

Alteraciones de los aminoácidos en sangre en niños con enfermedad hepática severa. Valoración de las diferencias en relación a la distinta fisiopatología

M.A. Delgado Domínguez¹, F.J. Ruza Tarrío¹, A. Hernanz Macías², R. Madero Jarabo³, V. González Ojeda¹, S. García García¹, P. de la Oliva Senovilla¹

Resumen. *Objetivos:* Conocer las alteraciones experimentadas por el patrón sanguíneo de aminoácidos en enfermos pediátricos con enfermedad hepática terminal y valorar la posible existencia de diferencias entre los dos grandes grupos fisiopatológicos de daño hepático preferente: colestático y celular

Métodos: Estudiamos de forma prospectiva el aminograma sanguíneo de 26 pacientes pediátricos con enfermedad hepática severa. Con el fin de evaluar posibles diferencias en los aminogramas según el diagnóstico clínico, dividimos a los 26 pacientes en dos grupos sindrómicos diferentes: grupo de daño celular (14 enfermos), y grupo de colestasis (12 casos).

Resultados: Nuestros resultados coinciden parcialmente con los descritos en adultos, con un aumento significativo de los aminoácidos aromáticos fenilalanina ($p < 0,04$) y tirosina ($p < 0,0003$) y una disminución de los aminoácidos ramificados isoleucina ($p < 0,00001$), leucina ($p < 0,00001$) y valina ($p < 0,00001$), así como del cociente BCAA/AAA ($p < 0,00001$). Sin embargo, también hemos encontrado un aumento significativo del ácido glutámico, ornitina y citrulina, así como una disminución significativa de glutamina, cisteína, taurina, triptófano, serina, treonina, TAA y EAA, lo que parece expresar una afectación metabólica más amplia.

Hemos encontrado peculiaridades más específicas en los aminogramas que permiten diferenciar mejor los 2 grupos fisiopatológicos: el grupo de colestasis destaca por unos valores muy bajos de taurina ($p < 0,0003$), mientras que en el grupo de daño celular hemos podido encontrar aumentos más evidentes de la tirosina ($p < 0,01$), fenilalanina y de la hidroxiprolina ($p < 0,01$).

Conclusiones: Estos hallazgos creemos que nos permitirán, por una parte comprender mejor los complejos mecanismos fisiopatológicos del metabolismo de los aminoácidos en las distintas enfermedades hepáticas y por otra parte, los niveles tan bajos que hemos encontrado de taurina nos ayudarán a recomendar un aporte especial de este aminoácido como suplemento dietético en el niño con hepatopatía fundamentalmente colestática.

An Esp Pediatr 1998;48:615-619.

Palabras clave: Aminoácidos; Aminograma; Enfermedad hepática; Niño.

AMINO ACID ABNORMALITIES IN CHILDREN WITH SEVERE LIVER DISEASE. DIFFERENCES IN THE AMINOGRAM ACCORDING TO THE DIFFERENT PATHOLOGIES

Abstract. *Objective:* The aim of this study was to know the serum amino acid profiles in children with terminal hepatic diseases and to assess the differences between the two main physiopathological groups of hepatic damage: cholestasis and cellular necrosis.

Patients and methods: We studied twenty-six pediatric patients with severe hepatic diseases admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. Patients were divided into two groups according to the predominant hepatic lesion: cellular damage (fourteen children) and cholestasis damage (twelve cases).

Results: Overall, there is a significant increase in the aromatic amino acids (AAA) phenylalanine ($p < 0.04$) and tyrosine ($p < 0.0003$) and a decrease in the branched-chain amino acids (BCAA) leucine, isoleucine and valine ($p < 0.00001$), with a reduction in the BCAA/AAA ratio ($p < 0.00001$). However, we found a significant decrease in glutamine, cysteine, taurine, serine, threonine, tryptophan, total amino acids and essential amino acids, together with higher levels of glutamic acid, ornithine and citrulline, which reflects a more complex metabolic disturbance. The group with cholestatic damage shows very low taurine levels ($p < 0.0003$). Patients with predominantly cellular damage have higher increases in tyrosine ($p < 0.01$), phenylalanine and hydroxyproline ($p < 0.01$).

