

Original

Aminograma plasmático en lactantes intervenidos de una cardiopatía congénita compleja

J. M. Moreno Villares*, L. Oliveros Leal*, I. Sánchez Díaz** y P. Gómez González***

*Unidad de Nutrición Clínica. **Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. ***Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

La morbilidad postoperatoria de las cardiopatías congénitas intervenidas en edades tempranas sigue siendo elevada. A ello contribuyen tanto la malnutrición preoperatoria como las repercusiones de la respuesta sistémica a la agresión, incluyendo la circulación extracorpórea. Se ha estudiado poco el metabolismo proteico en estos lactantes y niños pequeños y su repercusión sobre resultados clínicos. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la Cirugía sobre el aminograma plasmático de lactantes intervenidos precozmente de una cardiopatía congénita compleja.

Pacientes y métodos: Se recogieron de forma prospectiva los datos antropométricos y analíticos de 55 niños < 3 años sometidos a cirugía cardíaca electiva el día de la intervención y los días +1 (n = 53), +3 (n = 39) y +7 (n = 19). Los datos se presentan como media y desviación estándar. La comparación entre variables a lo largo del tiempo se realizó con un análisis de la varianza de una cola para muestras repetidas. Se consideró como estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

Resultados: La edad media en el momento de la cirugía fue de $5,5 \pm 7,2$ meses (rango 3 días a 3 años). La puntuación z para el peso antes de la cirugía fue de $-1,24 \pm 1,14$ y para la longitud de $-0,73 \pm 1,53$. Presentaban hipoprealbuminemia en el día 0 el 86,7% de los pacientes. Todos los valores de aminoácidos en plasma se encontraban como media dentro del rango de los valores normales. La evolución del aminograma mostró una disminución generalizada respecto al valor previa a la cirugía en el día +1 ($p < 0,005$) que permanecía disminuido en el día +3 para isoleucina, alanina, arginina, glicina, treonina y glutamina ($p < 0,005$) y sólo para glutamina en el día +7.

Conclusiones: 1. El aminograma plasmático en lactantes con cardiopatía congénita se encontraba en rango de normalidad antes de la cirugía con independencia del estado nutricional.

PLASMA AMINOGRAM IN INFANTS OPERATED ON COMPLEX CONGENITAL HEART DISEASE

Abstract

Post-surgical morbidity of congenital heart disease operated at early ages still is high. Both pre-surgical malnourishment and the repercussions of the systemic response to the aggression, including extracorporeal circulation contribute to it. The metabolism of proteins has been little studied in these infants and toddlers, as well as its repercussion on clinical outcomes. The aim of this study was to assess the effect of the surgery on the plasma aminogram of infants early operated for complex congenital heart disease.

Patients and methods: We prospectively gathered the anthropometrical and analytical data of 55 children < 3 years of age submitted to elective heart surgery at the day of intervention and at days +1 (n = 53), +3 (n = 39), and +7 (n = 19). The data are presented as mean and standard deviation. The comparison between the variables through time was done by one-tailed analysis of variance for repeated samples. It was considered to be statistically significant with a p value < 0.05.

Results: Mean age at the time of surgery was 5.5 ± 7.2 months (range 3 days-3 years). The z score for weight before the surgery was -1.24 ± 1.14 and for height -0.73 ± 1.53 . 86.7% of the patients had hypo-prealbuminemia at day 0. The average plasma levels for all the amino acids were within the normal ranges. The evolution of the aminogram showed a general decrease as compared to the levels prior to surgery at day +1 ($p < 0.005$), which were kept low at +3 for isoleucine, alanine, arginine, glycine, threonine and glutamine ($p < 0.005$) and only for glutamine at day +7.

Conclusions: 1. The plasma aminogram in infants with congenital heart disease was within the normal range before the surgery, irrespective of the nutritional status.

2. After the surgery, a significant decrease is observed for plasma levels of most of the amino acids, with a trend towards normalization, which is slower for certain branched amino acids, particularly for glutamine.

Correspondencia: José Manuel Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital 12 de Octubre.
28041 Madrid.
E-mail: jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 5-IX-2007.
Aceptado: 5-XI-2007.

2. Tras la cirugía se observa un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de la mayoría de los aminoácidos con tendencia a la normalización posterior, más lenta para algunos de los aminoácidos ramificados pero, sobre todo, para la glutamina.

