

## LOS AMINOACIDOS COMO ALIMENTO - MEDICAMENTO (\*)

Dr. J. A. GRIFOLS ROIG

Académico C. de la Real de Medicina de Barcelona

### Prólogo

**C**REO que fué a fines de 1944 que la prensa médica inglesa empezó a publicar algunas noticias sobre los brillantes resultados de la aplicación intravenosa de aminoácidos en los hambrientos de Bengala de 1943. El éxito fué espectacular. La mortalidad entre los casos así tratados, no complicados de neumonía ni malaria, fué tan sólo del 8 por 100, mientras que en los casos control, tratados con glucosa y solución fisiológica, la mortalidad fué del 67 por 100.

Rápidamente se reflejó en la prensa diaria de todo el mundo un enorme interés por este preparado, cuyos estudios básicos fueron difundidos en España por el Boletín Médico Británico en un interesantísimo artículo sobre Metabolismo de las Proteínas, del Dr. D. P. CUTHBERTSON, del Medical Research Council.

De todo cuanto llegó a nuestro conocimiento en aquellos momentos, dedujimos que algo nuevo y de eficacia se había conquistado para los graves casos de inanición, fuese por falta primaria de alimentos o por dificultades en su digestión o absorción o por reposo obligado después de intervenciones quirúrgicas, etcétera, etc.

Era, pues interesante conocer este preparado, sus bases, sus indicaciones e, incluso, sus posibilidades de preparación en nuestro país. Para ello era cuestión de revisar los conocimientos últimamente adquiridos sobre la fisiología de los aminoácidos y de las proteínas que los proporcionan, tanto más cuanto que en los últimos años, por exigencias de la guerra, principalmente en los países anglosajones, se había experimentado a fondo sobre estas cuestiones con fines sanitarios y económicos, por organismos especialmente creados. En Inglaterra, el equipo de Investigación sobre Nutrición Humana fué creado dentro del Medical Research Council, y en América se encomendó su estudio al Council on Foods and Nutrition de la American Medical Association.

De esta revisión se encargó personalmente, en nuestros Laboratorios, el doctor José A. Grifols Lucas, de cuyas fichas y notas entresacamos los datos básicos de esta comunicación, que en un primer momento pensamos acompañar de la exposición de resultados hallados en nuestros experimentos, pero que luego hemos desistido, porque, no siendo ellos de interés general, comunicarían demasiada pesadez a este trabajo.

Nuestro propósito es, de momento, exponer las bases científicas que justifican el interés clínico por los aminoácidos, considerados como alimento-medicamento, prescindiendo del estudio farmacológico del mismo.

### Introducción

Siguiendo el método de la comparación que tantas veces se emplea en las ciencias biológicas, diremos que, en el sentido más amplio, los aminoácidos representan para el organismo animal lo que los materiales de construcción para un edificio industrial, así como para sus máquinas y herramientas. Es decir, son como los ladrillos, piedras, cal, cemento, la madera, las vigas, etc., etc., de que está construído el edificio, así como los diversos materiales, madera, hierro, etcétera, etc., de que están construídas sus máquinas y herramientas (que en el animal son los órganos, fermentos, hormonas).

Continuando el símil, vemos que el organismo animal crece hasta que ter-

(\*) Sesión científica del día 28 de abril de 1947. Presidencia Prof. Peyrí.

mina su desarrollo, lo mismo que el edificio industrial aumenta en altura, anchura e instalación hasta que está terminado. En esta fase de construcción del edificio, se necesita una clase de material, por ejemplo, ladrillos, vigas, cañerías, desagües, puertas, ventanas, motores, etc., etc., que no necesitaremos más después de terminado e instalado el edificio. Pues, del mismo modo, el animal necesita durante el crecimiento algunos materiales de construcción (aminoácidos) en cantidad y calidad diferentes a los que necesitará en estado adulto.

En estado adulto, el organismo animal tiene un desgaste normal en su estructura orgánica, del mismo modo que lo hay en el edificio industrial por efecto de su funcionamiento, y uno y otro necesitan reponerse de este desgaste normal o fisiológico con ciertos materiales que pueden no ser o ser esencialmente distintos de los empleados durante el crecimiento, o bien que se precisen en cantidad diferente.

Finalmente, las averías y las catástrofes que pueden ocurrir al edificio industrial, tienen su parangón en las enfermedades y accidentes que pueden ocurrir al animal, y para la reparación de estos daños se necesitan también materiales de construcción especiales para cada caso, y diferentes en cantidad y calidad de los que normalmente necesitan cada uno para la reparación de su desgaste normal o fisiológico.

Más lejos aún puede llegar el símil. Así como para la construcción del edificio no ponemos el hierro en forma de piritas, ni la madera en forma de árboles, etcétera, sino que todo ello se elabora antes de emplearlo para adaptarlo al uso que se le destina, así también el organismo animal no se sirve directamente de las proteínas alimenticias para construir y renovar su propio organismo sino que las ingiere y las desmonta en sus componentes, los aminoácidos, operación previa que efectúa dentro de su tramo gastro-intestinal.

