.

La valina está dentro de niveles normales (25,94), y los otros dos AAR isoleucina y leucina están aumentados con significación estadística (71,109).

Durante el hipermetabolismo del estrés, se incrementa el catabolismo de los AAR fundamentalmente en la periferia. Durante el ayuno, Adibi et al (70) demostraron que los niveles plasmáticos de los AAR inicialmente aumentan, pero a los 5-7 días comienzan a disminuir. Con el catabolismo proteico, algunos de los AAR producidos en la proteolisis y liberados sin metabolizar por el músculo contribuyen a aumentar los niveles plasmáticos vistos en las últimas fases de estrés y sepsis. Después de la agresión, Smith (71) y Askanazi (114,109) encontraron elevados niveles de AAR en el músculo y plasma. Sin embargo, en las fases precoces de infecciones graves y en bajos niveles de estrés se ha encontrado una disminución de las concentraciones plasmáticas de AAR, debido a su incrementada utilización y recambio (7,9,25,85,94,96,101). No obstante Freund (25) observa los AAR dentro de la normalidad.

Los niveles basales de lisina se encuentran aumentados en ambos grupos de manera significativa, mientras que los de treonina están dentro de la normalidad, coincidiendo con otros autores (25,95).

De los AA no esenciales, el ácido aspártico presenta niveles significativamente superiores, al igual que describió Tormo (96), mientras que el glutámico se encuentra dentro de los límites normales a diferencia de otros autores (25,103) que describen niveles superiores.

Algunos investigadores (25,95) no encontraron cambios respecto a la glicina y serina, lo que es cierto para la serina en este estudio, sin embargo encontramos que la glicina está significativamente aumentada en ambos grupos. Askanazi (109) describió una reducción significativa de la glicina postagresión, por su parte Wannemacher (101) observó que la glicina en el ayuno muestra un progresivo incremento. La solución de AA estándar utilizada el día cero, contiene 17,6 g/l de glicina, por lo que estas dos últimas causas han podido contribuir al aumento de su nivel basal en plasma.

El análisis de los niveles plasmáticos de AAR, glicina y alanina para Alastrué (184) sirven para diferenciar el ayuno crónico del agudo. De acuerdo con él, un hipercatabolismo o ayuno extremo en un paciente previamente bien nutrido, presenta un nivel correcto de AAR, buenos niveles de glicina y bajos de alanina, lo que se asemeja al perfil que presentan en estos AA, los pacientes de ambos grupos. Por el contrario si el paciente está previamente malnutrido, presentará unos niveles de estos AA, un 20% por debajo de los valores deseados. Observando estos mismos efectos en sepsis, ictericia severa y fallo hepático. Aunque los pacientes del estudio tenían diversos grados de malnutrición, no observamos esta disminución de las concentraciones, lo que puede ser consecuencia de que los niveles basales de AA se determinaron mientras los pacientes estaban recibiendo NPT estándar.

La asparagina muestra niveles significativamente inferiores, lo que coincide con Askanazi (109). El resto de los AA se encuentran dentro de los niveles normales.

Respecto a las enzimas hepáticas conviene resaltar que hemos encontrado una elevación de la FA y la GGT en ambos grupos de enfermos, sin significación estadística. Los niveles de Bil.T estaban también elevados en ambos grupos, siendo estos junto con los de la FA superiores en los pacientes del grupo I.

La disfunción hepática es un problema que se produce como resultado de las alteraciones y ajustes metabólicos que ocurren en la sepsis. La capacidad hepática para responder al incremento de las demandas metabólicas falla por alteración de la función hepática. El problema se acentúa si además estos pacientes están sometidos a NPT, con el peligro de infiltración grasa hepática.

Los niveles de AA plasmáticos parecen proporcionar un índice sensible de insuficiencia hepática en la sepsis (4,25,94,107). Altas concentraciones de los AAA y metionina en la sepsis se pueden asociar con una alteración de la función hepática (4,25). Los niveles plasmáticos de prolina también se elevan en pacientes sépticos y su aumento coincide con el incremento de los AAA y azufrados y se produce cuando aumenta el catabolismo muscular periférico. La prolina se cataboliza primariamente en el hígado (107).

Moyer, Cerra et al (106) relacionaron bajas concentraciones de AAR con disfunción hepática y el cociente AAR/AAA (92) se ha manifestado como un buen predictor de la función hepática. Freund (4,25,94) y Cerra (235) recomiendan el uso de soluciones de AA enriquecidas en AAR en pacientes sépticos. Cerra (235) precisa que estas soluciones de AA, además, deben tener una disminución de AA gluconeogénicos y de los AA potencialmente hepatotóxicos.

En pacientes con NPT se encuentran elevaciones en los niveles de bilirrubina y enzimas hepáticas y alteraciones en la morfología hepática que tienden a normalizarse después de retirar la NPT.

Sitges (236) clasificó las alteraciones hepáticas en pacientes con NPT desde un punto de vista práctico en dos síndromes clínicos y bioquímicos diferentes: síndrome de disfunción hepática leve, desarrollado por un alto porcentaje de pacientes (78%) y síndrome de ictericia colestática grave, desarrollado por un número pequeño de pacientes (1,7%).

Las causas y mecanismos que producen estas alteraciones hepáticas asociadas con la NP no están bien aclaradas; entre ellas encontramos dos de las ya apuntadas, sepsis y prolongada duración de la NP; a las que se añaden, toxicidad de los nutrientes I.V., y desbalance en la relación de carbohidratos, grasas y proteínas en la infusión. Además intervienen la ausencia de estímulos intestinales al faltar la dieta oral, y el sobrecrecimiento bacteriano intestinal con la producción de endotoxinas o ácidos biliares hepatotóxicos o ambos (236-238).

Los productos de degradación del triptófano, asimismo podrían producir las complicaciones hepáticas descritas anteriormente. El bisulfito sódico de las prepara-

ciones comerciales, añadido como antioxidante, forma un producto inestable con el triptófano cuando se expone a la luz. La composición de la solución de AA parece también influir en este problema, así la glutamina, ausente de las soluciones de AA estándar, puede revertir la atrofia de la mucosa intestinal en ausencia de alimentación oral y también disminuir la infiltración grasa periportal (238). La presencia de AA donadores de grupos metilo parece tener un efecto protector frente a la colestasis inducida por NPT y se ha descrito que la serina incrementa el flujo biliar significativamente (239).

Para evitar estados de deficiencia y sobrecarga de sustratos, y a la vez proteger la integridad de la mucosa intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano, tiene particular importancia ajustar el soporte nutricional a las necesidades del paciente y en las proporciones adecuadas.

Debe realizarse durante la administración de la NPT una cuidadosa monitorización del soporte nutricional y de los test de función hepática con el fin de minimizar los efectos adversos metabólicos, y siempre que se comparen dos soluciones de AA se deben analizar sus efectos en la función hepática. En el resto de los parámetros estudiados no se encontraron diferencias significativas por lo que nada se opone a aceptar la comparabilidad de los dos grupos de pacientes al inicio de la experiencia, resultando asimismo comparable la intervención realizada en el estudio, en cuanto al soporte nutricional, cantidades y proporción de nutrientes.

2.2. Valoración evolutiva de los parámetros de los grupos I y II. Segunda y tercera hipótesis.

Los pasos siguientes consisten en analizar si la administración de una u otra solución de AA (enriquecida en AAR o estándar) al final del estudio (día 8) produce una mejora de la valoración nutricional, parámetros bioquímicos e inmunológicos y aminograma plasmático, sin aparición de efectos adversos.

