POSIBILIDADES DE LOS SISTEMAS DE INFUSION CONTINUA DE INSULINA (PANCREAS ARTIFICIAL) PARA EL CONTROL METABOLICO DURANTE LA ALIMENTACION PARENTERAL.

TESIS PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA PRESENTADA POR EL LICENCIADO ANTONIO JESUS PEREZ DE LA CRUZ.

GRANADA MAYO, 1984

Don JOSE DE LA HIGUERA ROJAS, CATEDRATICO DE PATOLOGIA GENERAL, Y Don FERNANDO ESCOBAR JIMENEZ, PROFESOR TITULAR DE PATOLOGIA GENERAL, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICAN: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Don ANTONIO JESUS PEREZ DE LA CRUZ, Licenciado en Medicina y Cirugía por dicha Facultad sobre el tema: **POSIBILIDADES DE LOS SISTEMAS DE INFUSION CONTINUA DE INSULINA (PANCREAS ARTIFICIAL) PARA EL CONTROL METABOLICO DURANTE LA ALIMENTACION PARENTERAL**, ha sido realizada bajo nuestra dirección durante los cursos: 1981-82, 1982-83 y 1983-84, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas, que le hacen acreedor del título de Doctor en Medicina y Cirugía, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Fdo. Prof. Dr. D. José DE LA HIGUERA ROJAS

Fdo. Prof. Dr. D. Fernando ESCOBAR JIMENEZ

Granada, Mayo de 1984.

A mis Padres.

A Mª Angustias, mi mujer,

y a mis hijos.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. José de la Higuera Rojas, sin cuya inquietud investigadora no hubiera podido realizar ésta Tesis.

Al Prof. Dr. D. Fernando Escobar Jiménez, Co-Director de ésta Tesis y pionero en las investigaciones sobre Páncreas Artificial, por el constante optimismo que siempre me infundió, y la confianza depositada en mi trabajo.

Al Prof. Dr. D. Guillermo Vazquez Mata, cuya dedicación al Servicio de Medicina Intensiva me sirvió de estímulo y ejemplo a seguir.

Al Dr. D. Juan Roca Guiseris con quien tantos momentos he compartido comentando los pormenores de éste estudio.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Intensiva de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves", y en especial a los Drs. D. Eduardo Aguayo, D. Helio Formieles, D. Manuel Rodriguez y D. Juan M. Torres que me ayudaron en la confección de gráficas y estadística.

Al Servicio de Farmacia y en especial al Dr. D. Eugenio Vallejo que tanto esmero y profesionalidad puso en la elaboración de las soluciones nutrientes.

Al Servicio Central de Laboratorio y en especial a la Dra. Blanco por su interés y dedicación en el análisis de las muestras.

A las Stas. ATS y Auxiliares de Clínica de la Unidad de Nutrición Parenteral que tanto se esforzaron en la recogida de muestras y en el mantenimiento del Páncreas Artificial.

A otras muchas personas, no olvidadas, que de un modo u otro han contribuido a la elaboración de ésta Tesis.

SUMARIO

Pag.

INTRODUCCION

-La Nutrición Parenteral. Generalidades. 1

-Elementos de la Nutrición Parenteral: 2

A) Elementos Energéticos: 3

1.-Carbohidratos. 3

2.-Grasas. 4

B) Elementos Plásticos: Aminoácidos. 5

C) Oligoelementos. 9

D) Vitaminas. 11

E) Electrolitos. 13

-Limitaciones y riesgos. 15

-Alternativas para el control de la hiperglucemia durante la Alimentación Parenteral. 17

-Las Hormonas Pancreáticas: 20

1.- La Insulina. 20

2.- El Glucagón. 23

3.- El Péptido C.

-Hipótesis de Trabajo y Objetivos. 24

Pag.

MATERIAL Y METODO

-Pacientes. 28

-Características de los grupos estudiados. 30

Estudio A 30

Estudio B 33

-Procedimiento general. 36

-Composición de las Soluciones Nutritivas. 39

1.- Aminoácidos. 39

2.- Hidratos de Carbono. 39

3.- Lípidos. 39

4.- Electrolitos. 41

5.- Oligoelementos. 42

6.- Vitaminas. 43

-Calculo y ajuste de necesidades. 44

1.- Aminoácidos. 44

2.- Calorías no protéicas. 44

Calorimetría Directa. 46

Calorimetría Indirecta. 46

3.- Balance Nitrogenado. 52

4.- Utilización Protéica Neta (UPN). 53

Pag.

-Preparación de las soluciones. 55

-Perfusión de las soluciones. 57

-Manipulaciones. 59

-Controles: 60

1.- Controles derivados de la Nutrición Parenteral. 61

a) Al ingreso. 62

b) Diariamente. 63

c) Semanalmente. 64

d) Otros controles. 66

2.- Controles específicos derivados de nuestro estudio. 70

-Estudio estasdístico. 73

-El Páncreas Artificial. 74

1º Módulo de bombeo. 77

2º Módulo analizador de glucosa. 77

3º Módulo del computador. 77

4º Módulo del panel de mandos. 78

5º Registrador-inscriptor. 79

Pag.

RESULTADOS 80

Estudio A: 80

1º Resultados en conjunto. 80

2º Resultados del Grupo 1 82

3º Resultados del Grupo 2 89

4º Balance Nitrogenado. 94

Estudio B: 94

1º Glucemia. 97

2º Osmolaridad. 97

3º Glucosurias. 97

4º Pérdidas Nitrogenadas. 97

5º Péptido C. 97

6º Glucagón. 97

DISCUSION 136

Estudio A 139

Estudio B 145

Posibles Implicaciones Terapéuticas. 162

INDICE 169

1º Tablas. 169

2º Gráficas. 170

3º Figuras. 172

4º Cuadros. 173

Pag.

BIBLIOGRAFIA 174

RESUMEN Y CONCLUSIONES 204

INTRODUCCION

Una de las funciones más importantes de los seres vivos es la alimentación, de modo que gran parte de sus actos están encaminados casi exclusivamente a conseguir el sustento necesario para satisfacer las necesidades vitales.

Esta misión tan esencial para la salud, adquiere especial importancia durante la enfermedad (7, 24, 145), en donde habitualmente se ven aumentadas las necesidades energéticas, protéicas, vitamínicas y de oligoelementos (21, 39, 151); tomando por ello, cada vez más importancia, el apoyo nutricional como terapia de multitud de procesos morbosos, tanto de origen médico como quirurgico (144, 145).

No deja de ser desolador la poca atención que en muchas ocasiones el clínico presta a la alimentación de sus pacientes (25, 26, 30, 61, 64), dedicandose casi exclusivamente a la prescripción de fármacos, realización de intervenciones quirurgicas, relleno de gráficas, exploraciones diversas, etc. sin comprobar si el paciente ha comido, qué, cuánto y cómo.

Son incontables las situaciones en que la alimentación normal, per os, se ve imposibilitada (parálisis intestinales de diversa etiología, obstrucciones...); otras veces, aunque ésta se realice, es ineficaz para satisfacer las necesidades corporales mínimas (cuadros malabsortivos, pancreatitis crónicas, celiaquía...); y en otras por fin, es preciso un suplemento extra ante el aumento de las necesidades metabólicas (grandes intervenciones, quemados, politraumatismos...) (17, 21, 33, 37, 39, 41, 67).

En otro tiempo, debido a la imposibilidad de ingesta alimenticia, los enfermos presentaban un curso clínico sumamente tórpido, con dehiscencia de suturas, perdida de masa muscular, aumento de susceptibilidad ante las infecciones, etc. (24), y en muchas ocasiones la desnutrición se convertía en el proceso princeps que conducía a la muerte del paciente.

El advenimiento de las modernas técnicas de Nutrición Artificial por vía intravenosa (59, 60, 76, 90, 123, 188, 198, 199), ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de éstos enfermos, consiguiendose la supervivencia y curación de gran número de ellos hasta hace poco abocados a la muerte por desnutrición.

ELEMENTOS.

La Nutrición Parenteral es una técnica de alimentación, cuya finalidad es aportar por vía intravenosa aquellos nutrientes necesarios para el mantenimiento de la funciones corporales, y que habitualmente se administran por vía oral.

Consta de los siguientes elementos:

A) Elementos energéticos:

1.- Carbohidratos.

2.- Grasas o Lípidos.