Conclusions: These findings may help us to better understand the complex physiopathology of amino acid metabolism in different liver diseases. Moreover, the extremely low levels of taurine found prompted us to recommend additional dietary support particularly in children with cholestatic hepatopathy.

Key words: Amino acid. Aminogram. Hepatic disease. Children.

El hígado es el órgano central en el metabolismo de los aminoácidos y el deterioro de su función se evidencia en las alteraciones encontradas en el aminograma sanguíneo. En pacientes adultos cirróticos con insuficiencia hepática⁽¹⁻⁵⁾ se han descrito aumentos de los aminoácidos aromáticos (AAA), -fenilalanina, tirosina y triptófano-, y de la metionina, junto a una disminución de los aminoácidos ramificados (BCAA), -isoleucina, leucina y valina-. En consecuencia, el cociente entre los BCAA (isoleucina+leucina+valina) y los AAA (fenilalanina+tirosina) (índice de Fisher), se halla significativamente disminuido⁽⁶⁾, guardando esta disminución una estrecha relación con la severidad de la enfermedad hepática subyacente^(7,8).

¹Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil La Paz. Universidad Autónoma. Madrid. ²Servicio de Bioquímica. Hospital La Paz. Universidad Autónoma. Madrid. ³Servicio de Bioestadística. Hospital La Paz. Universidad Autónoma. Madrid.

Correspondencia: M.A. Delgado. Servicio de C.I.P. Hospital Infantil "La Paz". Paseo de la Castellana 261. Madrid 28046

Recibido: Septiembre 1997

Aceptado: Enero 1998

En el campo pediátrico, únicamente hemos encontrado dos publicaciones en las que se hayan estudiado las alteraciones sufridas por los aminoácidos en niños con hepatopatía avanzada^(9,10). Los pacientes de ambos trabajos estaban diagnosticados de atresia de vías biliares extrahepáticas (AVBEH), si bien, su situación clínica era diferente en ambas series, por lo que sus resultados, aunque parecidos, no fueron exactamente los mismos.

Presentamos un estudio prospectivo de pacientes pediátricos con enfermedad hepática de diferentes etiologías, en situación de insuficiencia hepática terminal. Todos ellos eran candidatos a un trasplante hepático al que fueron sometidos posteriormente. El objetivo de este estudio fue conocer las alteraciones experimentadas por el patrón sanguíneo de aminoácidos en enfermos pediátricos con enfermedad hepática terminal y valorar la posible existencia de diferencias entre los dos grandes grupos fisiopatológicos de daño hepático preferente: colestático y celular.

Material y métodos

Pacientes

Se estudiaron un total de 26 pacientes pediátricos (11 niños y 15 niñas), con una edad media de 7,19±5,01 años (rango entre 9 meses y 20 años). Todos ellos padecían una enfermedad hepática severa, de los cuales 8 estaban diagnosticados de atresia de vías biliares extrahepáticas, 4 de tirosinemia, 3 de síndrome de colestasis intrahepática, 2 de fallo hepático agudo, 2 de enfermedad de Wilson, 2 de hepatitis autoinmune, 2 de déficit de alfa-1-antitripsina, 1 de síndrome de Budd-Chiari, 1 de síndrome de Alagille y 1 de cirrosis hepática criptogénica.

Todos los pacientes de esta serie fueron alimentados, de acuerdo a su situación clínica, conforme a las pautas establecidas por el Servicio de Hepatología de nuestro hospital. A los enfermos que presentaban algún grado de encefalopatía hepática se les restringió el aporte de proteínas a 1 g/kg/día; los que recibieron nutrición oral o enteral, fueron alimentados mediante un hidrolizado de caseína, cubriendo las necesidades mínimas de AAA + fórmula especial de aminoácidos con aumento de los BCAA y sin AAA + F80056® (fórmula sin aminoácidos). En 2 enfermos con encefalopatía hepática que precisaron nutrición parenteral se utilizó la fórmula F080®. Los pacientes sin encefalopatía hepática fueron alimentados con hidrolizado de caseína y alimentación variada según la edad, sin restricción de proteínas.