La segunda hipótesis se plantea con el fin de analizar el tipo de acción que produce la solución de AA con alta proporción de AAR utilizada.

El planteamiento de la tercera hipótesis permitirá deslindar los efectos propios de una NP estándar de los posibles efectos que se pueden desprender de la administración de una NPT con soluciones de AA enriquecidas en AAR.

La confirmación de los efectos producidos por la solución de AAR vendrá dada por los resultados del análisis estadístico, que pondrán de manifiesto si existe un aumento o disminución significativos de las variables al final del estudio, respecto al inicio, permitiéndonos rechazar la hipótesis nula. Por el contrario, para que la NPT estándar pueda ser considerada como control, sería necesario que los efectos descritos no se produzcan o sean menores bajo esta solución. Para ello debemos responder si se cumplen las siguientes acciones con una u otra de las soluciones de AA empleadas:

- ¿Aumento en la retención de nitrógeno?
- ¿Mejora en el balance nitrogenado?
- ¿Disminución del catabolismo proteico muscular y aumento de la síntesis proteica total corporal?
- ¿Aumento de la síntesis proteica hepática?
- ¿Mejora de la función inmunológica?
- ¿Normalización del aminograma plasmático?
- ¿Mejora del estado nutricional y del índice nutritivo pronóstico?
- ¿Todo ello sin aparición de efectos adversos?

2.2.1. Medidas antropométricas

Los valores basales de las medidas antropométricas, nos sirven para estimar la magnitud y severidad de la malnutrición preexistente, proporcionándonos información de las reservas calóricas y proteicas que posee el paciente, y junto con las determinaciones bioquímicas e inmunológicas nos ayudan a definir el tipo y grado de malnutrición. Una vez conocido éste las utilizamos para el cálculo de los requerimientos nutricionales. Posteriormente, si repetimos la evaluación periódicamente durante el tiempo que dure la administración de la NPT, constituyen un indicador de la eficacia del soporte nutricional aplicado.

Entre sus ventajas, según Heymsfield (240) destaca el que son técnicamente sencillas y seguras en su aplicación, son relativamente económicas y pueden ser realizadas en la cabecera del paciente, obteniéndose los resultados inmediatamente. Al lado de las ventajas, destacan los errores atribuidos al observador, que pueden llegar a ser hasta el 30%, los debidos a la inexactitud de los instrumentos, los producidos por cambios en la composición de los tejidos de los pacientes, y los debidos a asunciones anatómicas: el contorno del brazo medido por la CB es circular; la distribución de la grasa corporal no es homogénea (240) y el AMB puede no proporcionar una exacta indicación de la proteína corporal total, y presenta una escasa correlación con los niveles de proteínas viscerales (177).

El primer inconveniente se intenta obviar realizando las medidas por una misma persona bien entrenada, repitiéndolas tres veces y considerando el valor medio obtenido.

Las fluctuaciones en la hidratación de los tejidos, sin embargo, deben ser tenidas en cuenta, en pacientes críticos, ya que en la primera fase de estrés requieren resucitación precisando grandes cantidades de fluidos para conseguir su estabilidad hemodinámica (76,143,169) debido a un incremento en la permeabilidad capilar, con depleción continua de volumen plasmático y expansión del espacio intersticial (76), e incremento de su peso en aproximadamente 3-8% (169).

El agua total corporal puede también incrementarse durante el semiayuno, hiperalimentación parenteral con alto contenido en sodio, fallo cardíaco congestivo, enfermedad hepática, etc. (240).

Shizgal (120) demostró que la malnutrición produce una pérdida de masa celular corporal, acompañada por una expansión de la masa extracelular que enmascara la pérdida de masa celular corporal y, por esto, la pérdida de peso no refleja exactamente la pérdida de masa celular.

En las personas normalmente nutridas la masa extracelular corporal (ECM) y la masa celular corporal (BCM) tienen igual tamaño. La media Nae/Ke es $0,98 \pm 0,02$ en una población normal. Con malnutrición, la ECM se expande mientras la BCM se contrae, aumentando el cociente Nae/Ke . Al corregir el estado de malnutrición este cociente disminuye y se aproxima a la unidad cuando se alcanza el estado de normalidad.

El incremento en la masa celular corporal con NPT es función de la entrada calórica y el estado nutricional (241).

Los cambios de hidratación, por tanto, afectan a las medidas antropométricas, ya que pueden cambiar la relación del área muscular del brazo a concentración de proteína muscular y de la masa magra corporal al contenido proteico total corporal. Así, una rápida acumulación intracelular de glucógeno o su pérdida, causa cambios relativamente grandes en el agua celular y el peso total de tejido, por lo que se altera la relación de talla muscular a proteína muscular. El mismo efecto sucede por infiltración grasa de tejidos magros (240).

Además, los valores antropométricos obtenidos los comparamos con estándar de referencia descritos por Jeliffe, que tienen en cuenta el sexo, pero sin tener en cuenta las variaciones producidas por la edad. Alastrué (181) observa que en los varones, la circunferencia del brazo y los pliegues de grasa aumentan hasta la madurez (30-39 años), disminuyendo luego lentamente; en las mujeres todos los parámetros incrementan sus valores hasta una época más tardía que en los varones (50-59 años), en que estabilizan sus índices adiposo-musculares, declinan los valores de los pliegues de grasa y aumenta la circunferencia braquial.

Por otra parte, el proceso de envejecimiento produce una pérdida de masa magra (LBM), demostrado por el descenso evidente de agua corporal total (ACT) ($LBM=ACT/0,732$). El tejido perdido (células muertas) se reemplaza por grasa y tejido conectivo (242). Además en la senectud existe una atrofia más importante del pániculo adiposo que de la masa muscular (181) y todo ello, junto con un aumento en la fragilidad de la piel, puede llevarnos a sobreestimar un posible estado de malnutrición, al considerar la información antropométrica obtenida.

Otro inconveniente a añadir es que los pequeños cambios en la composición corporal que se producen en cortos períodos de tiempo no son descritos exactamente por la antropometría (240). Además la reparación de un estado de malnutrición es un proceso lento y prolongado que normalmente requiere semanas antes de que puedan manifestarse alteraciones significativas en los valores basales. Es

más fácil prevenir un estado de malnutrición que corregirlo (241), por lo que las determinaciones antropométricas (con excepción del peso) y de la composición corporal, para poder evaluar el efecto de una NPT, deberían realizarse cada dos semanas (121,241-243) o más espaciadas.

Esto último tiene particular importancia en este estudio, ya que, por el corto espacio de tiempo existente entre las mediciones (ocho días), no es previsible que se puedan producir diferencias importantes.

Una vez expuesto lo anterior, se vislumbran rápidamente las limitaciones que acusan los parámetros antropométricos del estudio. En primer lugar, no pudieron pesarse todos los pacientes, por lo que éste parámetro en algunos casos se determinó de manera subjetiva por la historia clínica previa a la intervención o por indicación del paciente y/o sus familiares.

El grupo de Jeejeebhoy (244) ha cuestionado que en la evaluación nutricional sólo se deban tener en cuenta parámetros objetivos, y propugnan que una cuidadosa evaluación clínica, con una historia detallada (pérdida de peso, edema, anorexia, vómitos, diarrea, etc.) y un exámen físico dirigido a valorar: ictericia, debilidad muscular, pérdida de grasa subcutánea etc., proporciona una información muy valiosa, para el médico responsable del paciente a la hora de decidir si precisa soporte nutricional y cuál ha de ser éste. Las medidas objetivas confirmarán los hallazgos de la historia clínica. No obstante, a la hora de realizar un estudio clínico, se precisan datos objetivos, u objetivar los datos subjetivos para la realización del análisis estadístico.