Y abandonando ahora el símil para situarnos en el terreno netamente biológico, recordaremos que las proteínas — fuentes de N de la alimentación animal — son moléculas grandes, y por ello de naturaleza coloide, que no pasan a través de las membranas animales y que el proceso de la digestión las desmorona en moléculas pequeñas, los aminoácidos, fácilmente absorbibles a través del intestino.

El número de estos aminoácidos no parece muy elevado. Se han hallado unos veintidós como constituyentes de las proteínas alimenticias. Pero las combinaciones y permutaciones de que son susceptibles para formar proteínas llegan a ser tan numerosas que, según B. LEWIS, con los veinte aminoácidos más corrientes el cálculo prevé que podrían formarse más de 2 trillones de proteínas diferentes. No es de extrañar, por lo tanto, que las proteínas de cada especie animal puedan tener su característica diferente, revelándose esta diferencia, principalmente por reacciones biológicas de anticuerpos producidos en el suero de un animal de experimentación, a consecuencia de inyectarle proteínas de diverso origen.

El proceso de la digestión reduce al estado de aminoácidos difusibles, no específicos biológicamente, las proteínas específicas de los alimentos, de tal modo que, según CATHCART, «la desintegración de las proteínas específicas en sus elementos constituyentes, que son en su mayor parte inespecíficos, parece ser la función característica de la digestión».

Antes de los modernos métodos inmunológicos se consideraba una rareza la posibilidad de que desde el tubo digestivo se absorbiera directamente alguna leve cantidad de proteína intacta y casi únicamente se creía esto posible en los animales jóvenes, pero hoy, con los citados métodos inmunológicos, se ha comprobado que ello es posible, aunque en pequeñas cantidades, sin distinción de edad ni sexo. Estos hallazgos son de especial significación con relación a las proteínas específicas.

Consignamos aquí este hecho sólo porque, como veremos luego, tiene cierta importancia para una de las indicaciones terapéuticas de los aminoácidos.

### Importancia bioquímica de los diferentes aminoácidos

#### AMINOÁCIDOS ESENCIALES

Desde los tiempos de RUBNER y VOIT se sabía que las proteínas eran indispen-

sables para la alimentación animal. Y la creencia de que tan sólo las proteínas intactas podían ser utilizadas satisfactoriamente para fines de nutrición, llegó hasta los primeros años de este siglo.

El primer hecho que hizo tambalear esta opinión fué una experiencia de LOEWI, en 1902, con la que demostró que se podían mantener perros en equilibrio nitrogenado con autolizados de páncreas que, como sabemos, no contienen proteínas y si tan sólo los aminoácidos procedentes de la digestión triptica de la propia substancia pancreática. Este fué el primer hecho que invitó a desviar la atención prestada a las proteínas, fijándola más especialmente en sus propios componentes los aminoácidos. HENRIQUES y HANSA, en 1905, prepararon una solución de aminoácidos libre de polipéptidos, digiriendo primero las proteínas con tripsina y erepsina y luego calentando el digerido con ácido sulfúrico al 20 por 100 y vieron que si el primer producto tenía un contenido elevado del aminoácido triptófano, podía mantener el equilibrio nitrogenado. En cambio, cuando faltaba el triptófano (por efecto del calentamiento con el ácido) aunque se conservaban los demás aminoácidos, el equilibrio nitrogenado no podía ser alcanzado.

Esta experiencia demostró que no todos los aminoácidos eran iguales biológicamente, pues la mezcla de aminoácidos en la que faltaba el triptófano no era apta para la alimentación, debiéndose reconocer al triptófano el papel de aminoácido indispensable. Esta experiencia inicia la distinción entre los aminoácidos indispensables o esenciales y los no esenciales.

Más tarde, en 1906-7, WILLCOCK y HOPKINS vieron cómo, ratones jóvenes alimentados con una dieta en la cual la zeína (proteína del maíz) era la única proteína, perdían de peso y morían en 17 días. La adición del triptófano a la dieta permitía a los ratones sobrevivir durante periodos más prolongados, aun cuando seguían perdiendo de peso. En 1914, OSBORNE y MENDEL repitieron los experimentos y encontraron que, en las ratas en crecimiento, la adición de triptófano permitía a los animales mantener el peso y que con la adición de lisina (otro aminoácido) se restablecía el crecimiento. Así pues, se consideró al triptófano y a la lisina como aminoácidos esenciales. Esta experiencia está de acuerdo con los recientes análisis de la zeína y que demuestran que, efectivamente, los aminoácidos lisina y triptófano están en déficit.

En 1931, W. C. ROSE, alimentando con mezclas de los aminoácidos puros conocidos hasta aquella fecha, las ratas en crecimiento, vió que las ratas no crecían y concluyó que las proteínas alimenticias debían contener aun algún otro aminoácido, esencial desconocido, el cual más tarde fué aislado e identificado como el ácido alfa-amino-beta-hidroxin-butírico (treonina).

Se ve pues, que hay aminoácidos llamados esenciales, que al igual que las vitaminas no pueden ser sintetizados por el organismo de los mamíferos y es absolutamente indispensable que sean suministrados por la dieta.

Hasta ahora, son considerados *esenciales para el crecimiento* (W. C. ROSE, 1938) de la rata, el perro y el ratón, la arginina, histidina, lisina, triptófano, fenilalanina, metionina, treonina, leucina iso-leucina y valina.