3. La significación clínica de estos hallazgos merece un estudio más detallado.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:283-287)

Palabra clave: *Cardiopatía congénita. Aminoácidos. Aminograma. Malnutrición. Glutamina.*

Introducción

La incidencia de cardiopatías congénitas se sitúa entre el 0,5 y el 1% de todos los recién nacidos, parte de las cuales requerirán corrección quirúrgica en los primeros meses de vida. Sin embargo, la morbilidad postoperatoria en estas tempranas edades sigue siendo elevada. En ella influyen los efectos combinados de la respuesta inflamatoria generalizada desencadenada por la circulación extracorpórea¹⁻³ y la respuesta catabólica al estrés postquirúrgico⁴. Estos factores se suman al efecto de la malnutrición presente en muchos de estos niños⁵. La malnutrición es un factor asociado a una mayor morbi-mortalidad postoperatoria, duración más prolongada de la hospitalización y un mayor coste económico⁶.

Se ha estudiado poco el metabolismo proteico en lactantes sometidos a cirugía por una cardiopatía congénita y su repercusión sobre resultados clínicos (morbi-mortalidad)⁷. El reconocimiento de la glutamina como aminoácido condicionalmente esencial en el paciente adulto crítico y la disponibilidad de formas galénicas para su administración endovenosa o por vía enteral abren campos interesantes de actuación para la modulación de la respuesta inflamatoria^{8,9}.

El objetivo de este trabajo prospectivo es valorar la modificación del aminograma plasmático en un grupo de niños intervenidos quirúrgicamente antes de los tres años de edad.

Material y métodos

La población de estudio estaba constituida por 55 pacientes (31 niños y 24 niñas) intervenidos para corregir defectos cardíacos congénitos a lo largo de un año. Se incluyeron los lactantes que fueran sometidos a Cirugía cardíaca electiva en edades comprendidas entre 1 día y 3 años de edad, excluyendo recién nacidos prematuros, pacientes con Insuficiencia renal o enfermedad hepática previa a la Cirugía, así como los afectos de cromosomopatías u otras malformaciones graves asociadas. La valoración clínica de la situación nutricional se realizó mediante las mediciones clásicas y ha sido descrita extensamente en otra publicación¹⁰. Se extrajo analítica en el momento previo a la cirugía

3. The clinical significance of these findings deserves further studies.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:283-287)

Key words: *Congenital heart disease. Amino acids. Aminogram. Malnourishment. Glutamine.*

(día 0) y en los días +1, +3 y +7 postcirugía. Los niveles de aminoácidos en plasma se midieron mediante método cromatográfico en un analizador automático, cuya sensibilidad en esta medición ya ha sido demostrada¹¹.

Los datos cuantitativos se presentan como media y desviación estándar (DE), mientras que los cualitativos como frecuencias. En los datos antropométricos se usó como valor de comparación con la media, la puntuación z (valor actual-valor en P50/desviación estándar). La comparación entre variables a lo largo del tiempo se realizó mediante análisis de la varianza de una cola para muestras repetidas. Se consideró como estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

Se solicitó autorización al Comité Ético de Ensayos Clínicos para la puesta en marcha del protocolo y el consentimiento informado a los padres de los lactantes antes de su incorporación al estudio.

Resultados

La edad media en el momento de la intervención fue de 5,5 meses (DE: 7,2 meses), con un rango entre tres días y tres años. Veintitrés pacientes presentaban una cardiopatía congénita cianosante, 16 no cianosante y 16 no definida. La coartación de aorta, la tetralogía de Fallot y la transposición de grandes vasos constituyeron las cardiopatías más frecuentes. Dos pacientes fallecieron durante la cirugía.

Cuando se valoró la situación nutricional de acuerdo con la puntuación z para cada una de las medidas antropométricas, la mitad de los pacientes mostraban una desnutrición moderada (puntuación z para el peso $< -1,28$) o grave (puntuación z para el peso $< -1,88$). Tomando el grupo en su totalidad, la puntuación z para el peso fue de -1,24 (DE: 1,14); para la longitud -0,73 (DE: 1,53); para la circunferencia del brazo, -0,80 (DE: 1,57) y para el pliegue tricípital -0,77 (DE: 1,23).

En cuanto a la valoración bioquímica de la situación nutricional presentaron hipoalbuminemia el 36,7% de los niños. Las proteínas medias de vida más corta, prealbúmina y RBP estaban globalmente por debajo de los valores medios para la edad. Presentaron valores de prealbúmina < 20 mg/dL el 86,7% y de RBP $> 2,8$ mg/dL el 84,8%.

Todos los valores de aminoácidos en plasma se encontraban como media, en el día de la cirugía, dentro del rango de los valores normales. La evolución del aminograma mostró una disminución generalizada respecto al valor inicial ($p < 0,005$), que permanecía disminuido en el día +3 para la isoleucina, la alanina, la arginina, la glicina, la treonina y la glutamina ($p < 0,005$) y sólo para la glutamina en el día +7 (tabla I).

