

# TRABAJOS DE COLABORACION

---

## DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR

### AMINOACIDOS URINARIOS EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO Y PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL DURANTE EL PRIMER MES DE VIDA

J. Jiménez Torres, O. Faus, J. Vázquez\*, R. Bayes\*, J. Maldonado\*, A. Gil\*\* y M.J. Faus

#### RESUMEN

Se ha estudiado la evolución, a lo largo del primer mes de vida, de la excreción urinaria de una serie de aminoácidos que son importantes como parámetros bioquímico-nutricionales, en 41 niños prematuros y pequeños para la edad gestacional o distróficos, estudiándose también los índices más utilizados para establecer una situación de malnutrición.

Todos los recién nacidos evolucionaron satisfactoriamente, presentando un crecimiento normal y unos parámetros biológicos adecuados.

La excreción de 3-metil-Histidina y Glicocola aumenta a lo largo del tiempo, lo que indica que los niños distróficos están recibiendo una ingesta adecuada para su recuperación.

Los niños prematuros presentan un aumento significativo en la excreción de Alanina, probablemente debido a un fallo en su metabolización. Los aminoácidos ramificados neutros presentan un aumento en la excreción con respecto al momento del nacimiento en los niños distróficos, lo que parece indicar una normalización del metabolismo muscular de estos niños.

El índice BCA está disminuido a los 15 días en los niños distróficos con respecto a los prematuros, lo que indica el carácter de malnutridos de los primeros, recuperándose en ambos favorablemente al mes de vida. Igual recuperación se observa en el índice Glicocola/Valina.

---

(\*) Departamento de Pediatría. Universidad de Granada.

(\*\*) Departamento de Investigación de UNIASA - EDDA. Granada.

## SUMMARY

The evolution of a series of aminoacids in urinary excretion, important as biochemical-nutritional parameters, has been studied in 41 preterm and low-birth-weight infants during the first month of life. Index commonly used as indicators of malnutrition have also been studied.

All the infants who have been studied, had a satisfactory evolution, presenting normal growth and adequate biological parameters.

The excretion of 3-metyl-His and Gly, increases progressively with time, which indicates that the low-birth-weight infants are receiving an adequate intake for recovery.

The preterm infants present a significant increase in Alanine excretion which is probably due to a lack in its metabolism. The excretion of branched chain aminoacids is increased in low-birth-weight infants according to the moment of birth. This points out towards a normalization of muscle metabolism in these infants.

BCA index, is decreased at 15 days after birth in low-birth-weight infants respecting to the preterm infants, what shows the malnourished state of the former, but is favorably recovered after the first month in both cases. The same recovery is observed in the Gly/Val index.

## INTRODUCCION

Según la Organización Mundial de la Salud, se consideran niños de bajo peso aquellos que al nacer pesan menos de 2.500 g. (1, 2, 3). Dentro de esta denominación se pueden hacer 2 grandes grupos: el de los niños pretérmino o prematuros, que son aquellos que nacen antes de las 37 semanas de gestación, y el de los niños pequeños para la edad gestacional o distróficos, que son aquellos que nacen después de las 37 semanas de gestación, pero que no alcanzan los 2.500 g. de peso.

Ambos grupos de niños son muy diferentes entre sí, a pesar de esa característica común que es su bajo peso. Así, el niño pretérmino muestra una serie **de características especiales, debidas al estado de inmadurez que presentan muchos de su órganos, mientras que el niño distrófico es un ser perfectamente maduro.**

Por otra parte, la prematuridad no siempre está correlacionada con una malnutrición materna o con un insuficiente aporte del carbono y nitrógenos necesarios para el crecimiento y el metabolismo oxidativo del feto, mientras que en el niño distrófico sí existe una malnutrición, condicionada por una enfermedad o una alimentación deficiente de la madre, que de alguna manera le impide tener un aporte normal de nutrientes al feto.

Por lo tanto es lógico considerar que el metabolismo de estos dos tipos de niños sea diferente, sobre todo al nivel de los compuestos nitrogenados, y esto

significa que también serán diferentes sus requerimientos nutritivos, tanto desde un punto de vista cualitativo como cuantitativo, lo cual será muy importante a la hora de establecer una alimentación adecuada.

Existen muchos estudios sobre las necesidades nutritivas de los niños prematuros, pero muy pocos sobre los niños distróficos y menos aún comparando ambos tipos de niños (4,5,6,7,8,9,10).