Con el fin de evaluar la posible existencia de diferencias en los aminogramas según el diagnóstico clínico, se dividieron a los 26 pacientes en 2 grupos de acuerdo a la entidad fisiopatológica predominante: grupo 1, con el diagnóstico sindrómico de *daño celular*, en el que se incluyeron todos los procesos en los que inicialmente predomina una lesión del hepatocito: enfermedad de Wilson, tirosinemia, hepatitis autoinmune, fallo hepático agudo, déficit de alfa-1-antitripsina, cirrosis hepática criptogénica y síndrome de Budd-Chiari, con un total de 14 pacientes; grupo 2, con el diagnóstico sindrómico de *colestasis*, en el que se incluyeron todos los procesos en los que inicialmente

Tabla I Parámetros metabólicos convencionales

Determinación	Serie general (N = 26)	Grupo colestasis (N = 12)	Grupo daño celular (N = 14)
Tiempo de protrombina	54,7±25,2	68,9±21,6	44,8±22,5(*)
AST/GOT	214,1±166,8	241,0±135,6	203,7±168,8
ALT/GPT	211,0±185,8	208,5±143,2	182,7±155,1
γ-GT	390,2±485,7	437,6±269,9	386,4±629,4
Bilirrubina	11,2±12,0	15,0±12,9(**)	6,1±8,0
Albumina	3,6±0,8	3,7±0,9	3,7±0,6

(*) p= 0,06 con respecto al grupo de colestasis
(**) p= 0,005 con respecto al grupo de daño celular

predomina la colestasis: síndrome de Alagille, colestasis intrahepática y atresia de vías biliares extrahepáticas, con un total de 12 casos.

Aminoácidos analizados

Las muestras sanguíneas para la determinación de los aminoácidos fueron obtenidas de sangre venosa periférica, estando los pacientes en ayunas durante un mínimo de 8 horas.

En total se determinaron 24 aminoácidos y el grupo de aminoácidos totales (TAA). De ellos, se dedujeron 4 grupos de aminoácidos: aminoácidos esenciales (EAA), suma molar de los aminoácidos metionina, isoleucina, leucina, valina, fenilalanina, triptófano, treonina y lisina; aminoácidos no esenciales (NEAA), suma molar de los restantes 16 aminoácidos analizados; aminoácidos ramificados (BCAA), suma molar de los aminoácidos isoleucina, leucina y valina; y, aminoácidos aromáticos (AAA), suma molar de los aminoácidos fenilalanina, tirosina y triptófano, así como el índice de Fisher, que se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula⁽⁶⁾:

$BCAA/AAA = \text{valina} + \text{isoleucina} + \text{leucina} / \text{fenilalanina} + \text{tirosina}$

Con el fin de tener nuestros propios valores normales, obtuvimos, previo consentimiento de los padres, muestras de sangre de 29 niños, con una edad media de 5,82±3,24 (rango entre 12 meses y 12 años), que acudieron al laboratorio de nuestro hospital para realizarse un estudio analítico estándar. Hay que destacar que todos estos niños control tenían un normal estado de nutrición y ninguno presentaba una enfermedad que pudiera alterar el resultado de los aminoácidos. En general, la mayoría de ellos estaban pendientes de ser intervenidos de cirugía menor.

Método analítico

La determinación de los aminoácidos se realizó en suero, obtenido tras producirse la retracción del coágulo y centrifugar. Después se congelaron y guardaron a -25°C, hasta su procesamiento. El análisis de los aminoácidos en suero se realizó mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), se-