Discusión

La respuesta metabólica al estrés que supone la cirugía cardíaca en lactantes es muy significativa, del mismo orden, cuando se determina el balance nitrogenado o la excreción urinaria de 3-metilhistidina, un marcador de proteólisis muscular⁷, que la que ocurre en pacientes con traumatismo grave o sepsis.

El estrés y el trauma quirúrgico causan una proteólisis muscular, con liberación de aminoácidos al torrente circulatorio para el metabolismo oxidativo, la gluconeogénesis y la síntesis proteica: reactivantes de fase aguda y para el proceso de cicatrización. Como respuesta a la cirugía, se produce una disminución

significativa en todos los aminoácidos en plasma¹². Al igual que Chaloupecki hemos encontrado un descenso transitorio pero significativo en los niveles plasmáticos de aminoácidos ramificados, glutamina, alanina, glicina, arginina, treonina y glutamina en el día +1 y +3 después de la cirugía pero, a diferencia de éste autor, no encontramos aumento en los niveles de fenilalanina. A la semana de la cirugía, sólo los niveles del Gln estaban significativamente por debajo de los basales. Estos resultados son diferentes de lo que se encuentra como respuesta a la cirugía en otro tipo de pacientes: aumento significativo de los niveles de aminoácidos de cadena ramificada (AGCR), que se asocian a cambios similares en la concentración intramuscular de los mismos¹³. Este descenso que encontramos en algunos aminoácidos parece indicar una desproporción entre las reservas endógenas y las necesidades aumentadas después de una cirugía cardíaca precoz. Como la fuente principal de aminoácidos ramificados, alanina y glutamina es el músculo esquelético, es probable que la distrofia muscular que encontramos en muchos de estos pacientes explique la reserva limitada de aminoácidos. Sería muy interesante disponer de datos de la composición corporal,

Tabla I
Evolución del aminograma plasmático después de la cirugía (valores en mg%, media y desviación estándar)

Aminoácido	Día 0	Día +1	Día +3	Día +7
Pser	6,1 (2,0)	9,5 (7,3)	0,5 (6,2)	10,9 (6,5)
Tau	63,8 (30,1)	31,6 (21,6)	33,2 (24,6)	39,4 (21,3)
Pet	112,3 (54,6)	140,6 (55,9)	147,3 (51,3)	170,1 (78,4)
Asp	9,1 (3,4)	7,1 (2,3)	7,5 (2,3)	16,7 (16,2)
Thr	108,2 (44,5)	61,2 (22,1)	99,7 (50,5)	141,9 (46,2)
Ser	123,6 (28,0)	72,4 (18,4)	98,0 (40,5)	108,8 (43,2)
Asn	39,5 (14,9)	26,5 (9,6)	37,6 (18,0)	35,5 (17,3)
Glu	95,3 (48,6)	64,0 (29,8)	58,5 (28,8)	83,6 (51,8)
Gln	529,9 (125,7)	377,5 (88,0)	415,5 (169,0)	428,6 (142,2)
Gly	213,6 (75,4)	178,6 (63,3)	213,9 (78,6)	260,5 (75,6)
Ala	285,8 (101,0)	172,1 (69,3)	171,4 (76,9)	260,3 (76,2)
Cit	28,2 (11,5)	14,7 (6,7)	11,7 (6,3)	12,9 (5,6)
Val	159,4 (46,5)	143,5 (51,1)	146,2 (42,3)	179,2 (44,4)
Cys	46,5 (13,6)	25,8 (8,6)	3,5 (14,3)	46,0 (21,6)
Met	28,8 (7,2)	20,5 (5,8)	26,3 (6,9)	30,1 (8,9)
Ileu	48,5 (12,6)	29,0 (16,6)	29,9 (16,5)	42,5 (15,3)
Leu	93,6 (22,6)	76,0 (29,1)	86,0 (26,5)	100,8 (27,7)
Tyr	60,3 (14,4)	49,4 (12,0)	54,9 (21,2)	50,5 (21,8)
Phe	51,3 (11,8)	58,4 (12,6)	58,7 (14,5)	69,7 (17,6)
Trp	34,9 (9,9)	37,5 (11,7)	28,8 (10,0)	42,0 (37,4)
Lys	144,5 (32,3)	102,7 (28,6)	147,9 (47,2)	213,6 (81,6)
Hys	63,3 (11,7)	51,4 (11,1)	57,6 (15,4)	68,7 (21,2)
Arg	51,9 (20,2)	22,8 (10,7)	32,9 (21,8)	55,6 (34,9)
Hypro	33,6 (16,0)	20,7 (8,5)	21,9 (9,2)	30,5 (19,3)
Pro	155,7 (53,0)	98,2 (39,2)	119,2 (43,2)	157,5 (53,8)

Tabla II
Mecanismos propuestos de acción de la glutamina sobre la respuesta inflamatoria sistémica

Protección de tejidos:

- Favoreciendo la expresión de las proteínas "heat shock".
- Efecto antiapoptótico.
- Fuente de combustible para las células epiteliales.