Por todo ello, en el presente trabajo hemos realizado durante los treinta primeros días de vida, un estudio comparativo de la excreción de aminoácidos en orina, en niños prematuros y distróficos. Hemos estudiado aquellos aminoácidos que tienen mayor importancia como parámetros bioquímico-nutricionales y se han determinado una serie de índices básicos para establecer una situación de malnutrición.

De forma general, se puede considerar que las concentraciones de aminoácidos en orina, son reflejo de las correspondientes al plasma, siendo un tipo de muestra mucho más fácil de obtener que el plasma, sobre todo si se tiene en cuenta el pequeño volumen total de sangre que se les puede extraer a estos niños.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudian 41 recién nacidos procedentes de la Sección de Pediatría del Hospital Clínico San Cecilio de la Universidad de Granada, divididos en dos grupos: Grupo 1 formado por 29 recién nacidos prematuros y Grupo 2 formado por 12 recién nacidos a término bajos de peso para su edad gestacional (distróficos). Todos fueron alimentados "ad libitum" con leche materna.

La edad gestacional se ha determinado por la fecha de la última regla y/o por el método de Dubowitz (11), basado en la aplicación de numerosos test para el estudio de las características morfológicas y neurológicas del recién nacido.

Para obtener los correspondientes aminogramas, se han utilizado muestras de orina de 24 horas, de los grupos anteriores de neonatos, tomadas a los 15 y a los 30 días de vida respectivamente.

La determinación de creatinina en orina, se realizó por una técnica colorimétrica basada en la reacción de Jaffé (12).

La determinación de los aminoácidos se realizó por una cromatografía en columna de intercambio iónico a alta presión, en un autoanalizador de aminoácidos Chromaspeck-J-180 (Rank Hilger) y la detección se hizo por fluorimetría. El proceso analítico usa básicamente ortoftaldialdehído, que reacciona con cada uno de los aminoácidos, para dar lugar a la formación de un compuesto fluorescente. La detección de los compuestos fluorescentes se lleva a cabo mediante un fluorímetro, el cual transforma la señal de absorción del compuesto, en una señal eléctrica proporcional a la cantidad de aminoácidos presentes, que es transmitida a un registrador gráfico y a un integrador (13).

El tratamiento estadístico consistió en un análisis de varianza doble y comparación de medias mediante un test "a posteriori" de Scheffe.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Todos los recién nacidos en este estudio, evolucionaron satisfactoriamente. Así, presentaron un crecimiento normal en peso, talla y perímetro craneal, como también fue normal el comportamiento de los parámetros biológicos habituales.

En el presente trabajo, se ha estudiado la evolución en la excreción urinaria, de aquellos aminoácidos que tienen importancia a la hora de establecer situaciones de malnutrición, en niños prematuros y distróficos, durante el primer mes de vida.

Los valores obtenidos se recogen en la Tabla I. Como se puede observar, la Histidina y su derivado metilado la 3-metil-Histidina, aumentan a lo largo del tiempo estudiado, tanto en prematuros como en distróficos. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por nosotros en suero, difiriendo de los niños normales, en los cuales se mantiene la concentración de Histidina durante el primer mes de vida (9).

El resultado de la 3-metil-Histidina es importante ya que es un buen indicador de situaciones de malnutrición (14,15). En resultados anteriores (8), habíamos demostrado que los niños distróficos excretan menor cantidad de este aminoácido, al nacer, que los niños normales, lo que concuerda con la tesis de que estos niños nacen malnutridos. Sin embargo, esta excreción va aumentando a lo largo del primer mes de vida, con valores parecidos a los de los niños prematuros, lo que nos indica que estos niños están recibiendo una ingesta adecuada para su recuperación.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por Rassin y cols. (16) en niños prematuros alimentados con distintas dietas, en los cuales el aumento en la excreción era mayor de acuerdo con una cantidad creciente de proteína ingerida.

La concentración de Glicocola aumenta a lo largo del tiempo, en los dos tipos de niños, lo cual nos puede servir como índice de que la ingesta proteica está siendo adecuada, ya que la concentración circulante de este aminoácido, y por tanto su excreción, disminuye cuando existe un aporte proteico excesivo (17).

