

Revisión

## Triglicéridos de cadena media (MCT) en nutrición parenteral. Revisión

A. García de Lorenzo y Mateos

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General La Paz. Madrid

Los aceites y grasas de origen animal, vegetal o marino tienen un espectro de ácidos grasos que va desde el  $C_2$  al  $C_{24}$ , con variaciones no sólo en sus características físicas y químicas, sino también en sus isómeros y en su estructura posicional en la molécula de triglicéridos.

La mayor parte de las grasas y aceites están compuestos de ácidos grasos de cadena larga (LCFA), entrando en esta categoría la grasa de la dieta y de los alimentos, así como la mayor parte de los aceites vegetales (maíz, cacahuete, cártamo, soja y semilla de algodón).

Las grasas láuricas, sin embargo, están primariamente compuestas de ácidos grasos iguales e inferiores a  $C_{14}$ , siendo las más típicas las de coco y aceite de palma. Representan la principal fuente de ácidos grasos caprílicos y cápricos, que son los requeridos para la síntesis de triglicéridos de cadena media (MCT).

Los MCT son triacilglicerol semisintéticos derivados del aceite de coco y compuestos principalmente de ácidos grasos  $C_{8:0}$  y  $C_{10:0}$ . Fueron introducidos en nutrición clínica hacia 1950 y en los últimos veinte años numerosas publicaciones científicas han demostrado que cuando la digestión, absorción o transporte sanguíneo de los LCT está alterada, su reemplazamiento por MCTs puede ser beneficioso para el paciente<sup>1</sup>. Están basados en una mezcla de ácidos grasos de cadena media  $C_{6:0}$  (1-2 %),  $C_{8:0}$  (65-75 %),  $C_{10:0}$  (25-35 %) y  $C_{12:0}$  (1-2 %), obtenidos de la hidrólisis y fraccionamiento de los ácidos grasos del aceite de coco. Los MCFAs (ácidos grasos de cadena media) son esterificados con glicerol con y sin

un catalizador para formar triacilglicerol. Son líquidos a temperatura ambiente y debido a su pequeño tamaño molecular son relativamente solubles en agua; el hecho de ser electrólitos débiles altamente ionizables a pH neutro aumenta la solubilidad en los líquidos biológicos.

Tal y como indica Babayan<sup>2</sup>, sus características son únicas entre todas las grasas y aceites habitualmente utilizados en alimentación enteral y en nutrición parenteral, pues:

- Son más rápida y completamente hidrolizados en la luz intestinal por las enzimas pancreáticas.
- Para su absorción intestinal normal no es necesaria la presencia de bilis.
- Son absorbidos intactos en el intestino delgado e hidrolizados completamente por las células de la mucosa intestinal.
- El intestino delgado presenta mayor capacidad de absorber MCT que LCT.
- Los ácidos grasos derivados de los MCT son transportados principalmente por la vena porta y no por los linfáticos intestinales.
- Su absorción no está afectada por la formación de quilomicrones.
- Los ácidos grasos de cadena media son oxidados más rápidamente que los de cadena larga.

En la figura 1 se indican las vías metabólicas de los MCT y LCT, observándose que a nivel de transporte, los MCT demuestran ciertas características que pueden ser consideradas como ventajas adicionales, pues mientras que los lípidos en general son lentamente absorbidos y metabolizados y se gasta energía en su oxidación y utilización como fuente calórica o estructural, los MCTs son absorbidos y metabolizados tan rápidamente como la glucosa (doble contenido calórico que las proteínas o carbohidratos), fácilmente oxida-

Correspondencia: Dr. A. García de Lorenzo y Mateos.  
Servicio de Medicina Intensiva.  
Hospital La Paz.  
Madrid.

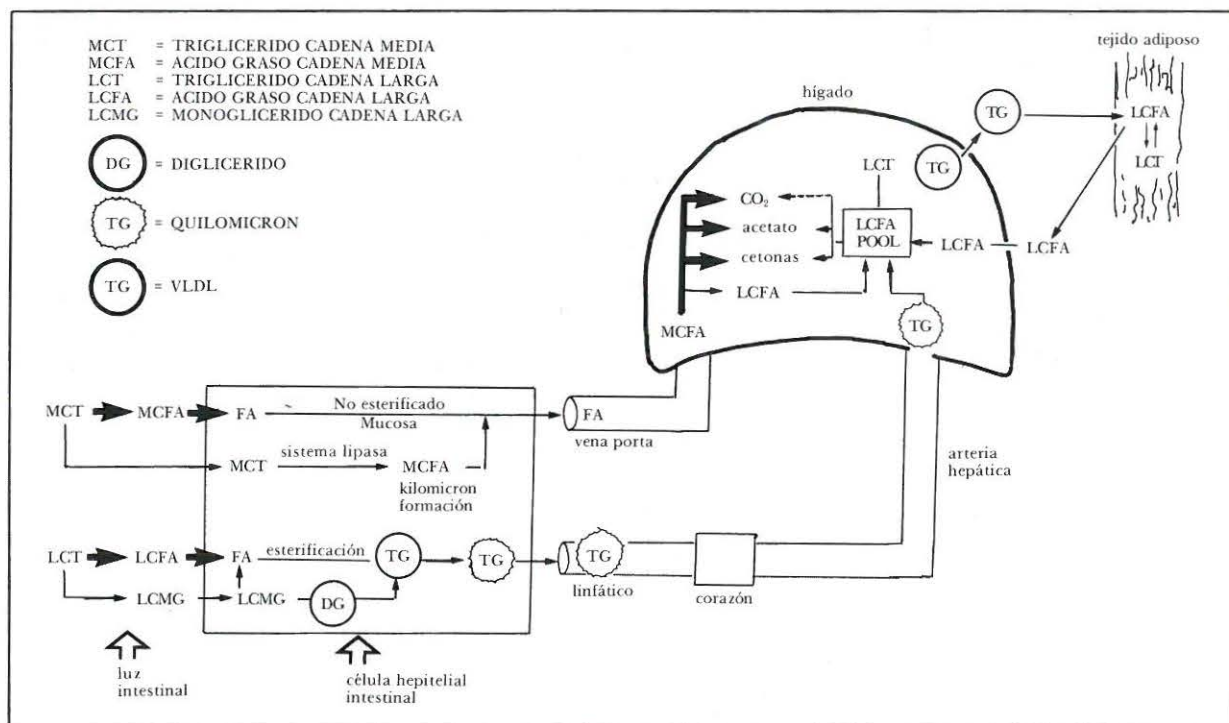


Fig. 1.—Transporte de MCT y LCT.

dos y utilizados como fuente calórica con escaso depósito como grasa corporal. En la tabla I<sup>3</sup> observamos cómo sus características fisicoquímicas nos conducen a consideraciones fisiológicas de clara aplicación en la nutrición enteral en diversas entidades nosológicas.

En el área de la NP, y hasta no hace demasiados años, estábamos limitados a utilizar emulsiones basadas en el aceite de soja o en el aceite de cártamo, am-

bas de lípidos tipo LCT. La práctica habitual de utilizar emulsiones lipídicas en los regímenes de NPT está basada en la necesidad de aportar como energía una fuente, no carbohidrato, que proporciona ácidos grasos esenciales en función de evitar la presentación de déficit de éstos. Pero aunque las emulsiones lipídicas clásicas cumplen estas premisas (calorías y ácidos grasos esenciales), tienen tendencia a depositarse, en

**Tabla I**  
Características fisicoquímicas y consideraciones fisiológicas de los MCT por vía enteral

| Características fisicoquímicas                                       | Consideraciones fisiológicas                                                                                                      | Potenciales aplicaciones terapéuticas                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mayor superficie para la acción enzimática por unidad de tiempo.     | Su hidrólisis enzimática intraluminal es más rápida y más completa.                                                               | Baja concentración intraluminal de lipasa pancreática. Disminuida superficie de absorción intestinal. |
| Mayor solubilidad en agua de los productos de la hidrólisis.         | No se requieren sales biliares para su dispersión en agua.                                                                        | Baja concentración intraluminal de sales biliares.                                                    |
| Menor tamaño molecular.                                              | Pequeñas cantidades pasan a las células intestinales sin hidrólisis.                                                              | Insuficiencia pancreática.                                                                            |
| Menor longitud de cadena de los ácidos grasos derivados.             | Mejor penetración en las áreas mucosas enfermas.                                                                                  | Sprue no tropical, sprue tropical.                                                                    |
| Menor tamaño molecular y más bajo pK de los ácidos grasos derivados. | Menor afinidad por las enzimas esterificantes y activantes. Mínima reesterificación de MCFA a MCT. No formación de quilomicrones. | Abetalipoproteinemia.<br>Hipobetalipoproteinemia.                                                     |
| Mayor solubilidad en agua de los ácidos grasos.                      | Transporte portal de los MCT.<br>Transporte linfático de los LCT.                                                                 | Obstrucción linfática.<br>Linfangiectasia intestinal.                                                 |

variables cantidades, en el hígado y en otros tejidos de la economía, algunos de ellos de gran importancia funcional, como es el sistema reticuloendotelial. Por ello se ha considerado que el desarrollo de un sistema lipídico más efectivo a la hora de satisfacer los requerimientos energéticos inmediatos de los pacientes sin presentar efectos adversos, a la par que presente un mejor aclaramiento y una oxidación más eficaz, es deseable en el contexto de la NPT.

Al tiempo presente continúa existiendo la controversia sobre el régimen de NP adecuado para el paciente crítico, pues aunque los sistemas basados únicamente en carbohidratos han demostrado que se precisa energía para su utilización, lo que contribuye a una lipogénesis hepática obligatoria, no hay un claro consenso en el sentido de que las emulsiones basadas únicamente en LCT sean las óptimas, debido a que al presentarse en la situación séptica un déficit relativo de carnitina, éste bloquea la entrada de estos TG (triglicéridos) en la mitocondria, con lo cual se dificulta la  $\beta$ -oxidación<sup>4</sup>. Por otra parte, existen documentados trabajos que indican un aclaramiento reducido de estas emulsiones en el contexto del paciente crítico-séptico<sup>5,6</sup>. De todo ello se deduce que tanto con los sistemas de NP basados únicamente en carbohidratos, como con los sistemas de NPT basados en emulsiones lipídicas LCT, existe un potencial peligro de depósito de grasa en el hígado y en otros tejidos.

En contraste, los MCTs han demostrado que tienen un paso a la mitocondria independiente de la carnitina, una  $\beta$ -oxidación más efectiva y, por ende, menores posibilidades de depositarse como grasa en el organismo<sup>7</sup>. Además, y en relación con su más rápida  $\beta$ -oxidación, presentan una cetonemia más pronunciada que las emulsiones LCT, y el músculo esquelético puede utilizar los cuerpos cetónicos como energía, ahorrando entonces aminoácidos de cadena ramificada y reduciendo el catabolismo proteico (oxidación MCT: 60-70 %. Oxidación LCT: 30-40 %).

Cuando se incluyen los MCT en emulsión lipídica dentro de la NPT nunca se infunden de manera aislada, pues la absoluta necesidad de cubrir las necesidades de ácidos grasos poliinsaturados esenciales, junto con los resultados de estudios farmacocinéticos efectuados en animales<sup>8</sup>, hacen mandatoria la simultánea infusión de MCT y LCT, que actualmente se realiza al 50:50 % y en forma de mezcla física.

#### Aclaramiento de las emulsiones grasas con MCT

Las emulsiones grasas basadas en MCT se aclaran más rápidamente, tanto a nivel experimental como en humanos sanos, que las emulsiones LCT<sup>9,10</sup>, y la tri-

gliceridemia en sujetos normales no aumenta tanto postinfusión de MCT/LCT como tras la infusión de LCT, aunque estas observaciones no se han podido confirmar en pacientes sépticos<sup>6</sup>.

Considerando el sistema reticuloendotelial, los LCT reducen la captación de bacterias a nivel hepático e incrementan su fagocitosis pulmonar, mientras que los MCT inducen el efecto opuesto, lo que nos indica que pueden reducir la posibilidad de infección pulmonar y de desarrollo de bacteriemia<sup>11</sup>.

De cualquier manera, las ventajas de las emulsiones grasas basadas en MCT sobre las basadas en LCT a nivel de aclaramiento, hidrólisis y no secuestro por el sistema reticuloendotelial deben ser confirmadas en los pacientes sépticos<sup>6,12</sup>. Aunque en pacientes diabéticos, caracterizadas por disturbios en la glucemia y en el metabolismo lipídico, las emulsiones MCT han demostrado un mejor aclaramiento<sup>13</sup>.

Debemos recordar que los TG (triglicéridos) que contienen las lipoproteínas endógenas y las partículas exógenas son hidrolizados por la enzima lipoproteína-lipasa (LPL), presente en el endotelio de muchos tejidos. La apolipoproteína C-II (apo C-II) estimula el reconocimiento de las partículas ricas en TG por parte de los receptores LPL; esta proteína proviene normalmente de la transferencia a partir del pool de la lipoproteína de alta densidad (HDL). En una serie de estudios se ha demostrado que en presencia de hipoalbuminemia y de determinadas concentraciones de apo C-II, las emulsiones MCT se hidrolizan mucho más rápidamente que las de LCT. También se ha demostrado que la hidrólisis de emulsiones mixtas MCT/LCT da lugar a una mayor liberación de FFA (ácidos grasos libres) que la hidrólisis aislada de LCT y que estos FFA contienen una mayor proporción de MCFA<sup>6,8</sup>.

#### Oxidación de las emulsiones grasas con MCT

Los ácidos grasos de cadena media (MCFA) son oxidados más rápida y completamente por todos los tejidos, tanto en el individuo sano como en el paciente politraumatizado, que los ácidos grasos de cadena larga (LCFA). Aunque la oxidación de los MCFA se considera habitualmente independiente de la carnitina, una cantidad significativa del octanoato (del 10 al 20 %) puede ser oxidado en el hígado y en el músculo vía carnitina-dependiente<sup>14</sup>.

En relación con los LCT, la infusión de MCT aumenta el consumo de oxígeno (tabla II), pudiendo elevar o disminuir el cociente respiratorio y el gasto energético (9 %). Aunque este efecto termogénico no se acompaña de aumentos en la temperatura<sup>15</sup>, explica el no depósito de grasa corporal (efecto de disipación de

Tabla II

Costo metabólico de la síntesis de lípidos a partir de la energía administrada

| Precursor | Convertido en        | Moles de ATP requeridos por mol de precursor convertido | Moles de ATP utilizados para convertir 1 kcal en exceso de precursor (moles ATP/kcal) | Moles de O <sub>2</sub> utilizados para la conversión de 1 mol de precursor en energía almacenada * | O <sub>2</sub> utilizado por kcal de precursor (mL de O <sub>2</sub> /kcal) | Moles de CO <sub>2</sub> producidos por mol de precursor + | CO <sub>2</sub> producido por 1 kcal de precursor (mL de CO <sub>2</sub> /kcal) |
|-----------|----------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Glucosa   | Grasa                | 4                                                       | 0,0064                                                                                | 0,886                                                                                               | 1,43                                                                        | 2,6                                                        | 4,18                                                                            |
| MCT       | TG en tejido adiposo | 7                                                       | 0,002                                                                                 | 1,16                                                                                                | 0,0325                                                                      | 1,0                                                        | 0,28                                                                            |
| LCT       | TG en tejido adiposo | 7                                                       | 0,001                                                                                 | 1,16                                                                                                | 0,154                                                                       | 1,0                                                        | 0,13                                                                            |

\* Se asume que se requiere 1 mol de O<sub>2</sub> para producir 6 moles de ATP.+ Incluye el CO<sub>2</sub> producido en la síntesis de ATP, asumiendo aproximadamente 1 mol de CO<sub>2</sub> por 7 moles de ATP.

energía) y ha sido también referido postinfusión de LCT en la agresión y en la sepsis<sup>16</sup>. Se ha intentado explicar este incremento en la producción de calor (con los MCT) en base a una fosforilización oxidativa incompleta, pero, sin embargo, se ha demostrado que el hígado de la rata es más rico en ATP post-TPN con MCT que post-TPN con LCT<sup>17</sup>.

La velocidad de transformación de los LCFA y MCFA a CO<sub>2</sub> puede estar influida por la hiperglucemia<sup>18</sup>, pero en las situaciones de hiperinsulinemia relacionada con el estrés, la oxidación de los MCT puede ser mayor que la de los LCT<sup>6</sup>, pues aunque la oxidación hepática del palmitato está disminuida por la insulina, esta hormona no influencia la velocidad de oxidación del octanoato.

Livesey et al.<sup>19</sup> no encuentran grandes variaciones a nivel de calor de combustión (kcal/g), calor equivalente de oxígeno (kcal/l O<sub>2</sub>) y cociente respiratorio para los triglicéridos de cadena media o de cadena larga (tabla III), aunque indican que el valor del cociente res-

piratorio aumenta a medida que disminuye la longitud de la cadena y el grado de saturación del ácido graso.

#### Cetogénesis de las emulsiones grasas con MCT

La cetogénesis está habitualmente disminuida en el paciente séptico debido a una lipogénesis acelerada y a la incorporación de LCFA en los triacilglicéridos. La pérdida de cuerpos cetónicos contribuye a la depleción energética tisular, pues estas sustancias son sustratos aportadores de energía para todos los tejidos extrahepáticos. Es por ello que parece interesante incrementar, dentro de unos límites razonables, su producción en los pacientes bajo estrés, y ello es teóricamente posible con los MCT debido a la rápida oxidación de sus ácidos grasos<sup>20</sup> y a que el mecanismo inhibitor de la cetogénesis descrito para los LCFA no es operante en los MCFA debido a su independencia de la carnitina palmitoiltransferasa<sup>21</sup>, aunque en pacientes en situación de estrés séptico y bajo altos aportes de glucosa no se ha podido, a tiempo presente, objetivar una mayor cetogénesis<sup>10</sup>.

#### Incorporación de los MCT exógenos

Cuando se infunde LCT se almacena, postreesterificación, en el hígado, tejido adiposo y músculo del 70 % al 90 % de la cantidad aportada, aunque ello también está en relación directa con la situación de agresión, pues la resistencia a la insulina (hiperinsulinemia con hiperglucemia) potencia la biosíntesis lipídica<sup>8</sup>. Es obvio que esta grasa acumulada no es inmediatamente disponible como fuente energética y es por ello que se han intentado otras fuentes lipídicas exó-

Tabla III

Calor de combustión (kcal/g), calor equivalente de oxígeno (kcal/l O<sub>2</sub>) y cociente respiratorio (RQ) de algunos MCT y LCT

|        | Kcal/g | Kcal/LO <sub>2</sub> | RQ    |
|--------|--------|----------------------|-------|
| C 6:0  | 7,524  | 4,711                | 0,764 |
| C 8:0  | 8,172  | 4,701                | 0,740 |
| C 10:0 | 8,623  | 4,684                | 0,725 |
| C 12:0 | 8,956  | 4,677                | 0,716 |
| C 14:0 | 9,211  | 4,673                | 0,709 |
| C 16:0 | 9,412  | 4,668                | 0,703 |
| C 18:2 | 9,436  | 4,708                | 0,726 |
| C 18:3 | 9,364  | 4,730                | 0,740 |
| C 20:2 | 9,587  | 4,701                | 0,720 |
| C 20:3 | 9,522  | 4,723                | 0,723 |

genas. Los MCFA tienen escasa unión a los ácidos grasos citosólicos ligados a las proteínas y escasa activación por la acil-CoA sintetasa específica de los LCFA y prácticamente no se almacenan en el tejido adiposo<sup>1,22</sup>. Cuando se incluyen MCT en la NPT de pacientes bajo estrés o disfunción hepática no inducen acumulación grasa y hepatomegalia de similar grado a las observadas bajo aporte de LCT<sup>11,23</sup> (fig. 2).

Por otra parte, y a nivel de intercambio entre partículas lipídicas exógenas y endógenas, se ha referido que el aporte de MCT/LCT condiciona menores modificaciones en la concentración plasmática de lipoproteínas, post seis horas de infusión, que cuando se infunden LCT aislados<sup>24</sup>. También se ha objetivado que el enriquecimiento de las partículas grasas exógenas a partir del colesterol endógeno (HDL y membranas celulares) y que la acumulación de fosfolípidos exógenos en las lipoproteínas son menores con las emulsiones que aportan MCT, aunque presentan mayor enriquecimiento de triacilglicerol en las lipoproteínas HDL<sup>25</sup>.

### Futuro

En base a la revisión efectuada podemos considerar que los MCT son aclarados más rápidamente, almacenados en menor grado, mejor oxidados aun en presencia de glucosa y con menor bloqueo del sistema reticuloendotelial que los LCT.

Tal y como indica Babayan<sup>2</sup>, estas características, aun siendo buenas, podrían no ser las óptimas en el contexto de la emulsión lipídica ideal en NPT; por ello, actualmente se considera la posibilidad de los lí-

pidos estructurados, en los que sobre una matriz MCT se añade el ácido graso esencial linoleico dentro de la molécula de triglicérido en diferentes porcentajes. Pues si las emulsiones LCT tienen un aclaramiento demasiado lento y presentan otros inconvenientes ya descritos, y si las emulsiones MCT tienen un aclaramiento demasiado rápido y no tienen ácidos grasos esenciales, parece ser que los lípidos estructurados con suficiente ácido linoleico para cubrir las necesidades y aclaramiento intermedio entre los MCT y los LCT podrían ser la emulsión grasa del futuro en NPT.

Otras posibilidades en este campo son los:

a) Ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato y propionato), debido a que se pueden considerar como una fuente energética alternativa o suplementaria, tanto por vía enteral como parenteral, en forma de ésteres solubles de rápida hidrólisis en los fluidos orgánicos.

b) Los cuerpos cetónicos (sales de sodio de acetoacetato y de 3-hidroxibutirato), que disminuyen los niveles de alanina (precursor neoglucogénico) y las pérdidas urinarias de nitrógeno; y por último el aceite de pescado (serie w-3) y el ácido gamma linolénico (serie w-6), precursor del ácido araquidónico y de los prostanoídes.