B) Elementos plásticos: Aminoácidos.

C) Oligoelementos.

D) Vitaminas.

E) Electrolitos.

A) Elementos energéticos: Son los Hidratos de Carbono o Carbohidratos, y las Grasas o Lípidos.

1.- Hidratos de Carbono: Actualmente son la fuente calórica más utilizada, sobretodo bajo la forma de GLUCOSA (214), la cual aporta 4 kcal. por gramo, y generalmente se administra como soluciones hipertónicas entre el 30% y 70%, lo que permite dar el mismo aporte calórico que con las soluciones isotónicas (al 5%), pero con un volumen total de líquidos mucho menor. Así por ejemplo, para aportar las calorías administradas con 1 litro de dextrosa al 40%, sería necesario administrar 8 de dextrosa isotónica al 5%.

Otra alternativa hidrocarbonada la constituyen los polialcoholes: sorbitol y xilitol (77), que sobretodo en casos de intolerancia a la glucosa, se dice que son mejor utilizados por su supuesta insulinoindependencia, aunque en realidad es sobradamente conocido que si bien en fases iniciales su metabolismo se realiza sin la participación de la insulina, los estadíos finales son totalmente insulinodependientes (124).

La fructosa o levulosa, que se ha querido introducir como fuente calórica en pacientes diabéticos, ha caído totalmente en desuso porque además de que al final es convertida en glucosa, no está libre de efectos secundarios indeseables al igual que ocurre con los

polialcoholes.

Otros alcoholes, como el etanol, que se administraban por su alto poder calórico (7 kcal/gr.), han sido totalmente desterrados por sus fenómenos de toxicidad, semejantes a los producidos por la ingesta de alcohol.

En cuanto a la maltosa, de muy reciente incorporación como elemento calórico en la Nutrición Intravenosa, no se dispone aún de datos definitivos que justifiquen sus ventajas.

En definitiva, en el momento actual, la glucosa es la fuente hidrocarbonada más utilizada, en concentraciones comprendidas entre el 30% y el 40%, aunque en ocasiones, como en la insuficiencia renal, se alcanzan concentraciones de hasta el 70% con objeto de conseguir un alto aporte energético en un volumen mínimo de líquidos.

2.- Grasas: Su administración es importante porque suponen una fuente calórica apreciable (9 kcal./gr.), que permite dar una solución altamente energética en poco volumen (95, 97, 148, 187); pero es que además, su aporte constituye la única fuente de ácidos grasos esenciales (88, 152, 166) y puede cubrir parcialmente las necesidades de fósforo del organismo.

El uso de grasas en Nutrición Artificial ha tenido una amplia leyenda negra hasta hace muy poco; ello era debido a los efectos secundarios que de su utilización derivaban, sobretodo a nivel

del sistema reticuloendotelial, hígado, pulmón y riñón, con grave alteración de éstos parénquimas (20, 89, 98, 111, 170). Se comprobó que tales transtornos eran debidos a que las primitivas soluciones se realizaban a base de aceites de algodón, de toxicidad manifiesta, responsable de los efectos nocivos.

Con los modernos preparados de lípidos intravenosos, a base de fosfolípidos de la yema de huevo, aceite de soja y glicerol, se ha conseguido una emulsión extraordinariamente fisiológica, de características similares a los quilomicrones (123, 129), y cuya utilización está practicamente exenta de efectos secundarios indeseables si la administración es correcta.

B) Elementos plásticos: Los constituyen la administración intravenosa de L-aminoácidos, estando actualmente en desuso el aporte de hidrolizados de caseína.

Hasta hace relativamente poco tiempo se creía que la sangre, plasma o albúmina, podían constituir una apreciable fuente protéica en la alimentación intravenosa, estando totalmente confirmado hoy lo incierto de dicha afirmación. En la actualidad se sabe que tanto la sangre, como el plasma y la albúmina, no tienen valor como elementos nutritivos inmediatos, y sólo contribuyen a aumentar las proteínas totales y la presión oncótica; así por ejemplo, la hemoglobina del hematíe supone una cantidad apreciable de proteínas, pero su utilización como elemento estructural no puede realizarse directamente, sino que previamente tiene que ser metabolizada a

aminoácidos y éstos a su vez nuevamente resintetizados a proteínas capaces ya de ser utilizadas por el organismo. Como la vida media de los hematíes es de unos 120 días, es necesario que transcurra éste tiempo para que la hemoglobina pueda ser utilizada como elemento nutricional (125).

Con la albúmina y el plasma ocurre algo similar, puesto que su vida media es superior a los 50 días, y hasta entonces no pueden ser reciclados.

De todo ello se deduce que para la formación de proteína estructural con caracter inmediato, no es válida la aportación protéica como tal, sino que hay que administrar una mezcla equilibrada de aminoácidos, balanceados de tal modo, que cubran los requerimientos en cuanto a esenciales y no esenciales, y que al combinarse entre sí den origen a las distintas proteínas.

En éstas soluciones nutritivas es importante el concepto de requerimiento mínimo, derivado de la existencia de ciertos aminoácidos cuya ausencia limita la utilización de otros, disminuyendo la calidad de toda la mezcla.

En determinadas situaciones clínicas hay que modificar la composición de aminoácidos, adaptándola a las necesidades que el proceso morboso conlleve. Así por ejemplo, si el paciente es portador de un fallo hepático, se usará una mezcla especial, denominada F-080, que contiene una mayor proporción de aminoácidos de cadena ramificada

a expensas de un descenso de los aromáticos, con objeto de compensar el aumento del catabolismo de los aminoácidos glucogénicos y el riesgo de encefalopatía metabólica que el fallo hepático determina (74, 75). Del mismo modo en casos de fracaso renal, se utiliza una solución a base de aminoácidos esenciales e histidina (2, 3, 12), con objeto de que los no esenciales se formen a partir del reciclaje de la urea, lo que determina un efecto terapéutico al disminuir la concentración de la misma. (165, 173).

En la Tabla 1 se expone el contenido de aminoácidos esenciales propuesto por Rose (172, 174), y la FAO, así como el del preparado comercial utilizado por nosotros.

Aminoácidos	Rose	FAO	Freamine 8.5
ISOLEUCINA	4.2	4.6	5.9
LEUCINA	6.6	5.2	7.7
LISINA	4.8	4.6	6.2
METIONINA	6.6	4.6	4.5
FENILALANINA	6.6	6.1	4.8
TREONINA	3.0	3.0	3.4
TRIPTOFANO	1.5	1.2	1.3
VALINA	4.8	4.6	5.6

TABLA 1 contenido de aminoácidos esenciales propuesto por varias Escuelas (mg.%) (124).

C) **Oligoelementos o elementos traza:** Estan constituidos por una serie de compuestos químicos no perfectamente conocidos, como son el manganeso, molibdeno, cobalto, etc., y otros más estudiados como el zinc y el hierro.

En la Tabla 2 se reflejan las necesidades diarias.

HIERRO	10 mg.
YODO	2 mg/k.
ZINC	3 mg.
COBRE	1 mg.
CROMIO	10-15 mcg.
MANGANESO	0.15-0.8 mg.
Otros	poco conocidas.

TABLA 2 Aporte diario recomendado de distintos oligoelementos (90).

D) Vitaminas: Se aportan todas las necesarias, tanto hidrosolubles como liposolubles en base a los requerimientos diarios, y si es preciso, se darán suplementos adicionales.

Las de complejo B y la K se administran por otra vía, no intravenosa, debido a que presentan incompatibilidades en los frascos de nutrición.

En la Tabla 3 están reseñadas las necesidades diarias.

Vit. A (como retinol)	3300 U.I.
Vit. D	200 U.I.
Vit. E (como alfa-tocoferol)	10 U.I.
Tiamina (B_1)	3 mg.
Rivoflavina (B_2)	3.6 mg.
Niacina (B_3)	40 mg.
Acido pantoténico (B_5)	15 mg.
Piridoxina (B_6)	4 mg.
B_{12}	5 mcg.
Vit. C	100 mg.
Acido fólico	400 mcg.
Biotina	60 mg.

TABLA 3 Recomendaciones diarias de diversas vitaminas (137, 147).

E) Electrolitos: Fundamentalmente se aporta sodio, cloro, potasio, magnesio, calcio, fósforo y en ocasiones bicarbonato.