El peso corporal, se tuvo en cuenta en la valoración inicial de los pacientes de ambos grupos, considerando de manera global que, una tercera parte de los pacientes tenían exceso de peso, otra tenía un peso 15% menor del normal y el resto dentro de los límites normales.

Edemas, ascitis y obesidad son tres circunstancias patológicas que pueden dar lugar a confusiones y errores a la hora de determinar pérdidas de masa muscular o estudios de desnutrición (179).

2.2.1.1. Valoración de la grasa corporal

El pliegue cutáneo del tríceps (PCT) es un buen parámetro que, junto con el área grasa del brazo (AGB) y el índice adiposo muscular del brazo (IAMB), nos proporciona una indicación de los depósitos de grasa subcutánea, que son aproximadamente la mitad de la grasa corporal total. Sitges (123) considera la grasa corporal como un acúmulo de triglicéridos sin contenido acuoso, siendo su valor medio en el grupo ideal considerado por Alastrué (180), varones de 25 a 29 años, de 19,63 % del peso corporal y en las mujeres de 20 a 24 años de 28,44 % (181). De todos los compartimentos, es el que más variabilidad presenta dentro de la normalidad. Así en una mujer puede ser el 50% de su peso corporal, reduciéndose a un 10% de su peso en un atleta musculoso (123). En uno u otro sexo se observa una acumulación progresiva de grasa con la edad que alcanza los mismos picos máxi-

mos 50-59 años (181). Su tamaño nos indica las reservas energéticas del paciente. El PCT guarda buena relación con la evolución clínica del paciente, teniendo valor pronóstico.

Para Buzby y Mullen (177) el PCT está sujeto a inexactitudes debido a la edad, el sexo, la raza y por la variabilidad en la distribución de los depósitos de grasa debido a hábitos específicos (sedentarismo, deporte). No obstante a pesar de esta variabilidad las pérdidas de tejido adiposo de los depósitos subcutáneos durante la malnutrición se producen proporcionalmente.

Cerra (160) consideró, que el PCT puede permanecer en rango normal o ser excesivo en presencia de reducciones significativas de la masa magra corporal, una situación más comunmente encontrada en la obesidad.

Los valores basales del PCT, AGB e IAMB, están disminuídos, alcanzando un valor entre 60-67% respecto al valor normal, algo más elevados en el grupo I. Ello indica que los depósitos grasos estaban deplecionados debido a una malnutrición preexistente, teniendo en general los pacientes sus reservas calóricas disminuídas un 40-33% lo que implica depleción entre moderada a severa y la necesidad de un soporte nutricional. No obstante la CB se halla dentro de los límites normales, reflejando una adaptación crónica parcial al ayuno. Estas alteraciones son similares a las encontradas por Rafecas en 1987 (184) en pacientes con cáncer de cardiás o esófago, lo que no es de extrañar ya que estas patologías se encuentran en varios de los pacientes del estudio.

A lo largo del estudio disminuyen ligeramente el PCT y el AGB sin significación estadística.

Van Way (39) no encontró diferencias significativas en el PCT de pacientes estresados al administrar soluciones de AA con 25% de AAR y 45% de AAR. Jiménez (51) tampoco encontró diferencias significativas en los valores del PCT y el AGB.

El IAMB es considerado por Alastrué (242) como un buen parámetro para estudiar la obesidad (acumulación de grasa, con aumento del numerador), pero no la desnutrición calórico-proteica (alteración de los depósitos grasos y musculares). No obstante es el único parámetro antropométrico que aumenta en el grupo I, debido a que, aunque los pacientes de este grupo pierden parte de grasa, al tener una mayor reserva de la misma y perder a su vez proteína muscular, la relación entre ambos compartimentos se eleva.

2.2.1.2. Valoración de la proteína muscular

Aproximadamente el 60% de la proteína corporal total está contenida en el músculo. Durante la malnutrición la hidrólisis proteica tiene lugar en su mayor parte en el músculo y éste es el mayor donador de AA (177).

La CB, CMB, AMB y el IAMB son indicativos de la masa muscular.

La CMB tiene especial relevancia en enfermos que presentan exceso de acumulación de líquidos y en los cuales, la información ponderal no representa un parámetro nutricional fiable (179). Con la CMB se piensa que el error debido al observador debe ser menor que con la CB y el PCT (160).

Los valores iniciales de la CB eran normales en ambos grupos > 95%, sin embargo los valores de la CMB y el AMB eran prácticamente iguales. No obstante, el porcentaje sobre los valores de referencia aportan mayor información para la comparación entre grupos. Al final del estudio todos los valores disminuyen, encontrándose la CMB deplecionada levemente (entre 90-95%) en ambos grupos y alcanzando diferencia sólo la CB para el grupo I.

Ello refleja que la medición de la CB por sí sola puede engañar una verdadera CMB, mientras que esto no sucede con la CMB y el AMB, ya que se deduce el PCT que por principio, se incluye en la CB, lo que coincide con lo demostrado por Alastrué (242). Una persona obesa con una sepsis importante (desnutrición aguda visceral), puede presentar unos pliegues grasos normales y una depleción proteica muscular que, al intentar valorarla con la CB, se ve influenciada sobreestimando un valor que se halla alterado (Kwashiorok) (184).

En el grupo AAR se da la circunstancia de que se incluía una persona más con sobrepeso, que tenía una obesidad severa y que fue diagnosticada de sepsis.

En los estudios de Van Way (39) y Jiménez (51) la CMB tampoco mostró diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes que recibieron o una solución de AA estándar o con alta proporción de AAR (45%).

Por otra parte, encontramos la disminución significativa de la CB en el grupo AAR, pero al no ser significativos el PCT, ni la CMB, el AMB y el AGB, este dato parece apuntar a una pérdida acuosa.

Aparentemente y con las limitaciones anteriormente expuestas en el peso, el grupo I pierde en porcentaje respecto a su peso ideal $-2,10 \pm 5,49\%$ y el grupo II pierde $-0,59 \pm 1,59\%$. Este hecho, valorado conjuntamente con la albúmina y la evolución del peso corporal, parece poner de manifiesto uno de los dos tipos de respuesta que pueden darse al alimentar terapéuticamente a cualquier paciente desnutrido, y que fue puesto de manifiesto por Starker en 1983 (245).

La mitad de los pacientes que coincidiría con el grupo I, pueden disminuir su peso y aumentar paradójicamente su albúmina total, reflejando una contracción del compartimento de fluido extracelular con un balance hídrico negativo y un balance de sodio bajo. Su estado inmune presumiblemente también comienza a mejorar y así los pacientes tienen un menor riesgo de complicaciones infecciosas en el postoperatorio. El otro grupo de pacientes, por el contrario, no experimenta esta respuesta diurética. De hecho puede retener fluidos lo que induce a una expansión de su líquido extracelular y tiene complicaciones en el postoperatorio; este hecho podría ser similar al que se produce en los pacientes del grupo II. Los mismos autores describen que esta última respuesta a la repleción nutricional ocurre en aquellos

individuos que continúan con estrés, y de acuerdo con esto el grupo II al finalizar el estudio permanece con nivel de estrés superior.