ROSE ha estudiado cuáles eran los aminoácidos *esenciales para el sostenimiento del animal adulto* mediante el balance nitrogenado y ha visto que en la rata adulta dejan de ser esenciales la arginina y la histidina.

Naturalmente que no se han efectuado ensayos sobre los aminoácidos esenciales para el crecimiento del niño, porque los métodos por ahora disponibles no le son aplicables, y hasta hace poco fué imposible efectuarlos para el estudio del sostenimiento del hombre adulto por las dificultades en la producción industrial de cantidad suficiente de aminoácidos puros. W. C. ROSE (1946) ha sido el primero que ha podido disponer de tales cantidades y mediante estudios de balance nitrogenado este autor ha visto que son también ocho los aminoácidos necesarios. Igualmente que la rata adulta, el hombre adulto no necesita arginina ni histidina. La supresión de cualquiera de los ocho aminoácidos restantes produce un balance nitrogenado negativo que se positiva al añadir de nuevo el aminoácido en la dieta.

Todos estos resultados invitan a aceptar como aminoácidos indispensables para el crecimiento del niño y el mantenimiento de hombre adulto los mismos que se han hallado con las experiencias con otros mamíferos.

Un punto que no está claro en estas experiencias y que hace que pierdan valor en cuanto a sus resultados cuantitativos, es que en las experiencias con aminoáci-

dos puros muchos de ellos están en su forma racémica *dl*, mientras que los que se hallan en las proteínas alimenticias están en su forma natural *l*.

También en el otro extremo de la escala biológica se sabe de algunos microorganismos que para su crecimiento necesitan indispensablemente algunos aminoácidos (que para ellos son por lo tanto esenciales) y esto constituye la base de un método muy interesante de determinación microbiológica de aminoácidos (y vitaminas). Se inició este método con el descubrimiento de MULLER y COHEN en 1937 de que la beta-alanina es un factor esencial de crecimiento para el *b. diftérico*, proporcionando así un método de determinación biológica de este compuesto. Consiste esencialmente en preparar un medio de cultivo incompleto que contiene todo lo necesario menos beta-alanina. Si queremos saber si una substancia es o no beta-alanina, no hay más que añadirla a este medio incompleto y sembrar el *b. diftérico*. Si crece, es beta-alanina, si no crece, no lo es; sirviendo este método también para la determinación cuantitativa, pues, supuesto un exceso de todos los elementos nutritivos excepto la beta-alanina, ésta será el factor que limitará el crecimiento, por lo que de la intensidad del crecimiento se podrá deducir la cantidad de beta-alanina.

Recientemente ha aparecido una obra magnífica de BARTON-WRIGHT en la que se expone detalladamente la técnica para esta clase de análisis, que nosotros tenemos en marcha, debiendo hacer constar que a pesar de lo delicada que es, aportará interesantes resultados tanto para la determinación y dosificación de los aminoácidos como quizás para la determinación de gérmenes. La técnica actual permite ya la determinación cuantitativa de los diez aminoácidos esenciales y algunos de no esenciales, con sólo cuatro gérmenes.

### Valoración biológica de las proteínas

Justificado el interés biológico de los aminoácidos y de acuerdo con las referidas investigaciones, ¿qué mezclas de aminoácidos hemos de tomar como modelos para juzgar la calidad de las proteínas alimenticias naturales o la calidad de un preparado de aminoácidos?

Naturalmente que el camino directo para hallar la respuesta parece ser el de la experimentación con mezclas de aminoácidos puros, obtenidos de las proteínas por hidrólisis o preparados sintéticamente. Pero de momento no es fácil seguir este camino porque la industria no los produce aislados en cantidad suficiente y también porque, como ya hemos indicado, los que se producen sintéticamente tienen carácter racémico y los naturales son levógiros y las dos formas ópticas no son equivalentes biológicamente.

Hay que seguir otro camino: el de cotejar el *valor nutritivo* de las diversas proteínas alimenticias naturales con su *composición aminoacídica* deducida de los modernos análisis existentes y buscar la correlación más fácilmente expresable entre composición y valor nutritivo.

Este es el camino que han seguido MITCHELL y BLOCK (1946-47) recientemente, basándose en procedimientos biológicos para formarse cargo del valor nutritivo de las proteínas alimenticias, es decir, de los agregados aminoácidos que la naturaleza nos proporciona espontáneamente, relacionando los valores nutritivos de las proteínas con su composición aminoacídica expuesta en las tablas de BLOCK y BOLLING (1945).

El primero de estos procedimientos se funda en el llamado «cociente de eficiencia máximo». El otro en la determinación del llamado «valor biológico».

El «cociente de eficiencia máximo» (OSBORNE y MENDEL, 1919) se determina en ratas jóvenes relacionando la ganancia de peso a la proteína de la dieta. El punto de vista es adecuado para seleccionar las proteínas alimenticias que contienen los aminoácidos esenciales para el crecimiento. En rigor, este cociente debiera determinarse con cantidades variables de proteína en la dieta, pero ello es un trabajo sumamente dilatado, de manera que muchos autores han optado en determinar el cociente que se obtiene a una proporción determinada de proteína en la dieta. De este modo el cociente de eficiencia deja de ser máximo. BLOCK y MITCHELL han revisado los datos existentes en la literatura y han tomado en consideración aquellos cocientes que se refieren a dietas que contienen  $10 + 2\%$  de proteínas y a períodos

de alimentación de cuatro a ocho semanas. Al cociente así limitado se le llama simplemente «cociente de eficiencia».