En la Tabla 4 vienen expresadas las necesidades diarias (188).

SODIO	60-150 mEq.
POTASIO	1.5 mEq. ó 5-7 mEq./gr. de Nitrógeno.
CLORO	100 mEq.
CALCIO	0.2-0.3 mEq.
MAGNESIO	0.35-0.45 mEq.
FOSFORO	600 mg.

TABLA 4 Necesidades diarias de diversos electrolitos.

(188).

LIMITACIONES Y RIESGOS.

Al igual que ocurre con casi todas las técnicas, la Alimentación Parenteral no está exenta de complicaciones, y presenta sus contraindicaciones, riesgos y limitaciones (126).

Uno de los problemas más frecuentes y a veces difícil de resolver se refiere al control de los valores de glucemia de tales pacientes (175, 203).

Ya antes hemos referido que la fuente calórica habitualmente utilizada en Nutrición Parenteral es la dextrosa, aportando cada gramo de ella 4 kcal. Ello supone que a un paciente que requiera 3000 kcal. al día, cifra no excesivamente elevada, habrá que administrarle del orden de 700 gr. de glucosa si todo el componente energético es hidrocarbonado.

Como es sabido, el pancreas de una persona sana es capaz en condiciones normales de producir la suficiente cantidad de insulina para metabolizar de 400 a 600 gr. de glucosa en 24 horas; y un incremento gradual y progresivo permite la metabolización de hasta 1500 gr./día sin precisar insulina exógena (91). No obstante es habitual que por encima de los 600 gr. diarios se sobrepase la máxima capacidad de reabsorción tubular de glucosa por parte del riñón, y entonces el exceso es eliminado por orina con las consiguientes fugas calóricas y perdida de eficacia de los nutrientes aportados.

Pero además ocurre que la glucosa que pasa a la orina se comporta como un diurético osmótico, de modo que si la perdida de agua es importante, puede aparecer un cuadro de deshidratación, poliuria e hiperosmolaridad, lo que viene a empeorar la situación metabólica de tales enfermos (82, 83, 84).

Esta intolerancia ante una sobrecarga de glucosa se hace especialmente evidente en determinadas situaciones clínicas. Es sobradamente conocido que personas con función pancreatica normal presentan un aumento de glucemia en sangre por el mero hecho de ser hospitalizadas, y de forma más evidente tras intervenciones quirurgicas leves o moderadas (80, 100, 105); y en ocasiones, tales pacientes son considerados erróneamente diabéticos.

Este estado hiperglucémico, a pesar de un aporte escaso o nulo de glucosa, adquiere una importancia relevante en enfermos sometidos a **stress** médico o quirurgico severo (109, 114, 122, 127, 134, 185), situación ésta que es muy familiar en los pacientes encamados en las Unidades de Cuidados Intensivos.

En tales circunstancias se detecta, por un mecanismo que comentaremos en la discusión, un aumento marcado de la concentración de determinadas sustancias que antagonizan la acción de la insulina (glucagón, STH, cortisol, catecolaminas, etc.), produciendose en definitiva un **transtorno del mecanismo contrarregulador** (4, 49, 51, 53, 57, 62, 81, 93, 96), que al interferir con su acción metabólica, originan un defecto de la utilización glucosada, y aparición secundaria

de hiperglucemia, hiperosmolaridad, glucosuria, poliuria, deshidratación, etc.

ALTERNATIVAS PARA EL CONTROL DE LA HIPERGLUCEMIA.

Resolver la hiperglucemia es esencial para que la Alimentación Parenteral sea eficaz y lograr la estabilidad del medio interno. Para ello se dispone de varias alternativas(140):

-Disminuir la infusión de glucosa con el consiguiente descenso del aporte energético, pues como ya hemos referido, la glucosa es la principal fuente calórica y en determinadas situaciones la única.

-Pueden sustituirse parte de las calorías hidrocarbonadas por otras en forma de lípidos (111). Ello tiene la ventaja de que a igual volumen duplican con creces el aporte energético, puesto que 1 gr. de grasa equivale a 9 kcal., frente a las 4 kcal. de los hidratos de carbono. Además la administración de lípidos supone una fuente de ácidos grasos esenciales (la única en nutrición intravenosa), y un ingreso no desdeñable de fósforo, esencial para la formación del AMP cíclico tan esencial en multitud de reacciones bioquímicas. Ahora bién, aunque ésta sustitución de glucosa por grasas es una solución óptima, existen numerosas situaciones clínicas en que ello no es factible, por ejemplo en las hiperlipemias, frecuentes en pancreatitis graves, y en determinadas fases de la insuficiencia hepática, renal y respiratoria, en donde la glucosa se convierte en fuente calórica obligada.

-Podemos recurrir al descenso del aporte de glucosa y/o administración concomitante de polialcoholes (sorbitol, xilitol, etc.)-(15), que ya citamos con anterioridad, y que se ha dicho que son insulinoindependientes, es decir que pueden metabolizarse sin el concurso de la insulina; pero aparte de poseer un mayor número de efectos secundarios (acidosis, intoxicación etílica, etc.) (15, 125), ha sido sobradamente comprobado que ésta aseveración de su insulinoindependencia solamente se produce en los estadíos iniciales de su metabolismo, siendo las fases finales totalmente insulinodependientes; y además como refiere WOOLFSON (214) éstos sustitutos son a veces más metabolizados a glucosa que usados como fuente de energía. Aunque nosotros no utilizamos por norma los polialcoholes, pensamos que su uso puede ser totalmente válido si se utilizan de forma correcta.

-También puede sustituirse parte del aporte hidrocarbonado por glicerol, pero ello se encuentra todavía en fase de experimentación, y su aplicación clínica es muy limitada (32, 44).

-Podemos en fin, administrar un suplemento de insulina exógena con objeto de conseguir una utilización óptima de la glucosa (82, 83, 84), disponiendose para ello de varios sistemas:

.- Adición de insulina a los frascos de nutrición (150. 194, 195); método éste con varios inconvenientes ya que es dificil calcular exactamente cuales son las necesidades de insulina, y son frecuentes los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia.

.-Aporte de insulina según el número de glucosurias (46), inyectando cada 4 horas e incluso en perfusión contínua una cantidad de insulina, según la medición de una escala colorimétrica que al reaccionar con la orina origina un cambio de coloración que se traduce en "cruces" (+) de glucosuria. Habitualmente se sigue la siguiente pauta:

15 U.I de insulina normal subcutánea si existen +++

10 " " " ++

5 " " " +

Como se comprende facilmente, éste método es meramente aproximativo, sobretodo si el enfermo no está sondado, y además está sujeto a un amplio margen de error determinado por varios factores:

+ Apreciación subjetiva del lector.

+ Variación del dintel renal de glucosa de unos sujetos a otros, y aun en el mismo paciente segun el momento.

+ Dependiente del flujo urinario.

Por ello el uso de las "tiritas" para evaluar una glucosuria hay que hacerlo con cautela, sabiendo que solamente tiene un valor orientativo, no por eso desdeñable.

LAS HORMONAS PANCREATICAS.

La regulación del metabolismo hidrocarbonado depende fundamentalmente de la Insulina segregada por el páncreas, influyendo también otros factores endocrinos y neurohormonales como son el glucagón, catacolaminas y hormonas corticosuprarrenales, que forman el llamado "sistema contrarregulador", siendo esencial una interrelacción correcta de éstos sistemas para que la utilización de los carbohidratos sea correcta.

Muy brevemente comentaremos exclusivamente los aspectos concernientes a nuestro estudio.

La **Insulina**, principal sustancia glucorreguladora, es segregada por la célula beta de los islotes de Largenhans; y en su lugar de almacenamiento no se encuentra como tal, sino que procede de la fragmentación intracelular de un precursor localizado en la célula beta. Este precursor es la preproinsulina, de un PM de 11500 daltons y cadena de 110 aminoácidos. La preproinsulina mediante un proceso de proteclísis durante su paso por el Sistema Reticuloendotelial se transforma en proinsulina, la cual comprende las 2 cadenas A y B de la insulina, unidas por un segmento de 30-35 aminoácidos que es el péptido C.

La proinsulina es transportada y almacenada en el aparato de Golgi en forma de gránulos, y cuando la célula beta es estimulada ante una carga de glucosa, los gránulos son transportados hacia la

superficie de la célula, al mismo tiempo que los enzimas interiores desdoblan la proinsulina en insulina, péptido C y otros productos, produciéndose su secreción por un proceso de exocitosis hacia la circulación portal (138).