### Bibliografía

1. Bach AC y Babayan VK: Medium-chain Triglycerides: An update. *Am J Clin Nutr*, 36:950-962, 1982.
2. Babayan VK: Medium chain triglycerides and structured lipids. *Nutr Supp Serv*, 6:26-19, 1986.
3. Greenberger NJ y Skillman TG: Medium chain Triglycerides. *N Engl J Med*, 230:1045-1058, 1969.
4. Bohles H, Akcetin Z y Lehnert W: The influence of intravenous medium and long chain Triglycerides and carnitine on the excretion of dicarboxylic acids. *JPEN*, 11:46-48, 1987.
5. Bach AC, Guiraud M, Gibault JP, Schirardin H, Frey A y Bouletreau: Medium chain triglycerides in septic patients, on total parenteral nutrition. *Clin Nutr*, 7:157-163, 1988.
6. Bach AC, Storck D y Meraihi Z: Medium-chain Triglyceride-based fat emulsions: An alternative energy supply in stress and sepsis. *JPEN*, 12(S):82-88, 1988.
7. Kaunitz H, Slanetz CA, Johnson RE et al: Nutritional properties of the triglycerides of saturated fatty acids of medium chain length. *J Am Oil Chem Soc*, XXXV: 10-14, 1953.
8. Johnson RE y Cotter R: Metabolism of medium-chain triglyceride lipid emulsion. *Nutr Int*, 2:150-158, 1986.
9. Grancher D, Jean-Blain C, Frey A et al: Studies of the tolerance of medium chain triglycerides in dogs. *JPEN*, 11:280-286, 1987.
10. Sailer D y Muller M: Medium chain Triglycerides in parenteral nutrition *JPEN*, 5:115-119, 1981.
11. Sobrado J, Moldawer LL, Pomposelli JJ et al: Lipid emulsions and reticuloendothelial system function in healthy and burned guinea pigs. *Am J Clin Nutr*, 42: 855-863, 1985.
12. Hamawy KJ, Moldawer LL, Georgieff M et al: The ef-

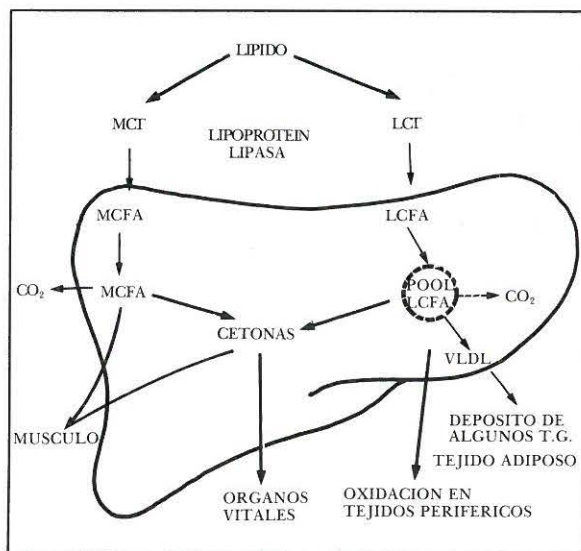


Fig. 2.—Metabolismo lipídico hepático.

- fect of lipid emulsions on reticuloendothelial system function in the injured animal. *JPEN*, 9:559-565, 1985.
13. Wicklmayer M, Rett K, Dietze G y Mehnert: Comparison of metabolic clearance rates of MCT/LCT emulsions in diabetes. *JPEN*, 12:68-71, 1988.
  14. Otto DA: Relationship of the ATP/ADP ratio to the site of the octanoate activation. *J Biol Chem*, 259: 5490-5494, 1986.
  15. Mascioli EA, Diamandis CP, Randall S et al: Intravenous infusion of a physical mixture of medium and long chain triglycerides emulsion. *Clin Res*, 33:275a, 1985.
  16. Takala J, Kari A, Hersió K et al: Enhanced thermogenic response to parenteral nutrition in injury and sepsis: The role of lipids. Procc 9th. Espen Congress. Barcelona, 1987.
  17. Bohles HB, Akcetin Z, Rey M et al: Effects of MCT, LCT and carnitine on metabolic reactions of liver during TPN of the rat. Procc 8th. Espen Congress. Paris, 1986.
  18. Carpentier YA, Thonnart N y Denis P: Metabolic utilization of LCT vs. mixed MCT/LCT emulsion during intravenous infusion in man. En: *Fett in der parenteralen Ernährung*. Eckart J y Wolfram G (Eds.). Zuckschwerdt Verlag. Munchen, 1985, 40-48.
  19. Livesey G y Elia M: Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am J Clin Nutr*, 47:608-628, 1988.
  20. Kolb S y Sailer D: Effect of fat emulsions containing medium-chain triglycerides and glucose on ketone body production and excretion. *JPEN*, 8:285-289, 1983.
  21. Coran AG, Drowgowski RA, Lee GS et al: The metabolism of an exogenous lipid source during septic shock in the puppy. *JPEN*, 8:652-656, 1984.
  22. Zurier RB, Campbell RG, Hashim SA et al: Enrichment of depot fat with odd an even numbered medium-chain fatty acids. *Am J Physiol*, 212:291-294, 1967.
  23. Pomposelli JJ, Moldawer LL, Palombo JD et al: Short-term administration of parenteral glucose-lipid mixtures improves protein Kinetic in portocaval shunted rats. *Gastroenterology*, 91:305-312, 1986.
  24. Kasry A, Deckelbaum RJ, Cuvelier B et al: Neutral lipid Transfer during exogenous fat infusion. Procc 6th. Espen Congress. Milano, 1984.
  25. Carpentier YA, Thonnart N, Kasry A et al: Neutral Lipid transfer during exogenous fat infusion. En: *Fett in der parenteralen Ernährung*. Eckart J y Wolfram G (Eds.) Zuckschwerdt Verlag. Munchen, 1985, 74-78.

Originales

## Efecto de la agresión quirúrgica moderada sobre el sistema inmunitario. Utilidad del Multitest® como método de estudio de la actividad inmune

P. Alcaraz Lorente \*\*\*, J. L. Pardo García \*\*\*\*\*, J. A. Villamor Rodríguez \*\*\*\*\*, M. R. Alvarez López \*\*, A. García Alonso \*\*\*\*\*, P. Parrilla Paricio \* y M. Canteras Jordana \*\*\*\*\*

Servicio de Cirugía General (Prof. Dr. P. Parrilla Paricio). Hospital Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

### Resumen

Con el fin de estudiar el efecto que la agresión quirúrgica moderada ejerce sobre el sistema inmunitario se seleccionó un grupo de 22 pacientes en los que no inciden factores inmunodepresores distintos al propio acto quirúrgico. En los mismos se analiza por procedimientos antropométricos, bioquímicos e inmunitarios los cambios en el estado nutricional, en la tasa de inmunoglobulinas, complemento y subpoblaciones linfocitarias durante diversos momentos de los primeros treinta días postoperatorios.

Se observaron alteraciones tanto en la inmunidad humoral como celular en el sentido de inmunodepresión transitoria. Dichos cambios no son reflejados en las pruebas de reactividad cutánea a los antígenos del Multitest®.

Se discute la génesis y el significado de la inmunodepresión postquirúrgica y se hace patente la necesidad de desarrollar modelos de investigación, tanto en la clínica como en el laboratorio, para esclarecer el dilema de la fisiopatología del sistema inmunitario en los pacientes quirúrgicos.

### Abstract

With the aim of studying the effect of moderate surgical aggression on the immunity system, a group of 22 patients was selected, who were not affected by immuno-depressive factors apart from the surgery itself. Changes in the nutritional state of these patients were analyzed using anthropometric, biochemical and immunity procedures, with regard to levels of immunoglobulin, complement and lymphocytic populations at different times during the first 30 postoperative days.

Alterations were observed both in humoral and cellular immunity in the sense of temporary immunodepression. These changes were not reflected in the skin reaction tests to antigens in the Multitest (R).

The origin and significance of postsurgical immunodepression was discussed, as well as the need for developing investigation models, both clinical and in the laboratory, in order to shed some light on the dilemma of the physiopathology of the immunity system in surgical patients.

### Introducción

Evidentemente la contaminación operatoria y la rotura cutaneomucosa que el acto quirúrgico conlleva son los factores primordiales causantes de la infección postoperatoria. Contra ellos el cirujano puede luchar depurando la técnica quirúrgica y haciendo buen uso

\* Catedrático de Patología Quirúrgica. \*\* Jefe de Sección de Inmunología. \*\*\* Adjunto de Cirugía. \*\*\*\* Adjunto de Inmunología. \*\*\*\*\* MIR de Cirugía. \*\*\*\*\* Profesor de Bioestadística

Correspondencia: Dr. P. Alcaraz Lorente.  
Hospital Virgen de la Arrixaca.  
El Palmar (Murcia).

de la antibioterapia profiláctica o curativa. Sin embargo, y a pesar de todo, las tasas infecciosas postquirúrgicas permanecen en la actualidad inamovibles<sup>1,2</sup>.

En los últimos años, numerosos investigadores llaman la atención sobre el papel que el sistema inmunitario (SI) efectúa como protector del organismo a la infección, habiéndose constatado que dicha función inmunitaria puede deprimirse en los pacientes quirúrgicos por la influencia de múltiples factores, como, por ejemplo, la desnutrición, la acción de ciertos anestésicos, el cáncer, el estrés quirúrgico, la infección previa, etcétera.<sup>3-5</sup>

Sería deseable poder medir fácilmente el SI y manipularlo terapéuticamente en los casos en que se comprobare su deficiente funcionamiento. Sin embargo, en la actualidad no existen suficientes estudios clínicos que delimiten claramente la influencia de las diversas variables antes referidas sobre la inmunidad, dada la dificultad en crear modelos de investigación clínica que estudien aisladamente cada una de ellas. Por otra

parte, los métodos de análisis de la inmunidad son costosos, muy sofisticados y no existe ninguno que dé una visión al clínico de la actividad global del SI, sino que la analizan parcelariamente<sup>6-10</sup>.

El objetivo del presente estudio ha sido analizar la influencia que la agresión quirúrgica moderada ejerce sobre el SI en un grupo de 22 pacientes.

## Material y métodos

### A) Material

#### 1. Pacientes

Hemos seleccionado 22 pacientes afectados de patología quirúrgica benigna. La edad, sexo y tipo de intervención a la que fueron sometidos se recogen en la tabla I. En todos los casos la nutrición oral se inició en las 24 a 96 horas tras la cirugía (tabla II).

Tabla I

*Efectos de la agresión quirúrgica moderada. Material*

| Diagnóstico            | Tipo de intervención | N. <sup>o</sup> | M  | H  | Edad media |
|------------------------|----------------------|-----------------|----|----|------------|
| Colelitiasis           | Colecistectomía      | 4               | 3  | 1  | 48,2±12    |
| Hernia inguinal        | MC. VAY.             | 8               | 3  | 5  | 55,7±11,03 |
| Úlcus duodenal         | VTB + P              | 2               | —  | 2  | 42,5±16,2  |
| Varices esenciales     | Safenectomía         | 2               | 2  | —  | 54 ± 2,8   |
| Quiste pilonidal       | Resección            | 1               | 1  | —  | 18         |
| Fístula perianal       | Resección + P. plano | 1               | —  | 1  | 38         |
| Quiste cto. tireogloso | Exéresis             | 2               | 1  | 1  | 35 ±16,3   |
| Eventración            | Plastia pared        | 2               | 1  | 1  | 45 ±18,1   |
| Total...               |                      | 22              | 11 | 11 | 42,05      |

Servicio CGHVAM.  
Prof. P. Parrilla.

Tabla II

*Efectos de la agresión quirúrgica moderada. Complicaciones postoperatorias y tiempo de ayuno*

| Diagnósticos           | Morbilidad             | Mortalidad | Tiempo ayuno |
|------------------------|------------------------|------------|--------------|
| Colelitiasis           | —                      | —          | 2 días       |
| Hernia inguinal        | Inf. H. Op.: 1 (4,5 %) | —          | 1 "          |
| Úlcus duodenal         | —                      | —          | 4 "          |
| Varices esenciales     | —                      | —          | 1 "          |
| Quiste pilonidal       | Inf. H. Op.: 1 (4,5 %) | —          | 1 "          |
| Fístula perianal       | —                      | —          | 1 "          |
| Quiste cto. tireogloso | —                      | —          | 1 "          |
| Eventración            | —                      | —          | 1 "          |
| Inf. H. OP.: 2 (9 %)   |                        | 0 %        |              |

Servicio CG/HVAM.  
Prof. P. Parrilla.

## 2. Materiales de estudio clínico y laboratorio

a) Para las mediciones antropométricas utilizamos una báscula y un tallímetro de los usados habitualmente en clínica. El pliegue tricipital lo registramos con un calibrador cutáneo tipo Holtan.

b) En las mediciones de proteínas plasmáticas e inmunoglobulinas empleamos el nefelómetro autoanalizador del Instituto Behring, y en las cuantificaciones de complemento, el analizador (Array Protein System) de la casa Beckman.

c) Las mediciones de las poblaciones linfocitarias se han efectuado empleando anticuerpos monoclonales de la casa Ortho Pharmaceutical Co. dirigidos contra los antígenos de linfocitos B y T (OKT3, OKT4, OKT8 y OKTa1) y de células Natural Killer (NKH1).

En la separación de células de sangre periférica utilizamos un gradiente de Ficoll según la técnica de Boyum<sup>10</sup>, y para el recuento celular, un microscopio de fluorescencia.

d) El estudio de la respuesta cutánea a antígenos lo realizamos con el método del Multitest® del Instituto Merieux.

### B) Métodos

#### 1. Criterio de selección de pacientes

La selección de pacientes era realizada en la consulta, según protocolo elaborado previamente. Se excluían todos aquellos enfermos que tuviesen más de sesenta y cinco años, fuesen diabéticos, presentaran enfermedad neoplásica o arteriosclerótica clínicamente demostrable, así como aquellos que hubiesen recibido tratamiento inmunosupresor o radioterápico. Asimismo en todos los pacientes se medían diez días antes de la intervención el estado nutricional y la función inmunitaria, descartando aquellos en los que estos parámetros fuesen anómalos.

#### 2. Estudio del estado nutricional

a) Datos antropométricos. Los parámetros medidos han sido los referidos al peso, a la talla y al grosor del pliegue tricipital.

En cuanto al peso, calculamos el peso ideal de cada paciente según la tabla del Metropolitan Life Insurance Company<sup>11</sup> y obteníamos el porcentaje del peso ideal, considerando que un peso actual del 80 al 90 % del peso ideal sugiere desnutrición calórica leve, del 70 al 80 % moderada y menos del 70 % grave.

En cuanto al pliegue tricipital, obteníamos el per-

centil de cada enfermo referido a la tabla recogida durante el estudio para el examen de la salud y la nutrición de 1971 a 1974, realizado por Bishop et al.<sup>11</sup>, considerando una depleción de las reservas de grasas leve si las determinaciones caen dentro de los percentiles 35 a 40, moderada si se encuentran entre 25 y 35 y grave por debajo del percentil 25.

b) Datos bioquímicos. Las determinaciones bioquímicas realizadas fueron: albúmina, prealbúmina y transferrina. Dichos parámetros se medían en suero del enfermo, recogido siempre a la misma hora de la mañana. El suero, tras ser separado de la fracción globular, era congelado a menos 20° C para efectuar las determinaciones en un solo tiempo, evitando así errores de medición atribuibles a la calibración de los aparatos de medida.

Dada la necesidad de obtener un grupo de pacientes muy homogéneo, fuimos severos a la hora de hacer la valoración nutricional. Nos interesaba que todos los pacientes estuvieran normonutridos para evitar que otro posible factor alterase las valoraciones inmunitarias pre y postoperatorias, por lo que decidimos excluir a todo paciente en el que al menos uno de los factores nutricionales medidos fuera anómalo.

#### 3. Estudio de la función inmunitaria

a) Valoración de la inmunidad humoral. Se determinaban en sangre periférica las cifras de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), así como las fracciones de complemento C3 y C4. Para ello se obtenía una muestra de suero que era congelado de idéntica manera que para las determinaciones de proteínas plasmáticas.

b) Valoración de la inmunidad celular «in vitro». Se ha realizado mediante el estudio de algunos marcadores del linfocitos B, T (OKT3, OKT4, OKT8 y OKTa1) y células Natural Killer (NKH1). Los linfocitos se obtenían de 20 cm de sangre total sometida a un gradiente de Ficoll. Después de separados se incubaron con los distintos anticuerpos monoclonales y se determinó el porcentaje de cada marcador por lectura en el microscopio de fluorescencia.

«In vivo». Se ha realizado mediante el estudio de la respuesta cutánea a la inyección de antígenos. Para ello hemos empleado el método del Multitest®, el cual aporta siete antígenos (tétanos, difteria, estreptococo, tuberculina, proteus, trichophyton y candida), así como un control de glicerina. La aplicación se realizaba en piel sana del antebrazo y pasadas cuarenta y ocho horas se medía el radio medio del halo indurativo. La suma total de los radios constituye el «score», considerando para el hombre: anergia, valor menor de 5 mm; hipoergia, entre 5 y 10 mm; respuesta normal,

mayor de 10 mm; y para la mujer: anergia, valor menor de 2 mm; hipoergia, entre 2 y 5 mm; normal, mayor de 5 mm.

#### 4) Cronología de las experiencias

La cronología de las distintas determinaciones viene recogida en la figura 1.

#### 5) Método estadístico

Para cada variable estudiada se compararon las medias aritméticas obtenidas en las distintas fases de la investigación. La significación estadística de las variaciones observadas se calculó mediante la T de Student<sup>12</sup>.

### Resultados

#### 1. Variaciones postoperatorias del estado nutritivo

a) Datos antropométricos. El peso medio preoperatorio de la población estudiada ha sido de 72,5-11,5 kg. La máxima variación de este valor ocurrió al séptimo día del postoperatorio, con una media de 70,6-11,9 kg, variación no significativa estadísticamente (fig. 2).

El pliegue tricipital medio preoperatorio fue de 20,7-3,9 mm. Las variaciones postoperatorias no fueron significativas estadísticamente y se reflejan en la figura 2.

b) Datos bioquímicos. Los valores de las proteínas

plasmáticas estudiadas como índice bioquímico del estado nutritivo vienen reflejados en la figura 3. La tasa de albúmina no presentó en ningún momento variaciones significativas. Sin embargo, tanto los valores medios de prealbúmina como transferrina sufrían una disminución significativa entre las veinticuatro y setenta y dos horas del postoperatorio con respecto al control ( $p < 0,01$ ), aunque los valores no llegaron a indicar desnutrición.

#### 2. Variaciones postoperatorias de la función inmunitaria

##### A) Inmunidad humoral

a) Inmunoglobulinas. Las modificaciones en las tres inmunoglobulinas medidas están recogidas en la figura 4. Los niveles de IgA e IgG presentaban una caída significativa a las doce horas del postoperatorio ( $p < 0,05$ ), con una recuperación posterior. Tampoco en este caso se rebasan los límites mínimos normales. La IgM sufre una caída significativa ( $p < 0,05$ ), que dura hasta las setenta y dos horas, con normalización posterior. Esta disminución de las tasas plasmáticas de IgM que acontecía en los tres primeros días postoperatorios es más intensa que para el resto de las inmunoglobulinas estudiadas, verificándose que en el 22 % de los pacientes se rebasaban los límites inferiores de la normalidad.

b) Complemento. La figura 5 muestra las modificaciones ocurridas en los factores del complemento. Tanto la fracción C3 como C4 sufren disminuciones significativas entre el control preoperatorio y las setenta y dos horas postoperatorias. La caída más importante ocurre, como en el caso de las inmunoglobulinas, en las primeras doce horas, aunque la fracción C4 (y para el 4 % de los casos) rebasó el límite inferior de la normalidad.

##### B) Inmunidad celular «in vitro»

a) Variaciones observadas para los diferentes marcadores de linfocitos B, linfocitos T y células Natural Killer. No se han observado modificaciones en relación con el control preoperatorio de linfocitos (CD3), linfocitos B y células Natural Killer (fig. 6).

b) Variaciones en la tasa de linfocitos cooperadores (CD4) y de linfocitos supresores (CD8). Las modificaciones observadas en el porcentaje de CD4 y de CD8 están reflejadas en la figura 7. Los CD4 sufren una disminución transitoria significativa a las setenta y dos horas postoperatorias ( $p < 0,01$ ), que se recupera al séptimo día. Los CD8, en cambio, muestran una ele-

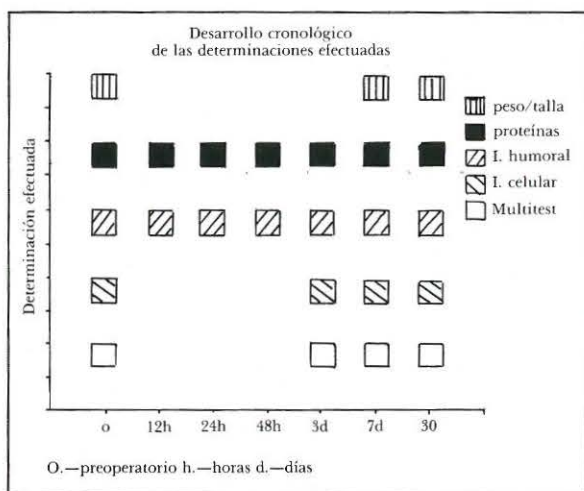


Fig. 1.—Esquema representativo de la realización de las distintas determinaciones efectuadas.

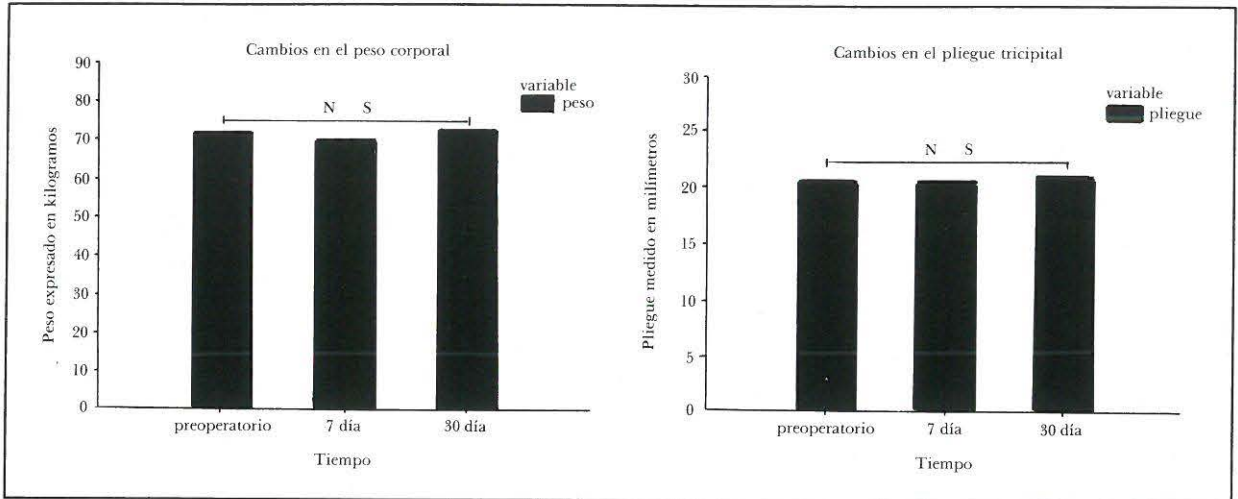


Fig. 2.—Esquemas representativos de los cambios nutricionales. Indices antropométricos.