2.2.2. Valoración de la proteína muscular

2.2.2.1. Índice creatinina/altura

Este parámetro combina datos antropométricos y bioquímicos. Se utiliza para estimar las reservas de proteína muscular, que a su vez dependen del volumen global de masa muscular. Forbes (246) demostró una alta correlación entre la masa magra corporal y la excreción de creatinina urinaria. Inicialmente los pacientes partían de cifras basales bajas, por tratarse de enfermos con alto nivel de estrés y/o sepsis, con moderada a severa malnutrición, que presentan una gran pérdida muscular, y se asume que una reducción en la masa muscular produce una reducción proporcional en el índice creatinina/altura.

En el grupo I, obtiene diferencia la excreción de creatinina, pero el índice creatinina/talla no alcanza significación estadística, lo que parece reflejar que los AAR reducen el catabolismo proteico muscular. Por el contrario en el grupo II, este efecto no se manifiesta, siendo mayor la proteólisis muscular, disminuyendo significativamente la producción de creatinina y el índice de creatinina/altura en proporción a la depleción del músculo esquelético (ver Fig. 1). Bistrían (188) indica que la reducción en los niveles urinarios de creatinina en pacientes malnutridos refleja la utilización de proteína muscular como una fuente de combustible metabólico. En los pacientes del grupo I, esta utilización proteica muscular se reduce a consecuencia de la administración de la solución de AA con 45 % de AAR, ya que estos AA pueden ser utilizados directamente por el músculo como combustible, mientras que en el grupo II la degradación proteica sigue produciéndose.

Jiménez (51) describió que la solución enriquecida en AAR mantenía a los siete días el índice creatinina/talla, aumentando significativamente a los 15 días mientras que, el grupo estándar disminuyó a los siete días para luego recuperarse sin una diferencia notoria, lo que pone de manifiesto que los AAR disminuyen la degradación proteica muscular.

Numerosos estudios experimentales y clínicos han demostrado que los AAR reducen la degradación del músculo esquelético, destacando entre los primeros los de Fulks et al (11) y Buse y Reid (12). Freund (14) demostró una reducción en el catabolismo proteico a medida que se incrementan las entradas de AAR. Blackburn (15) indicó que el músculo es el primer lugar en el que se producen los efectos farmacológicos de los AAR. Los valores normales utilizados para la determinación del índice de creatinina/talla fueron calculados por Bistrían (188) en una población de estudiantes jóvenes. No obstante como la excreción de creatinina disminuye con la edad (190), el cálculo del índice de creatinina/talla con estos valores puede llevar a la conclusión errónea de que personas de edad, normales, están sufriendo malnutrición. Por otra parte este índice no se correlaciona bien con los cambios de composición corporal (160,190) y se ve fácilmente afectado por el tipo de catabo-

lismo, como es el caso de una intervención quirúrgica, quemaduras, traumas, sepsis, insuficiencia renal, hepatopatías etc (184).

Existen otros factores que también desvirtúan los resultados de este índice: algunos afectan a la fibra muscular de forma aislada (miopatías, convulsiones etc), así como variaciones bruscas en la eliminación de creatinina por oscilaciones de la función renal (189).

Los pacientes que presentaron fracaso renal fueron retirados del estudio. No obstante una paciente del grupo I desarrolló cierto grado de insuficiencia renal, continuando en el estudio al no precisar cambio de dieta. El resto de los pacientes que permanecieron en el estudio mantenían la diuresis, no estando urémicos y con creatinina sanguínea < 1,5 mg/dl. Por último la excreción de creatinina exhibe cambios día a día, siendo más altos en unas personas que en otras, con una media en el coeficiente de variación de alrededor de un 10% (190), que no es achacable a errores en la recolección o analíticos, a lo que se une la dificultad técnica de recogida del volumen total de orina durante tres días consecutivos.

Las limitaciones expuestas hacen que este parámetro deba ser interpretado con algunas reservas, y que su evaluación deba ser realizada en el contexto de un estudio nutricional. La mayoría de estudios clínicos con AAR, valoran el catabolismo proteico muscular con la 3-metilhistidina urinaria.

2.2.3.2. 3-Metilhistidina

La 3-metilhistidina (3-MH) es un AA localizado casi exclusivamente en la proteína miofibrilar y que se libera al "pool" corporal de AA libres en la degradación proteica. La característica única de este AA es que no es reutilizado para la síntesis proteica o oxidado para producción de energía en el hombre siendo cuantitativamente excretado en la orina. Por esta razón su excreción urinaria proporciona un índice de la tasa de degradación proteica de las proteínas miofibrilares, actina y miosina (247-250).

Existen algunas dificultades con esta técnica. Aproximadamente un 35 por ciento de la proteína muscular es proteína sarcoplásmica, la cual no produce 3-metilhistidina cuando se degrada. Además es necesaria una función renal aceptable y se ve influenciada por la edad, el sexo, el aporte proteico de la dieta y el estrés. Su determinación requiere una recogida cuidadosa del volumen total de orina, en condiciones especiales y un analizador de AA, del que no se dispone normalmente en muchos hospitales (177). Presenta amplias variaciones individuales (183) y los rangos de excreción son grandes aún bajo condiciones comparables de evaluación. Long (248) describe 3,6 $\mu\text{moles/kg/día}$ (267 $\mu\text{moles/día}$) para hombres y 2,8 $\mu\text{moles/Kg/día}$ (170 $\mu\text{moles/día}$) para mujeres, siendo la relación molar 3- MH/ creatinina de 0,018 para controles. Van Way (39) refiere niveles normales similares de 150-270 $\mu\text{mol/24 horas}$. Mientras que, Kim, et al (250), encuentran niveles superiores, entre $326 \pm 18 \mu\text{mol/24h}$, siendo un 80% del valor mostrado por los adultos sanos alimentados normalmente. Asumen como estándar de referencia valores de 5,2 $\mu\text{mol/Kg/día}$ para hombres y 4,0 $\mu\text{mol/Kg}$ para mujeres (250).

Estos niveles aumentan en estados de estrés (cirugía, trauma y sepsis) y se encuentran disminuidos en malnutrición severa, por la pérdida de masa magra corporal más que por disminución de la proteólisis (248,160). En pacientes malnutridos Kim, et al en 1988 (250) encuentran niveles tan bajos como 24% y 67% del estándar en la excreción de 3-MH día y la relación 3-MH/creatinina respectivamente y que aumentan a 48% y 99% del estándar después de cuatro semanas de realimentación con NPT (250). No obstante Long (248) describe en dos pacientes malnutridos que, cuando estos desarrollan sepsis responden aumentando la excreción de 3-MH.

Los niveles basales de los pacientes del estudio estaban en el rango del nivel 2 de estrés según la clasificación de Cerra (160) y eran similares a los descritos por Bower, et al (38), superiores a 200 $\mu\text{M}/\text{día}$ (3,4 $\mu\text{M}/\text{Kg}/\text{día}$). La relación entre la excreción urinaria de 3-MH y creatinina, ha sido descrita como más sensible para determinar el catabolismo muscular en infección (183), y presentó valores basales de 0,0188 grupo I y 0,0234 en el grupo II, que para Long (248) serían normales.