Como éstos productos excretados están compuestos en un 95% por insulina y péptido C en cantidad equimolecular, se deduce que la regulación fisiológica de la síntesis y secreción de péptido C es similar a la de la insulina, por lo que su medida es un reflejo de la secreción de ésta, sin verse modificada en sus valores por el aporte exógeno de insulina.

En vivo, la liberación de insulina es regulada por varios determinantes. Algunos ejercen un efecto inmediato sobre la célula beta, tal es el caso de ciertos factores nutricionales (glucosa), hormonales (catecolaminas y hormonas gastrointestinales) y neurohumorales (transmisores colinérgicos). Otros tienen un efecto retardado y ejercen un control directo o indirecto de la liberación de insulina; tal es el caso de factores ontogénicos (período perinatal), endocrinos (gestación) y alimentarios (ayuno).

Desde el punto de vista citofisiológico, el proceso por el que la glucosa induce la liberación de insulina debe ser considerado como una secuencia de eventos metabólicos, iónicos y mecánicos.

Los cambios metabólicos se realizarían a través de un dispositivo glucosensor localizado en la célula beta, y estimulado por la glucosa.

Estos cambios metabólicos consistirían en: (138)

a) Eflujo de ortofosfato de los islotes, producido por cambios en la concentración de glucosa.

b) Descenso de la concentración intracelular de cloro.

c) Descenso de la salida de potasio de las células de los islotes con aumento de la concentración intracelular.

d) Salida y entrada simultánea de sodio, con el resultado global de un ligero descenso en la concentración de sodio insular.

e) Aumento de la entrada de calcio con redistribución del contenido intracelular.

Algunos autores hablan de que sea la presencia de metabolitos de la glucosa (fosfoenol piruvato) los que actuen como un señal para la liberación de insulina.

Otros piensan que la glucosa puede actuar sobre la concentración de AMP cíclico en las células insulares, respondiendo éstas con una liberación de insulina.

Se ha sugerido también que algunos cofactores generados en el metabolismo de la glucosa, tales como el ATP o NAD(P)H, puedan ser determinantes de la respuesta secretora.

Por ultimo, parece evidente que el inicio de la liberación de insulina depende del acoplamiento de 2 factores claves: movimiento de hidrogeniones y NAD(P)H, aunque también se habla de que el poder de los nutrientes de inducir la liberación de insulina deriva de su capacidad de actuar como un combustible en la célula de los islotes (138).

El **péptido C**, tiene un PM de 3021 daltons, y consta de una cadena de 31 aminoácidos más 2 terminales por los que se une a las cadenas A y B de la insulina. Entre sus misiones tendría el facilitar el pliegue de la cadena de proinsulina, la formación de puentes disulfuro, e incluso servir de guía para la fragmentación enzimática de la proinsulina en insulina y péptido C, así como otras misiones menos conocidas (138).

El **glucagón** es segregado por las células alfa y tiene esencialmente un efecto catabólico favorecedor de la neoglucogénesis a través de la activación de la adenil-ciclasa y aumento del AMP cíclico, con el resultado final de una estimulación del sistema glucógeno-fosforilasa (lo que favorece la neoglucogénesis), y una inhibición del glucógeno-sintetasa (lo que disminuye la síntesis de glucógeno) (138).

Existen otras hormonas pancreáticas como son la **somatostatina** elaborada por las células delta, y el **polipéptido pancreático** segregado por las células PP, pero su importancia es menor dentro del mecanismo glucorregulador.

HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.

Es sobradamente conocida la dificultad que numerosos pacientes encamados en las Unidades de Cuidados Intensivos presentan para mantener adecuadamente la homeostasis glucídica durante la Nutrición Intravenosa; y ello a pesar de las medidas habituales, ampliamente descritas en la bibliografía, y de aplicación rutunaria en las Unidades de Alimentación Parenteral (101, 110, 164).

La hiperglucemia presente en éstos pacientes se debe a la existencia de una elevación en la liberación de sustancias contrarreguladoras (glucagón, cortisol, STH, catecolaminas, etc.), que interfieren con la utilización metabólica de la glucosa determinando su aumento en sangre (4, 17, 35, 42, 49, 55, 63).

Es por ello que hemos intentado demostrar la eficacia de un nuevo sistema de control, practicamente sin descripción en la bibliografía consultada (154, 155, 156, 181), y que es el **PANCREAS ARTIFICIAL**, con objeto de determinar si de su uso se deriva un mejor control de la glucemia y de la utilización de los nutrientes aportados durante la Alimentación Intravenosa, evidenciable por una disminución de las perdidas nitrogenadas urinarias.

El Pancreas Artificial es un dispositivo mecánico que de acuerdo con una programación preestablecida, va a infundir glucosa o insulina con objeto de mantener los valores de glucosa en sangre por nosotros deseados; de modo que en casos de hiperglucemia, el aporte

exógeno de insulina por parte de éste Sistema de Infusión Contínua de Insulina (SICI), podría hipotéticamente mejorar la utilización hidrocarbonada.

Este dispositivo de control esta actualmente muy en boga para tratar las disfunciones pancreáticas que alteran los valores de glucemia, especialmente la diabetes mellitus, aunque son cada vez más numerosos los hallazgos de nuevas aplicaciones: intervenciones quirurgicas en diabéticos, detección de insulinomas y su manejo intraoperatorio, hipoglucemias controladas, clanpajes, etc. Es por ello por lo que hemos estudiado una nueva aplicación encaminada a valorar si éste sistema de infusión se puede aplicar efectivamente a la Alimentación Parenteral.

Esta mejoría hay que constatarla a través de una serie de parámetros estandarizados y de aceptación mundial, aunque con las limitaciones y matices que determinan que unos sean más eficaces que otros.

En éste sentido hemos considerado los siguientes criterios de valoración:

1º CIFRA DE GLUCEMIA: Si con el Páncreas Artificial normalizamos los valores de glucemia, presumiblemente podremos conseguir una mejoría en la utilización de la glucosa aportada con las soluciones nutritivas.

2º BALANCE NITROGENADO Y UTILIZACION PROTEICA NETA: Constituyen parámetros claves de valoración del metabolismo protéico. Su mejoría con el SICI indica que el control de la glucemia puede mejorar la utilización de los aminoácidos aportados.

3º OSMOLARIDAD: La disminución de la osmolaridad en sangre producida al corregir la situación hiperglucémica, presupone una reducción del número de complicaciones metabólicas atribuibles al aumento de glucosa (hiperosmolaridad, glucosuria, poliuria, deshidratación etc.).

4º GLUCOSURIAS: El descenso del número de glucosurias indica, a pesar de las limitaciones del método, que dicho descenso es debido a una disminución del dintel renal de glucosa, al ser controlados los valores de glucosa en sangre. La desaparición de las glucosurias debe conllevar a una ausencia de fugas calóricas por orina, por lo que posiblemente se debe producir una mejoría en la utilización de las soluciones nutrientes.

5º PRECURSORES INSULINICOS y HORMONAS CONTRARREGULADORAS: Es finalmente presumible que el aporte exógeno de insulina, perfundida mediante el Páncreas Artificial, modifique el comportamiento de los péptidos precursores de la liberación insulínica. Por ello hemos estudiado su evolución en éste tipo de pacientes y en un grupo control sometido a Alimentación Parenteral prolongada, pero sin conexión al Pancreas Artificial.

Con éstas premisas nos trazamos los siguientes objetivos:

1º Buscar la posibilidad de mantener la homeostasis glucídica en condiciones anabólicas en el transcurso de la Alimentación Parenteral, mediante la utilización del Páncreas Artificial.

2º Estudiar comparativamente una serie de parámetros analíticos utiles para valorar la eficacia de la Alimentación Parenteral, en 2 circunstancias: Sin conexión al Páncreas Artificial, y tras la conexión.

3º Intentar tomar una actitud terapéutica derivada del uso de éste dispositivo infusor de insulina, aplicable a los pacientes nutridos artificialmente.

4º Revisar algunos conceptos de anabolismo y catabolismo.

5º Estudiar un grupo control, sin Páncreas Artificial, que nos permita conocer la evolución habitual de los péptidos pancreáticos durante la Alimentación Parenteral.