Tabla II Media y desviación estandar de los valores de los aminoácidos

Aminoácido	Serie general	Grupo colestasis	Grupo daño celular	Grupo control
Acido aspártico	11,1±6,1	11,3±4,7	11,0±7,1(*)	13,4±4,5
Acido glutámico	148,8±133,9(*)	197,6±154,4(*)	115,0±111,6	56,3±22,6
Asparagina	108,0±49,7	103,7±31,3	111,0±60,4	94,7±18,7
Glutamina	347,0±133,6(*)	296,4±144,1(*)	382,1±119,0(*)	525,9±107,9
Metionina	34,6±26,4	29,0±14,5	38,6±32,2	22,5±5,9
Cisteína	16,5±20,9(*)	20,8±24,1	13,3±18,5(*)	19,6±14,9
Taurina	67,8±34,7(*)	51,0±23,7(*)(**)	79,5±37,1	93,6±24,4
Isoleucina	36,1±12,3(*)	39,5±8,7(*)	33,8±14,1(*)	60,3±15,4
Leucina	69,5±24,6(*)	64,7±17,6(*)	72,8±28,7(*)	105,6±23,6
Valina	142,4±33,3(*)	135,2±24,1(*)	147,3±38,6(*)	228,9±42,2
Fenilalanina	66,4±33,6(*)	56,3±8,3	73,3±42,4	50,1±12,2
Tirosina	116,0±112,4(*)	86,2±28,0(*)	136,7±143,1(*)	54,6±13,7
Triptófano	32,3±22,4(*)	39,0±24,1	27,6±21,9(*)	55,8±17,7
Arginina	105,0±77,9	77,4±18,8	124,1±97,1	87,4±18,0
Citrulina	27,7±25,1(*)	23,0±7,3(*)	31,0±32,2	16,8±6,7
Ornitina	71,5±48,0(*)	60,3±14,3(*)	79,2±61,2	48,5±13,5
Prolina	195,2±87,4	167,7±91,1	214,2±82,7	171,8±88,3
Hidroxiprolina	25,4±22,2	12,6±7,6(**)	33,3±24,7(*)	17,1±7,3
Serina	122,6±47,6(*)	116,5±17,2(*)	126,8±61,0	142,5±27,4
Treonina	94,6±38,1(*)	91,5±30,0(*)	96,8±43,9(*)	199,7±69,6
Glicina	203,2±82,2	183,6±26,1	216,7±104,4	204,6±43,9
Histidina	59,2±21,4	60,3±19,3	58,5±23,6	59,3±16,7
Alanina	328,5±231,0	289,1±81,8	355,9±294,9	335,1±79,5
Lisina	125,1±46,3	121,1±14,5	128,0±59,9	130,2±26,9
TAA	2.432,5±708,3(*)	2.239,1±210,7(*)	2.566,5±894,9	2.802,6±408,3
EAA	601,4±138,8(*)	576,5±36,4(*)	618,6±179,0(*)	807,2±142,0
NEAA	1.952,5±701,3	1.848,3±218,4	2.088,0±882,0	1.941,2±345,7
BCAA	248,1±59,2(*)	239,5±43,3(*)	254,0±69,1(*)	394,9±76,3
AAA	182,5±127,1(*)	142,5±29,7(*)	210,1±160,1(*)	104,7±21,9
BCAA/AAA	1,7±0,7(*)	1,7±0,5(*)	1,6±0,7(*)	3,8±0,7

(*) $p < 0,05$ con respecto a los controles normales
(**) $p < 0,05$ con respecto al grupo de daño celular.

gún el método Pico-Tag (Waters) modificado^(11,12).

Análisis estadístico

Los datos se han procesado en la Unidad de Investigación del Hospital “La Paz” de Madrid, con un ordenador IBM 8565 S-31. El análisis estadístico de los datos se ha hecho con el paquete de programas estadísticos BMDP (Statistical Software, 1988,1993), realizándose la «U» de Mann-Whitney. Se han tomado como significativos aquellos valores $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla I se expone la situación de los parámetros metabólicos convencionales que confirman la alteración de la función hepática, tanto en la serie general, como en los dos grupos fisiopatológicos.

En la tabla II se exponen la media y desviación estándar de todos los aminoácidos analizados de la serie general, así como

la media y desviación estándar de los 2 grupos sindrómicos: grupo colestasis y grupo daño celular, junto con los valores normales de nuestro laboratorio (grupo control).

Con respecto a los controles normales, en la **serie general** hemos encontrado un aumento significativo a nivel de los aminoácidos: ácido glutámico ($p < 0,0009$), fenilalanina ($p < 0,04$), tirosina ($p < 0,0003$), ornitina ($p < 0,03$), citrulina ($p < 0,03$), así como del grupo AAA ($p < 0,0002$). Por el contrario, hemos encontrado una disminución significativa de los aminoácidos: glutamina ($p < 0,00001$), cisteína ($p < 0,03$), taurina ($p < 0,005$), isoleucina ($p < 0,00001$), leucina ($p < 0,00001$), valina ($p < 0,00001$), triptófano ($p < 0,05$), serina ($p < 0,008$) y treonina ($p < 0,00001$), así como de los grupos TAA ($p < 0,002$), EAA ($p < 0,00001$), BCAA ($p < 0,00001$) y del índice BCAA/AAA ($p < 0,00001$).