Estos valores, son inferiores a los mostrados en pacientes estresados y/o sépticos, cuyo rango más frecuente oscila entre 300-700 $\mu\text{mol}/\text{día}$, aunque podría ser explicado, si consideramos que inicialmente los pacientes estaban malnutridos, y los valores medios encontrados en esta situación son de $96 \pm 19 \mu\text{M}/\text{día}$ para hombres y $102 \pm 18 \mu\text{M}/\text{día}$ para mujeres los cuales posteriormente se elevan como respuesta a la agresión. Además, algunos pacientes mostraron valores iniciales muy bajos, observándose que mantenían los niveles de excreción de creatinina y creatinina sérica, no estando urémicos. La uremia, por causas desconocidas (160), disminuye la excreción de 3-MH. No se encontraron factores comunes clínicos, ni en el tipo y grado de malnutrición que expliquen este hecho, lo que induce a pensar que quizá no se guardaron escrupulosamente las indicaciones en la recogida y conservación de las muestras de orina en estos casos.

Los resultados muestran que, en los pacientes del grupo I se produce una reducción de la excreción de la 3-MH del 41,5% aproximadamente, mientras lo contrario sucede en los pacientes del grupo II en los que aumenta un 59%, ambos sin significación estadística. Comportamiento similar demuestra la relación 3MH/creatinina, que disminuye un 25% en el grupo I, duplicándose en el grupo II (ver Fig. 2).

Blackburn (29) describió que la administración de AAR producía una reducción de un 30-40% en la degradación de actina y miosina mediante determinación de la excreción de 3-MH urinaria, similar a la obtenida en los pacientes del grupo I.

Estudios de Bower, et al (38), Cerra et al (33,35), Bower (41) y Ken, et al (31) en los que estudiaron los efectos de soluciones de AA con alto porcentaje de AAR, encontraron que la excreción de 3-MH disminuyó, sin significación estadística, en ambos grupos.

Iapichino (40), Okada (48) y Jiménez (51) encontraron disminución significativa solo en el grupo AAR.

Van Way (39) describió que permanece elevada en ambos grupos, control y AAR, sin cambios significativos de los basales. Jaing (47), no encontró justificada la administración de AAR, tendiendo la 3-MH a incrementarse en los dos grupos de pacientes debilmente estresados, mientras Lenssen (45) obtuvo un incremento en la relación 3-MH/creatinina en un grupo de pacientes con estrés severo a los que administró AAR.

La mayoría de trabajos consultados, con excepción de Van Way y Lenssen describen descensos más o menos acentuados en ambos grupos. Nuestros resultados sin embargo, muestran un comportamiento distinto, descendiendo en el grupo AAR e incrementándose en el grupo control. En conjunto, los datos presentan gran variabilidad, lo que coincide con la mayoría de autores, aunque esta variabilidad fue mayor en el grupo control, en el que un paciente mostró valores anormalmente altos, al igual que en el estudio de Long (248), lo que influye en la pérdida de sensibilidad estadística, y hace que algunos autores (39) la consideren un pobre indicador. Rennie (249) considera que la 3-MH no es aceptada sin controversia, como un índice del catabolismo muscular.

A la vista de estos resultados, se podría concluir que la respuesta inmediata a la agresión, que se manifiesta inicialmente con niveles de excreción medios de 3-MH superiores a 200 $\mu\text{M}/\text{día}$, de acuerdo con Cerra (160), Bower, et al (38) en el grupo I no se ha visto sostenida, y disminuye un 40% al igual que lo observado por Blackburn, debido al efecto beneficioso de los AAR en la proteólisis muscular. En el grupo control continúa incrementándose la 3-MH a la vez que disminuye el índice de creatinina/talla, finalizando con una relación 3-MH/creatinina doble que la basal. Ello sugiere que en este grupo hay un incremento en la degradación de proteína miofibrilar o "turnover" a la vez que disminuyen los cambios en la masa muscular, ya que también descienden la creatinina y el índice creatinina/talla, mientras que en el grupo AAR, disminuyen ambas, con lo que se reduce la degradación de proteína muscular.

Los niveles de 3-MH aumentan con el estrés, y de acuerdo con Bower (41) cuando el nivel de estrés desciende y los pacientes mejoran, la 3-MH disminuye a niveles más normales. En trauma severo, quemados y sepsis (249), puede haber un incremento desproporcionado en la degradación proteica sobre la síntesis, siendo estos procesos poco susceptibles de modificación nutricional. No obstante la intervención nutricional es el tratamiento posible y teóricamente más prometedor para evitar las pérdidas de tejido magro (249), por lo que parece más adecuada la utilización de estas soluciones enriquecidas en AAR en estos pacientes.

Las limitaciones expuestas en este parámetro hacen que no sea valorable aisladamente para estimar los depósitos corporales de proteína muscular, sino que debe ser interpretado, junto con las medidas antropométricas y el índice creatinina/talla. La 3-MH junto con el balance nitrogenado se han considerado por algunos autores (23) como las mejores medidas indirectas del "turnover" proteico del músculo esquelético.

2.2.3. Proteína visceral

Los niveles de proteínas séricas circulantes, aunque pueden o no correlacionarse con el contenido proteico corporal total, debido a su rápido "turnover" y corta vida media pueden ser indicadores sensibles de cambios agudos del estado nutricional. El nivel de proteína total en la sangre fue uno de los primeros marcadores bioquímicos que se reconocieron sensibles a los cambios nutricionales (177).

Los resultados del estudio muestran que ambos grupos incrementan las proteínas totales sanguíneas, siendo este aumento significativo y más del doble en el grupo control que en el grupo AAR (ver Fig. 3).

El total de proteínas séricas refleja primariamente dos mayores componentes: la albúmina y las globulinas circulantes. Una infección crónica puede producir un aumento en la fracción globulínica (particularmente inmunoglobulinas), el cual puede ser bastante grande para enmascarar una reducción en la albúmina sérica, siendo el contenido de proteína sérica total normal (177).

Este hecho parece reflejar lo sucedido a los pacientes del grupo II en los que el incremento significativo en las proteínas totales séricas se acompaña de una reducción en el nivel de albúmina, por lo que el aumento parece corresponder a la fracción globulínica, apuntando a un mantenimiento del estado de infección de los enfermos de este grupo.

2.2.3.1. Albúmina sérica

La albúmina es una proteína con un peso molecular de 65.000, con una vida media de unos veinte días (160,177), y con un gran "pool" corporal (4-5 g/kg). Lo que hace que tarde en disminuir en pacientes desnutridos no estresados y en recuperarse durante el tratamiento nutricional.

Sirve para mantener la presión oncótica del plasma y funciona como proteína transportadora de AA, ácidos grasos, iones, metabolitos, enzimas, hormonas y medicamentos.

Juega un papel activo en la curación de las heridas; se une a aminoácidos tales como el triptófano y la cisteína; el último estimula la síntesis del colágeno. La albúmina transporta ácidos grasos libres, los cuales son importantes precursores para la síntesis de membrana. La acumulación de albúmina en los lugares de la herida puede también ayudar a proporcionar zinc y sustratos energéticos para reparar la herida, y sus propiedades oncóticas influyen en la liberación de nutrientes a los tejidos de granulación (251).

Como índice nutricional clásicamente ha servido para definir la insuficiencia calórica crónica que produce pérdida de peso con mantenimiento de la albúmina sérica, signos de marasmo. En contraste, una deficiencia proteica crónica con adecuadas calorías no proteicas está caracterizada por una mínima pérdida de peso, frecuentemente con edema, pero marcada hipoalbuminemia, los clásicos signos de Kwashiorkor. Esta hipoalbuminemia, no es resultado de una redistribución de la

albúmina del espacio intravascular al extravascular, sino de disminución en el "pool" total de la albúmina (177).