MATERIAL y METODO

PACIENTES.

Nuestro trabajo ha abarcado los resultados obtenidos en 55 pacientes encamados en la Unidad de Alimentación Parenteral del Servicio de Medicina Intensiva de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves" de Granada, separados en 2 estudios distintos: A y B.

ESTUDIO A: Su finalidad ha sido analizar el comportamiento a largo plazo de Insulina, Péptido C, Glucagón y Glucemia en un grupo heterogéneo constituido por 25 enfermos sometidos a Alimentación Parenteral en nuestra Unidad.

ESTUDIO B: Constituye realmente el objetivo de nuestra tesis, y ha consistido en comprobar en 30 enfermos conectados al Páncreas Artificial, el comportamiento de Glucemia, Osmolaridad, Péptido C, Glucagón, Glucosurias y Balance Nitrogenado en 2 momentos consecutivos: sin y con perfusión de insulina, para valorar si el uso de éste dispositivo infusor, permite mejorar la utilización del aporte calórico y nitrogenado que conlleva la Alimentación Parenteral.

En el Cuadro 1 se especifican las caracteristicas de cada grupo.

ESTUDIO A	Grupo 1	18 pacientes sin insulina.
	Grupo 2	7 " con "
		Total 25 pacientes.
ESTUDIO B	Fase 1	o de monitorización.
	Fase 2	o de control.
		Total 30 pacientes.
		Total 55 pacientes.

CUADRO 1 Estudios realizados.

CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS.

ESTUDIO A: Ha sido ampliamente investigado el comportamiento de las hormonas pancreáticas en voluntarios sanos, pacientes diabéticos y no diabéticos, así como en enfermos de diversa gravedad. Estos estudios se han realizado tanto en condiciones basales como ante sobrecargas glucosadas, lo cual ha permitido conocer mejor la cinética del metabolismo hidrocarbonado y su influencia por las distintas condiciones clínicas de los sujetos, con especial referencia al stress.

Siguiendo ésta línea hemos estudiado semanalmente el comportamiento de éstas hormonas a largo plazo, en pacientes sometidos a Alimentación Intravenosa, en los que la sobrecarga hidrocarbonada se mantiene durante períodos de tiempo prolongados, hecho éste poco habitual en la bibliografía consultada, en la que raramente la carga glucosada se mantiene por encima de una semana.

Nuestro estudio comprende 25 pacientes ingresados consecutivamente en nuestra Unidad para ser sometidos a Nutrición Parenteral, a los que hemos considerado bajo 2 formas: en conjunto para diferenciarlos de los que no recibían Alimentación Intravenosa, y divididos en 2 grupos según precisaran o no insulina para mantener la normoglucemia (Tabla 5).

Todos ellos recibían un aporte estable consistente en 13.6 gr. de Nitrógeno, 1200 kcal. hidrocarbonadas y 450-900 lipídicas, con objeto de conseguir un estímulo pancreático homogéneo y mantenido durante todo el estudio.

NOMBRE	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO
P.A.M.	63	F	Fístula cecal
C.M.P.	78	F	Fístula duodenal
M.R.P.	62	M	Billroth 1I
M.R.M.	53	F	Fístula duodenal
F.M.L.	59	M	Billroth II
C.T.L.	52	F	Evisceración
J.M.S.	68	M	Resección intestinal
J.V.C.	73	M	Peritonitis aguda.
M.P.R.	73	M	Hemicolectomía
D.S.R.	32	F	Colectomía
A.G.S.	26	F	Pinza aortomesentérica
C.T.R.	56	F	Resección Intestinal
F.Z.R.	69	M	Peritonitis aguda
A.P.M.	58	M	Fístula biliar
L.M.A.	46	F	Fístula esofágica
A.P.G.	77	M	Peritonitia aguda
V.M.S.	70	M	Resección Intestinal

TABLA 5 Características de los pacientes estudiados

Estudio A (continuara)

NOMBRE	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO
I.U.P.	57	F	Billroth II
J.G.M.	75	F	Fístula biliar
M.B.E.	56	F	Hemicolectomia
R.M.T.	77	F	Peritonitis aguda
J.M.O.	70	M	Resección intestinal
J.S.G.	56	M	Billroth II
M.T.F.	63	F	Gastroenteroanastomosis
M.R.C.	52	F	Fístula biliar

TABLA 5 Característica de los pacientes estudiados

Estudio A (continuación.)

ESTUDIO B: Constituye realmente el objetivo de nuestra tesis, al comparar la evolución de Glucemia, Osmolaridad, Péptido C, Glucagón, Glucosurias y Balance Nitrogenado, tras conexión al Páncreas Artificial y bajo 2 circunstancias: sin perfusión de insulina, y tras su infusión activa por parte de la máquina.

En cada paciente el estudio ha comprendido 24 horas divididas en 2 fases denominadas **1** y **2** de 12 horas de duración cada una.

En la **Fase 1 ó de Monitorización,** el Páncreas Artificial se limitaba exclusivamente a monitorizar e informar acerca de la glucemia de los enfermos sin perfundir insulina.

En la Fase 2 ó de Control, la máquina controlaba activamente la glucemia, perfundiendo insulina (o glucosa) para mantener una cifra de 100 mg.%.

Este segundo estudio ha comprendido 30 pacientes, también ingresados en nuestra Unidad, que presentaban indicación formal de alimentación por vía intravenosa según las normas habituales (91, 110, 124, 187), de modo que en ellos se presumía una imposibilidad de ingesta oral durante un tiempo superior a 1 semana, situación que de no corregirse conduciría a un estado de "autocanibalismo" en el que el indivíduo consumiría sus propias reservas hasta abocar a la muerte.

En la Tabla 6 hemos expuesto las características de los enfermos.

NOMBRE	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO
J.M.B.	68	F	Peritonitis aguda.
M.B.E.	52	F	Peritonitis aguda.
F.R.M.	60	M	Ulcus perforado.
S.D.F.	71	M	Dehiscencia de sutura esofagica.
A.J.B.	71	M	" muñón duodenal.
A.B.G.	76	M	Fístula estercorácea.
F.U.C.	66	F	Colecistectomía.
J.A.L.	37	M	Peritonitis aguda.
F.D.J.	59	M	Billroth II.
D.M.M.	59	M	Fístula esofágica.
C.C.A.	47	F	Eventración intervenida.
C.R.S.	72	F	Hemicolectomía.
C.L.G.	47	M	Fístula biliar.
J.R.G.	60	M	Fístula biliar.
A.C.C.	60	M	Dehiscencia de muñón duodenal.
F.G.R.	52	M	Peritonitis aguda.
C.S.H.	70	F	Fístula duodenal.
R.C.C.	48	M	Pancreatitis crónica.
J.M.L.	56	M	Fístula de colon.
M.C.R.	61	M	Billroth II.

TABLA 6 Características de los pacientes estudiados.

Estudio B (continuará).

NOMBRE	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO
C.M.F.	56	F	Resección intestinal.
E.M.R.	36	F	Fístula biliar.
J.S.G.	56	F	Hemicolectomía.
F.S.S.	69	M	Billroth II.
T.H.C.	61	F	Peritonitis aguda.
L.M.C.	63	F	Fístula estercorácea.
A.I.R.	53	M	Resección intestinal.
M.R.R.	52	F	Evisceración intervenida.
T.G.T.	63	M	Peritonitis aguda.
L.T.L.	63	F	Colecistectomía.

TABLA 6 Características de los pacientes estudiados.

Estudio B (continuación)

PROCEDIMIENTO GENERAL.

Se descartaron aquellos pacientes con antecedentes diabéticos, enfermedades hepáticas y/o renales, así como los que presentaban situaciones de stress importante (shock, inestabilidad cardiorrespiratoria severa, etc.), es decir, estados que podían modificar cualquiera de éstos parámetros; así por ejemplo se sabe que algunas alteraciones hepáticas y/o renales interfieren con el metabolismo normal de las hormonas pancreáticas; y un distress respiratorio cursa con una elevación inusual de hormonas contrarreguladoras.

Para el **Estudio A** se practicaron determinaciones semanales de los distintos parámetros analíticos, comenzando cuando el paciente llevaba recibiendo durante varios días el mismo soporte nutritivo, de modo que el estímulo que se produjera sobre la secreción pancreática fuera uniforme.