La valoración de las proteínas por el llamado «valor biológico» se funda en datos de metabolismo proteico y rinde información sobre digestibilidad y utilización metabólica. Es adecuado para estudios tanto sobre el mantenimiento nitrogenado en los animales adultos como para el crecimiento en los animales jóvenes. Relacionando el N absorbido por el intestino con el N ingerido con el alimento tenemos el cociente de digestibilidad y relacionando la cantidad de N asimilado a 100 partes de N absorbido tenemos una cifra que expresa la calidad nutritiva de la proteína o «valor biológico», término empleado por THOMAS por primera vez en 1909. Como complemento puede calcularse la utilización neta de la proteína o sea la cantidad de N asimilado por cada 100 partes de N ingerido, lo que se determina multiplicando el valor biológico por el cociente de digestibilidad.

Como podemos notar, tanto el «cociente de eficiencia» como el «valor biológico» para nada tienen en cuenta la composición aminoacídica.

### Valoración aminoacídica de las proteínas

BLOCK y MITCHELL al poner en sus tablas, por orden decreciente el cociente de eficiencia, el valor biológico y la utilización neta de una larga serie de proteínas alimenticias, han visto que el huevo completo tiene el primer puesto en todas estas columnas y consecuentemente se hacen la consideración de que el huevo completo contiene una mezcla de aminoácidos altamente digerible y casi perfectamente utilizable en el metabolismo del roedor adolescente, siendo mejor que la leche a este respecto. Por este motivo han tomado la composición aminoacídica del huevo completo como modelo de composición aminoacídica y la han comparado con el del contenido aminoacídico de los demás alimentos proteicos. En la tabla correspondiente de su trabajo, la columna de la composición aminoacídica esencial del huevo completo se expresa (como es su norma), en los gr. de cada aminoácido esencial que corresponden a 16 gr. de N del huevo. Cada valor de las restantes proteínas representa la desviación porcentual con relación al mismo aminoácido en el huevo completo. El aminoácido con mayor déficit porcentual le denominan «limitador», anotándolo al pie de cada columna representativa de la proteína correspondiente. La categoría química la deducen BLOCK y MITCHELL restando de 100 el déficit porcentual en aminoácido «limitador». Como es obvio, cuanto mayor es este déficit porcentual tanto más pobre es la proteína y tanto más bajo el «índice químico».

Así, p. ej., las proteínas del trigo completo contienen 63 % menos lisina que las proteínas totales del huevo, pero aproximadamente la misma histidina. En este caso, el aminoácido limitador en las proteínas de trigo completo es la lisina (— 63 %), que es el aminoácido con la desviación porcentual más elevada. En la fibrina, el aminoácido limitador es la *iso*-leucina, que presenta la desviación máxima y es de un valor de — 37 %. Los índices químicos respectivos, obtenidos como hemos dicho, restando estas cifras de 100, son: trigo, 37 y fibrina 63. Es decir, que según la clasificación química, es mejor la proteína de la fibrina que la del trigo, siendo los aminoácidos *iso*-leucina y lisina, respectivamente, los que limitan su calidad. Esto se confirma con los ensayos biológicos de crecimiento de ratas. La adición de lisina al trigo y de *iso*-leucina a la fibrina eleva el «valor biológico» de las mismas.

Una ventaja destacada de la valoración de las proteínas por su composición aminoacídica sobre las valoraciones biológicas está en las posibilidades de suplementación entre proteínas alimenticias cuando una de ellas es deficiente en un aminoácido y otra lo tiene en exceso.

El análisis aminoacídico completo de una proteína alimenticia permite a uno predecir con precisión considerable no sólo el primer aminoácido limitador en cada caso, sino el segundo, tercero, etc. Tal información revela claramente las relaciones de suplementación entre las proteínas y nos da una guía de valor para componer las mezclas de proteínas de mayor eficiencia en la nutrición.

Un ejemplo claro de suplementación es el siguiente: Las proteínas de la sangre son de bajo valor biológico para los animales, cuando se les da como principal aporte de proteína. Esta deficiencia era atribuída antes a sabor desagradable, a baja digestibilidad o a otras causas pero no a que pudiera faltar algún aminoácido

esencial. En 1943, GRAU y ALMQUIST sospechando que un desequilibrio aminoácido pudiera ser la causa de su bajo valor biológico añadieron cistina, treonina, triptófano, arginina e histidina solos o en combinación a las dietas de polvo de sangre, pero sin obtener mejora. Sin embargo, observaron que las mezclas de sangre y gluten de maíz tenían una eficiencia muy por encima de lo esperado, pues ambas proteínas aisladamente son de valor biológico bajo, en especial el gluten de maíz. Fué el análisis aminoácido de estas dos proteínas lo que dió la clave de la explicación. La sangre en polvo es muy deficiente en *iso*-leucina, en cambio el gluten de maíz está bien dotado de ella. Por el contrario, la sangre en polvo es rica en lisina, aminoácido que falta casi por completo en el gluten de maíz. La mezcla de ambas proteínas rinde un valor biológico mucho mayor de lo que podía esperarse de los bajos valores biológicos de cada una de ellas.