Además de utilizarse como indicador nutricional, se considera que tiene valor pronóstico, formando parte de diversos índices nutritivo pronósticos (192,252,253).

Su concentración puede verse influida por problemas no nutricionales como hemodilución o hemoconcentración y por extravasación de proteína desde el espacio intravascular al intersticial, y diversas enfermedades como nefrosis, enteropatías, fallo hepático, uremia, entre otros.

Su concentración puede disminuir como respuesta a la ingesta inadecuada de proteína en la dieta y como componente de la respuesta metabólica a la agresión e infección. Un nivel de albúmina menor de 3,5 g/dl representa una respuesta significativa al estrés o malnutrición proteica y una concentración de albúmina sérica normal puede disminuir 1 a 1,5 g/dl o más en 3 a 7 días como respuesta de la infección o de la agresión (157).

Después del trauma, inflamación o sepsis, se produce un reajuste de las prioridades corporales en la síntesis proteica. El elevado flujo de AA que llega al hígado procedente del catabolismo de los tejidos periféricos se utiliza con dos finalidades primordiales, la síntesis de nuevas proteínas y la producción de glucosa. Mediadores, como la interleukina I, parecen estimular la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, a expensas de proteínas transportadoras sensibles a la nutrición tales como la albúmina y la transferrina.

Así la hipoalbuminemia encontrada en estos pacientes puede ser debida a un desvío de los AA para la síntesis de diferentes proteínas prioritarias, como las proteínas de fase aguda que podrían ser críticas para la supervivencia (156).

No obstante, parece ser que la síntesis de albúmina no se altera y que la disminución que se produce en las concentraciones plasmáticas debe estar motivada por un aumento de su catabolismo en los tejidos periféricos (102).

Nuestros resultados muestran un aumento en los niveles de albúmina del grupo I junto con un descenso en los del grupo II, ambos sin diferencia (ver Fig. 4). Las concentraciones finales, sin embargo, sí que alcanzan diferencia.

Esta distinta respuesta no parece ser función de hemodilución ya que los niveles del hematocrito disminuyen en el grupo I, $-1,36 \pm 4,88$, mientras que en el grupo II, descienden sólo ligeramente $-0,21 \pm 4,55$.

La mayoría de los trabajos consultados, contienen valores de niveles mantenidos o con pequeñas variaciones en la albúmina, lo que en parte puede ser relativo a su larga vida media (38,44,47,48).

Los resultados obtenidos por Jiménez (51) mostraron ligeros aumentos a los siete días, con significación estadística a los 15 días en ambos grupos. En el estudio de Freund (27) la albúmina disminuyó en todos los grupos, encontrándose un descenso menor en el grupo 100% de AAR.

Kern et al (31) encontraron que los niveles de albúmina disminuyeron una media de 0,5 g/dl utilizando una solución con 45 % de AAR. Bower et al (41) comparando dos soluciones enriquecidas en AAR una alta en valina y otra alta en leucina con una solución de AA estándar, observaron un mantenimiento mejor de la albúmina sérica en los grupos que recibían las dos últimas soluciones.

Se ha comentado, que junto con la disminución de la albúmina en el grupo II, aumentan significativamente las proteínas plasmáticas totales, y en vista de que se produce solo un ligero descenso del hematocrito que parece descartar la posibilidad de hemodilución, se considera que los resultados reflejan un catabolismo incrementado.

La albúmina y otras proteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado son catabolizadas generalmente en la periferia y representan una forma de transporte de AA desde el hígado al resto del organismo. Por lo que el incremento del catabolismo de la albúmina, puede ser que represente una demanda periférica generalizada e incrementada de AA (254). Así, la mayor parte de esta disminución de albúmina se utiliza para proporcionar AA para la síntesis de nuevas proteínas, más que para una producción de urea (157).

Border et al (254), encontraron en pacientes con fallo multiorgánico que aquellos que no sobreviven tenían tasas de catabolismo de albúmina incrementadas, con la consiguiente liberación de AA. Se mejoraba la tasa de supervivencia con la infusión de soluciones de AA enriquecidas en AAR.

Parece pues que la infusión de AAR en pacientes con estrés produce la disminución del catabolismo de albúmina en tejidos periféricos (no significativo), mientras este efecto no se observa con la solución de AA estándar.

2.2.3.2. Transferrina

Es una glicoproteína con peso molecular de 76.000, sintetizada en el hígado y con una vida media de 8 a 10 días. Su misión en el plasma es transportar hierro. Tiene un pequeño "pool" corporal de unos 5 g, lo que unido a su corta vida media, refleja precozmente la existencia de malnutrición, siendo un indicador más sensible del estado de proteína visceral, afectándose sus niveles más rápidamente que los de la albúmina, por cambios en la disponibilidad de AA (157,160,177).

Existe una buena correlación entre la transferrina sérica y los niveles de albúmina y ambos pueden reflejar la severidad de malnutrición proteica tipo Kwashiorkor (157).

Fletcher (194) encontró buena correlación entre los cambios de la transferrina y los cambios del BN. Sin embargo, Church y Hill (255) indican que su papel como indicador del BN es controvertido, y que un aumento en los niveles de transferrina es un buen indicador de un BN positivo, pero que un fallo en el nivel de transferrina es un pobre indicador de lo contrario (255).

La transferrina forma parte del índice pronóstico nutricional más conocido (226-227), aunque su capacidad predictiva como indicador de riesgo quirúrgico, no es superior a la albúmina a pesar de su vida media más corta (192). Se ha relacionado una baja transferrina sérica con un mayor riesgo de sepsis (177). Su valor como marcador nutricional puede estar limitado en presencia de una deficiencia de hierro, en la cual hay un incremento en la concentración de transferrina, mientras en la sobrecarga de hierro está disminuída (194).

Se puede estimar la concentración de transferrina en malnutrición mínima, a partir de la capacidad total de saturación de hierro del plasma. Sin embargo, en los casos de malnutrición moderada a severa, la correlación no es buena y debe ser medida directamente (160).

En ambos grupos las cifras basales de transferrina eran bajas, como era de esperar en pacientes con desnutrición y moderado a alto nivel de estrés postagresión, ya que al igual que la albúmina, la transferrina desciende tras la injuria proporcionalmente a la intensidad de ésta. Estos valores eran ligeramente inferiores en el grupo I.

Al final del estudio ambos grupos incrementan sus niveles de transferrina, sin diferencia significativa. El aumento experimentado por el grupo I fue superior al del grupo II, aunque ambos grupos continúan en niveles inferiores a los normales (ver Fig. 5).

Okada (48), Van Way (39) y Kern, et al (31) no encontraron diferencias significativas en los niveles de transferrina, aunque en el estudio de Kern et al, estos mostraron tendencia a disminuir.

Bower, et al (38) encontraron que la transferrina se elevó en el día séptimo, y continuó aumentando a día diez, pero sin alcanzar diferencia. Este estudio no utilizó grupo control. Generalmente la transferrina con una vida media más corta que la de la albúmina, muestra una tendencia a aumentar en pacientes que reciben NPT ya que presenta buena correlación con el aporte de AA y el BN. No obstante, su valoración se ve influída además de por factores nutricionales, la agresión y el déficit de hierro, por hemodilución y hemoconcentración al igual que la de la albúmina.

Cerra, et al (35) encontraron cambios significativos en los niveles de transferrina plasmática a los siete días de estudio, siendo superior en el grupo con alto porcentaje de AAR. Jiménez (51), tampoco encontró diferencia a los siete días, pero sí a los quince días en que se elevó en ambos grupos de forma muy similar, aunque con una desviación estándar bastante grande.