En el caso de la Alanina, también existe un aumento en la excreción a lo largo del tiempo, el cual es significativo en el caso de los niños prematuros. Este hecho se podría explicar por una actividad muy reducida de la Alanina-amino-transferasa en este tipo de recién nacidos (18) y por tanto, este aminoácido aumentaría en plasma por falta de metabolización concluyendo en una mayor excreción del mismo.

Con respecto a los aminoácidos ramificados, nosotros habíamos encontrado valores menores en niños distróficos que en normales, en el momento del nacimiento (9), lo que confirmaba el hecho de que estos niños sufren malnutrición proteica. Sin embargo, en este trabajo encontramos que los valores van aumentando a lo largo del tiempo, lo que indica una normalización del metabolismo muscular en estos niños.

Existen muchos índices de malnutrición basados en el aminograma plasmático (19,20). Puesto que se considera que los aminoácidos excretados en la orina, son reflejo de los existentes en el plasma, hemos estudiado algunos de los más significativos de estos índices.

El índice BCA, representa la suma de las concentraciones de los aminoácidos alifáticos neutros de cadena ramificada (Valina, Isoleucina y Leucina). Estos tres aminoácidos esenciales, tienen una enorme importancia como sustratos para la síntesis proteica (21). Este concepto ha sido basado sobre observaciones clínicas, demostrando que la falta de desarrollo y el balance negativo de nitrógeno, puede ser atribuido a una inadecuada ingesta de estos tres aminoácidos.

El interés en el metabolismo de los BCA se ha visto estimulado, por estar implicados en circunstancias como la inacción, deprivación proteica, malnutrición proteico-energética, diabetes, alcoholismo, traumas y trastornos hepáticos, todos ellos produciendo notables alteraciones en las concentraciones plasmáticas de estos aminoácidos (22).

En la figura 1 se observa que a los 15 días, los BCA están más disminuidos en los niños distróficos que en los prematuros, lo que concuerda con el carácter de malnutridos de los primeros, pero en ambos se presenta un aumento a lo largo del tiempo, lo que indica una evolución favorable, aumento que lógicamente es mayor en los prematuros, donde se alcanzan diferencias significativas.

Los otros tres índices estudiados: Alanina/Leucina (fig. 2), Alanina/BCA (fig. 3) y Glicocola/Valina (fig. 4), tienen un comportamiento similar, lo cual, sobre todo en el caso del Glicocola/Valina, es importante, ya que este índice está muy aumentado en los niños distróficos en el momento del nacimiento, debido a la malnutrición intrauterina que presentan (10) y el lento aumento sufrido a lo largo del tiempo, es una demostración de la perfecta recuperación de estos niños con el aporte dietario que están recibiendo.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido subvencionado por UNIASA-EDDA

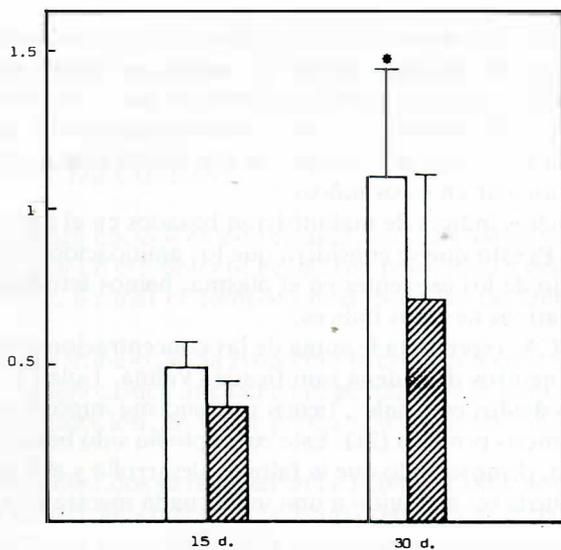


Fig. 1.- Estudio comparativo a lo largo del tiempo del índice BCA en orina de niños Prematuros □ y Distróficos ▨.

\* $p < 0.02$  (nivel de significación frente a los Prematuros de 15 días).