Lo expuesto hace resaltar prácticamente la importancia del análisis aminoácido esencial de las proteínas y su aplicación en la compensación de los aminoácidos deficitarios, tanto para el mejoramiento de las dietas, como para la obtención industrial de preparados de aplicación terapéutica. Para unos y otros será la composición amino-ácida de las proteínas del huevo entero, según los actuales conocimientos, el ideal de su composición.

### La alimentación proteica del hombre adulto, sano y enfermo

Colocándonos en el nuevo punto de vista, para las investigaciones sobre nutrición nitrogenada, es decir, abandonando el clásico punto de vista desde el cual se consideraba solamente a las proteínas naturales enteras como fuente posible de N., por el nuevo punto de vista desde el cual la atención se presta primordialmente a sus componentes, los aminoácidos, hemos de confesar que el panorama que se ve es altamente sugestivo por las promesas que parece brindar a la investigación científica.

Para el hombre sano se ha calculado a base de balances nitrogenados hechos con anterioridad, por diferentes autores y recopilados por MITCHELL y HAMILTON.

Los datos se han obtenido de las cifras de excreción nitrogenada de sujetos después de unos días de estar alimentados con dietas privadas de N. Sabemos que en estas condiciones el N. que se excreta, es el que el organismo necesita para aguantar la marcha de su máquina y que lo va sacando del almacén de proteínas o aminoácidos de que dispone en su propio organismo. Ahora bien, los citados autores han hallado que corresponden a cantidades de proteína de 0,156 gr. a 0,38 gr. por Kg. de peso y por día.

Por lo tanto, si aceptamos con STARE, HEGSTED y Mc KIBBIN, la cifra máxima redonda de 0,4 gr., de proteína por Kg. de peso y por día, equivalente a 64 mgr. de N. por Kg. y por día, tendremos un punto de partida para calcular con suficiente exactitud, la cantidad de aminoácidos esenciales necesarios en la ración del hombre sano, pues no tenemos más que calcularlos a base de la composición aminoácida esencial del primer alimento de la escala química, esto es, las proteínas del huevo completo. La administración de los aminoácidos así calculados, en la dieta, proporcionará el equilibrio en el balance nitrogenado.

Pero, ¿son aplicables estos cálculos a las necesidades de la enfermedad? Evidentemente que no. Las cifras citadas son básicas para el equilibrio nitrogenado cuando no existe ningún contratiempo. Al surgir la enfermedad se presentan alteraciones profundas del metabolismo nitrogenado. Así vemos que en las quemaduras, fracturas y traumas existe una llamada pérdida tóxica o pérdida catabólica de N. por la orina debido a un misterioso aumento del catabolismo nitrogenado. La reparación tisular subsiguiente a traumatismos y operaciones aumenta notablemente los requerimientos nitrogenados. En la convalecencia de las enfermedades médicas y de las intervenciones quirúrgicas también ocurre lo mismo. ¿De qué datos cuantitativos disponemos sobre estos requerimientos patológicos? Hasta la aparición de los hidrolisados de proteínas los datos cuantitativos se limitaban a registrar las grandes pérdidas nitrogenadas que acaecen en estos estados. TAYLOR y colaboradores, por ej., han visto en las quemaduras que administrando una dieta de 3.000 cal. con un contenido proteico de 50 a 100 gr. de proteína, el déficit total de proteínas al cabo de siete semanas puede alcanzar los 2 kg. Este fenómeno, aun cuando muy acentuado en las quemaduras graves, no es peculiar de las mismas,

pues, como hemos ya indicado, se observa también en las fracturas (CUTHBERSTON), traumas, intervenciones quirúrgicas (Co TUI) etc). Cabe a este último autor el mérito de haber podido demostrar que esta pérdida catabólica es susceptible de ser dominada con la ingesta de grandes dosis de nitrógeno en forma de hidrolisados de proteína y ha publicado datos completos de balances de N. que indican la «zona crítica de ingesta de nitrógeno» para alcanzar el equilibrio nitrogenado. Veamos estas zonas críticas correspondientes a diversos tipos de intervención, comparándolos, para destacar más su importancia, con los requerimientos de N. de un adulto sano :

|                                      |                           |
|--------------------------------------|---------------------------|
| colecistectomía ... ..               | 224 - 339 mg. N/kg./día   |
| apendicectomía ... ..                | 183 - 359 mg. N/kg./día   |
| herniotomía unilateral ... ..        | 170 - 230 mg. N/kg./día   |
| requerimiento del adulto sano ... .. | menos de 64 mg. N/kg./día |

Vemos pues que en estas intervenciones relativamente sencillas los requerimientos para establecer un equilibrio nitrogenado son de dos y media a cinco y media veces los requerimientos del adulto sano. En muchos casos Co TUI ha llegado a administrar equivalentes de proteínas en forma de aminoácidos, de más de 300 gr. diarios. Si tenemos en cuenta que muchas veces es difícil para un enfermo (si no es del todo imposible) darle una cantidad normal de proteína, porque es sabido que todo lo que pasa de los 100 gr. diarios sobre todo para enfermos, es difícil de ingerir, veremos claramente la importante adquisición que ha hecho la medicina con los preparados de proteína hidrolisada.