Para el **Estudio B,** la cantidad de nutrientes aportada fué similar, es decir, 13.6 gr. de Nitrógeno, 1200 kcal. hidrocarbonadas y 450-900 lipídicas, e igualmente lo realizábamos cuando el enfermo había recibido durante al menos 5 días el mismo soporte nutritivo, buscando de éste modo un estímulo endocrino mantenido. En éste momento iniciabamos la Fase 1 en la que tras conexión al Páncreas Artificial, el paciente permanecía 12 horas monitorizado para así conocer el comportamiento de glucemia y glucosurias. A continuación entrabamos en la Fase 2 en la que, previa introducción de los algoritmos correspon-

dientes, el Pancreas Artificial infundía insulina para mantener una glucemia de 100 mg.%. Esta fase duraba otras 12 horas, y a continuación hallabamos las medias horarias de los valores de glucemia de ambas fases, así como el número de glucosurias, también horarias, puesto que los enfermos permanecían sondados.

Antes de iniciar el estudio calculamos el **Indice de Stress** propuesto por Bistrian (27), que basado en la cantidad de aminoácidos endógenos y exógenos degradados diariamente en el ciclo de la urea, permite valorar el grado de stress al que está sometido el paciente

Para ello se utiliza la siguiente formula:

Indice de Stress= gr. de Nitrógeno uréico(orina de 24 horas)-(gr. de Nitrógeno ingresados*0.5+3)

En donde gr. de Nitrógeno uréico=urea en orina(gr./24 horas) *0.46

La valoración de los resultados se hace del siguiente modo:

NO STRESS de -5 a 0

STRESS MODERADO de 1 a 5

STRESS SEVERO superior a 5

Para considerar la existencia de intolerancia hidrocarbonada, se siguieron los criterios de la Organización Mundial de la Salud, basados en el informe de la WHO de 1980 (208), y del National Diabetes Data Group de 1979 (146).

COMPOSICION DE LAS SOLUCIONES NUTRITIVAS.

La composición habitual de la Alimentación Intravenosa consiste en una mezcla formada por:

1.- **AMINOACIDOS** esenciales y no esenciales.

2.- **HIDRATOS DE CARBONO.** Exclusivamente en forma de Dextrosa Hipertónica en concentraciones variables, habitualmente entre el 30 y el 40%.

3.- **LIPIDOS.** Al 10 ó al 20%

4.- **ELECTROLITOS.** Sodio, Potasio, Cloro....

5.- **OLIGOELEMENTOS.** Hierro, Cobre, Cobalto...

6.- **VITAMINAS.** Todas salvo complejo B y la K que se administran por otra vía.

El potasio está sujeto a un aporte variable y hay que ajustarlo a diario. Habitualmente se administran de 5 a 7 mEq./gr. de Nitrógeno (18, 44, 78); sin embargo en situaciones de franco anabolismo, en que aumenta sobremanera el potasio intracelular, pueden ser necesarios más de 100 mEq./día.

En las tablas siguientes se expresa la composición habitual.

AMINOACIDOS ESENCIALES	
L-Isoleucina	0.59
L-Leucina	0.77
L-Lisina	0.87
Metionina	0.45
L-Fenilalanina	0.48
L-Treonina	0.34
L-Triptofano	0.13
L-Valina	0.56
AMINOACIDOS NO ESENCIALES	
L-Alanina	0.60
L-Arginina	0.31
L-Histidina	0.24
L-Prolina	0.95
L-Serina	0.50
Glicina	1.70
L-Cisteína	0.02

TABLA 7 Composición del Freamine al 8.5%

en gr./100 ml.

SODIO	78 mEq.
CLORO	106 mEq.
CALCIO	410 mg.
MAGNESIO	138 mg.
FOSFORO	600 mg.
POTASIO	variable

TABLA 8 Aporte de electrolitos

HIERRO	70	mcmoles
ZINC	20	"
MANGANESO	42	"
COBRE	5	"
YODO	1	"
COBALTO	108	"

TABLA 9 Aporte de oligoelementos

TIAMINA	15 mg.
RIBOFLAVINA	3 mg.
PIRIDOXINA	4.5 mg.
Ac. PANTOTENICO	4.5 mg.
NIACINA	30 mg.
Ac. ASCORBICO	1.1 gr.
Vit. E	3 mg.
Vit. A	4.5 mg.
Vit. K	37.5 mg.

TABLA 10 Aporte de Vitaminas.

CALCULO Y AJUSTE DE NECESIDADES.

1º **Aminoácidos ó proteínas:** Para conocer las proteínas que se deben de aportar, en forma de **NITROGENO** (para ello basta saber que 1 gr. de Nitrógeno equivale a 6.25 gr. de proteínas), hemos considerado que son necesarios 0.25 gr./kg. de peso y día (123, 124), lo que en una persona de 70 kg. supondrían 14.7 gr. de Nitrógeno, ó lo que es lo mismo 91.87 gr. de proteínas.

2º **Calorías no protéicas:** Las demandas se calculan a partir de las necesidades nitrogenadas, teniendo en cuenta que por cada gramo de Nitrógeno deben de administrarse unas 170 kcal. no protéicas (157), que en un sujeto de 70 kg. supondrían 2500 kcal./día repartidas del siguiente modo:

-35% como calorías lipídicas (sobre 900 kcal.)

-65% " hidrocarbonadas (unas 1600 kcal.)

Considerando que se ha utilizado una solución que contiene un 8.5% de aminoácidos, la dextrosa ha sido utilizada al 40%, y recordando que 1 gr. de carbohidratos representa 4 kcal. y uno de grasas 9 kcal., tendríamos que segun el método utilizado, a una persona de 70 kg. habría que administrarle:

a) 14.78 gr, de Nitrógeno equivalente a 91.87 gr. de aminoácidos. Es decir 1000 ml. de Freamine (en realidad 1086 ml.)

b) 1000 ml. de dextrosa al 40% (eqivalente a 1600 kcal.)

c) 500 ml. de Int. alipid al 20% (que suponen 900 kcal.)

En éste momento, y no en la discusión, creemos conveniente explicar la sistemática utilizada.

Para calcular las necesidades nitrogenadas hemos seguido las directrices de ABBOT et al., JONSTON el al.,VAGN LARSEN y BROCKNER, y TWEEDLE et al., recogidas por LEE (124), que recomiendan un aporte de 0.21 gr. de Nitrógeno/kg/día, aunque se puede llegar hasta 0.29. Ello equivale a 1.3 gr. de proteínas/kg./día, lo cual está dentro del margen recomendado por otros autores, de administrar de 1 a 2 gr. de proteínas/kg./día.

El aporte calórico se ha calculado considerando que por cada gramo de Nitrógeno se recomiendan entre 150 y 200 kcal. (123, 124), si bien las ultimas revisiones (91, 188), hablan de que por encima de 180 son relaciones altas , y sugieren aportes mas bajos del orden de 120-150 kcal./gr. de Nitrógeno. Evidentemente éste método es meramente aproximativo y pueden utilizarse otros, a veces laboriosos y/o costosos, no disponibles de rutina a la cabecera del paciente, y portadores también de cierto margen de error.

Así por ejemplo puede utilizarse la **fórmula de HARRIS-BENEDICT,** que permite conocer las necesidades energeticas en reposo ó RME (Resting Metabolic Expenditure) de la siguiente forma:

Para Hombres: RME (kcal./día)=66.4730+(13.7516*peso en kg.)
+(5.0033*altura en cm.)-6.7550*edad en años)

Para Mujeres: RME (kcal./día)=655.095+(9.563*peso en kg.)
+(1.8496*altura en cm.)-(4.6756*edad en años)

Esta fórmula es válida para las personas normales, pero creemos que es difícil de aplicar al paciente de Cuidados Intensivos, con una serie de características propias que lo hacen totalmente diferente.

Un método más fiable puede constituirlo la **Calorimetría Directa** que basada en la cantidad de calor producido por el organismo en el curso de las reacciones metabólicas, permite conocer sus necesidades energéticas. Este sistema es muy exacto pero presenta el inconveniente de requerir un utillaje muy complicado, costoso y sólo disponible en determinados laboratorios, por lo que rara vez pueden ser aplicados al enfermo de Cuidados Intensivos, ya de por sí rodeado de aparatos. Además un hecho decisivo lo constituye la oscilacion de la situación clínica basal (cambios tensionales, del ritmo cardíaco, fiebre etc.), que limita sobremanera el uso de unos calculos efectuados temporalmente, salvo la medición calorimétrica continuada, lo cual es totalmente inviable en éstos pacientes.