En el grupo de pacientes con **colestasis**, con relación al gru-

po control, están aumentados de forma significativa el ácido glutámico ($p < 0,0001$), tirosina ($p < 0,0009$), citrulina ($p < 0,02$), ornitina ($p < 0,03$) y el grupo AAA ($p < 0,0009$). Por el contrario, están disminuidos significativamente la glutamina ($p < 0,0004$), taurina ($p < 0,0003$), isoleucina ($p < 0,0003$), leucina ($p < 0,00001$), valina ($p < 0,00001$), serina ($p < 0,007$), treonina ($p < 0,0001$) y los grupos TAA ($p < 0,0002$), EAA ($p < 0,00001$), NEAA ($p < 0,04$), BCAA ($p < 0,00001$), así como el índice entre ramificados y aromáticos ($p < 0,00001$).

Por último, en el grupo de enfermos con **daño celular**, con respecto al grupo control, están aumentados de forma significativa la tirosina ($p < 0,01$), la hidroxiprolina ($p < 0,01$) y el grupo AAA ($p < 0,007$). Por el contrario, están disminuidos significativamente el ácido aspártico ($p < 0,05$), la glutamina ($p < 0,0007$), cisteína ($p < 0,03$), isoleucina ($p < 0,00001$), leucina ($p < 0,0007$), valina ($p < 0,00001$), triptófano ($p < 0,03$), treonina ($p < 0,00001$), y los grupos EAA ($p < 0,002$) y BCAA ($p < 0,00001$), así como el índice entre ramificados y aromáticos ($p < 0,00001$).

Al comparar ambos grupos sindrómicos entre sí, encontramos que en el grupo de pacientes con **colestasis**, con respecto al de pacientes con **daño celular**, existe una disminución significativa en los aminoácidos taurina ($p < 0,04$) e hidroxiprolina ($p < 0,01$), no objetivando ninguna otra diferencia con evidencia significativa.

Discusión

En los pacientes con enfermedad hepática severa, el aminoácido sanguíneo pudiera expresar datos de interés clínico. En adultos con insuficiencia hepática crónica se han descrito alteraciones en el patrón de aminoácidos en sangre, caracterizadas por un aumento de los AAA (fenilalanina, tirosina y triptófano libre) y de la metionina, mientras que los BCAA (isoleucina, leucina y valina) se encuentran disminuidos⁽¹⁻⁵⁾. Fisher propuso un índice, que relaciona estos dos grupos; en los individuos normales tiene un valor superior a 3-3,5, mientras que en los enfermos hepáticos disminuye por debajo de 2,5⁽⁶⁾. Su evolución se ha relacionado con la recuperación hepática en pacientes con insuficiencia hepática severa (coma hepático)^(13,14), de ahí su importante papel pronóstico en estas situaciones.

Nuestros resultados coinciden con las alteraciones descritas en los adultos, con un aumento significativo de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina, y una disminución de los aminoácidos ramificados isoleucina, leucina y valina, así como del cociente BCAA/AAA. La metionina la encontramos elevada aunque sin significación estadística. Pero igualmente hemos encontrado un aumento significativo del ácido glutámico, ornitina y citrulina, y un descenso significativo de la glutamina, cisteína, taurina, triptófano, serina, treonina y de los TAA y EAA, que parecen expresar una afectación metabólica más amplia. Las discrepancias encontradas a nivel del triptófano, que en adultos aparece elevado y nosotros lo encontramos disminuido, pueden deberse a que está descrito un aumento del triptófano libre, mientras que nuestra determinación es del triptófano total.

A nivel pediátrico existe muy escasa información. Únicamente hemos podido encontrar dos publicaciones^(9,10) en

las que se produce una coincidencia parcial con las alteraciones fundamentales descritas en adultos, si bien existen algunas diferencias con el resto de los aminoácidos estudiados. Así, ambos grupos coinciden en el aumento de la tirosina, y en la disminución de la taurina, de los aminoácidos ramificados-isoleucina, leucina y valina y del índice de Fisher, mientras que el resto de los aminoácidos no coinciden o incluso presentan importantes discrepancias. Parte de las diferencias encontradas, pueden deberse a la distinta situación clínica en que se encontraban los pacientes de ambos grupos; mientras que todos los enfermos de Weisdorf eran candidatos a un trasplante de hígado, y por lo tanto, sufrían una enfermedad hepática terminal, los de Byrd tenían una cirrosis hepática preterminal y por lo tanto, presentaban un menor grado de afectación hepática.