Bower et al (41) encontraron que los niveles de transferrina aumentaron más en el grupo con solución de AAR alto en leucina que en el grupo estándar, mientras la solución de AA alta en valina no logró mantener las concentraciones de proteínas plasmáticas, aunque sin significación estadística. Demostraron que la composición de la solución de AAR es importante, ya que las concentraciones de proteínas plasmáticas son superiores con una solución con 45% de AAR alta en leucina,

similar a la empleada por nosotros, viendo que nuestros resultados corroboran lo demostrado por Bower.

2.2.3.3. Prealbúmina o proteína ligada a tirosina

Tiene un peso molecular aproximado de 54.000, pequeño "pool" corporal y una corta vida media, entre 2 y 3 días.

Como proteína transportadora es utilizada por la tiroxina (T_4) y sirve de sistema portador a la proteína ligada a retinol (160,177).

Se considera un índice sensible a los cambios de proteína visceral (255). Su síntesis hepática depende de ambas, calorías y proteínas (160), respondiendo a la entrada de energía. Así la depleción proteica no produce disminución de la prealbúmina si se mantienen las entradas de energía. Sin embargo una disminución en la entrada de energía aún en presencia de una adecuada entrada proteica produce una disminución de la prealbúmina (256). Se depleciona precozmente en desnutrición aguda y su repleción con una dieta adecuada produce incrementos significativos en los niveles de prealbúmina en dos semanas. Sus concentraciones plasmáticas disminuyen después del estrés agudo quirúrgico o traumático (177). Su metabolismo es independiente de la función renal, no viéndose afectado por la infusión exógena de albúmina.

Los niveles basales aumentaron casi paralelamente en ambos grupos, alcanzando significación estadística, sin embargo, sólo en el grupo I, probablemente debido a que en el grupo II había una mayor variabilidad (ver Fig. 6).

Church y Hill (255) encuentran que la prealbúmina era la más apropiada para usar como un índice dinámico de progreso nutricional, mientras que Fletcher et al (194) recomiendan el uso de la transferrina en el seguimiento de los pacientes, ya que no encuentran que la determinación de prealbúmina sea más efectiva que la de la transferrina en relación a los cambios en el BN. Sin embargo, en nuestro estudio la transferrina se mostró menos sensible que la prealbúmina, sin obtener diferencias y con unas desviaciones estándar muy elevadas, lo que se traduce en pérdida de sensibilidad estadística.

Ortega (257) considera que su determinación en nuestro medio ofrece una escasa sensibilidad, ya que las cifras encontradas por él, incluso en pacientes malnutridos, se encontraban por encima de la normalidad. En nuestro estudio ocurre lo contrario, cifras basales muy bajas, que precisarían más tiempo, para remontar y mostrar significación estadística.

Church y Hill (255) en pacientes de cirugía general tratados con NPT durante dos semanas, encuentran que el 93% de los pacientes con un aumento en la prealbúmina debe tener un BN positivo, y el 56% con una disminución en la prealbúmina deben tener un BN negativo.

Nuestros pacientes partían de balances nitrogenados bastante negativos, que aunque aumentan no llegan a hacerse positivos, por lo que en estos pacientes críticos el valor predictivo parece perder valor.

Okada (48), no encontró diferencias en la albúmina sérica y proteínas de vida media corta entre los grupos control y AAR. Bower (41) obtuvo mejores resultados en los niveles de prealbúmina, aunque sin significación estadística, en el grupo de pacientes tratado con una solución enriquecida en AAR alta en leucina. Jiménez (51), describió sólo un ligero aumento en ambos grupos a los siete días, que es mayor a los quince días, siendo significativo únicamente en el grupo AAR.

Church y Hill (255) consideran que un índice pronóstico nutricional, que incluye BN y cambios en los niveles de prealbúmina, puede ser tan efectivo como, y realmente más nutricional que, el índice de Mullen et al (227). Además, teniendo en cuenta la diferencia en las vidas medias de la transferrina y la prealbúmina, indican que si la transferrina es baja y la prealbúmina alta, el estado nutricional está probablemente mejorando, ya que la prealbúmina es más lábil que la transferrina (255).

De acuerdo con esto, encontramos que en los pacientes del grupo I se eleva significativamente la prealbúmina, y que el aumento de la transferrina (no significativo) es doble en el grupo I que en el II, lo que implicaría que el estado nutricional de los pacientes del grupo I mejora más rápidamente.

2.2.3.4. Proteína ligada a retinol

Es una alfa globulina, con un peso molecular de 21.000 (177), pequeño "pool" corporal y muy corta vida media (12 horas) (160,255). Es la proteína transportadora para retinol en el plasma, y circula en una relación molar 1 a 1 con la prealbúmina (177). Es algo más sensible que esta como índice de proteína visceral, ya que se afecta más por restricción proteica. Los niveles de proteína ligada a retinol (RBP) se ven disminuidos por el estado nutricional y además por deficiencia de vitamina A, volviendo a la normalidad con la administración de esta vitamina y un alto suplemento proteico (177).

La vitamina A administrada en exceso incrementa los niveles de RBP. Debido a su pequeño peso molecular, se filtra por el glomérulo y se excreta por el riñón, por lo que los niveles aumentan en la enfermedad renal (160) y en estos pacientes no sirve como índice nutricional.

Ambos grupos de pacientes aumentan los niveles de RBP con significación estadística, siendo superior la media en el grupo II, manifestándose como un indicador nutricional más precoz, debido a su vida media más corta (Fig. 7). En el estudio los pacientes partían de cifras basales muy bajas, y su recuperación además de producirse de manera lenta, (la prealbúmina y la RBP precisan dos semanas para recuperarse), puede fallar e incluso disminuir los niveles aún más por el estrés o infección a pesar de la administración de un adecuado soporte nutricional, ya que este último debe coincidir con una mejoría en la situación clínica para que la recuperación se manifieste.

Jiménez (51) encontró una elevación importante de la RBP en el grupo AAR a los siete días y una diferencia a los quince días en este mismo grupo, mientras

en el grupo control sólo se produjo un ligero incremento. Okada (48) también encontró diferencia en el grupo de pacientes con alto porcentaje de AAR. Bower (41) obtuvo aumento con significación estadística sólo para la RBP en el grupo de pacientes que recibió una solución enriquecida en AAR alta en leucina. La solución enriquecida en AAR empleada en nuestro estudio, tiene un 45% de leucina frente a un 29 % de valina y un 25 % de isoleucina.

En definitiva la síntesis proteica hepática se mantiene y mejora en el grupo que recibe alta proporción de AAR. Esta estimulación de las proteínas hepáticas sensibles a la nutrición se ha relacionado con mejora en la supervivencia (44,258).

Moyer et al (258) como respuesta a la administración de AA encontraron que, los pacientes que sobreviven incrementan los niveles de las siguientes proteínas plasmáticas: la transferrina, la prealbúmina y la RBP. Mientras, los que no sobreviven no responden con un incremento. Por otra parte la RBP era la única cuyas concentraciones eran más altas en los pacientes que no sobreviven, y que en estos pacientes la relación molar de RBP y prealbúmina era de 1,5:1. Este incremento también se ha descrito en pacientes con fallo renal, en los que el metabolismo de la RBP está disminuído. En el grupo II la RBP es la única media más alta de las proteínas plasmáticas de corto "turnover", sin embargo en ambos grupos la relación molar es baja no superando la unidad, grupo I 0,49-0,58; grupo II 0,56-0,70.