En la actualidad se está utilizando con gran profusión la **Calorimetría Indirecta** mediante el análisis del gas espirado por los pulmones (47, 68, 73, 135, 136). Ello se basa en que en condiciones de equilibrio, la cantidad de oxígeno consumido y anhidrido carbónico producidos durante la oxidación de los principios inmediatos, se relacionan con la cantidad de energía liberada del organismo (8, 10).

Para ello el método más fácil es utilizar una bolsa de neopreno o similar (bolsa de Douglas) de 30 a 50 litros de capacidad,

con objeto de recolectar el gas espirado por el paciente a través de una mascarilla de no-rebreathing, que permite inspirar aire ambiente, pero el exhalado va en su totalidad hacia la bolsa. Transcurridos 5 minutos de respirar con éste dispositivo, se suprime el flujo de la bolsa con objeto de que el aire ni salga ni entre, y el contenido gaseoso de la bolsa es estudiado mediante analizadores de oxígeno y anhidrido carbónico, disponibles de rutina en nuestro medio.

Mediante las siguientes fórmulas obtenemos el Cociente Respiratorio

$$VO_2 = \left[\left[\frac{1 - F_eCO_2 - F_eO_2}{1 - F_iCO_2} \right] * F_iO_2 \; \middle| \; -F_eO_2 \right] * VM$$

$$VCO_2 = F_eCO_2 * VM$$

$$CR = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

A partir del Cociente Respiratorio (CR), podemos conocer las necesidades calóricas, y cómo se están utilizando los elementos aportados (37,139). Por ejemplo, un CR próximo a 1 habitualmente se produce por aumento de la VCO_2, lo que expresa una oxidación preferente de hidratos de carbono; y un CR cercano a 0.7 indica oxidación exclusiva de grasas. Cuando se obtienen CR superiores a 1 expresan Lipogénesis, es decir que la glucosa aportada en exceso es convertida en grasa.

En otras palabras, cuando el CR se mantiene entre 0.8 y 0.9, la utilización de glucosa es adecuada; por encima de 1 estamos aportando una cantidad excesiva de glucosa que es convertida en grasa; y un CR de 0.7 nos indica que el aporte hidrocarbonado es insuficiente y el sujeto está quemando sus reservas grasas.

El estudio de la Calorimetría Indirecta por éste método está expuesto a multiples errores, sobretodo en la recogida de las muestras de aire en la bolsa (fugas, manipulaciones incorrectas de las llaves de apertura y cierre, etc.). Otra fuente de errores viene dada por el hecho de que el paciente no entrenado en un "exceso de colaboración" hiperventila, con el consiguiente aumento del volumen minuto espirado, y por tanto de la eliminación de anhidrido carbónico, lo que supone la introducción de un falso dato trascendental.

Para disminuir éstos factores de error, disponemos en los ultimos pacientes de dispositivos automáticos, que sin tanto artificio proporcionan de forma directa el CR, VO_2 y VCO_2.

Sin embargo a pesar de ésta automatización, la Calorimetría Indirecta continua teniendo grandes limitaciones, debidas sobretodo a que las mediciones que realizamos representan la situación metabólica de un momento determinado, no teniendo en cuenta que inmediatamente después puede cambiar la situación clínica del paciente (85), en cuyo caso los resultados también serían distintos.

De todo ello se deduce que aunque estuvieramos controlando continuamente el CR (y existen dispositivos en el mercado para ello), obtendríamos datos que serían meramente aproximativos en el marco de una Alimentación Parenteral prolongada.

En definitiva creemos que el método utilizado por nosotros de aportar 180 kcal./gr. de Nitrógeno, es válido para el calculo de las necesidades calóricas; y en función de la evolución del paciente, y con mediciones ocasionales del CR podemos introducir las modificaciones pertinentes.

En las fotografías siguientes se muestran algunos de los dispositivos automaticos disponibles en nuestro medio para analizar el Cociente Respiratorio.

FIGURA 1 Bolsa de Douglas para recogida del aire espirado.

FIGURA 2 Dispositivo automático para estudio de Calorimetría Indirecta.

3º **Balance Nitrogenado:** Sirve para conocer como se están utilizando las proteínas administradas, de modo que conociendo la cantidad de Nitrogeno perfundida, y la eliminada, podemos saber si el equilibrio es negativo, en cuyo caso hay que administrar aminoácidos, ó positivo, lo que indica una situación anabólica correcta.

Para conocer el Balance Nitrogenado recurrimos a la siguiente fórmula propuesta por LEE (124):

Catabolismo protéico por orina=urea en orina (gr./24 h)*6.25 *6/5*28/60=Urea en orina (gr./24 h)*3.5

A éste resultado hay que añadirle o restarle un factor de corrección dependiente de que haya existido retención nitrogenada en forma de urea, o por el contrario aumento de su eliminación, (con lo que disminuye la urea en sangre). Para conocer éste factor de corrección utilizamos la siguiente ecuación:

Corrección del catabolismo protéico=cambio de la urea en 24 horas (gr./litro)*60% del peso corporal*28/60*6.25= =cambio de la urea en 24 h.(gr./l.)*peso(kg.)*1.8

En un paciente de 70 kg., diuresis de 2 litros, urea en orina de 2 gr.%, y una elevación de la urea plasmática de 60 a 80 mg% en 24 h., aplicando las fórmulas antedichas tendriamos los siguientes resultados:

Proteínas catabolizadas=40*6.25*6/5*28/60=

=40*3.5=140 gr.

Ajuste por aumento de urea=0.2*70*60/100*6.25*28/60=

=0.2*70*1.8=25.2 gr.

CATABOLISMO PROTEICO TOTAL =140+25.2=165.2 gr. de proteínas.

165 gr. de proteínas/6.25= 26.4 gr. de NITROGENO

Para conseguir que éste paciente haga un Balance Nitrogenado equilibrado, hay que administrarle 26.4 gr. de Nitrógeno.

4º **Utilización Protéica Neta (UPN):** Es un parámetro más sensible que el Balance Nitrogenado, pero también es bastante más complejo. Para su cálculo recurrimos a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ UPN} = \frac{N_{in} - (N_{ca} - N_{0b})}{N_{in}} * 100$$

En donde: N_{in}=Nitrógeno ingresado (gr.)

N_{ca}= " catabolizado "

N_{0b}= " eliminado obligatoriamente=0.1*Peso ideal.

N_{ca}=Nitrógeno eliminado:+si hay Nitrógeno retenido

- " " eliminado

Nitrógeno eliminado=el de heces y sudor + el de orina.

" de heces y sudor= 2 gr.en 24 h. (1)

" excretado por orina=Nitrógeno uréico+no uréico.

" NO uréico por orina= 2 gr. en 24 h. (2)

" uréico por orina=urea en orina(gr/24 h)*0.46 (3)

" retenido o liberado="d"urea (gr/l)*0.28*kg peso(4)

en donde: "d"urea=urea(día n+1)-urea(día n)

De donde se deduce que:

N_{ca}=(1)+(2)+(3)+(4)=4 gr.+(3)+(4)

Fórmula final: $\%UPN = \dfrac{N_{in} - (4\ gr + (3) + (4) - (0.1 * \text{peso ideal}))}{N_{in}} * 100$

La compleja elaboración de éstas fórmulas es suprimida mediante la utilización de una calculadora programable que simplifica de forma importante el estudio de los balances nitrogenados.

PREPARACION DE LAS SOLUCIONES.

Diariamente el Servicio de Farmacia se encarga de la preparación de las mezclas nutritivas a partir de la información recabada mediante el Balance Nitrogenado y la Utilización Protéica Neta; para ello hemos realizado un programa de cálculo que introducido en la máquina correspondiente (Calculadora HP 97), nos permite conocer la cantidad de hidratos de carbono, grasas y proteínas que debemos aplicar al paciente.

Todas las manipulaciones son realizadas en Campana de Flujo Laminar, lo que asegura una máxima asepsia y ausencia de contaminación bacteriana.