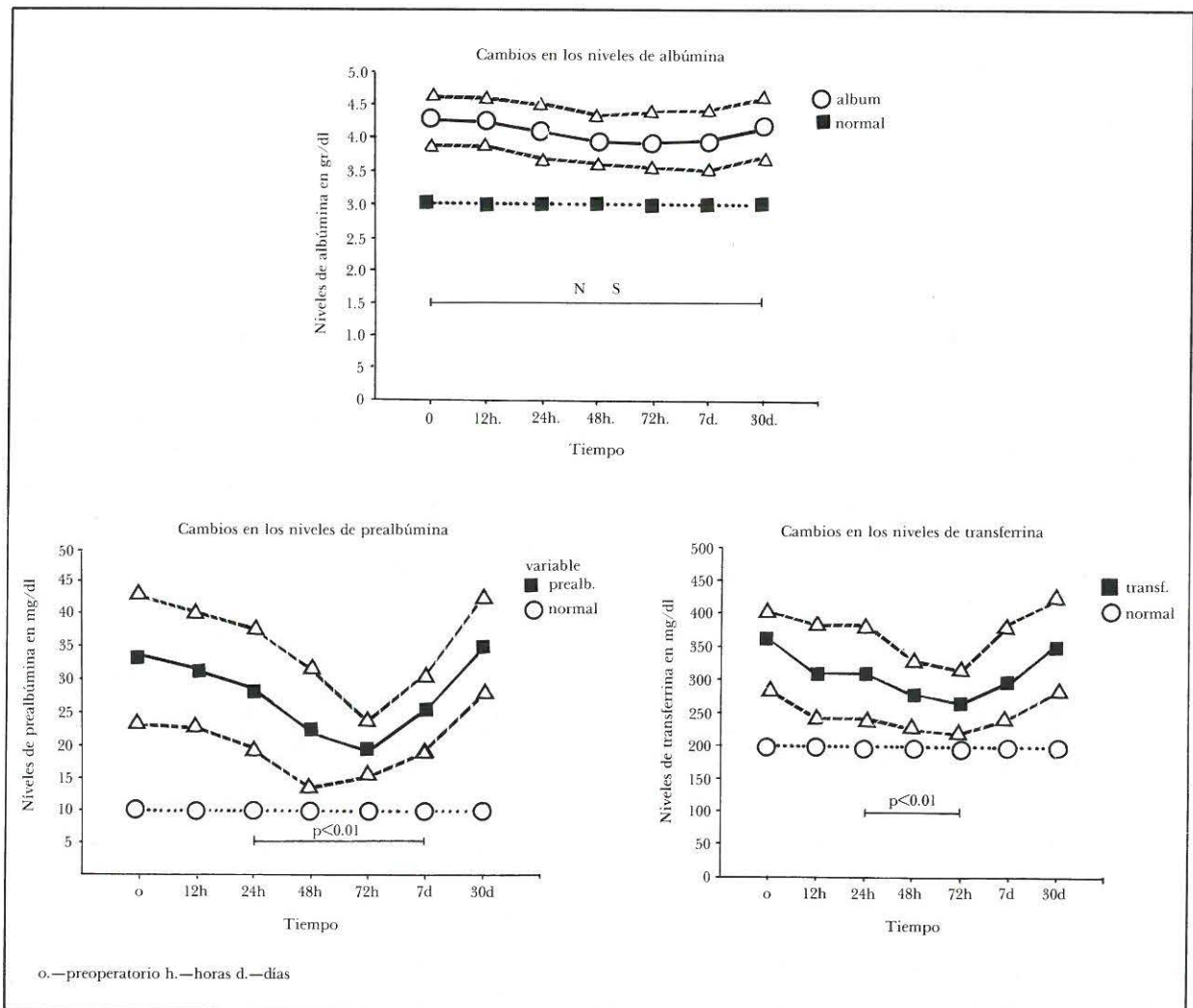


Fig. 3.—Cambios de las proteínas plasmáticas usadas como índices nutricionales.

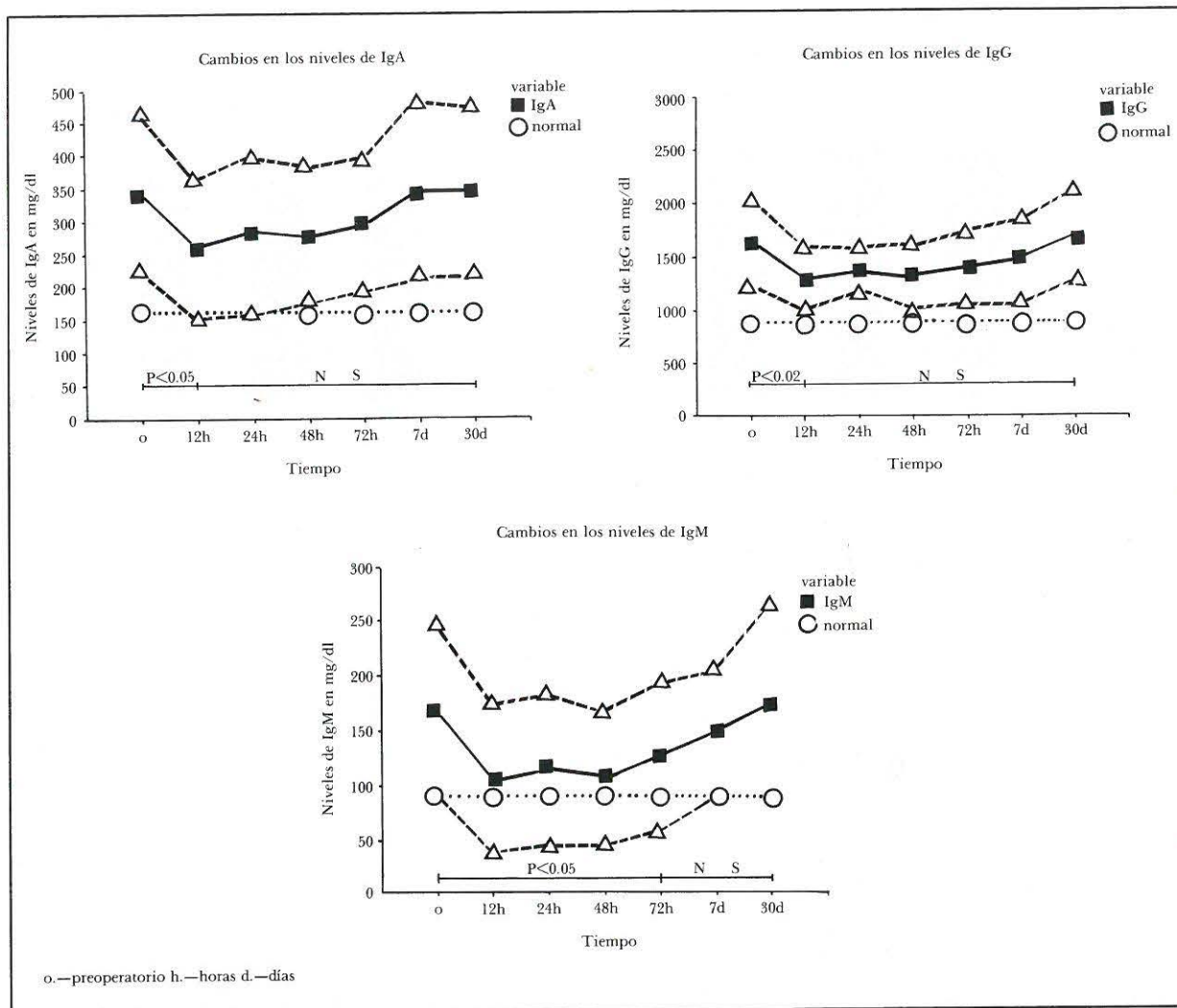


Fig. 4.—Alteraciones postoperatorias en las tres inmunoglobulinas medidas.

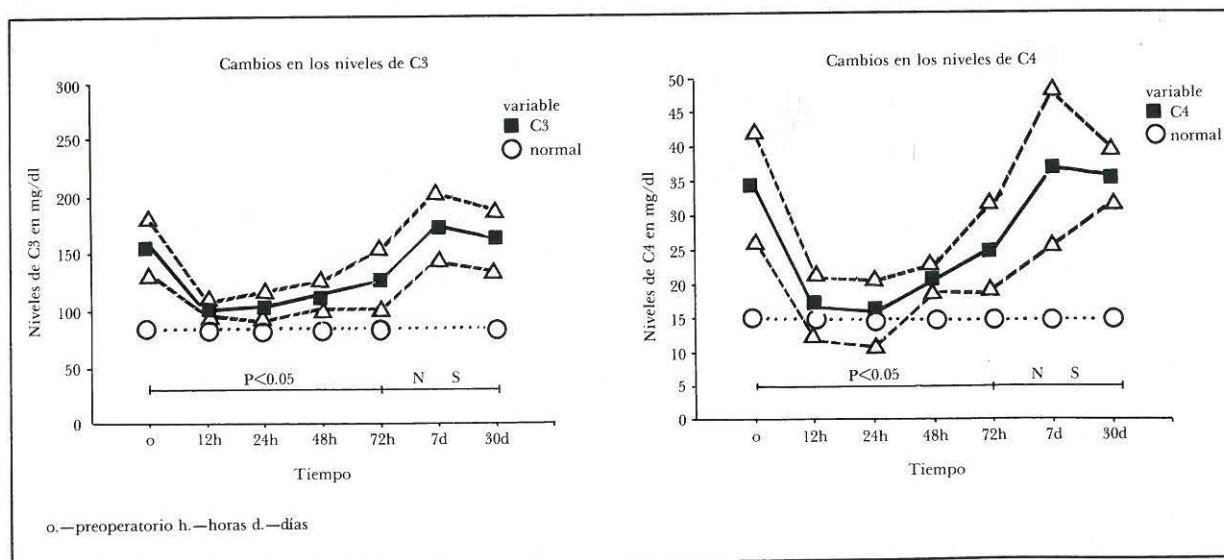


Fig. 5.—Alteraciones postoperatorias en las fracciones de complemento medidas.

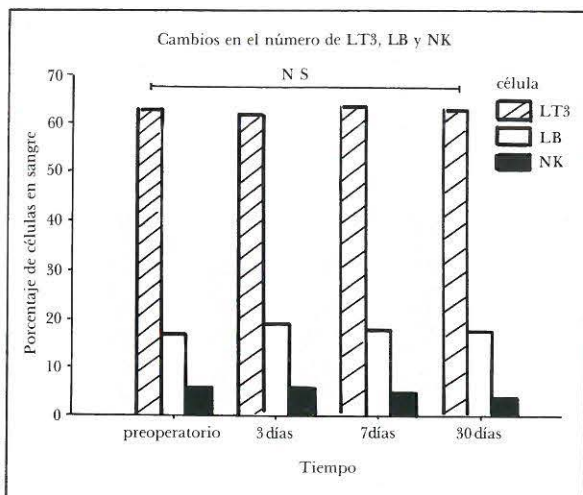


Fig. 6.—Modificaciones postoperatorias de las poblaciones linfocitarias.

vación ( $p < 0,01$ ) a las setenta y dos horas de la intervención, que permanece hasta el séptimo día y que aparece normalizada en la determinación del trigésimo día del postoperatorio. Ello hace que el cociente CD4/CD8 (fig. 7) descienda entre el tercero y el séptimo día postoperatorios.

#### C) Inmunidad celular «in vivo» (Multitest)

La población masculina estudiada en el preoperatorio tuvo: un 9,9 % de anergia, un 19,8 % de hipoergia y un 70,3 % de normalidad. Las variaciones postoperatorias vienen reflejadas en la figura 8.

La población femenina mostró: un 9,9 % de anergia,

un 9,9 % de hipoergia y un 80,2 % de normalidad. En el postoperatorio se apreciaron cambios no significativos (fig. 8).

La reactividad de los distintos antígenos del Multitest® en nuestro medio viene recogida en la figura 8. El antígeno que más dio respuesta positiva fue la tuberculina, con un 73 %. Es de destacar que en el 14,2 % de las pruebas fue positivo el control de glicerina.

#### D) Complicaciones infecciosas

En el número total de intervenciones realizadas sólo hubo dos infecciones postoperatorias.

El primer caso se trataba de un enfermo al que se practicó una herniorrafia inguinal; todas las determinaciones realizadas, tanto preoperatoriamente como en los controles postoperatorios, fueron normales.

El segundo caso era una enferma a la que se extirpó un sinus pilonidal con cierre primario. En el preoperatorio fueron normales todas las determinaciones, y en el postoperatorio, el «score» del Multitest® demostró anergia en el tercer día, con normalización en la determinación de control efectuada al mes. El resto de los parámetros postoperatorios fueron normales.

#### Discusión y comentarios

##### 1. Influencia de la desnutrición en los cambios inmunitarios observados

Ha sido constatado por numerosos autores que la desnutrición está estrechamente ligada a la aparición de inmunodepresión<sup>13, 14</sup>, con alteraciones en la producción de anticuerpos<sup>15</sup>, posible disminución de la re-

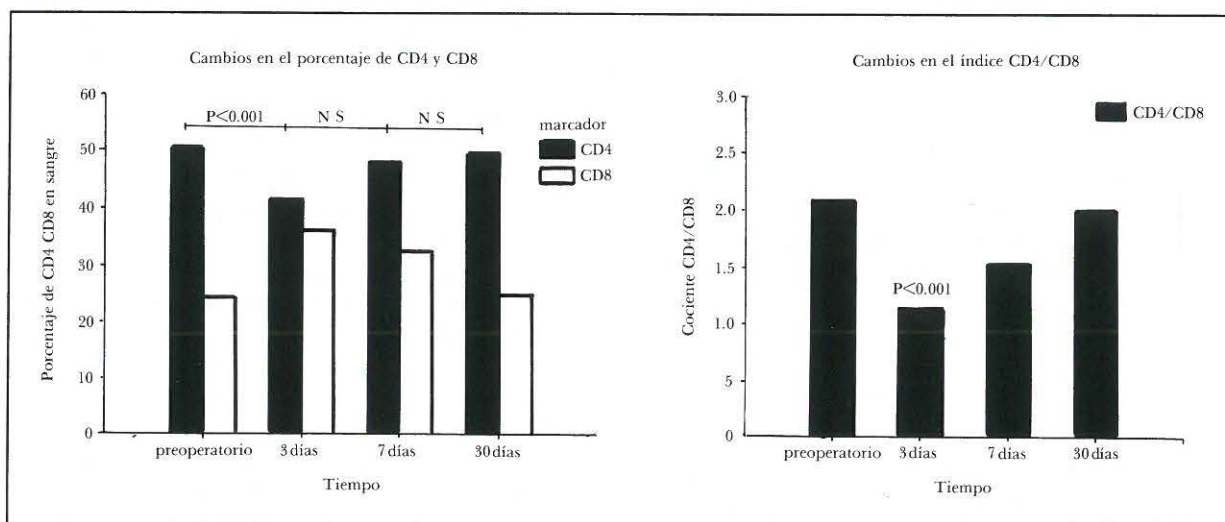


Fig. 7.—Modificaciones postoperatorias en las subpoblaciones T4 y T8.

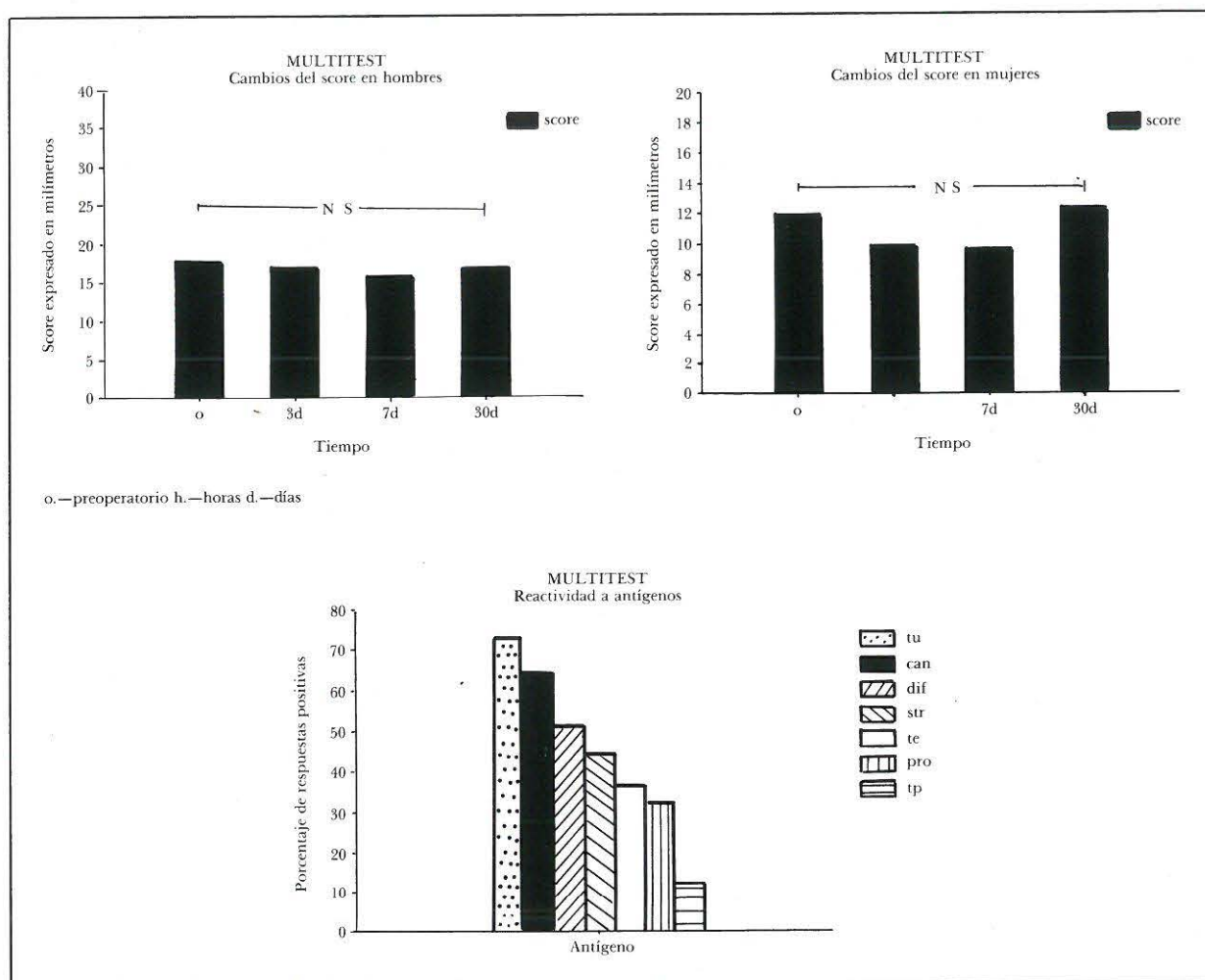


Fig. 8.—Variaciones postoperatorias del «score» del Multitest® y reactividad por antígeno.

sistencia a las infecciones<sup>16</sup>, e incluso existen estudios que relacionan claramente complicaciones infecciosas con hipoproteinemias<sup>17</sup>. No obstante, el problema de si es o no la desnutrición la causa de dichas alteraciones inmunitarias es discutido, puesto que también se han observado niveles séricos normales de inmunoglobulinas en pacientes con anorexia grave, pérdida de peso e hipoalbuminemia, si bien en estos pacientes se comprobó disminución de la respuesta proliferativa linfocitaria y de la reactividad cutánea retardada a antígenos, respuestas que mejoraron tras la corrección del estado nutricional<sup>18</sup>.

Ante esta controversia, nosotros hemos pretendido en este estudio excluir en todo momento la desnutrición como factor que pudiera influir en los resultados de los cambios inmunitarios acaecidos tras la agresión quirúrgica moderada, y por ello en el protocolo de selección de pacientes rechazamos sistemáticamente a todo paciente en el que se observara un solo dato, bien antropométrico, bien bioquímico, indicador de altera-

ción nutricional; de esta forma la interpretación de los resultados quedaba en estrecha relación con el factor agresión quirúrgica «per se». Queda así, para un estudio posterior, seleccionar un grupo de pacientes desnutridos y sin más factores que puedan inducir cambios inmunitarios para estudiar en ellos la función del SI.

Por otro lado, a la luz de nuestros resultados, nos surge la pregunta de si es o no necesario nutrir artificialmente, por vía enteral o parenteral central o periférica, a pacientes normonutridos que van a ser sometidos a cirugía poco agresiva, en los que se puede prever un período de ayuno de no más de setenta y dos horas. No hemos observado en ningún caso de este estudio que aparezcan signos de desnutrición ni desde el punto de vista antropométrico ni bioquímico. La disminución en las tasas de prealbúmina y transferrina, aunque fue estadísticamente significativa con respecto a las cifras de control, nunca llegó a las cifras consideradas como desnutrición y se recuperó al séptimo

día postoperatorio. Ello nos obliga a desestimar objetivamente la aplicación de soluciones nutricionales en este tipo específico de pacientes quirúrgicos, en los que creemos que el binomio riesgo/beneficio de la nutrición artificial haría injustificado el uso de terapias nutricionales, y de lo contrario, probablemente, podríamos incurrir en el abuso injustificado de la nutrición artificial, que debe reservarse para otro tipo de pacientes bien seleccionados con desnutrición previa, o bien sometidos a cirugía más agresiva, o en los que el ayuno se estime superior a cuatro días<sup>19</sup>.

## 2. *Modificaciones de la inmunidad humoral secundaria a la agresión quirúrgica moderada*

Está contrastado en la literatura que la agresión quirúrgica provoca un descenso inicial de los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas y complemento, seguido de un proceso de recuperación durante la primera semana tras la intervención<sup>8, 20 21, 23, 24</sup>. Dichos descensos son más significativos para la IgM que para el resto de las inmunoglobulinas. En el grupo de enfermos por nosotros estudiados ocurre algo similar a lo descrito por los citados autores, aunque encontramos un descenso de IgA más intenso que el referido por ellos. Esta diferencia podría deberse a la distinta metodología utilizada en la determinación de las inmunoglobulinas, a las variaciones en la selección de enfermos o al distinto método anestésico empleado por estos autores.

En cuanto a las variaciones de complemento observadas tras la cirugía, nuestros resultados están acordes con los publicados por otros autores<sup>8, 21, 22</sup>, aunque las cifras de C4 en nuestros enfermos son algo inferiores a las referidas por ellos.

Es evidente, pues, que la cirugía produce un estado de inmunodepresión humoral transitorio, de unas cuarenta y ocho a setenta y dos horas de duración, con posterior vuelta a la normalidad.