Antiinflamatoria:

- Atenuación de la activación por estrés de quinasa NF- κ B.
- Favorece la activación de receptor γ activador de peroxisoma.
- Atenuación de la expresión de citoquinas.

Preservación de la función metabólica de los tejidos en situación de estrés:

- Preservación de los niveles de ATP después de la sepsis y del daño post-isquemia/reperfusión.
- Preservación de la función mitocondrial.

Antioxidante/atenuación de la expresión de sintetasa de óxido nítrico inducible:

- Aumenta los niveles de glutathion tras el estrés.
- Atenuación de la expresión de sintetasa de óxido nítrico inducible después de la sepsis y del daño post-isquemia/reperfusión.
- Reducción del estrés oxidativo.

en especial las modificaciones en la distribución de tejido magro en relación con la cirugía.

Estas observaciones son de gran ayuda para el tratamiento nutricional de los lactantes y niños pequeños sometidos a cirugía cardíaca. El principal objetivo del tratamiento nutricional en el paciente gravemente enfermo es proteger la masa y la función del tejido magro. Es inevitable la pérdida de tejido magro cuando la intensidad de la agresión es grande y mayor aún si es duradera. Por lo tanto, el objetivo es limitar esas pérdidas mediante un adecuado aporte de energía y aminoácidos. La administración de aminoácidos reduce las pérdidas nitrogenadas. Es probable que las recomendaciones de aminoácidos en el paciente gravemente enfermo estén infravaloradas¹⁴ también en el niño¹⁵. Sería interesante, además, que la solución de aminoácidos administrada se ajustara a las necesidades metabólicas derivadas de la acción del catabolismo^{16,17}. Es decir, soluciones enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada, alanina y glutamina¹⁸. Los aminoácidos de cadena ramificada se convierten en la principal fuente de nitrógeno para la síntesis de Gln y alanina en el músculo, pero, por otra parte, los AACR liberados a la circulación pueden usarse para la síntesis proteica o para la síntesis de alanina y Gln¹⁹.

La Gln es el aminoácido más abundante en el organismo. Los valores de Gln en plasma disminuyen en el enfermo crítico. La Gln interviene en el transporte de nitrógeno entre órganos, proporciona nitrógeno para los nucleótidos y azúcares complejos y es el sustrato clave en la formación de amonio por el riñón. El intes-

tino es un órgano diana en el enfermo crítico, que se manifiesta como alteración de la función epitelial: aumento de la permeabilidad intestinal y generador de citoquinas que contribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica²⁰. La búsqueda de tratamientos para prevenir el daño en la función intestinal y sus consecuencias se convierte así en un objetivo prioritario de estudio. El aminoácido condicionalmente esencial glutamina (Gln) cumpliría ese papel: protección de la célula epitelial intestinal frente a la agresión y atenuación de la producción de mediadores proinflamatorios por las células inmunes del intestino. La Gln ejercería esa función a través de diversos mecanismos potenciales (tabla II)²¹. Además de las células intestinales, las células del sistema inmune también usan Gln como combustible y, a través de la producción de glutathion, contribuye a la defensa antioxidante.

Una revisión sistemática publicada en 2002 sobre la suplementación de Gln en el paciente crítico y en el postquirúrgico^{22,23} demostró una reducción en las complicaciones infecciosas y una duración menor de la estancia hospitalaria. El mecanismo de acción en ambas situaciones puede ser distinto²⁴. Su empleo en otras situaciones (trasplante de médula ósea, síndrome de intestino corto) es más controvertido^{25,26}. Se ha demostrado que la administración de Gln en niños con distrofia muscular de Duchenne inhibe la degradación proteica²⁷.