Pero, se objetará : ¿es que el organismo, con las reservas de proteína de que dispone no puede suplir durante un corto período la ingesta deficiente de proteína?

Dejando aparte los casos en que existe un estado de carencia proteica, muy frecuente tanto en pacientes médicos como quirúrgicos (ELMAN), en los que hay una marcada tendencia al círculo vicioso, en que la ingesta disminuida lleva a la hipoproteinemia; ésta a la absorción intestinal disminuida; y ésta, a su vez, al aumento de la anorexia y de la hipoproteinemia. Dejando aparte estos casos, como hemos dicho, vamos a citar lo que ocurre en el período postoperatorio, según datos de Co TUI, comparando los resultados obtenidos con una dieta hipernitrogenada con los de un grupo control abandonado al cuidado clásico.

Se registraron el balance nitrogenado, la proteinemia, el peso, la fuerza y la permanencia en cama. El grupo control (ingesta nitrogenada baja) acusaban un balance N negativo, hipoproteinemia, pérdida de peso y registros ergográficos pobres (que no se normalizaron hasta los 22 días). Permanecieron en cama un promedio de 22 días. El grupo con dieta hipernitrogenada (aminoácidos) presentaban todos ellos balance N positivo, ganancia de peso, mejores registros ergográficos y abandonaron el lecho en un promedio de 12,5 días.

### Estados de deficiencia proteica

Existe un estado clínico llamado de «deficiencia proteica» o «carencia proteica» que es común a un sinnúmero de entidades nosológicas.

Aun cuando las generalizaciones no siempre son exactas, podemos, en aras a una mayor claridad, distinguir esquemáticamente dos tipos de deficiencia proteica, distintos por su génesis y por su objetivación. Puede, en efecto, presentarse en forma aguda o subaguda, como consecuencia de hemorragias, quemaduras, infecciones agudas, traumas, etc. En el supuesto de un sujeto previamente normal, el organismo dispone de proteínas de reserva y el examen objetivo no permite encontrar signo alguno de deficiencia, salvo un balance nitrogenado negativo con una ingesta normal de proteína.

La segunda forma de presentarse es insidiosa, crónica y responde a causas muy diversas que se discuten más abajo. En esta segunda forma la objetivación, aun cuando tardía, es más fácil. Combinado con el cuadro que provoca la deficiencia, se encuentra hipoproteinemia, anemia, edema, palidez y debilidad. El desgaste orgánico no repuesto tiene por resultado una pérdida de peso, que en un período ulterior puede quedar disimulado (cuando llega la hipoproteinemia por debajo de

un cierto nivel) por una detención en esta pérdida o incluso por un aumento más o menos brusco, debido a retención de agua en los tejidos por efecto de la hipoproteinemia.

En su grado máximo, la deficiencia proteica es producida por la *inanición total*.

MAGEE, según un editorial del *Lancet* (1945) puso de relieve el diverso grado de resistencia a la desnutrición de las distintas partes del organismo. Son particularmente resistentes el sistema nervioso, el esqueleto, las glándulas endocrinas y los órganos de la reproducción. Son particularmente atacados la piel, los músculos y los órganos digestivos. Los efectos más notables son sobre estos últimos: disminuye el ácido clorhídrico del estómago, las células cilíndricas se aplanan, la absorción disminuye y se forman úlceras intestinales principalmente en el intestino grueso. Estas lesiones pueden poner sobre la pista de ciertos síntomas clínicos, como son los dolores del hambre que suelen aparecer al quinto día y la diarrea simulando una disentería que se ha descrito en la inanición grave. Es curioso observar que las reacciones de inmunidad suelen desaparecer en tales casos de inanición y que hay que volver a vacunar contra la viruela, si existe posibilidad de contagio.

En este estado el cuadro es irreversible. Por ingesta no puede confiarse que el paciente pueda digerir alimento alguno, pues su aparato digestivo está prácticamente inservible. Únicamente las inyecciones de aminoácidos con glucosa pueden mejorarlo.

Un caso menos grave que la inanición total es el llamado *edema de hambre* debido a una insuficiencia proteica en una dieta ya pobre en calorías. En este caso, parte de las proteínas, ya escasas, el organismo las destina a producción de energía. El plasma se hace deficiente en proteínas, su presión osmótica baja y el líquido escapa a los tejidos. Los niños no desarrollan un cuadro de edema típico, pero se vuelven pálidos y pastosos de aspecto, y parece que adelgazan cuando son nuevamente alimentados. Cuando este edema se combina con trastornos gastro-intestinales, el paciente corre grave peligro.

Aparte de estos síntomas que aparecen en los estados graves, el diagnóstico de déficit proteico sólo puede establecerse clínicamente a base de la dosificación de las proteínas plasmáticas. Parece que hay un equilibrio entre las reservas de proteínas y la proteína propia de los varios tejidos y órganos, y cuando desaparece la proteína de reserva se produce también una disminución en las proteínas del plasma.