Los factores determinantes de esta inmunodepresión son múltiples:

a) Anestesia; así, Humphrey, en 1969<sup>25</sup>, demostró que el halotano, protóxido de nitrógeno y pentobarbital, entre otros, producían una disminución en la tasa de células productoras de anticuerpos en animales de experimentación, alteración que no se pudo correlacionar con una disminución de inmunoglobulinas en el plasma de dichos animales<sup>25, 26</sup>. Por lo tanto, el efecto de los anestésicos sigue siendo un tema controvertido.

b) Acto quirúrgico; tras la cirugía se produce una liberación de múltiples antígenos (detritus celulares, materiales extraños, contaminación bacteriana, etc.) que consumirían de una forma rápida los anticuerpos

y activarían el sistema del complemento. Acorde con estos mecanismos se producen descensos más intensos de IgM, al tener mayor afinidad por los antígenos<sup>23, 24</sup>.

La dificultad de crear un modelo experimental en clínica humana, donde analizar cada variable aisladamente hace que sea difícil esclarecer el papel que por separado juegan la anestesia y la agresión moderada. Quizá el cultivo de linfocitos B y el estudio de la producción de inmunoglobulinas por los mismos en respuesta a distintos factores proporcionen nueva información acerca de la inmunodepresión humoral postoperatoria.

## 3. *Modificaciones de la inmunidad celular tras la agresión quirúrgica moderada*

La respuesta inmune mediada por células es también modificada por el acto quirúrgico. Ya McLoughlin, en 1979<sup>27</sup>, empleando cultivos de linfocitos, demostró la inhibición de la respuesta blástica de los mismos al ser incubados con suero de enfermos operados. Esta inhibición estaría mediada por factores circulantes en plasma que, uniéndose a receptores específicos de linfocitos, ejercerían un efecto supresor.

La manifestación de esta acción inhibitoria se puede estudiar de un modo indirecto a través de las modificaciones de las subpoblaciones linfocitarias. Así, Grzelack, en 1982<sup>28</sup>; O'Mahony, en 1985<sup>29</sup>, y Navarro, en 1986<sup>30</sup>, estudiaron estas variaciones, poniendo de manifiesto la presencia de una actividad supresora, manifestada por un incremento en el número de linfocitos T8 (supresores, citotóxicos), con una disminución de linfocitos T4 (helper), con o sin variaciones de las cifras de linfocitos B y células Natural Killer.

Similares hallazgos han sido obtenidos en nuestra experiencia. Sin embargo, nuestros resultados ponen de manifiesto que dicho efecto supresor es más prolongado que el comunicado por los anteriores autores.

Con respecto a los mecanismos implicados en estas modificaciones, han sido estudiados por Landman en 1984<sup>31</sup>, encontrando una relación inversa entre las tasas de catecolaminas en sangre y el cociente CD4/CD8, junto con un aumento en el número de monocitos. Este autor sugiere que la adrenalina desempeña un papel importante en la movilización de células inmunocompetentes y puede provocar una distribución que favorezca la inmunodepresión en el postoperatorio. Por el contrario, Hole y Bake<sup>32</sup> demostraron que los cambios en las catecolaminas no ocurrían mediante anestesia epidural, la cual bloquea la respuesta endocrina en el postoperatorio, negando así el papel del sistema endocrino en la génesis de la inmunodepresión celular.

Por otro lado, Guerri, en 1984<sup>33</sup>, atribuyó estos cam-

bios a la tasa de fenobarbital en sangre, encontrando estrecha relación entre el descenso del cociente CD4/CD8 y las concentraciones plasmáticas de este fármaco.

Así pues, la mayoría de los trabajos demuestran que la anestesia y el acto quirúrgico no son capaces de provocar modificaciones en las cifras de linfocitos B o N.K., pero sí parecen demostrar que producen un descenso del cociente CD4/CD8.

Sigue existiendo gran dificultad para establecer un modelo experimental clínico que analice cada uno de los factores implicados (anestesia y cirugía). En este sentido, Navarro, en 1987<sup>34</sup>, estableció un modelo experimental en ratas para estudiar los factores que inhiben el rechazo de un injerto cutáneo. El análisis de las poblaciones linfocitarias demostraba que tanto el descenso de los CD4 como el aumento de los CD8 inhibían el rechazo del injerto.

Es decir, se hace evidente que tanto la disminución de los CD4 como el aumento de los CD8 pueden influir creando un ambiente global inmunodepresor. Quedaría por aclarar cuál de los cambios mencionados es el responsable fundamental de esta inmunodepresión, así como los factores desencadenantes de los mismos. Para ello es evidente que los métodos de cuantificación como el utilizado por nosotros no son suficientes y se requeriría la utilización de cultivos de poblaciones linfocitarias aisladas y marcadas con isótopos, estudiando su actividad funcional en respuesta a distintos estímulos<sup>35</sup>. Por otro lado, es evidente también que el investigador contempla el problema y llega a la conclusión de que tras la agresión se produce un efecto inmunodepresor, pero sin que todavía se pueda establecer claramente cuál es la causa fundamental de tal efecto (cambios endocrinos, drogas anestésicas, liberación de factores humorales depresores, etcétera). Hay, pues, abierto un amplio camino para posteriores investigaciones.

#### 4. Valor del Multitest® como método de estudio del SI

En los últimos años, distintos autores<sup>36-39</sup> destacan el valor de los tests cutáneos de hipersensibilidad retardada para predecir la aparición de infecciones postoperatorias.

La inclusión en nuestro estudio del Multitest® tiene dos objetivos: por un lado, relacionar la presencia de anergia preoperatoria con la aparición de complicaciones infecciosas. Y por otro lado, valorar su sensibilidad para poner de manifiesto un estado de inmunodepresión detectado por los otros métodos de análisis por nosotros empleados.

En nuestra experiencia no ha tenido valor pronóstico el Multitest®. Así, en el 29,7 % de los pacientes varones que tuvieron anergia o hipoergia preoperatoriamente no hubo complicaciones infecciosas, y en el único enfermo que tuvo una infección postoperatoria, la actividad cutánea al Multitest® previa a la intervención fue normal. Del mismo modo, en el grupo de las mujeres que eran anérgicas o hipoérgicas preoperatoriamente (19,8 %) no existió morbilidad infecciosa y sólo hubo un caso de infección postoperatoria en una paciente con reactividad normal preoperatoriamente, que viró a anergia en el tercer día postoperatorio, para hacerse normal en los controles posteriores. Es decir, no hemos podido correlacionar los resultados del Multitest® con el riesgo infeccioso postquirúrgico.

Por otra parte, las determinaciones postoperatorias realizadas con el Multitest® no han puesto de manifiesto la presencia de inmunodepresión evidenciada por los cambios en la inmunidad humoral e inmunidad celular «in vitro». Estos resultados contrastan con los obtenidos por Berti en 1984<sup>40</sup>, que describe un descenso muy significativo en el «score» entre el primero y séptimo días postoperatorios, con posterior recuperación. Las diferencias observadas pueden deberse a la diversidad de enfermos estudiados. En la muestra de Berti se incluyen enfermos neoplásicos, así como intervenciones más agresivas que podrían producir mayor inmunodepresión, como gastrectomías, amputaciones de Miles, etc. Por otro lado, existen estudios que sugieren que el factor primordial para que se produzca la reacción de hipersensibilidad es la capacidad de movimiento de linfocitos y neutrófilos<sup>41,42</sup>. Dicha capacidad de quimiotaxis es modificada por distintos agentes anestésicos, cambios metabólicos, etc., circunstancias que pueden no deprimir el resto del SI.

Por todo ello es controvertido el valor del Multitest® como método de estudio de poblaciones para valorar su riesgo infeccioso postquirúrgico, así como su eficacia para detectar cambios inmunitarios postoperatorios, ya que sólo mide un aspecto parcial del SI.

#### Bibliografía

1. Renvall S, Ninikosi J y Aho AJ: Wounds infections in abdominal surgery. A prospective study on 696 operations. *Acta Chir Scand*, 146:25-30, 1980.
2. Lozano R, Navarro M, Salinas JC y cols.: Relationship between postoperative humoral immunologic depression and infection in patients undergoing high-risk surgery. *World J Surg*, 3:432-437, 1981.
3. Champault G y Pattel CL: Le risque infectieux en chirurgie digestive. *Chirurgie*, 105:751-768, 1979.
4. Mullen JL: Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. *Surgery Forum*, 30:80-82, 1979.
5. Alonso RJ, Alarco HA y cols.: Valoración del estado nu-

- tricional en pacientes quirúrgicos mediante parámetros antropométricos y bioquímicos. *Cir Esp*, 5:859-864, 1985.
6. Fernández-Seara J, Caínzos M y cols.: Estudio de los posibles factores asociados con el estado de anergia y anergia relativa en pacientes quirúrgicos. *Cir Esp*, 4:515-523, 1984.
7. Navarro M, Lozano R y cols.: Estudio de la respuesta inmunológica humoral humana a la cirugía mayor. *Rev Clin Esp*, 160:363-370, 1981.
8. Navarro M, Larra DL y cols.: Changes in subpopulations of T lymphocytes after surgery. 30 th. Cong. Intern. Soc. of Surgery. Hamburg. Proceeding, Ref. nº 247, p. 147, 1983.
9. García Sabrido JL y cols.: Perfil inmunológico en pacientes quirúrgicos. Test in vivo e in vitro. *Cir Esp*, 37:353-355, 1983.
10. Boyum A: Isolation of lymphocytes, granulocytes and macrophages. *Scand J Immunol*, 5:9-16, 1976.
11. Grant JP, Custer PB y Thurlow J: Técnicas actuales para la valoración nutricional. *Cir Q North Am*. Nutrición del enfermo quirúrgico. Ed. Interamericana, 428-453, 1981.
12. Fisher RA y Yates F: Statistical tables for agricultural biological and medical research. Oliver Brond Press, Edimburg, 1953.
13. Belghiti J, Champault J, Fabre F y cols.: Appretiation du risque infectieux postoperatoire per les tests d'hipersensibilité retardée. Influence de la desnutrition et sa correction. *Nouv Press Med*, 7:333-341, 1978.
14. Celaya S, Pastor C y cols.: Los tests cutáneos de hipersensibilidad retardada en la valoración del riesgo infeccioso en cirugía: su relación con la desnutrición. *Cir Esp*, 1:151-156, 1986.
15. Cannon PR y cols.: Relationship of deficiency to surgical infection. *Ann Surg*, 120:514-521, 1944.
16. Wohl MD, Reinholt JC y Rose SB: Antibody response in patients with hypoproteinemia. *Arch Intern Med*, 83:402-411, 1949.
17. Rhoads JE y Alexander CE: Nutritional problems of surgical patients. *Ann N Y Acad Sci*, 63:268-275, 1955.
18. Dudrick SJ y Rhoads JE: Metabolismo en pacientes quirúrgicos. *Tratado de Patología Quirúrgica de Davis-Christopher*. Ed. Sabiston DC. Ed. Interamericana, 11:144-169, 1980.
19. García de Lorenzo A y Monjas A: Nutrición parenteral periférica. Revisión. *Rev Nutr Hosp*, núms. 14 y 15, 1985.
20. Parker DJ, Cantrell JW, Karp B y cols.: Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary by-pass. *Surgery*, 71:824-827, 1972.
21. Hahn-Pedersen J, Sorensen H y cols.: Complement activation during surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet*, 146:66-68, 1978.
22. Espí A, Mir A y cols.: Alteraciones inmunitarias humores postoperatorias. Influencia de la edad y duración de la intervención en infección postoperatoria en pacientes sin neoplasias. *Cir Esp*, 4:824-829, 1986.
23. Cohen G: Changes in immunoglobulin levels after surgical trauma. *J Trauma*, 12:249-253, 1972.
24. Ditttrich A, Ditttrich K y cols.: Immunoglobuline nach operationen. *Die Gelben Hefte*, 15:118-123, 1975.
25. Humphrey LJ, Windord DW y cols.: The effects of surgery and anaesthesia on the immunologic responsiveness of the rat. *Surgery*, 65:946-951, 1969.
26. Salo M, Viljamen M y cols.: Effect of halotane anaesthesia on primary antibody response in the chicken. *Acta Anaest Scand*, 23:344-348, 1979.
27. McLoughlin GA, Wu AV y cols.: Correlation between anergy and a circulating immunosuppressive factor following major surgical trauma. *Ann Surg*, 190:297-302, 1979.
28. Grzelack I, Olszewski WL y cols.: Monoclonal antibody classification of blood immune cells after surgery. *Eur Surg Research*, 14:109-113, 1983.
29. O'Mahony JB, Wood JL y Rodrick ML: Changes in T lymphocyte subsets following injury. *Ann Surg*, 5: 580-587, 1985.
30. Navarro M, Lozano R y cols.: Variaciones postoperatorias de la población linfocitaria. *Cir Esp*, 4:830-836, 1986.
31. Landmann R y cols.: Changes of immunoregulatory cells induced by psychological and physical stress: relationship to plasma catecholamines. *Clin Exp Immunol*, 58:127-135, 1984.
32. Hole A y Bakke O: T lymphocytes and the subpopulations of T helper and T suppressor cells measured by monoclonal antibodies (T11-T4 and T8) in relation to surgery under epidural and general anaesthesia. *Acta Anaest Scand*, 28:296-300, 1984.
33. Guerri C y cols.: Fenobarbital: estudio «in vivo» de sus posibles alteraciones a nivel inmunológico y citogenético. *Med Clin Barc*, 82:57-61, 1984.
34. Navarro M y cols.: Modelo experimental para medir la depresión de la respuesta inmune inducida por los distintos tipos de cirugía. *Cir Esp*, 41:254-259, 1987.
35. Hansbroug JF, Bender EM, Zapata-Sivent R y cols.: Altered helper and suppressor lymphocyte populations in surgical patients. *Am J Surg*, 148:303-307, 1984.
36. Pietsch JB y cols.: The delayed hypersensitivity response: clinical application in surgery. *Can J Surg*, 20:15-21, 1977.
37. Johnson WC y cols.: Role of delayed hypersensitivity in predicting postoperative morbidity to mortality. *Am J Surg*, 137:536-542, 1979.
38. Meakins JL y cols.: Therapeutic procedures to anergy in surgical patients. Surgery and levamisole. *Ann Surg*, 190:286-296, 1979.
39. Caínzos M y cols.: Pruebas de hipersensibilidad retardada en pacientes quirúrgicos y complicaciones sépticas postoperatorias. *Cir Esp*, 1:48-52, 1984.
40. Berti Riboli E, Terrizzi A, Arnulfo G y cols.: Immunosuppressive effect of surgery evaluated by the Multitest cell-mediated immunity system. *Can J Surg*, 27:60-64, 1984.
41. Uhr JW y cols.: Delayed hypersensitivity. *Physiol Rev*, 46:359-363, 1966.
42. Chistov NV y cols.: Delayed hypersensitivity in surgical patients. A mechanism for anergy. *Surgery*, 86:78-85, 1979.

## Influencia de la formulación de la NPT en la respuesta metabólica a la realimentación preoperatoria en pacientes desnutridos

A. Sitges Serra, M. J. Gil Egea y F. Martínez Ródenas

Servicio de Cirugía. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

### Resumen

Desde hace años se viene demostrando que puede reducirse la morbilidad y la mortalidad en pacientes malnutridos sometiéndolos a nutrición parenteral preoperatoria. Sin embargo, también es cierto que algunos pacientes no mejoran, incluso empeoran tras forzar alimentación artificial en el período preoperatorio.

Se presentan los resultados preliminares de un estudio prospectivo randomizado en dos grupos de pacientes desnutridos y alimentados con diferentes fórmulas de nutrición parenteral. El presupuesto es investigar la influencia del contenido del agua, sodio y glucosa de la dieta en el aumento de peso, el balance de agua y sodio y los cambios en la concentración de albúmina.

Se estudian durante diez días 14 pacientes candidatos a cirugía mayor; se excluyen pacientes con alteraciones metabólicas. Los pacientes se randomizan para recibir una fórmula estándar de nutrición parenteral o una fórmula modificada de nutrición parenteral. Se demuestra que la composición de la NPT puede influenciar de forma importante la respuesta nutricional en pacientes malnutridos. La dieta modificada intravenosa, formulada siguiendo razones de peso teóricas, ha demostrado tener ventajas sobre una fórmula conteniendo cantidades estándar de agua, sodio y glucosa.

### Abstract

There has long existed proof that complications and mortality in patients suffering from malnutrition can

be reduced by subjecting them to parenteral nutrition prior to surgery. However, it is also true that some patients do not show an improvement, and in fact that their condition worsens after artificial forced feeding during the preoperative period. Presentation of the preliminary results of a randomized prospective study performed on two groups of patients with malnutrition who were fed with different formula of parenteral nutrition. The aim was to investigate the influence of the water, sodium and glucose content of the diet on weight gain, the balance of water and sodium and changes in the concentration of albumin.

14 patients on whom major surgery was to be performed were studied over a 10-day period. Patients with metabolic alterations were excluded. The patients were randomized and some received a standard formula of parenteral nutrition and others a modified formula. It was shown that parenteral nutrition composition may have an important effect on the nutritional response in patients suffering from malnutrition. The intravenous modified diet, formulated in accordance with theoretical weight parameters, was proved to be more advantageous compared with a formula containing standard levels of water, sodium and glucose.

Mullen y cols.<sup>1</sup> demostraron que, en pacientes malnutridos (PNI igual o mayor del 50 %), la morbilidad y mortalidad podía reducirse con nutrición parenteral preoperatoria. Durante la década de los setenta, varios grupos también encontraron que la relación anergia/malnutrición podía revertir con soporte nutricional<sup>2-4</sup>. Sin embargo, también es cierto que algunos pacientes no mejoran e incluso empeoran tras forzar la alimentación artificial en el período preoperatorio. En

Correspondencia: A. Sitges Serra.  
Servicio de Cirugía.  
Hospital del Mar.  
Barcelona.

estos casos podría existir una alteración metabólica relacionada con el cáncer o la sepsis que limitara la eficacia de la nutrición parenteral. La ineficacia podría también estar relacionada con un régimen nutricional inadecuado. La respuesta fisiológica a la realimentación intravenosa en los pacientes adultos malnutridos es desconocida. En un interesante estudio, Starker y cols.<sup>5</sup> encontraron dos patrones de respuesta a la alimentación intravenosa preoperatoria en individuos malnutridos. Alrededor de la mitad de ellos presentaron un descenso del peso con aumento de las cifras de albúmina, reflejando un balance negativo de agua y sodio, y evolucionaron muy bien en el postoperatorio. Por el contrario, el resto de pacientes no presentaron esta respuesta diurética, sino que expandieron su compartimiento extracelular y presentaron complicaciones en el postoperatorio. Si la cantidad de agua y sodio presente en las fórmulas de nutrición parenteral administradas no se hubieran dado, esto podría haber influenciado en la respuesta fisiológica a la realimentación.

Aquí presentamos los resultados preliminares de un estudio prospectivo randomizado comparando la respuesta a la nutrición parenteral preoperatoria en dos grupos de pacientes desnutridos y alimentados con diferentes fórmulas de nutrición parenteral. El presupuesto es investigar la influencia del contenido de agua, sodio y glucosa de la dieta en el aumento de peso, el balance de agua y sodio y los cambios en la concentración de albúmina.

## Material y métodos

Catorce pacientes malnutridos consecutivos, que eran candidatos a cirugía mayor, entraron en el protocolo siguiendo uno de los siguientes criterios: albúmina inferior a 35 g/l y/o pérdida de peso igual o mayor del 15 % de su peso habitual. Los diagnósticos y tratamientos quirúrgicos realizados a estos pacientes se muestran en la tabla I. Se excluyeron pacientes con diabetes, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca o renal. Los pacientes fueron randomizados para recibir una fórmula estándar de NPT (grupo FS, n = 7) o una fórmula modificada de NPT (grupo MF, n = 7). Ambas fórmulas eran isocalóricas (30 kcal/kg/día) e isoproteicas (1,5 g proteínas/kg/día). La fórmula estándar contenía 45 cc de agua/kg/día, 140 mEq de sodio y 70 % de calorías no proteicas en forma de glucosa. La fórmula modificada contenía 30 cc de agua/kg/día, sin sodio, y un 70 % del aporte calórico no proteico en forma de lípidos. El día antes de empezar NPT se cursó analítica general en sangre y orina y se colocó un catéter central en subclavia. El período de estudio fue

Tabla I

|                          | Diagnóstico                              | Tratamiento                                                                                           |
|--------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F. estándar<br>(n = 7)   | Cáncer gástrico: 5<br>Cáncer de colon: 2 | L. exploradora: 2<br>Gastrectomía subtotal: 2<br>Gastrectomía total: 2<br>Hemicolectomía izquierda: 1 |
| F. modificada<br>(n = 7) | Cáncer gástrico: 6<br>Cáncer páncreas: 1 | Gastrectomía subtotal: 3<br>Gastrectomía total: 2<br>Bypass: 1<br>Rechazó cirugía                     |

de diez días, durante los cuales el paciente recibió la fórmula de NPT correspondiente, permaneciendo en dieta absoluta de comer y beber. Se realizaron controles diarios de peso, diuresis, sodio y agua. Las pérdidas insensibles se determinaron en 12 cc/kg/día. No se realizó corrección por las pérdidas insensibles de sodio. El día 10 se realizó otro control analítico. Durante los días 11 y 15 se intervinieron quirúrgicamente. Se tomó nota de las complicaciones postoperatorias.

Los resultados analíticos obtenidos antes y después de NPT se compararon en cada grupo con una t de Student para datos apareados interceptando los dos extremos de la curva. Las diferencias entre los grupos fueron evaluadas con una t de Student para datos no apareados interceptando los dos extremos de la curva. Se estudió, para la totalidad de los pacientes, la correlación lineal entre los pacientes, la correlación lineal entre los balances de agua y sodio y los cambios en la concentración de albúmina.