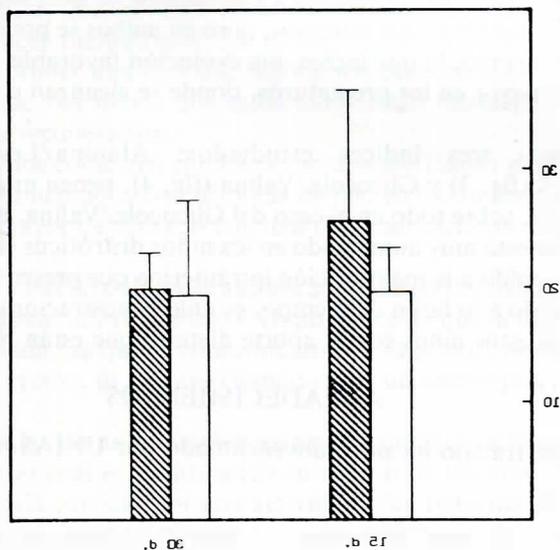


Fig. 2.- Estudio comparativo a lo largo del tiempo del índice Alanina/Leucina en orina de niños Prematuros ▨ y Distróficos □.

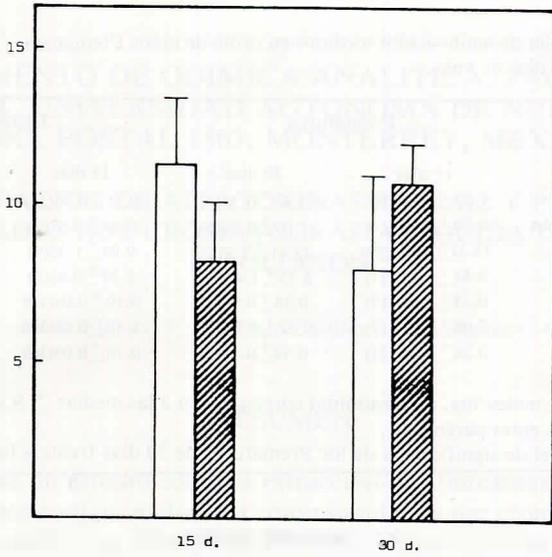


Fig. 3.-Estudio comparativo a lo largo del tiempo del índice Alanina/BCA en orina de niños Prematuros □ y Distróficos ▨.

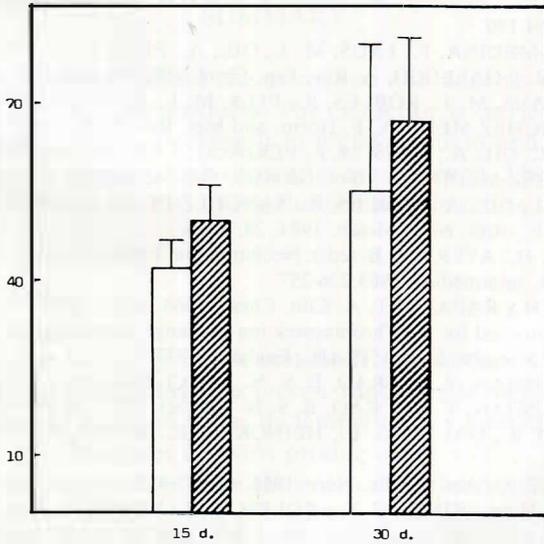


Fig. 4.-Estudio comparativo a lo largo del tiempo del índice Glicocola/Valina en orina de niños Prematuros □ y Distróficos ▨.

Tabla I.- Niveles de aminoácidos medidos en orina de niños Prematuros y Distróficos de 15 y 30 días de vida.

Aminoácido	Prematuros		Distróficos	
	15 días	30 días	15 días	30 días
HISTIDINA	1.56 $\pm$ 0.18 (30)	2.48 $\pm$ 0.35(7)	1.31 $\pm$ 0.14(12)	2.58 $\pm$ 0.59(7)
3-METIL-HISTIDINA	0.50 $\pm$ 0.18 (14)	1.09 $\pm$ 0.31(6)	0.48 $\pm$ 0.07(7)	1.51 $\pm$ 0.78(7)
GLICOCOLA	13.31 $\pm$ 1.91 (28)	22.11 $\pm$ 7.21(7)	9.90 $\pm$ 1.32(9)	23.97 $\pm$ 13.52(6)
ALANINA	3.44 $\pm$ 0.33 (27)	6.15 $\pm$ 1.40(8)*	2.70 $\pm$ 0.42(9)	7.98 $\pm$ 5.52(7)
VALINA	0.23 $\pm$ 0.04 (17)	0.38 $\pm$ 0.04(8)	0.19 $\pm$ 0.04(10)	0.35 $\pm$ 0.20(6)
ISOLEUCINA	0.09 $\pm$ 0.01 (17)	0.32 $\pm$ 0.17(7)*	1.10 $\pm$ 0.02(10)	0.16 $\pm$ 0.02(6)
LEUCINA	0.28 $\pm$ 0.04 (21)	0.52 $\pm$ 0.21(7)	0.16 $\pm$ 0.03(10)	0.50 $\pm$ 0.30(6)

Los valores ( moles/mg. de creatinina) corresponden a las medias  $\pm$  S.E.M. El número de muestras se indica entre paréntesis.