PETERS y EISENMANN citan como cantidades normales las siguientes:

|                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| Proteínas totales ... .. | 6,0 a 8,0 gr. por 100 c. c. |
| Albumina ... ..          | 4,0 a 5,5 gr. » »           |
| Globulinas ... ..        | 1,4 a 3,0 gr. » »           |

Los niños por encima de dos años tienen la misma concentración que los adultos.

En los casos leves si uno se guía sólo por la proteína total, puede encontrarse con que ésta se mantenga dentro de los límites normales, pero la albúmina (que es la más importante) puede estar rebajada y ocultado un déficit por un aumento de las globulinas. Según YOUMANS y otros autores americanos, tiene más valor el conocimiento de la cifra real de sero-albúmina y sero-globulina que el cociente albúmina/globulina.

El medio para darse cuenta de si se produce o no un déficit proteínico en un paciente es el estudio del balance nitrogenado. Al establecerse el balance debe tenerse en cuenta las pérdidas de nitrógeno por las heridas y supuraciones.

### Indicaciones para la administración de los aminoácidos

Consideremos brevemente las distintas fases del metabolismo nitrogenado, desde la ingesta hasta la excreción, y veremos en seguida las causas que pueden conducir a una deficiencia proteica. A la ingesta del alimento sigue su digestión; los productos de ésta son absorbidos por el intestino, pasando los aminoácidos a la circulación, de donde son captados por las células de los distintos órganos y teji-

dos, dando lugar en esta fase anabólica a la síntesis de proteína tisular y sanguínea. Del seno de los tejidos salen los productos del catabolismo proteico, pasando a la sangre y excretándose finalmente por el riñón. Cualquier alteración en cualquiera de estas fases conduce a estados de deficiencia proteica.

Estas pueden ser determinadas por:

a) *Una ingesta insuficiente de proteína* que encontramos llevada a su extremo en la llamada inanición proteica o en la inanición total. Otras veces una ingesta que sería suficiente en estado normal, no lo es para satisfacer los requerimientos del estado patológico. Muchas veces se sobreañade a esto la anorexia que dificulta más una ingesta adecuada. Otra causa la tenemos en las operaciones de abdomen en las que por orden facultativa se prohíbe toda ingesta.

b) *La digestión insuficiente o nula* de la proteína se observa en varios estados patológicos del tramo gastrointestinal. Por ejemplo, la fibrosis quística del páncreas, que se caracteriza por una deficiencia enzimática del jugo duodenal.

c) *La absorción incompleta o nula* a través de la mucosa intestinal se presenta en casos de tránsito intestinal rápido, de diarrea, y cuando existe edema de la mucosa intestinal, por ejemplo, en la desnutrición avanzada a causa de hipoproteïnemia acentuada y del consiguiente escape de agua de la sangre a los tejidos por disminución de la presión oncótica. Otro caso consiste en la exclusión de largos trayectos intestinales como en las fístulas intestinales.

d) Existen también una serie de estados en los cuales los requerimientos nitrogenados se hallan aumentados porque el anabolismo proteico, es decir, la formación de nueva proteína, se halla exagerada. Este estado, que es fisiológico en el crecimiento, el embarazo y la lactancia, se encuentra también, por ejemplo, en la reparación tisular y en la convalecencia.

e) En otros casos, lo que se encuentra exagerado es el catabolismo, la degradación de las proteínas. Tal es el caso de la llamada pérdida tóxica o pérdida catabólica de proteína, agravación misteriosa del catabolismo proteico que se encuentra en estados quirúrgicos como son las quemaduras graves, las fracturas, etc. Relevante también es el catabolismo en el hipertiroidismo.

f) La pérdida de proteína puede tener lugar por excreción por el riñón, como es un buen ejemplo la pérdida de albúmina en las nefrosis, o bien se pierde la proteína en cantidades dignas de consideración por áreas denudadas extensas, por ejemplo, las quemaduras, o por exudados, por ejemplo, derrames.

Como se comprende, muchas veces se imbrican estos factores, de tal manera que con frecuencia forman círculo vicioso. Un cáncer gástrico, por ejemplo, presentará ingesta inadecuada por la anorexia profunda; digestión insuficiente; en fase avanzada, absorción disminuida; por el crecimiento del tumor; requerimientos aumentados, que al no satisfacerlos la ingesta y digestión se satisfacen por degradación, o sea catabolismo aumentado de la proteína propia. En las quemaduras tenemos pérdida tóxica o catabólica y pérdida de proteína plasmática por exudación. Esto conduce rápidamente a la hipoproteïnemia y sus secuelas.

Se desprende de lo dicho, y lo enseña la práctica, que en muchos de los casos citados en que hay que aumentar la alimentación nitrogenada no se logra por no poder forzar la ingesta de proteína. El uso adecuado de los aminoácidos proporciona un método práctico para la profilaxis y el tratamiento de la deficiencia proteica. En algunos casos, como, por ejemplo, en los hambrientos en fase avanzada de desnutrición, los aminoácidos son el único medio capaz de salvar la vida. Es decir, que el paciente hambriento que ya no puede ni comer, que ha llegado a la fase hasta ahora llamada irreversible de la inanición, ha dejado de ser un hombre irremediablemente perdido; con los aminoácidos ha hallado la ciencia médica un medio para salvarle.