## Resultados

El grupo de enfermos estaba formado por 10 hombres y cuatro mujeres con una media de sesenta y dos años. El promedio de administración diaria de NPT se muestra en la tabla II. Los parámetros bioquími-

Tabla II

F. estándar vs. F. modificada  
Aporte diario

|                         | F. estándar | F. modificada | p     |
|-------------------------|-------------|---------------|-------|
| Agua (cc/24 h).....     | 2.162 + 400 | 1.385 + 350   | 0,003 |
| Calorías (kcal/24 h)... | 1.474 + 277 | 1.399 + 338   | NS    |
| Sodio (mEq/24 h).....   | 140         |               |       |
| Nitrógeno (g/24 h)...   | 11,5 + 2    | 11 + 2,5      | NS    |

cos/nutricionales fueron los mismos en ambos grupos y se muestran en la tabla III. Se demostró un incre-

Tabla III

*F. estándar vs. F. modificada*  
*Valores bioquímicos basales*

|                            | <i>F. estándar</i> | <i>F. modificada</i> | <i>p</i> |
|----------------------------|--------------------|----------------------|----------|
| Peso (kg) .....            | 47,9 + 8           | 45,9 + 11            | NS       |
| Albúmina (g/l) .....       | 32 + 2             | 32 + 5               | NS       |
| Transferrina (mg/dl) ..... | 181 + 34           | 259,137              | NS       |
| Na (mEq/l) .....           | 137 + 3            | 137,3                | NS       |
| BUN (mg/dl) .....          | 36 + 11            | 35 + 15              | NS       |
| Hb (g/dl) .....            | 10,5 + 1           | 10,8 + 2             | NS       |

mento de peso de 0,6 kg en el grupo FS y un descenso de 1,7 kg en el grupo MF (figs. 1 y 2). Los valores finales de los parámetros bioquímicos/nutricionales se muestran en la tabla IV. Los balances de agua y sodio

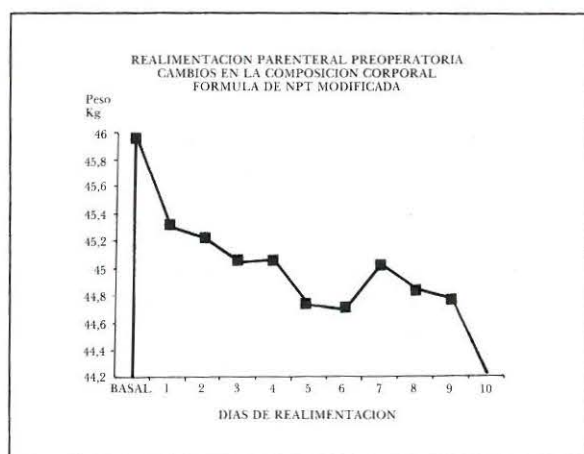


Fig. 1.

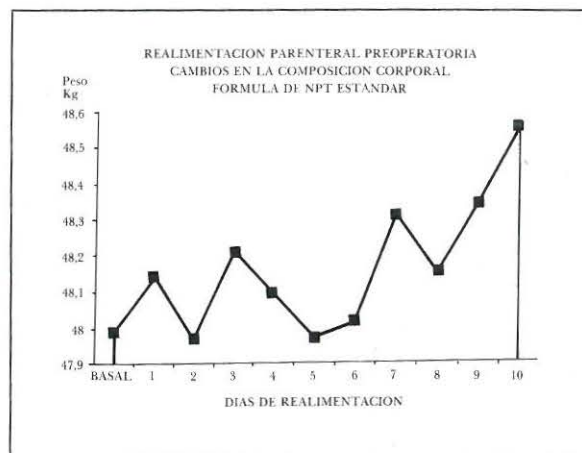


Fig. 2.

fueron mucho más altos en el grupo FS. Las concentraciones de albúmina sérica disminuyeron en el grupo FS y aumentaron ligeramente en el grupo MF. Para la totalidad del grupo hubo una relación lineal entre el aumento de peso y el balance de sodio ( $r^2 = 0,72$ ,  $p < 0,0005$ ) y entre el balance de sodio y los cambios de la albúmina ( $r^2 = 0,44$ ,  $p < 0,02$ ) (figs. 3 y 4). En el grupo FS hubo dos exitus (un shock séptico debido a un absceso intraabdominal y un cáncer diseminado) y cuatro complicaciones mayores (una neumonía, una fístula pancreática, una infección urinaria, un síndrome febril), mientras en el grupo FM hubo sólo una complicación mayor (neumonía).

## Discusión

La composición corporal en pacientes con malnutrición crónica caloricoproteica se caracteriza por una

Tabla IV

*F. estándar vs. F. modificada*  
*Valores y balances bioquímicos finales*

|                                 | <i>F. estándar</i> | <i>F. modificada</i> | <i>p</i> |
|---------------------------------|--------------------|----------------------|----------|
| Balance agua (ml/10 días) ..... | 1.151 + 2.457      | -2.562 + 2.135       | 0.01     |
| Balance Na (mEq/10 días) .....  | 430 + 278          | -171 + 109           | 0.01     |
| Balance peso (kg) .....         | 0,55 + 1           | -1,73 + 0,9          | 0.003    |
| Albúmina (g/l) .....            | 29,5 + 2           | 33 + 2               | 0.03     |
| Cambio Alb. ....                | 2,5 + 2            | 0,9 + 3              | 0.05     |
| Na (mEq/l) .....                | 137 + 3            | 137 + 3              | N.S      |
| BUN (mg/dl) .....               | 42 + 16            | 53 + 34              | N.S      |
| Hb (g/dl) .....                 | 10 + 1             | + 2                  | N.S      |

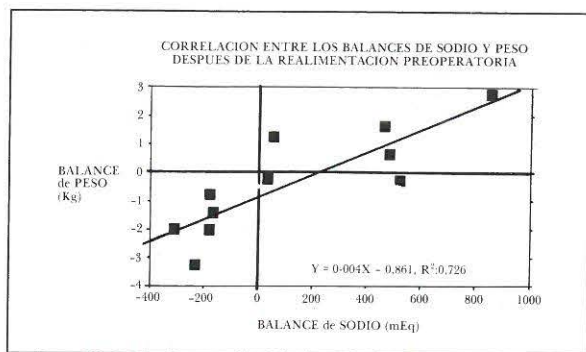


Fig. 3.

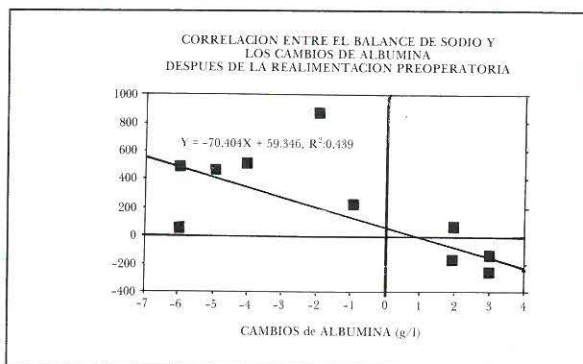


Fig. 4.

pérdida de grasa, pérdida de tejido muscular y un incremento relativo del líquido extracelular y del sodio corporal total<sup>6</sup>. Existe poca información de la respuesta a la alimentación parenteral en esta situación. Estudios realizados en la Universidad de Columbia demuestran que la NPT preoperatoria causa retención hídrica, hemodilución y descenso en la concentración de la albúmina sérica en un alto porcentaje de casos<sup>5</sup>. Más aún: el incremento de la expansión del líquido extracelular aparentemente lleva a un aumento de las complicaciones postoperatorias<sup>5</sup>. Este fenómeno puede deberse a un mal manejo de la energía por parte de los pacientes, pero también —creemos nosotros— puede estar relacionado con los aportes de agua y sodio administrados. Se sabe que el riñón de niños y adultos malnutridos no maneja adecuadamente los aportes de sodio<sup>7</sup>. Hay también pocos datos de cuál es la fuente calórica más adecuada en los pacientes con malnutrición severa y su impacto en la composición corporal. MacFie y cols.<sup>8</sup> han demostrado que los regímenes basados en el aporte de glucosa provocan una mayor retención de agua y aumento de grasa que aquellos que aportan grasas en un 60 % de las calorías no proteicas. Estos últimos regímenes también van mejor en términos de metabolismo proteico.

En el presente estudio hemos demostrado que la composición de la NPT puede influenciar de forma importante la respuesta nutricional en pacientes malnutridos. Una dieta modificada intravenosa, formulada siguiendo razones de peso teóricas, ha demostrado tener ventajas sobre una fórmula conteniendo cantidades estándar de agua, sodio y glucosa. Los balances positivos de agua y sodio al décimo día en el grupo FS se asociaron con un ligero aumento en el peso corporal y un descenso en la concentración de albúmina sérica en una línea similar a la descrita por Starker y cols.<sup>5</sup> en su grupo de «sin respuesta». Asimismo, los balances de agua y sodio obtenidos al décimo día en el grupo FM fueron muy similares a aquellos obtenidos por estos autores en pacientes que perdieron peso durante la realimentación y mejoraron su concentración de albúmina sérica<sup>9</sup>.

A pesar de que la formulación de la NPT parece tener importancia en la modulación de la respuesta nutricional, otros factores (cáncer, bajo grado de infección) también influyen porque la respuesta a nuestra «fórmula estándar» no fue uniforme. En el grupo FS, cuatro pacientes ganan peso, dos permanecen estables y uno pierde 1,3 kg. En el grupo FM, sin embargo, los siete pacientes pierden peso y, a pesar de la reducción extrema del aporte hídrico, ninguno presentó sed; sólo en un caso se observó elevación de la uremia. Los pacientes que no recibieron sodio no presentaron hiponatremia. El grupo FS proporcionalmente retuvo más sodio que agua, y el grupo FM perdió más agua que sodio. Sin embargo, esto puede explicarse parcialmente porque no se hicieron correcciones por las pérdidas insensibles de sodio. No hicimos esta corrección porque el balance acumulativo de sodio se correlacionaba con las pérdidas urinarias de sodio durante el período de estudio y las pérdidas insensibles de sodio son probablemente menores en estos enfermos afebriles e individuos hospitalizados en reposo.

Tal como han señalado otros<sup>10,11</sup>, la concentración basal de albúmina sérica en pacientes desnutridos y sus cambios durante la realimentación debería ser interpretada en el contexto de su composición corporal. Con esta idea, la concentración sérica de albúmina puede ser usada como un buen marcador nutricional no sólo porque se relaciona con la proteína visceral, sino también porque indirectamente refleja alteraciones hídricas.

## Bibliografía

1. Mullen JL, Buzby JP, Matthews DC, Smale BF y Rosato EF: Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutritional support. *Ann Surg*, 192:604-613, 1980.

2. Dionigi R, Zonta A, Dominioni L, Gnes F y Ballabio A: The effects of TPN on immunodepression due to malnutrition. *Ann Surg*, 185:467-472, 1979.
3. Ota DM, Copeland EM, Corriere JN y Dudrick SJ: The effects of nutrition and treatment of cancer on host immunocompetence. *Surg Gynecol Obstet*, 148:104-111, 1979.
4. Haffejee AA y Angorn IB: Nutritional status and the nonspecific cellular and humoral immune response in esophageal carcinoma. *Ann Surg*, 189:475-479, 1979.
5. Starker PM, Lasala PA, Askanazi J, Gump FE, Forse R y Kinney J: The response to TPN. A form of nutritional assessment. *Ann Surg*, 198:720-724, 1983.
6. Elwyn DH, Bryan-Brown CW y Shoemaker WC: Nutritional aspects of body water dislocation in postoperative and depleted patients. *Ann Surg*, 182:76-85, 1975. Aspects of water dislocation.
7. Klahr S y Aleyne GAO: Effects of chronic protein-calorie malnutrition on the kidney. *Kidney Inter*, 3:129-141, 1973.
8. MacFie J, Smith RC y Hill GH: Glucose or fat as a non-protein energy source? A controlled trial in gastrointestinal patients requiring intravenous nutrition. *Gastroenterology*, 80:103-107, 1981.
9. Starker PM, Askanazi J, Lasala PA, Elwyn DH, Gump FE y Kinney JM: The effect of parenteral nutritional repletion on muscle water and electrolytes. Implications for body composition. *Ann Surg*, 198:213-217, 1983.
10. Starker PM, Gump FE, Askanazi J, Elwyn DH y Kinney JM: Serum albumin levels as an index of nutritional support. *Surgery*, 91:194-199, 1982.
11. Forse RA y Shizgal HM: The assessment of malnutrition. *Surgery*, 88:17-24, 1980.

## Estudio de la tolerancia digestiva de una dieta enteral rica en fibra

A. García Almansa, P. García Peris, M. Pérez Palencia, P. Calvo Hernando, E. Rivera Flores  
y F. J. Soler de la Mano

Nutrición Clínica y Dietética. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

### Resumen

Se estudia en 40 pacientes sin patología digestiva, 20 de ellos sometidos a cirugía de laringe o maxilofacial, la tolerancia a una dieta enteral con polisacáridos de soja que aporta unos 25 gramos de fibra dietética por cada 2.000 kilocalorías, y se la compara con la de una dieta enteral pobre en fibras muy frecuentemente utilizada por su buena tolerancia clínica. Se observa un aumento de la frecuencia de deposiciones y de la cantidad de éstas sin que simultáneamente se modifique su número diario, la consistencia ni el aspecto de las heces. La tolerancia subjetiva a la dieta es muy buena, presentando los pacientes menos sensación de plenitud e incluso menos meteorismo que los que seguían a una dieta pobre en fibras. No se han comprobado diferencias significativas entre ambas dietas en cuanto al balance de nitrógeno ni a las cifras plasmáticas de albúmina, colesterol o micronutrientes, cuya absorción puede verse alterada por la presencia de fibras dietéticas en la dieta. La mejor tolerancia de esta dieta con polisacáridos de soja hace recomendable su utilización particularmente en pacientes con altos requerimientos energéticos o de volumen, siempre que no presenten cuadros de malabsorción.

### Abstract

Study of 40 patients with no digestive pathology, 20 of whom were subjected to surgery of the larynx or maxillo-facial surgery, with regard to tolerance of an enteral diet with polysaccharides of soya which contribute 25 gr of dietetic fibre per 2,000 kilocalories, com-

pared to that of an enteral diet poor in fibre and very often used due to good clinical tolerance. An increase in the frequency of bowel movement was observed, and in the quantity of motions, although there was no simultaneous change in number of motions per day, consistency or appearance of the faeces. Subjective tolerance to the diet was good, and patients felt less full and bloated than those on a diet which was poor in fibre. There were no significant differences between both diets with regard to nitrogen balance or plasmatic levels in the diet. The better tolerance of this diet with polysaccharides of soya leads us to recommend it, especially in patients with great needs with regard to energy or volume, provided that there are no malabsorption symptoms.

La fibra dietética se define como el conjunto de sustancias procedentes de las plantas, en su mayor parte derivadas de los carbohidratos, que en el hombre resisten la digestión por los enzimas del tracto digestivo, pero que, salvo la lignina, pueden ser parcialmente degradadas por las bacterias del colon. En las últimas décadas se les ha prestado una creciente atención, atribuyéndose distintos e importantes efectos fisiológicos relacionados no sólo con su composición química y propiedades físicas, sino también con la cantidad y forma en que son consumidas<sup>1,2</sup>.

En su mayor parte estas acciones fisiológicas las ejercen directamente sobre el tracto digestivo<sup>3-5</sup>: retrasan el vaciamiento gástrico, acortan el tiempo de tránsito intestinal (aunque curiosamente lo alargan en el caso de que esté acelerado), algunas aumentan el volumen y disminuyen la consistencia de las deposiciones<sup>6</sup>, disminuyen la presión en el colon, etc. Por otra parte, pueden afectar también a la absorción de ciertos nutrientes, retrasándola o disminuyéndola, como es el

Correspondencia: A. García Almansa.  
Servicio Nutrición Clínica y Dietética.  
Hospital General Gregorio Marañón.  
Madrid.

caso de algunos minerales y oligoelementos<sup>7</sup>, de las sales biliares, de la glucosa y del colesterol<sup>8-10</sup>, por lo que en ocasiones pueden estar indicadas en pacientes diabéticos y/o hiperlipidémicos. Por último, al ser degradadas en el colon, pueden suponer una fuente de energía suplementaria<sup>11,12</sup> y prevenir la atrofia del epitelio colónico y del intestino delgado distal, manteniendo su integridad y mejorando la cicatrización, ya que aumentan en ellos la síntesis proteica por formar ácidos grasos de cadena corta que sabemos constituyen un nutriente muy específico de las células de la mucosa<sup>13,14</sup>.

Hasta hace pocos años, las dietas líquidas utilizadas en nutrición enteral tenían como característica común su bajo contenido en fibra dietética, lo que, aparte de suponer una ventaja para muchas situaciones clínicas en que se precisa un relativo reposo digestivo, se debía a dificultades técnicas, pues era difícil conseguir que la dieta mantuviese la homogeneidad y pequeña viscosidad precisas para su administración a través de las finas sondas utilizadas.

Recientemente se ha conseguido aislar un polisacárido de soja que permite su adición a las soluciones enterales sin que apenas dificulte su administración, conteniendo aproximadamente un 75 % de fibra dietética, de la que alrededor de la mitad es hemicelulosa, un 12 % celulosa y el resto otras fibras<sup>1,2</sup>.

Con este tipo de dietas se ha comprobado la buena tolerancia digestiva, al menos similar a la de las fórmulas pobres en fibra<sup>1,3,15,16</sup>, a la vez que la disminución de los cuadros diarreicos que pueden asociarse a las dietas enterales, permitiendo en situaciones de altos requerimientos energéticos y de volumen administrar mayores cantidades sin apenas efectos secundarios<sup>17</sup>. Por otra parte, los problemas derivados de la dificultad de absorción de nitrógeno y minerales parecen ser mínimos con la cantidad de fibra de estas dietas, siendo en todo caso neutralizados por el enriquecimiento en minerales que llevan las fórmulas<sup>1,12,18,19</sup>, lo que permite preservar su balance positivo. Otros estudios han establecido que con 30 gramos diarios de fibra dietética el efecto que se consigue sobre la función intestinal es superponible al de las dietas orales sólidas de la población general, con un nivel de fibras equivalente<sup>19</sup>.

En el presente trabajo hemos pretendido confirmar la buena tolerancia digestiva de una de estas fórmulas enterales con polisacáridos de soja (Enrich, Laboratorios Abbott, SA) que aporta unos 25 gramos de fibra por cada 2.000 kilocalorías.

#### Material y métodos

Se han estudiado 40 pacientes, 30 varones y 10 hembras, de treinta y ocho a ochenta años, todos ellos sin

patología digestiva y con un aceptable estado nutricional previo. La mitad habían sido operados de cirugía de laringe o maxilofacial sin complicaciones, y los otros 20 eran enfermos no quirúrgicos, en su mayor parte con accidentes cerebrovasculares. Se excluyeron aquellos enfermos con severa desnutrición definida por una pérdida de peso superior al 15 % del peso usual y/o por un porcentaje del peso teórico inferior al 70 %, así como aquellos portadores de enfermedades o en tratamiento con medicaciones que pudieran afectar la función intestinal (enfermedad neoplásica avanzada, diabetes, insuficiencia renal importante, tratamientos con esteroides, quimio y radioterapia, antibióticos orales, etc.).

Se trataba de comprobar la tolerancia de la dieta estudiada comparándola con la de una de las dietas pobres en residuos que habitualmente utilizamos por sus buenos resultados clínicos, ambas de composición similar en cuanto a su concentración, osmolaridad y aporte calórico y de macronutrientes, diferenciándose tan sólo en el contenido en fibra y en la mayor riqueza en algunos minerales (Ca, P, Mg, Fe, I y Zn) de la dieta a estudiar, como puede apreciarse en la tabla I.

A todos los pacientes se administró la dieta enteral mediante sonda nasogástrica fina, en perfusión conti-

Tabla I

Composición de las fórmulas por 2.000 kilocalorías

|                                     | Dieta control | Enrich |
|-------------------------------------|---------------|--------|
| Volumen (cc) .....                  | 2.000         | 1.818  |
| Proteínas (g) .....                 | 71,4          | 72,5   |
| Grasas (g) .....                    | 71,4          | 68,0   |
| Carbohidratos (g) .....             | 268           | 275    |
| Lactosa (g) .....                   | No            | No     |
| Polisacáridos de soja (g) .....     | No            | 38,5   |
| Fibra dietética (g) .....           | No            | 24,8   |
| Sodio (mg) .....                    | 1.600         | 1.541  |
| Potasio (mg) .....                  | 3.000         | 2.835  |
| Calcio (mg) .....                   | 1.000         | 1.309  |
| Fósforo (mg) .....                  | 1.000         | 1.309  |
| Magnesio (mg) .....                 | 300           | 523    |
| Hierro (mg) .....                   | 20            | 23,8   |
| Zinc (mg) .....                     | 14            | 29     |
| Manganeso (mg) .....                | 8             | 6,4    |
| Yodo (µg) .....                     | 120           | 200    |
| Vitamina A (UI) .....               | 4.200         | 6.533  |
| Vitamina D (UI) .....               | 400           | 522    |
| Vitamina E (UI) .....               | 70            | 42,3   |
| Vitamina C (mg) .....               | 100           | 231    |
| Vitamina B <sub>1</sub> (mg) .....  | 1,4           | 2,92   |
| Vitamina B <sub>2</sub> (mg) .....  | 2,0           | 3,3    |
| Acido fólico (mg) .....             | 0,5           | 0,77   |
| Niacina (mg) .....                  | 20            | 38     |
| Vitamina B <sub>6</sub> (mg) .....  | 2             | 3,8    |
| Vitamina B <sub>12</sub> (µg) ..... | 4             | 11,5   |

nua gota a gota, durante catorce días. En 10 de los enfermos de cada grupo, elegidos de forma randomizada, se comenzó con la dieta control y los otros 10 con la dieta a estudiar, cruzándose la dieta a partir del octavo día con el fin de que cada enfermo pudiera servir de control de sí mismo. En los pacientes quirúrgicos no se inició la alimentación enteral hasta cuarenta y ocho horas después de la intervención, y en todos se comenzó a un ritmo de infusión de 50 ml/hora durante las primeras doce horas, subiendo luego a 75 ml/hora otras doce horas, para recibir la dieta enteral completa a partir del segundo día.

Las necesidades calóricas basales se calcularon por la fórmula de Harris-Benedict, multiplicando el resultado por 1,1 ó 1,2 según la actividad física en el hospital y por 1,2 ó 1,4 según el grado de estrés determinado por la eliminación de nitrógeno ureico en la orina de veinticuatro horas.

A todos los enfermos se hizo una valoración del estado nutricional, incluyendo datos antropométricos y bioquímicos, antes de comenzar, el día octavo y al terminar el período de estudio, así como balance nitrogenado los últimos días de cada dieta enteral.

La valoración de la tolerancia digestiva era difícil, pues, salvo el número de deposiciones que era evaluable numéricamente, otros datos, como la consistencia, cantidad, aspecto, sensación de plenitud, etc., hubo que valorarlos de forma subjetiva, lo que se puede prestar a errores que se intentaron minimizar procurando que fuese siempre la misma persona la que los valorase. La consistencia se graduó según una escala de 1 a 5, de forma que la normal correspondía al 3, la muy sólida al 1 y la muy líquida al 5; la cantidad de la misma forma se valoró según una escala similar, en la que el 3 era normal, el 1 muy escasa y el 5 muy voluminosa.