Desconocemos las repercusiones de la hipoaaminoacidemia en lactantes tras la cirugía cardíaca. La administración de aminoácidos por vía endovenosa consigue corregir esta hipoaaminoacidemia, excepto los niveles disminuidos de Gln⁷. Una de las limitaciones de nuestro trabajo estriba en que no fue posible correlacionar los datos del aminograma plasmático con la ingesta, aunque todos los pacientes reciben, por protocolo, el mismo tipo de soporte nutricional (nutrición enteral a través de una sonda transpilórica una vez que el paciente está hemodinámicamente estable o nutrición parenteral si la nutrición enteral no es posible). El principal interés de este trabajo radicaría, por una parte en valorar si existe una asociación entre la disminución en la concentración plasmática de determinados aminoácidos y variables clínicas como por ejemplo, la incidencia de infecciones en el periodo postoperatorio o la duración de la asistencia respiratoria o la duración de la estancia. Por otra, se completaría con un estudio de intervención, de tal manera que se valorara si la administración de una solución enriquecida en AACR y/o glutamina modificaría el curso de estas variables. Están en marcha estudios de intervención que pretenden dar respuesta a estas preguntas.

Referencias

1. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:552-9.
2. Butler J, Pathi VL, Paton RD, Logan RW, MacArthur KJD, Jamieson MPG, Pollock JCS. Acute-phase responses to cardiopulmonary bypass in children weighting less than 10 kilograms. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:538-42.

3. Downing SW, Edmunds LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1236-43.
4. Firmin RK, Bouloux P, Allen P, Lima C, Lincoln JCR. Sympathoadrenal function during cardiac operations in infants with the techniques of surface cooling, limited cardiopulmonary bypass, and circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:729-35.
5. Mitchell IM, Logan RW, Pollock JCS, Jamieson MPG. Nutritional status of children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1995; 73:277-83.
6. Silberbach M, Shumaker D, Menashe V, Cobanoglu A, Morris C. Predicting hospital charge and length of stay for congenital heart disease surgery. *Am J Cardiol* 1993; 72:958-63.
7. Chaloupecký, Hucin B, Tláškal T, Kostelka M, Kucera V, Janousek y cols. Nitrogen balance, 3-methylhistidine excretion and plasma amino acid profile in infants after cardiac operations for congenital heart defects: the effect of early nutritional support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:1053-60.
8. Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proceed Nutr Soc* 2006; 65:236-41.
9. Ziegler TR, Gatzert C, Wilmore D. Strategies for attenuating protein-catabolic responses in the critically ill. *Annu Rev Med* 1994; 45:459-80.
10. Moreno Villares JM, Oliveros Leal L, Sánchez Díaz JI, Pérez A, Galletti L. Estado nutricional de lactantes afectados por una cardiopatía congénita compleja antes de la cirugía. *Acta Pediatr Esp* 2007; 65:24-28.
11. Scott PH, Sandham SE, Balmer SE, Wharton BA. Diet-related reference values for plasma amino acids in newborns measured by reversed-phase HPLC. *Clin Chem* 1990; 36:1922-7.
12. Johnston ID, Dale G, Craig RP, Young G, Goode A, Tweedle DE. Plasma amino acid concentrations in surgical patients. *JPEN* 1980; 4:161-4.
13. Vinnars E, Bergstrom J, Furst P. Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. *Ann Surg* 1975; 182:665-71.
14. Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:906-11.
15. Imura K, Okada A. Amino Acid metabolism in pediatric patients. *Nutrition* 1998; 14:143-8.
16. Maldonado J, Gil A, Faus MJ, Periago JL, Loscertales M, Molina JA. Differences in the serum amino acid pattern of injured and infected children promoted by two parenteral nutrition solutions. *JPEN* 1989; 13:41-6.
17. Obled C, Papet I, Breuillé D. Metabolic bases of amino acid requirements in acute disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:189-97.
18. Soeters PB, Van de Poll MCG, Van Gemert WG, Dejong CHC. Amino Acid adequacy in pathophysiological states. *J Nutr* 2004; 134:1575S-82S.
19. Holecsek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition* 2002; 18:130-3.
20. Fink MP. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:143-51.
21. Wischmeyer PE. Glutamine: role in gut protection in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:607-12.
22. Novack F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:2022-9.
23. Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proceed Nutr Soc* 2006; 65:236-41.
24. Heyland D, Dhaliwal R. Immunonutrition in the critically ill: from old approaches to new paradigms. *Intens Care Med* 2005; 31:501-3.
25. Gómez Candela C, Castillo R, Martín MC, Agudo MJ, Ojeda E. Efectos de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. *Nutr Hosp* 2006; 21:13-21.
26. Leyva Martín S, Fernández Lloret S, Martín Ruiz JL. Resección intestinal masiva. Proceso de adaptación intestinal. *Nutr Hosp* 2007; 22:616-20.
27. Mok E, Violante CE, Daubrosse C, Gottrand F, Rigal O, Fontán JE y cols. Oral glutamine and amino acid supplementation inhibit whole-body protein degradation in children with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:823-8.