Con respecto a las series pediátricas, nuestros hallazgos coinciden en la alteración de los aminoácidos que más están implicados en la enfermedad hepática: encontramos un aumento de la tirosina y una disminución de la isoleucina, leucina y valina, así como del cociente BCAA/AAA. Como Weisdorf, también hemos encontrado un aumento de la fenilalanina y de la metionina, aunque este último no ha sido significativo. Sin embargo, al igual que ocurre con los pacientes de Byrd, los nuestros presentan unos valores bajos de TAA y EAA, que podrían indicar un estado nutritivo deficiente.

Especial mención merecen los aminoácidos sulfurados. En nuestra serie hemos podido objetivar un aumento no significativo de la metionina, junto a una disminución evidente de la cisteína y de la taurina, que parece indicar un trastorno en la transulfuración inicial y que tiene una máxima expresividad en los pacientes del grupo de daño celular. Horowitz et al.⁽¹⁵⁾ han evidenciado igualmente un fallo en la transulfuración en enfermos adultos diagnosticados de cirrosis con una disminución en el aclaramiento de metionina. Creemos con Weisdorf⁽¹⁰⁾ que la disminución de la taurina en sus valores plasmáticos en todas las series pediátricas aconsejaría que sea suplementada de forma especial en los niños con hepatopatía crónica avanzada.

Nuestra serie contiene pacientes con hepatopatías de diversas etiologías, de tal forma que en ellos hemos podido establecer 2 grupos, uno con un daño hepático preferentemente celular y otro en el que predomina la colestasis. Hemos analizado los perfiles de los aminoácidos en ambas situaciones, buscando posibles diferencias en sus aminogramas, que expresen a nivel de los aminoácidos un comportamiento distinto, según la patología hepática subyacente. En principio, puede asumirse en el grupo de daño celular el predominio de la necrosis celular y en el de la colestasis la lesión obstructiva del árbol biliar. Probablemente en los casos más evolucionados (cirrosis), ambos tipos de lesión estén muy entremezcladas (patología mixta) si bien, es muy posible que siga predominando la lesión hepática originaria. Expresión funcional de estos hechos serían la disminución significativa del tiempo de protrombina observado en el grupo de daño celular con respecto al de colestasis y por el contrario, valores de bilirrubina más elevados en el grupo de colestasis con respecto al de daño celular (Tabla I).

La ya mencionada disminución de la taurina en los dos grupos fisiopatológicos de nuestra serie, coincide con la descrita en las otras dos series pediátricas (pacientes con AVBEH) y adquiere significación estadística en el grupo colestático. Por lo tanto, si ya comentamos anteriormente la importancia de la taurina en los niños con enfermedad hepática, esta importancia puede ser mucho mayor en los que padecen una enfermedad hepática con predominio de la colestasis.

También queremos destacar el aumento que hemos detectado de los aminoácidos ornitina y citrulina, siendo significativo en la serie general y en el grupo de colestasis. Weisdorf también encuentra valores elevados de ornitina, pero no de citrulina. Podría ser que este grupo de pacientes presentara una mayor alteración a nivel del ciclo de la urea, que preferentemente tiene lugar en el hígado; la arginina también la encontramos elevada, aunque sin significación estadística.

Al enfrentar los valores de aminoácidos de nuestros dos grupos clínicos: colestasis vs daño celular, hemos encontrado como únicas diferencias con significación estadística la disminución comentada de la taurina en el grupo de colestasis y un aumento de la hidroxiprolina en el grupo de daño celular. La prolina y la hidroxiprolina están incrementadas, si bien sin significación estadística, en el total de nuestros pacientes. Sin embargo, este aumento ocurre de forma específica en los enfermos con daño celular, en donde la hidroxiprolina alcanza incrementos con significación estadística, hecho que contrasta con los valores normales de ambos aminoácidos en los pacientes con colestasis. La prolina tiene una acción estimulante sobre el DNA del hepatocito y sobre su síntesis proteica, y la hidroxiprolina, aminoácido derivado del anterior, forma parte de las proteínas estructurales, fundamentalmente del colágeno, y se le relaciona con la reparación de los tejidos y la cicatrización de las heridas⁽¹⁷⁾. El aumento de ambos aminoácidos en nuestros pacientes con daño celular, podría expresar el metabolismo de los aminoácidos en un hígado en fase de reparación, a la vez que puede constituir una ayuda en el diagnóstico diferencial en la etiología de la hepatopatía crónica.