## Resultados

### Frecuencia y características de las deposiciones

Como puede verse en la tabla II, con ambas dietas aumentó claramente la frecuencia de deposiciones res-

Tabla II

Número de pacientes que en los tres días precedentes  
habían tenido al menos dos deposiciones

| Enrich         |              | Dieta control |                |
|----------------|--------------|---------------|----------------|
| Inicio         | Final        | Inicio        | Final          |
| 23<br>(57,5 %) | 36<br>(90 %) | 28<br>(70 %)  | 33<br>(82,5 %) |

pecto a los días anteriores a su instauración, aunque más con la dieta rica en fibra, con la que prácticamente todos los pacientes presentaban un ritmo intestinal normal.

En conjunto, el número de deposiciones diarias fue similar con las dos dietas (tabla III), así como la consistencia de las heces; no obstante, la cantidad de éstas fue mayor, aunque normal o incluso algo escasa, con la dieta rica en fibra, siendo éste el único dato en el que se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambas dietas.

Tabla III

Características de las deposiciones tras siete días de dieta

|                     | Enrich | D. control |
|---------------------|--------|------------|
| Número deposiciones | 1,13   | 1,15       |
| Consistencia        | 2,25   | 2,27       |
| Cantidad            | 2,27   | 1,9(*)     |

(\*) =  $p < 0,01$ .

### Tolerancia digestiva

Fue muy buena con ambas dietas, como puede verse en la tabla IV. Un paciente presentó náuseas y vómitos al iniciar la administración de la dieta control, que cedieron espontáneamente al suspender durante unas horas la infusión, tolerándola después perfectamente, por lo que no se puede valorar esta incidencia, que muchas veces se debe más a la situación clínica del paciente que a la composición de la dieta. Sí hubo una clara diferencia en cuanto a la sensación de plenitud, que era menor tanto al inicio como al final con la dieta rica en fibra, dato que espontáneamente comentaron algunos pacientes al pasarlos de una dieta a otra. La incidencia de meteorismo fue similar con las dos dietas al terminar el período de administración, aunque al principio fueron más los enfermos con dieta control que se quejaron de ello. En ningún caso refirieron dolor abdominal.

Estreñimiento que precisó la utilización de enemas de limpieza sólo lo presentaron dos pacientes con dieta control y ninguno de los de dieta rica en fibra al concluir el período de estudio. Diarrea no se detectó tampoco en ningún paciente al inicio ni al final del estudio, si bien a lo largo de él dos enfermos con dieta rica en fibra y cuatro con dieta control presentaron ligeros cuadros diarreicos, que cedieron pronto con sólo disminuir el ritmo de infusión de la dieta durante unas horas. El aspecto de las heces en todos los pacientes fue normal.

Tabla IV  
Tolerancia digestiva

|                               | Enrich      |           |            |          | Dieta control |           |             |            |
|-------------------------------|-------------|-----------|------------|----------|---------------|-----------|-------------|------------|
|                               | Día 1       |           | Día 7      |          | Día 1         |           | Día 7       |            |
|                               | No          | Sí        | No         | Sí       | No            | Sí        | No          | Sí         |
| Vómitos .....                 | 40 (100 %)  |           | 40 (100 %) |          | 39 (97,5 %)   | 1 (2,5 %) | 40 (100 %)  |            |
| Náuseas .....                 | 40 (100 %)  |           | 40 (100 %) |          | 39 (97,5 %)   | 1 (2,5 %) | 40 (100 %)  |            |
| Sensación de plenitud .....   | 39 (97,5 %) | 1 (2,5 %) | 40 (100 %) |          | 38 (95 %)     | 2 (5 %)   | 37 (92,5 %) | 3 (7,5 %)  |
| Meteorismo .....              | 40 (100 %)  |           | 36 (90 %)  | 4 (10 %) | 37 (92,5 %)   | 3 (7,5 %) | 35 (87,5 %) | 5 (12,5 %) |
| Dolor abdominal .....         | 40 (100 %)  |           | 40 (100 %) |          | 40 (100 %)    |           | 40 (100 %)  |            |
| Estreñimiento .....           | 39 (97,5 %) | 1 (2,5 %) | 40 (100 %) |          | 39 (97,5 %)   | 1 (2,5 %) | 38 (95 %)   | 2 (5 %)    |
| Diarrea .....                 | 40 (100 %)  |           | 40 (100 %) |          | 40 (100 %)    |           | 40 (100 %)  |            |
| Heces de aspecto normal ..... | 40 (100 %)  |           | 40 (100 %) |          | 40 (100 %)    |           | 40 (100 %)  |            |

Tabla V

Valoración del estado nutricional: Parámetros antropométricos. Datos comparativos obtenidos al inicio y al final de cada una de las dietas y significación de sus diferencias (t de Student)

|                           | Enrich inicial | D. control inicial | Signif. | Enrich final | D. control final | Signif. |
|---------------------------|----------------|--------------------|---------|--------------|------------------|---------|
| Peso .....                | 59,4           | 59,7               | No      | 59,6         | 59,6             | No      |
| % del peso ideal .....    | 105,7          | 106,3              | No      | 105,8        | 106,1            | No      |
| Pliegue tríceps .....     | 11,9           | 12,0               | No      | 12,2         | 12,0             | No      |
| C. media brazo .....      | 25,9           | 26,1               | No      | 26,2         | 26,1             | No      |
| C. muscular brazo .....   | 22,2           | 22,3               | No      | 22,4         | 22,3             | No      |
| Area muscular brazo ..... | 34,0           | 34,5               | No      | 34,7         | 34,8             | No      |

#### Estado nutricional

Los datos antropométricos de los pacientes eran superponibles al iniciar cada una de las dietas, como se aprecia en la tabla V, no presentando ninguno desnutrición. Todos los valores se mantuvieron en cifras similares al finalizar el estudio, a pesar de que la mitad de los pacientes habían sufrido una intervención quirúrgica, sin detectarse diferencias significativas entre ambas dietas.

Igual cabe decir de los parámetros bioquímicos (tabla VI), que al finalizar el estudio eran similares a los iniciales, sin que en ningún caso se encontrasen tampoco diferencias significativas entre las dos dietas. El hecho de que la hemoglobina presente al final cifras ligeramente inferiores a las iniciales, como también ocurre con la albúmina, es debido a las pérdidas de sangre que sufrían los pacientes operados y a la hipoalbuminemia consiguiente, que volvían a las cifras iniciales aproximadamente a las dos o tres semanas de la intervención. El balance nitrogenado fue también similar con las dos dietas al finalizar el estudio; aun a sabiendas del limitado valor de esta determinación, el mantenimiento de los valores iniciales de las proteínas viscerales, del índice creatinina/altura y de los pa-

rámetros antropométricos relacionados con la masa muscular, a pesar de la intervención quirúrgica, parece indicar que efectivamente con ambas dietas el balance nitrogenado ha sido positivo durante el período de estudio.

#### Otros datos bioquímicos

En la tabla VII se reseñan otros datos bioquímicos al inicio y al final del estudio, observándose que tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambas dietas. Es particularmente digno de resaltar que las cifras de los minerales medidos se mantuvieron en valores similares con ambas dietas, lo que confirma que no hay problemas importantes en su absorción o que, al menos al contenerlos la dieta rica en fibra en mayor cuantía, compensa el déficit de absorción que pueden producir las fibras dietéticas.

#### Discusión

En nuestra experiencia, la adición de polisacáridos de soja a la dieta enteral puede modificar la frecuencia

Tabla VI

Valoración del estado nutricional: Parámetros bioquímicos. Datos comparativos obtenidos al inicio y al final de cada una de las dietas y significación de sus diferencias (t de Student)

|                         | Enrich<br>inicial | D. control<br>inicial | Signif. |    | Enrich<br>final | D. control<br>final | Signif. |
|-------------------------|-------------------|-----------------------|---------|----|-----------------|---------------------|---------|
| Hemoglobina.....        | 13,0              | 12,8                  | No      |    | 12,3            | 12,3                | No      |
| Proteínas totales ..... | 6,5               | 6,5                   | No      |    | 6,6             | 6,5                 | No      |
| Albumina.....           | 3,63              | 3,58                  | No      |    | 3,5             | 3,5                 | No      |
| Prealbumina.....        | 16,3              | 18,8                  | No      | No |                 |                     |         |
| Transferrina.....       | 214,0             | 214,0                 | No      |    | 221,0           | 217,0               | No      |
| Linfocitos .....        | 1.890             | 1.881                 | No      |    | 1.862           | 1.814               | No      |
| Ind. creat./alt.....    | 76,6              | 75,0                  | No      |    | 72,0            | 74,0                | No      |
| Balance nitrog.....     |                   |                       |         |    | 0,8             | 1,0                 | No      |
| Ind. de estrés.....     | -0,2              | -0,9                  | No      |    | -0,7            | -0,7                | No      |

Tabla VII

Otros parámetros bioquímicos evolutivos. Datos comparativos obtenidos al inicio y al final de cada una de las dietas y significación de sus diferencias (T de Student)

|                       | Enrich<br>inicial | D. control<br>inicial | Signif. |  | Enrich<br>final | D. control<br>final | Signif. |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|---------|--|-----------------|---------------------|---------|
| Glóbulos rojos.....   | 4.195.000         | 4.101.000             | No      |  | 3.957.000       | 4.014.000           | No      |
| Leucocitos.....       | 10.075            | 10.110                | No      |  | 9.985           | 10.155              | No      |
| Glucosa.....          | 101,0             | 109,9                 | No      |  | 108,0           | 102,0               | No      |
| Urea S.....           | 50,0              | 44,5                  | No      |  | 47,0            | 46,0                | No      |
| Creatinina S.....     | 0,91              | 0,93                  | No      |  | 0,89            | 0,86                | No      |
| Colesterol total..... | 179,0             | 169,0                 | No      |  | 164,0           | 166,0               | No      |
| Triglicéridos.....    | 118,0             | 107,0                 | No      |  | 111,5           | 120,0               | No      |
| Colemia total.....    | 0,73              | 0,73                  | No      |  | 0,59            | 0,63                | No      |
| GOT .....             | 35,2              | 35,8                  | No      |  | 35,0            | 33,0                | No      |
| GPT.....              | 36,0              | 35,0                  | No      |  | 37,0            | 40,0                | No      |
| LDH .....             | 394,0             | 139,8                 | No      |  | 375,0           | 379,0               | No      |
| Sodio.....            | 139,2             | 139,8                 | No      |  | 140,0           | 139,0               | No      |
| Potasio.....          | 4,5               | 4,3                   | No      |  | 4,6             | 4,6                 | No      |
| Magnesio .....        | 2,1               | 2,1                   | No      |  | 2,2             | 2,2                 | No      |
| Zinc.....             | 80,9              | 74,4                  | No      |  | 80,2            | 82,4                | No      |
| Calcio.....           | 9,2               | 9,2                   | No      |  | 9,3             | 9,4                 | No      |
| Fósforo.....          | 4,1               | 3,9                   | No      |  | 4,0             | 4,0                 | No      |

y características de las deposiciones, particularmente su cantidad, sin que se altere su tolerancia subjetiva ni influya de forma evidente sobre el balance de nutrientes, como ya se ha descrito también en otros trabajos<sup>1, 8, 9, 15</sup>.

Cabría esperar que la fermentación de las fibras por las bacterias del colon con producción de gases<sup>11</sup> se manifestase por un aumento del meteorismo y distensión abdominal, lo que no se ha comprobado en nuestros pacientes, como tampoco han confirmado otros autores<sup>1, 16, 19</sup>, siendo el meteorismo incluso menor que con la dieta control, sobre todo al inicio de su administración. No encontramos una clara explicación a este hecho, aunque puede deberse a que la limitada cantidad de polisacáridos de soja que contiene la dieta enteral

estudiada, que puede considerarse como «fisiológica» por ser similar a la de una dieta oral completa<sup>19</sup>, es insuficiente para dar manifestaciones clínicas en pacientes sin problemas digestivos, aunque sí se ha descrito que los ocasiona en enfermos con malabsorción. En relación con ello puede estar el que fuese menor el número de enfermos que tenían sensación de plenitud con la dieta rica en fibra, diferencia que algunos percibieron claramente al cambiarlos de dieta.

No ha sorprendido que no se modificasen significativamente el número, consistencia y aspecto de las deposiciones con una u otra dieta, pues ya estaba descrito por muchos autores, encontrando que sólo puede aumentar su número y/o disminuir su consistencia de forma muy irregular y generalmente sólo al comienzo

de la dieta rica en fibra, volviendo al poco tiempo a sus características iniciales.

Esta mejor tolerancia digestiva de la dieta con polisacáridos de soja respecto a una dieta pobre en fibras, que hemos utilizado muy frecuentemente por su buena tolerancia, induce a pensar que, efectivamente, puede permitir administrar mayores cantidades sin apenas efectos secundarios en los pacientes con altos requerimientos energéticos y de volumen<sup>17</sup>, aunque nosotros no hemos podido confirmarlo, pues ningún paciente necesitó más de 2.500 kilocalorías diarias.

Respecto a la disminución o retraso en la absorción de nitrógeno que pueden ocasionar las fibras dietéticas, si es cierto, debe ser un efecto muy limitado, pues no hemos visto diferencias clínicas ni analíticas entre una y otra dieta, a pesar de que ambas contienen cantidades similares de proteínas. Igualmente tampoco hemos visto diferencias apreciables en cuanto a la absorción de grasas y sales biliares, si bien los pacientes con dieta rica en fibras presentaban cifras de colesterol y, sobre todo, de triglicéridos más bajas que los de la dieta control, a pesar de partir de valores más elevados, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa.

En cuanto a la alterada absorción de micronutrientes que ocasionan las fibras dietéticas, particularmente del zinc, como se ha señalado repetidamente, no hemos encontrado tampoco diferencias significativas entre ambas dietas en cuanto al mantenimiento de cifras plasmáticas normales, aunque puede deberse a que la dieta rica en fibra aporta más del doble de zinc que la dieta control, compensando así el déficit de su absorción.

## Bibliografía

1. Heymsfield MD, Roongpisuthipong C, Evert M y cols.: Fiber supplementation of enteral formulas: Effects on the bioavailability of major nutrients and gastrointestinal tolerance. *JPEN*, 12:265-273, 1988.
2. Demichelis Genesio MA y González Landete M: La fibra dietética en nutrición enteral: polisacárido de soja. *Nutrición Hospitalaria*, 3:327-333, 1988.
3. Connell AM: The role of fibre in the gastrointestinal tract. En *The Clinical Role of Fibre*. Ross Lab., pp. 35-40, Montreal, 1985.
4. Calvert R, Schneeman BO, Satchithanandam S y cols.: Dietary fiber and intestinal adaptation: Effects on intestinal and pancreatic digestive enzyme activities. *Am J Clin Nutr*, 41:1249-1256, 1985.
5. Kelsay JL, Goering HK, Behall KM y cols.: Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects: Fiber intakes, fecal excretions, and apparent digestibilities. *Am J Clin Nutr*, 34:1849-1852, 1981.
6. Slavin JL, Nelson NL, McNamara EA y cols.: Bowel function of healthy men consuming liquid diets with and without dietary fiber. *JPEN*, 9:317-321, 1985.
7. Sandstead HH, Muñoz JM, Jacob RA y cols.: Influence of dietary fiber on trace element balance. *Am J Clin Nutr*, 31:S180-S184, 1978.
8. Bowen PE, McCallister M, Thye FW y cols.: Bowel function and macronutrient absorption using fiber-augmented liquid formula diets. *JPEN*, 6:588, 1982.
9. Kennedy E, Thye FW, Bowen PE y cols.: Effect of three levels of a soy polysaccharide fiber in a complete liquid diet on apparent fiber digestibility and plasma lipids. *Fed Proc*, 42:1062, 1983.
10. Cummings JH, Hill MJ, Jenkins DJA y cols.: Changes in fecal composition and colonic function due to cereal fiber. *Am J Clin Nutr*, 29:1968-1973, 1976.
11. Bond JH y Lewitt MD: Effect of dietary fiber on intestinal gas production and small bowel transit time in man. *Am J Clin Nutr*, 31:S169-S174, 1978.
12. Kelsay JL y Clark WM: Fiber intakes, stool frequency, and stool weights of subjects consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr*, 40:1357-1360.
13. Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG y Rombeau JL: Effect of intraluminal infusion of short-chain fatty acids on the healing of colonic anastomosis in the rat. *Surgery*, 100:198-203, 1986.
14. Rombeau JL: Effect of diets supplemented with citrus pectin on intestinal dysfunction. International Symposium «Nutritional Support in Organ Failure». Osaka, Japan, 1988. Abstracts, p. 63.
15. Lo GS, Settle SL, Steinke FH y Hopkins DT: Effect of transit time and fecal output of soy polysaccharide in pigs. *Fed Proc*, 38:548, 1979.
16. Tsai AC, Mott EL, Owen GM y cols.: Effects of soy polysaccharide on gastrointestinal functions, nutrient balance, steroid excretions, glucose tolerance, serum lipids, and other parameters in humans. *Am J Clin Nutr*, 38:504-511, 1983.
17. Heimbach DM, Williamson J y Marvin J: The gastrointestinal tolerance of a fibre-supplemented tube feeding formula in burn patients. En *The Clinical Role of Fibre*. Ross Lab., pp. 67-73, Montreal, 1985.
18. Young EA, Cioletti LA, Traylor JB y Balderas V: Gastrointestinal response to nutrient variation of defined formula diets. *JPEN*, 5:478-484, 1981.
19. Bowen PE: The role of fibre in liquid formula diets. En *The Clinical Role of Fibre*. Ross Lab., pp. 53-64, Montreal, 1985.

## Límites de las tablas de normalidad para parámetros antropométricos

M. de Miguel Velasco, H. Ortiz Hurtado e I. Pérez Cabañas

Servicio de Cirugía General. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

### Resumen

Se ha estudiado una muestra de pacientes quirúrgicos, valorando su estado nutricional preoperatorio por medio de parámetros antropométricos y utilizando como tablas de referencia de normalidad las estándares usadas por la generalidad de autores y las elaboradas para la población española, comparando los resultados obtenidos con ambas.

Se ha encontrado una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) en los resultados utilizando una u otra tabla, lo cual nos hace cuestionarnos el uso universal de estas tablas.

### Abstract

Study of a sample of surgical patients, evaluating their preoperative nutritional state using anthropometric parameters and normality reference tables used by most authors and those used in Spain. Results obtained with both were compared.

A significant difference was found ( $p < F0.001$ ) in the results using one or the other table, and this leads us to question the universal use of these tables.

### Introducción

Los parámetros antropométricos son de uso rutinario en los estudios clínicos para valorar el grado de desnutrición de pacientes quirúrgicos y decidir si se realiza o no un soporte nutricional preoperatorio y/o postoperatorio<sup>1-9</sup>.

Para poder valorarlos es preciso disponer de unas tablas de referencia de normalidad, que en la mayoría

de las series revisadas, independientemente del país en el que se hayan realizado, son las mismas<sup>1,3,4</sup>.

Sin embargo, los resultados obtenidos por los diferentes autores, estudiando muestras de pacientes homogéneas en cuanto a la edad, sexo y patología, y utilizando las tablas estándar, son muy dispares<sup>1,3,4,7,9-13</sup>. Por ello hay autores que han cuestionado el uso universal de las mismas<sup>6,14-16</sup>.

En nuestro país, Alastrué y cols.<sup>17,18</sup> han elaborado unas tablas de parámetros antropométricos con una muestra de población de Cataluña, que presenta unos valores de normalidad diferentes a los de las tablas comúnmente empleadas en otros países.

Por ello, y ante la diferencia de resultados entre las distintas series en cuanto al porcentaje de desnutrición observado, con series de pacientes homogéneas, y utilizando tablas estándar, decidimos realizar el siguiente estudio, en el que se pretendía valorar el estado de nutrición de una muestra de población de pacientes quirúrgicos, por medio de parámetros antropométricos, utilizando como referencia de normalidad, por un lado, las tablas estándar usadas por la generalidad de autores, y por otro, las tablas realizadas con población española, y comparar si se obtenían resultados significativamente distintos.

### Material y métodos

Se ha estudiado una muestra de población de 168 pacientes quirúrgicos (81 varones, 87 mujeres), con una edad media de 59,58 años (DS 13,67), 79 con patología no neoplásica y 89 con neoplásica, a los que previamente a la intervención quirúrgica se midieron los parámetros antropométricos: porcentaje del peso ideal (% PI), pliegue graso tricipital (PGT) (medido con calibrador de Lange) y circunferencia muscular (CM) ( $CM = \pi \times PGT$ )<sup>19</sup>.

Todas estas mediciones fueron realizadas por una

Correspondencia: M. de Miguel Velasco, Alfonso el Batallador, 11, 1.º F. 31007 Pamplona.

Tabla I

Características de algunas de las diferentes series revisadas en cuando a edad, sexo y patología de los pacientes

|                               | Edad   | Sexo    |         | Patología |          |
|-------------------------------|--------|---------|---------|-----------|----------|
| Autor                         | Media  | Varones | Hembras | Neop.     | No neop. |
| Adrio <sup>1</sup> .....      | 55     | 45,8 %  | 54,2 %  | 32 %      | 68 %     |
| Belghiti <sup>2</sup> .....   | 60     |         |         | 38 %      | 62 %     |
| Brown <sup>4</sup> .....      | 57     |         |         | 43 %      | 57 %     |
| Celaya <sup>24</sup> .....    | 57,8 % | 51 %    | 49 %    | 39 %      | 61 %     |
| Champault <sup>11</sup> ..... | 58,3 % | 65,9 %  | 34,1 %  | 28,1 %    | 71,9 %   |
| Mullen <sup>7</sup> .....     | 59,6 % | 49,5 %  | 50,5 %  | 52,6 %    | 47,4 %   |
| De Miguel.....                | 59,6 % | 48,2 %  | 51,8 %  | 47 %      | 53 %     |

misma persona, tres veces consecutivas, dando como válida la media aritmética de las tres.

Para la obtención del peso ideal se emplearon las tablas de las compañías de seguros americanas, y por otro lado las tablas para la población española confeccionadas por Alastrué <sup>17, 18</sup>. La valoración de normalidad del PGT y CM se obtuvo, por un lado, con las tablas estándar de la OMS <sup>19</sup>, y por otro, con las tablas para la población española <sup>17, 18</sup>.

Como criterio de desnutrición se siguió el dado por Blackburn <sup>20</sup> de considerar desnutridos aquellos pacientes cuyos valores estuvieran por debajo del 90 % del límite inferior de normalidad, y seguido por la generalidad de autores.

Nuestros resultados se compararon con los de otros autores que habían estudiado muestras de población similares a la nuestra, en cuanto a edad, sexo y patología de sus pacientes (tabla I).

## Resultados

Los valores de desnutrición observados en relación al % PI fueron significativamente diferentes

( $p < 0,001$ ), según las tablas usadas, con un mayor número de pacientes con valores inferiores al 90 % del límite de normalidad cuando se usan las tablas españolas (43,40 %) que cuando se usan las americanas (13,60 %).