En este caso concreto y en muchos otros estados, la administración de aminoácidos se hace por vía intravenosa. Según ELMAN, uno de los precursores del uso

clínico de los aminoácidos, la administración parenteral de alimento proteico por medio de las soluciones de aminoácidos, representa un avance en terapéutica, comparable a las inyecciones de glucosa como medio de suministrar calorías, a las inyecciones de soluciones de electrolitos para mantener el metabolismo acuoso o, finalmente, comparable a la inyección de vitaminas cristalizadas para combatir las carencias vitamínicas. De hecho, la adición de aminoácidos a las inyecciones corrientes de sueros, permite la administración de una dieta casi completa sin recurrir a los procesos digestivos. De esta forma, se evita la desnutrición incluso en el caso en que el paciente no puede tomar nada por la boca. El reposo absoluto del tracto gastrointestinal, que antes conducía a una deficiencia proteica, puede alcanzarse actualmente con la administración parenteral de esta dieta casi completa, con agua, sales, vitaminas y aminoácidos. Así se dispone de estos dos elementos tan importantes para la curación de muchos estados médicos y quirúrgicos; reposo y alimentación.

Los preparados de proteína hidrolizada para inyección intravenosa se emplean en soluciones acuosas a concentración variable, generalmente del 5 por 100, con glucosa a la misma concentración, disuelta en el mismo líquido. Otras veces, se administran simultáneamente las soluciones de aminoácidos y de glucosa contenidos en frascos diferentes y unidos por un tubo en Y. Generalmente se inyectan de 1 a 2 litros al día, en inyecciones de 1 litro cada vez. La velocidad de administración debe ser lenta, controlada por un dispositivo de gota a gota. Si se inyecta demasiado rápido pueden producirse náuseas y vómitos. En la intolerancia de los pacientes se encuentra una gran variación individual; muchas veces es el mismo paciente el que mejor se ajusta la velocidad de inyección. Como término medio, 1 litro se administra en dos horas.

El uso de los aminoácidos en terapéutica se inició por su administración intravenosa. Quizás su explicación resida en el hecho de que se trataba de salvar pacientes desahuciados incapaces, no ya de digerir alimentos, sino, lo que es más, incapaces de tragar líquidos.

Más tarde, a medida que se fué generalizando el uso de los aminoácidos, se fué extendiendo cada vez más su administración por vía oral. Sin duda contribuyeron a esta tendencia varios factores. La administración parenteral resulta molesta por el largo tiempo necesario y por las reacciones que pueden presentarse. Muchas veces por esta vía no es posible administrar la cantidad de aminoácidos que sería de desear para cubrir las necesidades proteicas del enfermo. Los brillantes resultados obtenidos con los primeros ensayos clínicos de administración parenteral indujeron a extender las indicaciones a otros casos en que se consideraba importante el factor metabolismo nitrogenado para el curso del proceso, pudiéndose recurrir en muchos de ellos a la administración oral, y en otros a la administración mixta, oral y parenteral.

El uso de los aminoácidos por vía oral es terapéuticamente recomendable, ya que evita la necesidad de la digestión de la proteína. De esta forma es posible administrar mayores cantidades de alimento proteico y una corrección más rápida de las deficiencias proteicas en pacientes desnutridos. En muchos casos en los que la ingesta de proteína provoca diarrea o vómito, la administración de aminoácidos permite una absorción sin dificultad (ELMAN). En otros muchos casos puede hacerse una hiperalimentación proteica administrando una cantidad normal de proteína y suplementando con aminoácidos llegando a niveles de ingesta proteica muy por encima de los que permitiría el aparato digestivo del enfermo. En términos generales puede decirse que los aminoácidos por vía oral dejan al aparato digestivo en una situación de pasividad, sin otro trabajo a realizar que el de absorber los aminoácidos a su paso por el intestino delgado.

Existe una dificultad en la administración de aminoácidos por la boca. Su sabor. Es desagradable para la mayoría de las personas, por lo menos al principio. Se ha tratado de disimular su sabor ya en el mismo producto, y en el momento de administrarlo se le mezcla con agua, leche, jugos de frutas, etc. COTUI administra los aminoácidos en solución concentrada, que los hace ingerir rápidamente, seguidos a continuación por una solución concentrada de azúcar. Una forma de obviar esta dificultad es la administración por sonda. Mencionaremos aquí que en las gastrectomías, para abreviar el curso operatorio y mejorar el pronóstico de la intervención, MULHOLLAND y COTUI han ideado un método de alimentación amino-

ácida por sonda, que la sitúan en el yeyuno a través del estómago en el momento de hacer la resección gástrica. Esto permite el reposo gástrico y la alimentación proteica intensiva poco después de la intervención.

**Resumen**

El propósito de nuestra comunicación ha sido el dar una impresión de cómo está enfocado actualmente el problema de la nutrición proteica en el sano y en el enfermo y del auxilio terapéutico que representa la administración directa de aminoácidos tanto por ingesta como por vía intravenosa.

Los modernos estudios sobre la alimentación proteica son tan importantes que autores de categoría los han considerado como los más notables de la medicina de estos últimos años, esperando que sus beneficios han de alcanzar no tan sólo a los enfermos, tanto de Medicina como de Cirugía, sino también a todo el mundo, tanto en el terreno privado como en el social y económico.