En nuestro estudio, a la vez que confirmamos los hallazgos de aminogramas descritos en las dos series pediátricas anteriores, hemos detectado otros que creemos puedan tener gran interés, como son la aparición de unos valores más bajos de cisteína y taurina, como expresión de una alteración de la transulfuración inicial, y más elevados de ácido glutámico, ornitina y citrulina. Además, al disponer de pacientes con hepatopatías con diferente etiopatogenia, hemos detectado peculiaridades más específicas, que diferencian a dos grupos fisiopatológicos: los de colestasis, en los que los valores de taurina están muy descendidos, y los de daño celular, con aumentos más evidentes de la tirosina y fenilalanina, así como de la prolina e hidroxiprolina (regeneración hepática?). Estos hallazgos quizás puedan ayudarnos a comprender mejor los complejos mecanismos afectados en los fallos hepáticos de diferentes etiologías en el niño,

pero sin duda se precisan estudios más amplios para poder obtener conclusiones más veraces. No obstante, sí creemos que hay algún dato que ya nos puede servir, como puede ser la ya referida recomendación de complementar los aportes de aminoácidos con taurina en el niño con hepatopatía grave, principalmente si ésta tuviese una base colestática.

Bibliografía

- 1 Morgan MY. Amino acids in hepatic failure. En: Williams R (ed). Liver failure. Livingstone, New York 1986, pp 144-170.
- 2 Morgan MY, Marshall AW, Milsom JP, Sherlock S. Plasma amino acid patterns in liver disease. *Gut* 1982; **23**:362-370.
- 3 Zieve L. Amino acids in liver failure. *Gastroenterology* 1979; **76**:219-221.
- 4 Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM, Fischer JE. Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. *Gastroenterology* 1977; **72**:483-487.
- 5 Aguirre A, Yoshimura N, Westman T, Fischer JE. Plasma amino acids in dogs with two experimental forms of liver damage. *J Surg Res* 1974; **16**:339-345.
- 6 Fisher JE, Funovics JM, Aguirre A, et al. The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy. *Surgery* 1975; **78**:276-290.
- 7 McCullough AJ, Czaja AJ, Jones JD, Go VL. The nature and prognostic significance of serial amino acid determinations in severe chronic active liver disease. *Gastroenterology* 1981; **81**:645-652.
- 8 Morgan MY, Milsom JP, Sherlock S. Plasma ratio of valina, leucina and isoleucina to fenilalanina and tirosina in liver disease. *Gut* 1978; **19**:1068-1073.
- 9 Byrd DJ, Wiltfang A, Rodeck B, Latta A, Burdelski M, Brodehl J. The plasma amino acid profile and its relationships to standard quantities of liver function in infants and children with extrahepatic biliary atresia and preterminal liver cirrhosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; **31**:197-204.
- 10 Weisdorf SA, Freese DK, Fath JJ, Tsai MY, Cerra FB. Amino acid abnormalities in infants with extrahepatic biliary atresia and cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; **6**:860-864.
- 11 Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut* 1991; **32**:1478-1481.
- 12 Cohen SA, Bidlingmeyer BA, Tarvin T. PITA derivatives in amino acid analysis. *Nature* 1986; **320**:769-770.
- 13 Freund H, Dienstag J, Lehigh J, et al. Infusion of branched-chain enriched amino acid solution in patients with hepatic encephalopathy. *Ann Surg* 1982; **196**:209-220.
- 14 Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 1976; **80**:77-91.
- 15 Horowitz JH, Rypins EB, Henderson JM, et al. Evidence for impairment of transsulfuration pathway in cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; **81**:668-675.
- 16 Chawla RK, Lewis FW, Kutner MH, Bate DM, Boy RGB, Rudman D. Plasma Cisteina, Cystine, and Glutathione in Cirrhosis. *Gastroenterology* 1984; **87**:770-776.
- 17 Adams E. Metabolism of Prolina and of Hidroxiprolina. *Int Rev Connect Tissue Res* 1970; **5**:1-91.