Por el contrario, los valores de desnutrición para la CM han sido significativamente mayores ( $< 0,001$ ) cuando se han usado las tablas estándar (58,90%) que cuando se han usado las de Alastrué (17,80%).

Los valores de desnutrición para el PGT no han mostrado diferencias significativas, cualesquiera que fueran las tablas usadas (tabla II).

Tampoco se han encontrado diferencias del estado nutricional entre pacientes portadores de patologías neoplásicas y no neoplásicas (tabla III).

## Discusión

Este estudio pone de manifiesto cómo las cifras de desnutrición observadas dentro de una misma muestra de población de pacientes quirúrgicos en relación a los diferentes parámetros antropométricos son dispares se-

Tabla II

Grado de nutrición de los pacientes estudiados según las tablas empleadas para valorarlos.

| % PI         |         | PGT<br>X 17,10<br>DS 10,06 |         | CM<br>X 21,35<br>DS 2,80 |           |         |
|--------------|---------|----------------------------|---------|--------------------------|-----------|---------|
| Grado        | TE      | TA                         | TE      | TA                       | TE        | TA      |
| > 90 %<br>DL | 87,40 % | 56,60 %                    | 58,50 % | 50 %                     | 41,10 %   | 82,20 % |
| 90-75<br>DM  | 12,60 % | 33,40 %                    | 6,10 %  | 14,60 %                  | 48 %      | 17 %    |
| 74-60<br>DS  | —       | 10 %                       | 16,20 % | 13,90 %                  | 10,90 %   | 0,80 %  |
| < 60 %       | —       | —                          | 19,20 % | 21,50 %                  | —         | —       |
| p < 0,001    |         |                            | p NS    |                          | p < 0,001 |         |

% PI = % peso ideal; PGT = pliegue graso tricaptal; CM = circunferencia muscular; DL = desnutrición ligera; DM = desnutrición moderada; DS = desnutrición severa.  
TE = tablas estándar; TA = tablas Alastrué.

**Tabla III**

*Valoración comparativa del grado de nutrición de los  
pacientes según patología (neoplásica y no neoplásica).*

|      |        | Neoplasia    | No neoplasia      |      |
|------|--------|--------------|-------------------|------|
| % PI | >90 %  | 45,90<br>7 % | 41,50 %<br>5,60 % | p NS |
|      | <90 %  |              |                   |      |
| PGT  | > 90 % | 30,80 %      | 27,60 %           | p NS |
|      | < 90 % | 22,30 %      | 19,30 %           |      |
| CM   | > 90 % | 25,50 %      | 15,70 %           | p NS |
|      | < 90 % | 28,60 %      | 30,20 %           |      |

% PI = peso ideal; PGT = pliegue graso tricóptico; CM = circunferencia muscular.

gún el parámetro que se considere y según las tablas de referencia usadas para su valoración.

En este sentido se ha encontrado un mayor número de pacientes malnutridos en relación al % PI usando las tablas españolas y en relación a la CM usando las tablas estándar, no encontrando diferencias significativas para el PGT.

En este mismo sentido, otros autores españoles, Llop y cols.<sup>21</sup>, también han encontrado porcentajes de desnutrición diferentes al valorar con parámetros antropométricos el estado nutricional de pacientes sometidos a nutrición parenteral, utilizando, por un lado, tablas estándar, y por otro, las españolas de Alastrué.

Si comparamos nuestros resultados usando las tablas empleadas de forma general en la literatura médica con los observados por otros autores, apreciamos que los porcentajes de desnutrición son dispares tanto para el % PI<sup>2, 3, 9</sup> como para la CM<sup>9, 10</sup>, pero no para el PGT<sup>7, 9-11, 13</sup>.

Además, cuando comparamos nuestros resultados con los de otro autor español, Celaya<sup>5, 22-24</sup>, que utiliza las tablas de Alastrué, hemos podido observar que nuestros resultados discrepan de los suyos, sea cual sea la tabla que usemos, ya que encontramos un porcentaje de malnutrición en relación al % PI menor que el suyo si empleamos las tablas estándar y mayor si usamos las españolas, siendo igualmente diferentes para la CM.

Esta diferencia de resultados entre los diferentes autores utilizando tablas de referencia estándar ha sido también observada por Hickman<sup>16</sup>, quien llegaba a encontrar diferencias en los valores de desnutrición en relación al % PI de hasta el 35 % entre las distintas series, usando todas ellas las tablas de las compañías de seguros americanas.

Por ello, nuestros resultados nos permiten cuestionar el uso de tablas estándar de forma universal, ya

que los hábitos de la población a la que pertenecen los pacientes pueden ser distintos, aunque las muestras de población de pacientes sean homogéneas en cuanto a edad, sexo y patología, lo que explicaría las diferencias observadas entre las distintas series. Conclusión similar obtienen otros autores, como Dionigi<sup>6</sup>, Frisancho<sup>14</sup> y Grant<sup>15</sup>.

Pero, además, nuestros resultados nos permiten también cuestionarnos la utilización de las tablas de Alastrué para cualquier población española, dado que han sido confeccionadas en Cataluña, y si se emplean con una población de Aragón (Celaya) o de Navarra, como en nuestro estudio, los resultados varían.

## Bibliografía

- Adrio G, Martínez J, Miguel E, Martínez M y García Pintos G: Incidencia de malnutrición en la población quirúrgica hospitalaria. *Rev SENPE*, 2:39-44, 1983.
- Belghiti J, Champault G, Fabre F y Patel JC: Appréciation du risque infectieux postopératoire par les tests d'hypersensibilité retardée. Influence de la dénutrition et de sa correction. *Nouv Presse Méd*, 7:3337-3341, 1978.
- Bristian BR, Blackburn GL, Cochran D y Naylor J: Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA*, 235:1567-1570, 1976.
- Brown R, Bancewicz J, Homid J y cols.: Failure of delayed hypersensitivity skin testing to predict postoperative sepsis and mortality. *Br Med J*, 284:851-853, 1982.
- Celaya S, Navarro M, Guallart A y cols.: Valoración nutricional preoperatoria. Parámetros a utilizar. *Rev SENPE*, 3:79-86, 1984.
- Dionigi R, Cremaschi RE, Jemos V, Dominiononi L y Monice R: Nutritional assessment and severity of illness classification systems; a critical review on their clinical prevalence. *World J Surg*, 10:2-11, 1986.
- Mullen JL, Gertner MH, Buzby GP, Goodhart GL y Rosato EF: Implications of malnutrition in the surgical patient. *Arch Surg*, 114:121-125, 1979.
- Shanbhogue LKR, Chwals WS, Weintraub M, Blackburn GL y Bristian BR: Parenteral nutrition in the surgical patient. *Br J Surg*, 74:172-180, 1987.
- Shaver HJ, Coper JA y Lutes RA: Nutritional status of nursing home patients. *J Parent Enter Nutr*, 4:367-370, 1980.
- Blackburn GL, Gibbons G, Bothe A, Bonatti P, Harken DE y McEnang TM: Nutritional support in cardiac cachexia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 73:489-496, 1977.
- Champault G y Patel JC: Le risque infectieux en chirurgie digestive. Evaluation par les réactions immunitaires d'hypersensibilité retardée. Influence de la dénutrition et de sa correction. *Chirurgie*, 105:751-768, 1979.
- Klidjian AM, Archer TJ, Foster KJ y Karran SJ: Detection of dangerous malnutrition. *J Parent Enter Nutr*, 6:119-121, 1982.
- Mullen JL: Consecuencias de la desnutrición en pacientes quirúrgicos. *Clín Quir Nort* (ed. español), 3:455-476, 1981.
- Frisancho AR: Now standards of weight and body composition by frame size height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr*, 40:808-819, 1984.

15. Grant JP, Custer PB y Thurlow J: Técnicas actuales para la valoración nutricional. *Clín Quir Nort* (ed. español), 3:427-453, 1981.
16. Hickman DM, Miller RA, Rombeau J, Twney P y Frey CHF: Serum albumin and body weight as predictors postoperative course in colorectal cancer. *J Parent Enter Nutr*, 4:314-316, 1980.
17. Alastrué A, Sitges A, Jaurieta E y Sitges A: Parámetros antropométricos en nuestra población. *Rev SENPE*, 1:3-18, 1982.
18. Alastrué A, Sitges A, Jaurieta E y Sitges A: Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. *Med Clín*, 78:407-415, 1982.
19. Jelliffe DB: The assessment of the nutritional status of the community. WHO Monograf 53, 1968, World Health Organisation, Geneva.
20. Blackburn GL, Bristian BR, Maini B y cols.: Nutritional/Metabolic assessment. Presented at the 62th Annual Congress of the American College of Surgeons. Chicago, Oct. 11-15, 1976.
21. Llop JM, Figueras J, San Juan N y Eguskiza R: Anthropometric parameters: their role in patients receiving parenteral nutrition. *J Clin Nutr Gastroenterol*, 1:225-230, 1986.
22. Celaya J, Navarro M y Lozano R: La desnutrición como factor de riesgo en cirugía. *Rev SENPE*, 3:165-171, 1984.
23. Celaya J, Pastor C, Salco L y cols.: Valoración del estado de nutrición en una sala quirúrgica. *Rev SENPE*, 6:101-108, 1984.
24. Celaya J, Navarro M, Salinas JC y cols.: Factores de riesgo infeccioso en cirugía mayor. Influencia de la desnutrición y de la anergia. *Rev Quir Esp*, 12:272-277, 1985.

## **Colestasis intrahepática asociada a nutrición parenteral: Estudio experimental en ratas**

J. Salas Martínez, J. M. Morán Penco, G. Mahedero Ruiz, F. García Gamito, M. Limón Mora, E. Maciá Botejara y L. M. Vinagre Velasco

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas (Unidad de Cirugía) (Prof. Dr. L. M. Vinagre Velasco).  
Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura.

### **Resumen**

La colestasis intrahepática es una entidad frecuente observada en pacientes sometidos a nutrición parenteral, especialmente en recién nacidos de bajo peso (<1.000 g). Algunos autores encuentran una alteración en la vía de la transulfuración de aminoácidos, provocando un déficit de taurina que imposibilitaría una correcta conjugación de ácidos biliares tóxicos. En ella podría influir la vía de llegada al hígado de los nutrientes.

Realizamos un estudio experimental en ratas administrando dieta oral a expansas de lípidos (Intralipid®, 20%, 60% de los requerimientos calóricos) y glucosa (40% de los requerimientos calóricos) en un grupo; en otro grupo se suplementó a esta dieta aminoácidos (16N®) a una tasa proteica de 2 g/kg de peso y día por vía oral, y en un tercer grupo con una dieta idéntica a la anterior, sólo que el aporte proteico se realizó por vía intraperitoneal. Se realizaron dos grupos controles.

Encontramos una microvacuolización grasa hepática con ayuda de la microscopía electrónica en los grupos con carencia proteica y en aquellos con suplementos orales o intraperitoneales de aminoácidos, así como una elevación de la AST plasmática.

### **Abstract**

Intrahepatic colostasis is a condition often observed in patients receiving parenteral nutrition, especially in

new born babies who are underweight (<1,000 gra.) Some authors find an alteration in the aminoacids transulphuration passage, which gives rise to a deficit of taurina. This makes it impossible to achieve a correct conjugation of toxic biliary acids. The access of nutrients to the liver may have an effect on this.

An experimental study on rats was performed, administering an oral diet at the expense of lipids (20% Intralipid, 60% of caloric needs) and glucose (40% of caloric needs) in one group, another group received aminoacid supplements to this diet (16N) at a proteic rate of 2 gr/kg of weight and day orally, with an identical diet to the above, except that the proteic intake was intraperitoneal. Two control groups were established.

We found a microvacuolization in hepatic fat with the help of an electronic microscope in the groups lacking proteins and those with oral or intraperitoneal supplements of aminoacids, as well as an increase in plasmatic AST.

Peden y cols.<sup>1</sup> describen en 1971 la aparición de hepatosplenomegalia, ictericia y colestasis en un paciente que recibía nutrición parenteral total (NPT). Tras esta comunicación inicial se han sucedido numerosos trabajos en donde se ha puesto de manifiesto la asociación de diversos grados de colestasis intrahepática (CI) e ictericia con la NPT. Rodgers y cols.<sup>2</sup> demuestran la aparición de CI y de esteatosis en pacientes que recibían glucosa e hidrolizado de proteínas, asociando la CI directamente a la propia mezcla. Posteriormente, Bernstein y cols.<sup>3</sup> lo asocian directamente al tipo de solución proteica utilizada, y Grant y cols.<sup>4</sup> a los metabolitos derivados de la adición de bisulfito sódico a las mezclas como estabilizante del triptófano. Beale y cols.<sup>5</sup> realizan un estudio en el cual demuestran que

Correspondencia: J. Salas Martínez.  
Departamento de Cirugía y  
Especialidades Médico-Quirúrgicas.  
Facultad de Medicina. UNEX.  
Avda. de Elvas, s/n.  
06071 Badajoz.

en recién nacidos prematuros la incidencia es de un 23 %, y si además pesaban menos de 1.000 g, ésta llegaba a ser del 50 %. Hodes y cols.<sup>6</sup> lo relacionan con la prematuridad, inmadurez de la función hepática y alteraciones en el balance de aminoácidos, que llevarían a la producción de sales biliares tóxicas. Bell y cols.<sup>7</sup> realizan un ensayo estadístico multivariante demostrando que el cuadro puede aparecer bien asociado con la NPT en casos de ductus arterioso persistente o hemorragia intracraneal o bien, independientemente, en casos de sepsis o de cirugía, donde la colestasis puede aparecer con o sin NPT.

Recientemente, Horowitz y cols.<sup>8</sup> han constatado alteraciones en la vía de transulfuración de aminoácidos, encontrando Rudman y cols.<sup>9</sup>, Zarif y cols.<sup>10</sup> y Craig y cols.<sup>11</sup> deficiencias de taurina con elevación de sus precursores metabólicos. Este aminoácido es esencial para la conjugación de ácidos biliares tóxicos, tales como el litocólico y sus derivados, que han sido reconocidos como causantes de cuadros de colestasis intrahepática por diversos investigadores<sup>12-18</sup>.

En este sentido pudiera ser una causa etiológica no sólo el déficit de estos aminoácidos en diversas circunstancias, como, por ejemplo, en recién nacidos, donde Ringo y cols.<sup>19</sup> han demostrado que este aminoácido puede ser esencial, o en NPT, donde Cooper y cols.<sup>20</sup> han demostrado que existe un déficit del mismo, sino que pudiera influir la vía de administración de los nutrientes, ya que, según han demostrado Stone y cols.<sup>21</sup>, cuando éstos se aportan al hígado por vía arterial (nutrición intravenosa), la frecuencia de CI es mayor que cuando lo son por vía portal (oral e intraperitoneal).

Nuestra intención en este trabajo ha sido valorar la influencia tóxica hepática de diversas modalidades de aporte proteico y de distintas vías de administración.

## Material y métodos

Utilizamos 50 ratas Wistar de  $150 \pm 20$  g mantenidas en condiciones estándar de animalario: temperatura controlada de  $+22 \pm 2^\circ$  C, alternancia del ciclo luz/oscuridad de 12/12 horas y 13 renovaciones del aire ambiental por hora, las cuales fueron divididas en cinco grupos de 10 animales signados con las letras A, B, C, D y E durante un tiempo de experimentación de 35 días.

Grupo A: Nutrido mediante un pienso comercial estándar Sandermus S-100. Nos sirvió para controlar el normal desarrollo de nuestros animales (grupo control).

Grupo B: Nutrido con idéntico pienso al del grupo A y al que se le administraron diariamente 3 ml intraperitoneal de una solución de ClNa al 2,74 % isosmolar con la solución de aminoácidos que posteriormente utilizaremos.

Grupo C: Fue nutrido con una mezcla oral a base de glucosa y lípidos en relación 2:3 con un valor calórico de 80 kcal/100 cc y una osmolaridad de 937 mOsm/l.

Grupo D: Fue nutrido vía oral con una mezcla idéntica a la del grupo C, a la que se le añadió una solución de L-aminoácidos a una tasa proteica de 2g/kg/día. La mezcla resultante poseía un valor calórico de 81,4 cal/100 cc, con una osmolaridad de 945 mOsm/l.

Grupo E: Es idéntico al grupo D, excepto que la solución de aminoácidos se administró por vía intraperitoneal en lugar de oral.

La composición exacta y los diversos preparados utilizados se exponen en la tabla I. Se cubrieron también

Tabla I

Composición de las dietas en volúmenes

| Grupos                          | A | B | C     | D     | E     |
|---------------------------------|---|---|-------|-------|-------|
| Aminoácidos (16N).....          | S | S | —     | 3 VO  | 3 IP  |
| Lípidos (Intralipid, 20 %)..... | A | A | 25    | 25    | 25    |
| Glucosa, 40 %.....              | N | N | 18,75 | 18,75 | 18,75 |
| CLNa, 0,9 %.....                | D | D | 9,75  | 9,75  | 9,75  |
| CLK, 2M.....                    | E | E | 1     | 1     | 1     |
| Oligoelementos.....             | R | R | 0,25  | 0,25  | 0,25  |
| Pancebrina.....                 | M | M | 0,25  | 0,25  | 0,25  |
| Agua destilada c.s.p.....       | U | U | 100   | 100   | 100   |
|                                 | S | S |       |       |       |
| Osmolaridad mOsm/l.....         |   |   | 937   | 945   | 937   |
| Valor calórico kcal/100 cc..... |   |   | 80    | 81,4  | 80    |

16N ®, Glucosa 40 % ®, Oligoelementos ® y el K 2M ® elaborados por laboratorios Ibys. Intralipid ® 20 % elaborado por laboratorios Kabi-Fides. Pancebrina ® elaborado por laboratorios Lilly. Sandermus ® S100 ® elaborado por laboratorios Sander. VO: vía oral. IP: intraperitoneal.

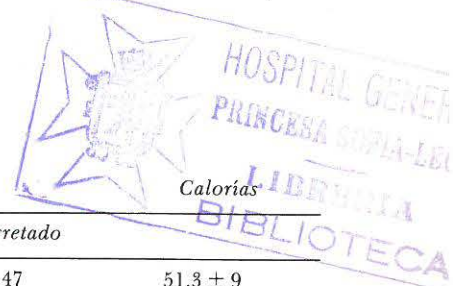


Tabla II

|              | Ingesta nutricional de los grupos experimentales |            | Nitrógeno |           | Calorías    |
|--------------|--------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|-------------|
|              | Líquido                                          |            |           |           |             |
|              | Ingerido                                         | Excretado  | Ingerido  | Excretado |             |
| Grupo A..... | 22 ± 2,2                                         | 10,5 ± 1,4 | 53 ± 9,4  | 47        | 51,3 ± 9    |
| Grupo C..... | 52 ± 7,3                                         | 40,5 ± 6,7 | 0         | 13,2      | 41,6 ± 5,8  |
| Grupo D..... | 49 ± 3,8                                         | 37 ± 12,5  | 49,2      | 23,1      | 40,2 ± 11,3 |
| Grupo E..... | 58 ± 15,1                                        | 49 ± 21,2  | 49,2      | 23,6      | 47,3 ± 11,6 |

Ingesta nutricional de los animales de experimentación. Líquido en cc/día. Nitrógeno en mg/día. Calorías en kcal/día.

los requerimientos dietéticos diarios de los diversos electrolitos (Na, K, Cl, Ca), vitaminas (A, B, C, D, E), así como de los oligoelementos.

A todos los animales de experimentación se les realizaron controles clínicos, incluyendo el peso del animal previamente al inicio de la experimentación y posteriormente cada 4-6 días. En los días 15 y 35 se realizaron tomas de muestras sanguíneas (en el 15 día por expresión del rabo y en el 35 por punción cardíaca) para la realización de controles hematológicos y bioquímicos. Tras la extracción del plasma correspondiente, éste fue procesado mediante un autoanalizador de 20 canales SMAC-24 (Tecnicon-120) que determina: glucosa hexoquinasa, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, calcio libre y ligado, fósforo inorgánico, sodio, potasio, cloro, triglicéridos, colesterol, proteínas totales y albúmina, bilirrubina total y directa, AST, ALT, LDH, CPK, GGT y fosfatasa alcalina. Asimismo se recogieron las orinas y las heces de los diversos grupos de animales para la determinación de nitrógeno mediante un analizador de partículas elementales Perkin-Elmer 240 C, previa liofilización.

El día 35 de experimentación se procedió al sacrificio del animal mediante una sobredosis de Pentothal®, realizándose una autopsia reglada, aprovechando para la obtención de una muestra de 1 mm<sup>3</sup> tejido hepático para estudio ultraestructural. Estas fueron fijadas con glutaraldehído al 3 %, incluidas en bloques de araldita, realizándose cortes de 600-700 Å y teñidos mediante la técnica de Reynolds<sup>22</sup>. Posteriormente se realizaron tomas de muestras de tejido hepático, renal, intestino delgado y grueso, páncreas, pulmón y diafragma, siendo fijadas en formalina al 10 % e incluidas en bloques de parafina y teñidas con hematoxilina-eosina.

El incremento del peso se valoró mediante un ANOVA no paramétrico de una vía suma de rangos de Kruskal-Wallis<sup>23</sup>, y de resultar positivo se realizaron comparaciones múltiples. El resto de los parámetros se valoraron mediante un MANOVA no paramétrico de una vía<sup>24</sup>, y cuando fueron significativas se calculó la magnitud de estas diferencias mediante un test de las medianas<sup>25</sup>.

## Resultados

Todos los animales de experimentación tomaron con avidez la mezcla nutritiva sin experimentar clínica de intolerancia intestinal, siendo la ingesta de líquidos mayor que en el grupo control. El aporte calórico en los grupos C, D y E (40-47 kcal/día) fue inferior al del grupo control (51 kcal/día). El balance de nitrógeno fue positivo en todos los grupos, excepto en aquel al que se le eliminó el aporte nitrogenado (grupo C) (tabla II). No existieron diferencias significativas entre el aporte oral o intraperitoneal de aminoácidos.

Los animales nutridos mediante soluciones orales (grupos C, D y E) perdieron peso en diversa cuantía; así, el grupo C perdió 56 g, el D 10 g y el E 30 g (tabla III). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B y entre los grupos D y E.

A nivel bioquímico únicamente mencionaremos que existió una disminución estadísticamente significativa tanto de las proteínas totales como de la albúmina plasmática (4,6 ± 0,23 y 2,1 ± 0,18 g %, respectivamente) en la determinación realizada en el día trigésimo quinto en el grupo C, junto con una elevación de la AST plasmática (183 ± 37 U/L) en esa misma determinación y grupo. El resto de parámetros determinados se encontraban dentro de un intervalo de normalidad y sin que existieran diferencias entre los diversos grupos y de éstos con el control.