Los resultados del grupo I parecen apoyar el efecto beneficioso de los AAR en enfermos críticos, en los que se muestra una disminución del catabolismo proteico muscular y estimulación de la síntesis proteica hepática.

2.2.3.5. Proteínas de fase aguda

La malnutrición puede ser un factor importante en la disminución de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hombre, las cuales pueden ser de gran importancia para ayudar al organismo a sobrevivir a los eventos del trauma, la infección y el daño tisular. La síntesis de proteínas plasmáticas está regulada por factores hormonales y humorales, y se especula que en estados catabólicos, la síntesis de proteínas de fase aguda tiene prioridad (217).

1. El fibrinógeno.

Tiene un rango variado de funciones esenciales para una adecuada respuesta a la agresión e infección. Juega un gran papel en la coagulación y el control de la hemorragia. Los depósitos de fibrina en localizaciones extravasculares suministran una matriz para los fibroblastos en la curación de la herida, promueve la migración de los leucocitos y macrófagos y forma un sustrato para las enzimas proteolíticas necesarias para la limpieza de la herida y destrucción bacteriana. El exceso de fibrinógeno puede predisponer a coagulación intravascular, tromboflebitis y embolización pulmonar, y los productos de degradación de la fibrina tienen propiedades anticoagulantes que pueden ser importantes en la coagulación intravascular diseminada, la cual puede encontrarse en el síndrome de fallo multiorgánico (156).

El valor medio de los pacientes del grupo I experimenta una disminución significativa, pero permanece todavía superior al normal, mientras en el grupo II prácticamente no experimenta variación (Fig. 8).

En la bibliografía consultada, sólo hemos encontrado un estudio controlado que relaciona el efecto de las soluciones de AA enriquecidas en AAR con la respuesta de las proteínas de fase aguda en pacientes con estrés.

Este estudio de Chiarla, et al (49) fue realizado en pacientes sépticos y obtiene aumentos en los niveles de fibrinógeno altamente significativos en el grupo AAR, asociado con una disminución también significativa del tiempo de protrombina. Los niveles de fibrinógeno se mantienen durante todo el periodo de estudio, pero los de proteína C-reactiva disminuyen más rápidamente en el tiempo en el grupo AAR cuando el proceso séptico tiende a resolverse, por lo que sugieren un mayor efecto de los AAR en promover la producción hepática de proteínas de fase aguda y en la repriorización proteica que ocurre en pacientes sépticos postraumáticos, pero que los AAR pueden tener un efecto estimulador en la producción de componentes de la síntesis proteica hepática, de coagulación y antiinflamatorios.

Las soluciones de AA eran similares a las utilizadas en nuestro estudio 15,5% de AAR en el grupo control y 46,6% de AAR rica en leucina y fueron administradas en el seno de una NPT que contenía 29% de las calorías como lípidos. Sin embargo obtenemos resultados diferentes en los niveles de fibrinógeno y el descenso asociado en el tiempo de protrombina no se observa en el grupo I sino que aumenta ligeramente permaneciendo en niveles normales ($12,17 \pm 1,24$ a $12,30 \pm 1,14$).

Una explicación a este hecho, sería que los niveles medios de fibrinógeno estaban incrementados en ambos grupos al inicio del estudio como respuesta a la agresión, descendiendo en el grupo I más rápidamente a medida que el grado de estrés mejora al mismo tiempo que se favorece la síntesis de proteínas nutricionales, albúmina, prealbúmina y RBP. Mientras, en el grupo II con menor descenso en el nivel de estrés y al no tener el efecto beneficioso de los AAR en la repriorización de proteínas, el nivel de fibrinógeno desciende solo ligeramente y no se ve el efecto estimulador en la síntesis hepática de proteínas, a excepción de la RBP.

2. Fibronectina.

Es una proteína de alto peso molecular que se encuentra principalmente en la sangre, el espacio extracelular de algunos tejidos, en la superficie de las células y en el basamento de membranas (259).

Estudios de la fibronectina en voluntarios sanos demuestran disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas después del ayuno, con el subsiguiente retorno a las concentraciones normales después de la realimentación (260). En pacientes hospitalizados que precisaron intervención nutricional se ha demostrado un incremento en las concentraciones de fibronectina después de recibir NPT (259), por lo que se ha propuesto como indicador nutricional en el paciente crítico dado que se le presume un recambio rápido (259,261). Se han encontrado concen-

tracciones disminuídas de fibronectina en pacientes con agresión traumática con o sin sepsis (261) y quemados. También se ve afectada en los estados de shock, tras la circulación extracorpórea, por la coagulación intravascular, en la depresión inmunológica y de manera más intensa en situaciones con fallo multiorgánico (261).

La fibronectina aumenta en el proceso inflamatorio, siendo importante para el control eficaz de la sepsis bacteriana. Las deficiencias en la fibronectina después de la agresión o la infección se han relacionado con una mayor incidencia de mortalidad por sepsis (156) y, recientemente, se ha demostrado que son debidas a síntesis reducida (259).

Aunque inmunológicamente similar, la fibronectina plasmática puede ser distinguida de la forma celular por la composición de carbohidratos, solubilidad y actividad "in vivo" e "in vitro" (260). La fibronectina plasmática, está considerada como una sustancia opsonica que prepara las partículas y microorganismos para la fagocitosis. De hecho, tiene un efecto estimulante en los monocitos, los cuales tienen un receptor específico para la fibronectina (262). Palacios et al (261) encontraron en pacientes politraumatizados con o sin sepsis una disminución de la fibronectina plasmática a las 48 h de agresión, pero sin correlación con la agresión sufrida ni con el desarrollo posterior de complicaciones.

Los pacientes del grupo I tienen unos niveles basales por debajo de los normales (normal 25-40 mg/dl), mientras los del grupo II estaban dentro de la normalidad. Ambos grupos aumentan sin significación estadística, permaneciendo las concentraciones de los pacientes del grupo I por debajo de la normalidad.

Mattox et al (259) en pacientes traumatizados a los que administraron una dieta enteral con un 30% de AAR en cada litro de fórmula, observaron que la fibronectina estaba en niveles normales y se incrementó significativamente el día 7. En los días 14 y 21 sólo el BN continuó aumentando, mientras la fibronectina comenzó a disminuir permaneciendo a día 21 en el rango superior de la normalidad.

Van der Linden et al (263) observaron un significativo incremento en la fibronectina plasmática en dos grupos de pacientes estresados y sépticos que recibieron NPT estándar (15% de AAR) o enriquecida en AAR (50,2%), no habiendo diferencia significativa en la respuesta a la fibronectina de los grupos entre sí.

Durante el estrés se ha descrito que mejora la síntesis proteica hepática usando soluciones de NPT enriquecidas en AAR, al igual que sucede en nuestro estudio. Sin embargo la fuente primaria de la fibronectina plasmática no es hepática, o si la fibronectina se origina en el hígado la regulación de su síntesis, secreción y degradación debe ser sustancialmente diferente de la mayoría de las proteínas plasmáticas (260). Ello parece apoyar la conclusión, de acuerdo con Van der Linden (263) y los resultados de nuestro estudio, de que la NPT mejora la fibronectina plasmática, pero que la administración de una NPT que contiene una mezcla de AA enriquecida en AAR, no es superior a una NPT que contiene una mezcla de AA estándar, en lo que se refiere a este parámetro.