\* p 0.01: nivel de significación de los Prematuros de 30 días frente a los de 15 días.

#### BIBLIOGRAFIA

- ( 1 ) CRUZ, M.: Pediatría. Vol. 1. 5.ª ed. Espax. Barcelona. 1983:50-65.
- ( 2 ) FERNANDEZ, J. L. Medicine. 1977. 30:2660—2675.
- ( 3 ) CROSSE, V. M. El Niño Pretérmino. Pediatría. Barcelona. 1977.
- ( 4 ) LINDBLAD, B. S. Acta Paediatr. Scand. 1970. 59: 13-20.
- ( 5 ) LINDBLAD, B. S., RAHIMTOLA, R.J. y KHAN, N. Acta Paediatr. Scand. 1970. 59:21-25.
- ( 6 ) MESTYAN, Y., FEKETE, M, JANEI, I, SULYOK, E y SOLTESZ, G. Biol. Neonate. 1969. 14: 164-176.
- ( 7 ) SANCHEZ-MEDINA, F., FAUS, M. J., GIL, A., PITA, M. L., SANCHEZ-POZO, A., ROBLES, R. y GALLEGO, A. Rev. Esp. Fisiol. 1982. 38 supl.:243-246.
- ( 8 ) GIL, A., FAUS, M. J., ROBLES, R., PITA, M. L., SANCHEZ-POZO, A., LINARES, M.D., SANCHEZ-MEDINA, F. Horm. and Met. Res. 1984. 16:667-670.
- ( 9 ) ROBLES, R., GIL, A., FAUS, M. J., PERIAGO, J. L., SANCHEZ-POZO, A., PITA, M. L., SANCHEZ-MEDINA, F. Biol. Neonate. 1984. 45:209-217.
- (10) FAUS, M. J., GIL, A., ROBLES, R., SANCHEZ-POZO, A., PITA, M. L., SANCHEZ-MEDINA, F., Ann. Nutr. Metab. 1984. 28:70-76.
- (11) USHER, R. H.: AVERY, G.B. (ed.): Neonatología, Fisiopatología y manejo del recién nacido. 2.ª ed. Intermédica. 1983:226-257.
- (12) HUDSAN, H y RAPAPORT, A. Clin. Chem. 1968. 14:222-238.
- (13) Instruction manual for the Chromaspeck ion-exchange cromatograph J-180. Rank Hilger. Westwood. Margate. Kent. CT9 4JL. England. 1977.
- (14) NAGABHUSHAN, V. S. y RAO, B. S. N. Am. Cl. Nutr. 1978. 31:1322-1327.
- (15) NAGABHUSHAN, V. S. Y RAO, B. S. N. Life Sci. 1976. 18:639-648.
- (16) RASSIN, D. K., GAULL, G. E., HEINOKEN, K., RAIHA, N. C. R. J. Pediatr. 1977. 59:407-422.
- (17) ARROYAVE, G. Am. J. Clin. Nutr. 1962. 11:447-452.
- (18) LAFEBER, H. N., JONES, G. T. y ROLPH, T. P.: VISSER, H. K. A. (ed.): Nutrition and metabolism of the fetus and infant. The hagne. Martins Nijhoff Publishers. 1979:43-62.
- (19) ANASUYA, A., RAO, B. S. N. AM. J. Clin. Nutr. 1968. 21:723-728.
- (20) VIS, H. L. XXIVeme Congres d'Association des Pediatres de langue francaise. Vol. II. Expansion Scientifique Francaise. Paris. 1975:219-228.
- (21) KARSOLN, P.: Manual de Bioquímica. 2.ª ed. Marín. Barcelona. 1967:21-33.
- (22) ADIBI, S.A. J. Lab. Med. 1980:475-484.