En las autopsias realizadas no encontramos alteraciones dignas de mención en la cavidad torácica o ab-

Tabla III

Evolución del peso en los grupos experimentales

|              | <i>Días</i> | <i>1</i> | <i>10</i> | <i>20</i> | <i>30</i> | <i>35</i>  |  |
|--------------|-------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|--|
| Grupo A..... | 144         | 183      | 212       | 260       | 288       | ] p > 0,05 |  |
| Grupo B..... | 148         | 167      | 217       | 228       | 245       |            |  |
| Grupo C..... | 150         | 120      | 109       | 97        | 119       | ] p > 0,05 |  |
| Grupo D..... | 152         | 125      | 134       | 144       | 142       |            |  |
| Grupo E..... | 149         | 127      | 127       | 120       | 119       |            |  |

Grupos C, D y E con respecto al A, p < 0,05.

dominal de ningún animal de ninguno de los grupos, incluso en aquellos a los que se administraron sustancias diariamente por vía intraperitoneal.

En el estudio realizado mediante microscopia óptica y en los diversos órganos estudiados no hallamos alteraciones histomorfológicas de interés. La membrana peritoneal, tanto en su vertiente visceral como parietal, en aquellos grupos sometidos a infusión diaria intraperitoneal bien de solución salina o de aminoácidos, no presentaba signos de hipertrofia ni de hiperplasia. Asimismo, las biopsias hepáticas estudiadas mediante microscopia óptica aparentaban rasgos de normalidad tanto en los campos venosos centrales como en los portales.

Resultados de microscopia electrónica. No hallamos alteraciones citológicas en los hepatocitos, células de Kupffer, sinusoides o canaliculos en los animales pertenecientes a los grupos A y B. Encontramos vacuolas intrahepatocitarias de pequeño y mediano tamaño, sin membrana limitante definida, en todas las muestras hepáticas estudiadas pertenecientes a los grupos C, D y E (fig. 1). Junto a ella existían acúmulos de retículo endoplásmico rugoso acoplados con mitocondrias (figura 2). El glucógeno celular, en general, se hallaba disminuido. Estas alteraciones intracelulares eran predominantemente manifiestas en los animales pertenecientes al grupo C. En ninguno de estos grupos se de-

tectaron tapones de bilis ni alteraciones en los polos biliares, sinusoides o canaliculos (fig. 3).

### Discusión

En primer lugar destacamos la ausencia de mortalidad durante los 35 días de experimentación en ninguno de los grupos, incluso en aquellos que tenían una dieta exenta de proteínas o aquellos que sufrían inyecciones intraperitoneales diarias. En este sentido destacamos cómo la administración de nutrientes por vía intraperitoneal, correctamente realizada, no conlleva un aumento de la morbimortalidad, como ya se ha demostrado en nuestro laboratorio, tras nutrición intraperitoneal prolongada en perros<sup>26</sup>.

Los animales de los grupos C, D y E perdieron peso a lo largo del período experimental y de manera más significativa los pertenecientes al grupo C. Una de las razones generales pudiera ser el menor aporte calórico realizado en estos animales, que si bien diariamente es escaso, acumulativamente a lo largo de 35 días es significativo. No parece que el estrés derivado de la punción intraperitoneal pueda estar implicado en esta pérdida de peso, ya que los animales con infusión salina (grupo B) no presentaron pérdida de peso significativa. Otra de las posibles causas para explicar la dife-

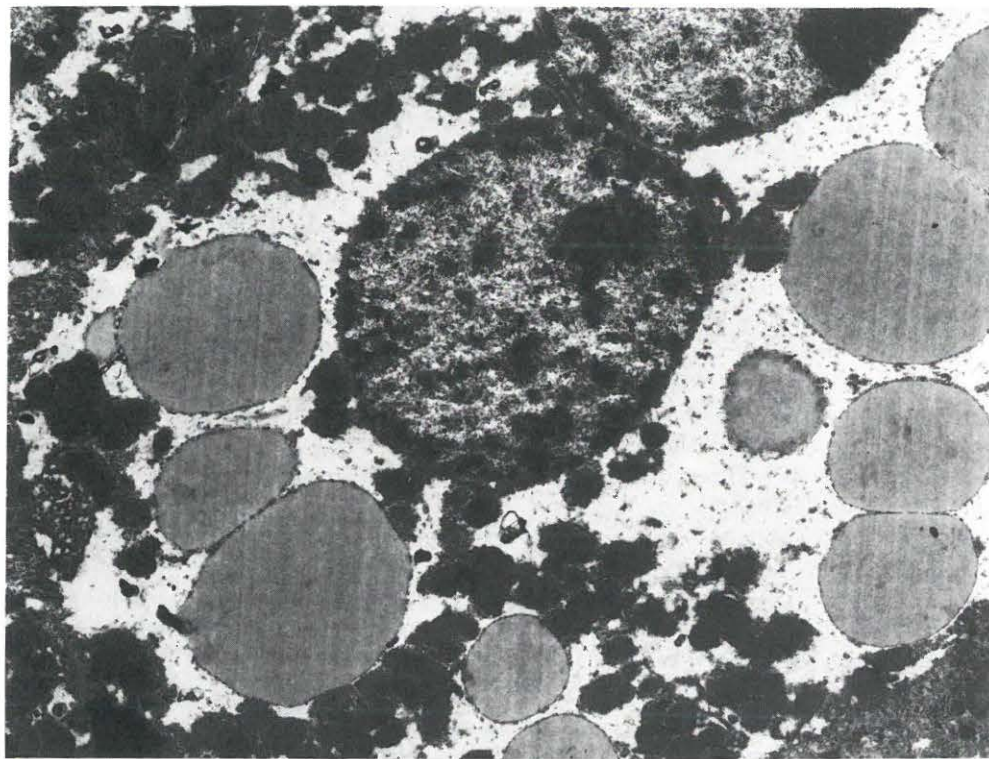


Fig. 1.—Micrografía electrónica hepática perteneciente al grupo A. Se observan acúmulos de vacuolos grasos de pequeño y mediano tamaño, localizadas en el citoplasma del hepatocito sin una membrana definida (osmio/urano 6.000 x).

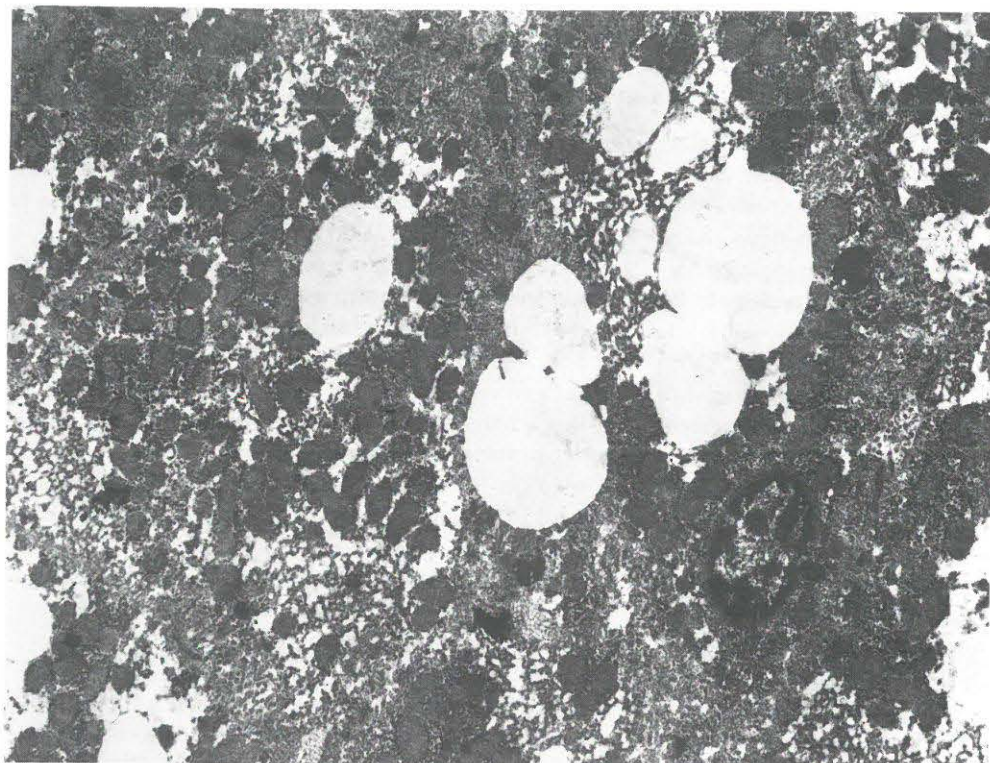


Fig. 2.—Micrografía electrónica hepática perteneciente al grupo C, donde se observan vacuolas grasas con agrupamiento de mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso en torno a ellas (osmio/uranilo 6.000  $\times$ ).

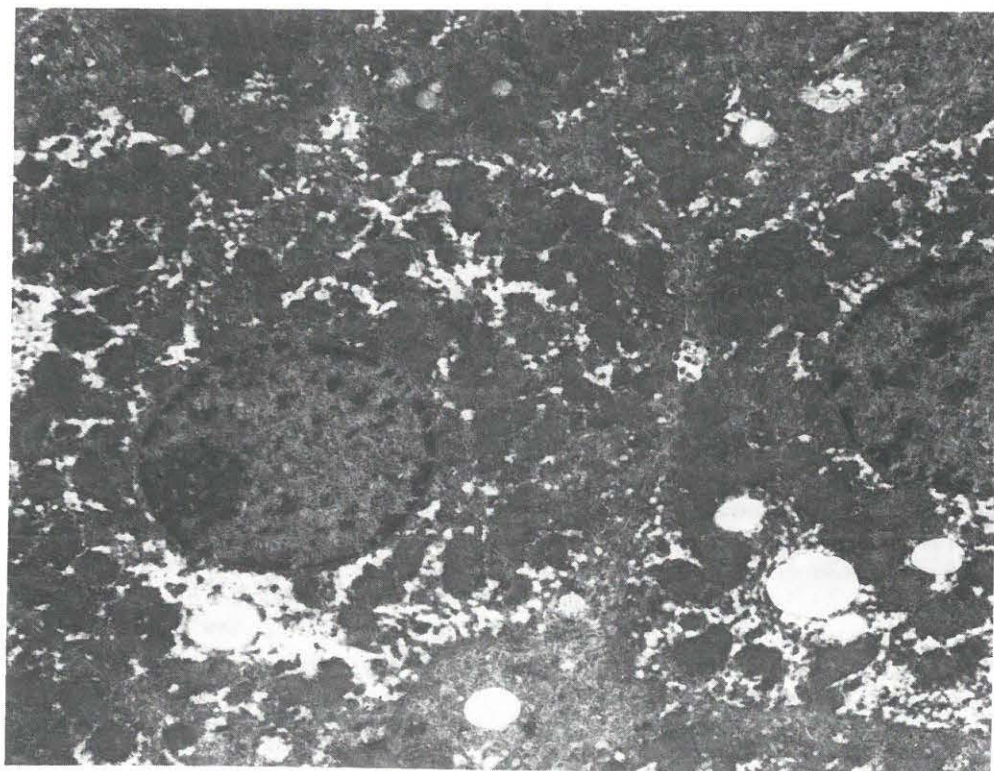


Fig. 3.—Micrografía electrónica hepática perteneciente al grupo D, donde aparecen polos biliares libres (osmio/uranilo 3.000  $\times$ ).

rencia del aporte real es que mientras que los animales del grupo A y B ingirieron hidratos de carbono de tipo polisacárido, los animales del grupo C, D y E ingirieron monosacáridos, que, como es conocido, tienen un valor calórico inferior (3,6-3,7 en vez de las 4,2-4,5 kcal/g). Estos mismos grupos de animales recibieron aproximadamente el 60 % de su ración calórica a expensas de lípidos, lo cual es una dosis alta si no se tiene cuidado en haber suplementado especialmente con vitaminas A y E y con carnitina, para favorecer no sólo la incorporación intramitocondrial de estos ácidos grasos, sino también su oxidación. Raoul y cols.<sup>27</sup>, utilizando grasas intragástricas, encuentran pérdidas de peso de hasta un 14 %, debido posiblemente a una pérdida enzimática del reborde en cepillo. De ser esto cierto, parte de la pérdida de peso podría ser debida a un déficit absoritivo.

Queremos señalar que aunque no hayamos encontrado alteraciones en la glucemia, datos aún no publicados de nuestro Departamento indican que con la administración intraperitoneal de aminoácidos en ratas se detectan elevaciones de la glucemia entre los 60 y los 180 minutos, ya que, al parecer, se desviarían buena parte de ellos hacia la neoglucogénesis. Según esto, en los animales del grupo E la utilización de los aminoácidos no sería la misma que en el grupo D, pudiendo haberse perdido parte de su aporte hacia otras vías metabólicas.

Respecto a las alteraciones ultraestructurales halladas fundamentalmente en el grupo C y en menor grado en los grupos D y E, la microvacuolización grasa intracitoplasmática, al carecer de membrana, conjuntamente con los acúmulos de mitocondrias y de retículo endoplásmico rugoso adyacentes a ésta, parecen deberse a microesteatosis de grasa metabolizante. La falta de hiperplasia de las células de Kupffer, la ausencia de vacuolas grasas en éstas y la falta de membrana de estas vacuolas intrahepatocitarias nos hacen descartar una reacción a cuerpo extraño. Esta microesteatosis hepática, en teoría, la podemos achacar a las siguientes causas:

a) Dietas hipocalóricas. No creemos que la microesteatosis sea debida a esta causa, porque el aporte calórico de nuestros animales ni ha sido tan escaso ni hemos hallado hiperlipidemias de ayuno.

b) Dietas hipoproteicas. Esta dieta, en teoría, provocaría un déficit de lipoproteína que dificultaría la movilización de grasa y, por tanto, microesteatosis por falta de movilización. Esta circunstancia podría haber influido en el grupo C, que carecía de cualquier tipo de aporte proteico, pero no en los grupos D y E, en los que existe también microesteatosis y el balance de nitrógeno fue positivo.

c) Daño hepático. Pensamos que uno de los facto-

res implicados en la aparición de esta microesteatosis en los animales del grupo C, donde incluso existe una elevación de la AST plasmática, pudiera deberse a una deficiente conjugación de los ácidos biliares con taurina y glicina. Dorvil y cols.<sup>28</sup> demuestran la aparición de CI, manifestada inicialmente por una microesteatosis hepática y una disminución del flujo biliar tras la administración de ácido litocólico.

Stone y cols.<sup>21</sup> mantienen 28 conejos con nutrición intraperitoneal e intravenosa con una mezcla que contenía un 10 % de glucosa, un 2 % de aminoácidos y un 3 % de grasas durante 21 días. Encuentran una moderada elevación de la ALT y AST plasmática en aquellos que recibieron la nutrición por vía venosa. A nivel histológico encuentran cambios hepáticos consistentes en microvacuolización grasa en ambos grupos, pero más llamativamente en aquellos que recibieron la nutrición por vía venosa.

Fouin-Fortunet y cols.<sup>29</sup> realizan mediciones de los ácidos biliares en bilis y de la función hepática mediante enzimas que recibían NPT, demostrando elevaciones previas del ácido litocólico en pacientes que posteriormente desarrollaban fenómenos colestáticos.

Craig y cols.<sup>11</sup> estudiaron un paciente con un cuadro de colestasis intrahepática, que semejó una hepatitis alcohólica, demostrando que existían alteraciones en la vía de la transulfuración de aminoácidos, existiendo concentraciones bajas de taurina y cisteína y elevaciones de sus precursores metabólicos. Sturman y cols.<sup>30</sup> midieron la actividad de la cistationasa, enzima hepática que interviene en la síntesis de cisteína, encontrando que ésta estaba muy disminuida o ausente en fetos y niños recién nacidos. En este mismo sentido se han manifestado Ringo y cols.<sup>19</sup> y Cooper y cols.<sup>20</sup>, para los cuales, tanto en recién nacidos como en pacientes sometidos a TPN, la taurina, producto final de la vía de la transulfuración, es un aminoácido esencial.

Por todo ello creemos que un posible factor implicado en la aparición de la microesteatosis hepática observada por nosotros en nuestros animales de experimentación es la carencia específica de glicina y taurina, que provocaría una deficiente conjugación de los ácidos biliares tóxicos. Probablemente la vía de llegada de los nutrientes al hígado debe jugar también un papel importante en la génesis de la CI.

Pensamos que la microvacuolización grasa que observamos en nuestros animales del grupo C puede ser un primer estadio de colestasis intrahepática y que ésta está probablemente provocada por un déficit de taurina en las dietas de nutrición parenteral. Actualmente nuestro Departamento trabaja en la medición de dichos aminoácidos y en la determinación del nivel de transulfuración tras diversos tipos de dietas en cobayas.

## Bibliografía

1. Peden VH, Witzleben CL y Skelton HA: Total nutrition. *J Pediatr*, 78:180-181, 1971.
2. Rodgers B, Hollenbeck J, Donnelly W y Talbert JL: Intrahepatic cholestasis with parenteral alimentation. *Am J Surg*, 131:149-155, 1976.
3. Bernstein J, Chang CH, Brough AJ y Heidelberger K: Conjugated hiperbilirubinemia in infants associated with parenteral alimentation. *J Pediatr*, 90:361-367, 1977.
4. Grant JP, Cox CE, Kleinman LM, Maher MM, Pittman MA, Tangrea JA, Brown JH, Gross E, Beazley RM y Jones RS: Serum hepatic enzyme and bilirubin elevations during parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet*, 145:573-580, 1980.
5. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnell WH y Eitzman DH: Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics*, 64:342-347, 1979.
6. Hodes JE, Grosfeld JL, Weber TR, Schreiner RL, Fitzgerald JF y Mirkin LD: Hepatic failure in infants on total parenteral nutrition: clinical and histopathologic observations. *J Pediatr Surg*, 17:463-468, 1982.
7. Bell RL, Ferry GD, Smith EO, Shulman RL, Christensen BL, Labarthe DR y Wills CA: Parenteral nutrition related cholestasis in infants. *JPEN*, 10:356-359, 1986.
8. Horowitz J, Rypins EB, Henderson JM, Heymsfield SB, Moffitt SD, Bain RP, Chawla RK, Bleier JC y Rudman D: Evidence for impairment of transsulfuration pathway in cirrhosis. *Gastroenterology*, 81:668-675, 1981.
9. Rudman D, Kutner H, Ansley J, Jansen R, Chipponi J y Bain RP: Hypotyrosinemia, hypocystinemia and failure to retain nitrogen during total parenteral nutrition of cirrhotic patients. *Gastroenterology*, 81:1025-1035, 1981.
10. Zarif MA, Pildes RJ, Szanto PB y Vildysagui D: Cholestasis associated with administration of L-aminoacid and dextrose solution. *Biol Neonate*, 29:66-76, 1976.
11. Craig R, Neumann T, Jeejeebhoy KL y Yokoo H: Severe hepatocellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged total parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 79:131-137, 1980.
12. Youseff IM, Tuchweber B, Vonk RJ, Masse D, Audet M y Roy CC: Lithocholate cholestasis —sulfated glycolithocholate— induced intrahepatic cholestasis in rats. *Gastroenterology*, 80:233-241, 1981.
13. Oelberg DG, Chari MV, Little JM, Adcock EW y Lester R: Lithocholate glucuronide is a cholestatic agent. *J Clin Invest*, 73:1507-1514, 1984.
14. Vonk RJ, Tuchweber B, Masse D, Youseff IM, Audet M y Roy CC: Intrahepatic cholestasis induced by allo monohydroxy bile acid in rats. *Gastroenterology*, 81:242-249, 1981.
15. Mathis V, Karlaganis G y Presing G: Monohydroxy-bile salt sulfates: Tauro-3-hydroxy-5-cholate-3-sulfated induced intrahepatic cholestasis in rats. *Gastroenterology*, 85:674-681, 1983.
16. Marks JW, Sue SO y Pearman BJ: Sulfatation of lithocholate as a possible modifier of chenodesoxycholic acid-induced elevation of serum transaminases in patients with gallstone. *J Clin Invest*, 60:1190-1196, 1981.
17. Hardison WGM y Grundy SM: Effect of urodeoxycholate and its taurine conjugate on bile acid and cholesterol absorption. *Gastroenterology*, 87:788-792, 1984.
18. Miyari M, Oshio C, Watanabe S, Smith C, Youseff IM y Phillips MS: Taurocholate accelerates bile canalicular contraction in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology*, 87:130-135, 1984.
19. Ringo J y Senterre J: Is taurine essential for the neonates? *Biol Neonates*, 32:73-76, 1977.
20. Cooper A, Betts J, Pereira G y Zeigler MM: Taurine deficiency in the severe hepatic dysfunction complicating total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg*, 19:462-466, 1984.
21. Stone M, Mulvihill S, Lewin K y Fonkalsrud EW: Long-term total intraperitoneal nutrition in a rabbit model. *J Pediatr Surg*, 18:724-731, 1986.
22. Reynolds ES: The use of lead citrate a high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*, 17:208-212, 1963.
23. Hollander M y Wolfe D: Non parametric statistical methods. In *Wiley series in probability and mathematical methods*, pp. 115-136. John Wiley and Son Ed. 1.ª edición. New York, 1971.
24. Puri ML y Sen PL: Non parametric methods in multivariate analysis. In *Wiley series in probability and mathematical methods*, pp. 237-243. John Wiley and Son Ed. 1.ª edición. New York, 1971.
25. Conover VJ: Practical non parametric statistics. In *Wiley series in probability and mathematical methods*, pp. 237-243. John Wiley and Son Ed. 1.ª edición. New York, 1971.
26. Morán Penco JM, Mahedero Ruiz G, García Gamito F, Sánchez del Charco M, Molina Fernández M, Salas Martínez J y Vinagre Velasco LM: Nutrición peritoneal total y prolongada en perros. *Cir Esp*, XLIII:868-874, 1988.
27. Raoul F, Galluser M y Daffoe M: A comparison of intestinal adaptation to short-term intravenous versus intragastric diet in adult rats. *JPEN*, 11:389-393, 1987.
28. Dorvil NP, Youseff IM, Tuchweber B y Roy CC: Taurine prevents cholestasis induced by lithocholic acid sulfated in guinean pigs. *Am J Clin Nutr*, 37:221-232, 1983.
29. Fouin-Fortunet H, Le Quernec L, Erlinger S, Lerebours E y Colin R: Hepatic alterations during total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: a possible consequence of lithocholate toxicity. *Gastroenterology*, 82:932-937, 1982.
30. Sturman JA, Gauli G y Raiha NCR: Absence of cystathionase in human fetal liver: is cystine essential. *Science*, 169:74-76, 1970.