Una vez elaboradas las mezclas, e introducidas en sus contenedores de plástico o vidrio, se extraen muestras para análisis bacteriológico, y son remitidas a la Unidad en donde se conservan en frigorífico a 4 ºC hasta su utilización.

En la página siguiente se muestra la Campana utilizada por el Servicio de Farmacia.

FIGURA 3 Campana de Flujo Laminar.

PERFUSION.

La infusión de las mezclas nutritivas se realiza de forma contínua durante las 24 horas. Para ello se utiliza una bomba volumétrica con objeto de mantener un ritmo uniforme y exento de las inevitables oscilaciones que se producen con la regulación manual del gotero.

Las bombas infusoras disponen de alarmas de obstrucción de líneas, fin de botella, entrada de aire etc., y están dotadas de una batería de niquel-cadmio de 5 horas de duración, lo que garantiza la perfusión uniforme aunque el paciente deambule.

En la página siguiente está representado uno de los modelos de bombas de los que disponemos.

FIGURA 4 Bomba de infusión parenteral.

MANIPULACIONES.

Todas las actuaciones sobre las soluciones nutritivas, trátese de contenedores de plástico o vidrio, se realizan según las normas internacionalmente reconocidas, sobretodo en lo que a asepsia se refiere, procediendose como si de un intervención de cirugía menor se tratara: uso de guantes estériles, bata, mascarilla, paños, etc.

El abordaje venoso se realiza siempre a través de una vena central, fundamentamente subclavia infraclavicular y basílica. De forma esporádica se han utilizado otras vías: yugular interna y subclavia supraclavicular, pero nunca la canalización quirurgica ni la vía femoral.

Especial cuidado se pone en las manipulaciones sobre la vía venosa, de uso exclusivo para la Nutrición Parenteral, estando totalmente prohibido su utilización para otros menesteres (administración de medicación, infusión de sueros, medición de la presión venosa central etc.)

Las líneas de perfusión se cambian a diario y las manipulaciones del catéter se realizan con la máxima asepsia utilizando povidona yodada.

Si se sospecha sobreinfección por catéter, se retira de inmediato y se envía a Bacteriología para su estudio.

CONTROLES.

Los dividimos en 2 grupos:

1º **Controles derivados de la Nutrición Parenteral.**

2º " " **de nuestro estudio.**

1º Controles derivados de la Nutrición Parenteral.

a) Al ingreso. Se incluye una analítica general y de rutina, común a todos los pacientes que son encamados en la Unidad por cualquier causa, y otra específica para los enfermos sometidos a Alimentación Parenteral.

b) Diariamente. Se practica una analítica específica para conocer el grado de catabolismo proteico y la utilización hidrocarbonada.

c) Semanalmente. Repetimos las determinaciones del ingreso y en ocasiones se realizan aminogramas.

d) Otros controles. Serán descritos posteriormente.

En las tablas siguientes están reseñados los controles que se practican a los pacientes.

SANGRE:	- Hemograma completo
	- Sodio
	- Potasio
	- Cloro
	- Creatinina
	- Calcio
	- Fósforo
	- Magnesio
	- GOT
	- GPT
	- Fosfatasa alcalina
	- Bilirrubina
	- Amilasa
	- Lipasa
	- Lípidos totales
	- Triglicéridos
	- Coagulación básica
ORINA:	- Creatinina
	- Sodio
	- Potasio
	- Sedimento

TABLA 11 Analítica de rutina al ingreso.

SANGRE:	- Proteinograma
	- Retinol
	- Prealbúmina
	- Transferrina
	- Colesterol
	- Inmunoglobulinas
	- Complemento
	- Colinesterasa
	- Glucosa
	- Urea
ORINA:	- Urea

TABLA 12 Analítica específica de ingreso.

SANGRE:	- Glucosa
	- Urea
	- Sodio
	- Potasio
ORINA:	- Urea
	- Sodio
	- Potasio
	- Glucosurias

TABLA 13 Analítica específica diaria.

Ciudad Sanitaria «VIRGEN DE LAS NIEVES»

GRANADA

SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA

GRAFICA DE LA UNIDAD DE NUTRICION PARENTERAL

NOMBRE _____ EDAD _____ DOMICILIO _____ TELEFONO _____

FECHA: INGRESO _____ ALTA _____ PESO: REAL _____ IDEAL _____ ALTURA _____ SUP. CORPORAL _____ APACHE _____

ENFERMEDAD _____ INTERVENCION _____

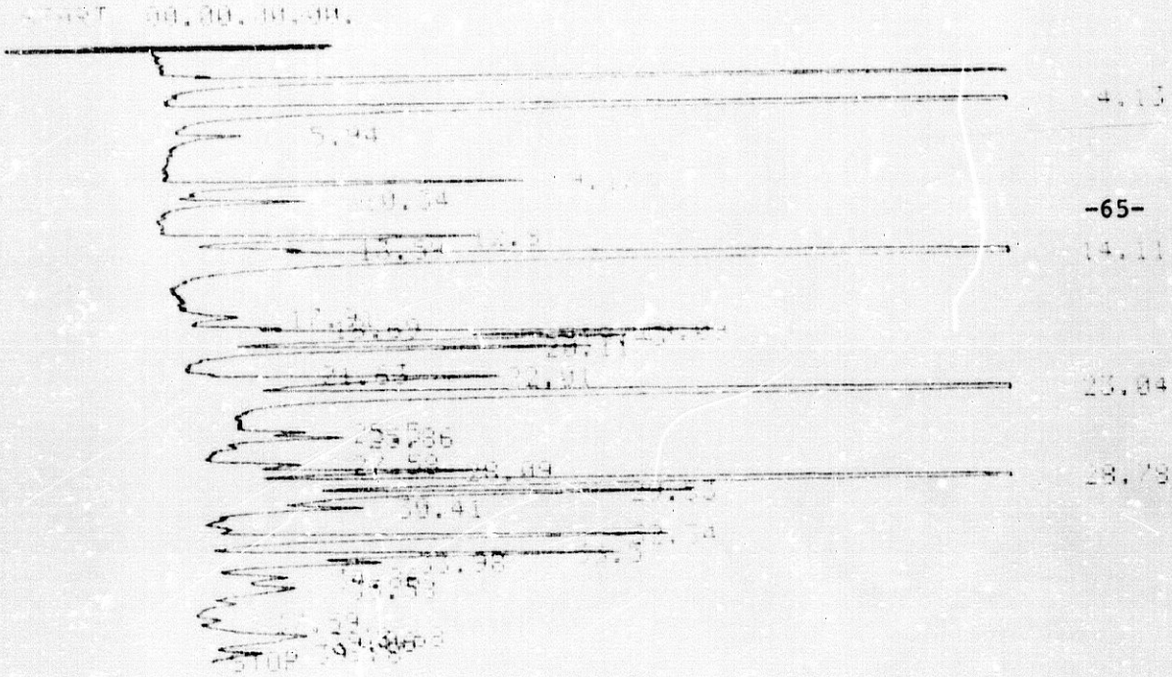
FECHA
GLUCEMIA
POTASIO
H. DE CARBONO
CALORIAS
LIPIDOS/CALORIAS
GRAMOS N_2 - TIPO
TOTAL CALORIAS
CAL/N_2
B H_2O P
B H_2O T
DIURESIS
UREA ORINA
B N_2 P
B N_2 T
GLUCOSURIAS
INSULINA
OSMOL. ORINA
OSMOL. PLASMA
APORTE ORAL
ENTERAL
U P N

FECHA
PESO
PLIEGUE TRICEPS
C. BRAZO
PLIEGUE ESCAPULAR
AGUA CORP. TOTAL
MASA CORP. MAGRA
LINFOCITOS TOTALES
N B T
TEST CUTANEOS
VO_2
VCO_2
C R
VOL. MINUTO
UREA
CREATININA
HEMOGLOBINA
CIRCUNF. MUSCULAR
AREA MUSCULAR
AREA GRASA
CREATININA/ALTURA
GRASA CORP. TOTAL

FECHA
PROT. TOTALES
ALBUMINA
α_1
α_2
β
γ
IgG
IgA
COLINESTERASA
TRANSFERRINA
RETINOL
PREALBUMINA
GOT
GPT
F. ALCALINAS
L. D. H.
GAMMA - G - T
AMILASA
LIPASA
HIERRO
MAGNESIO
CALCIO (P)
FOSFORO (P)
CALCIO (O)
FOSFORO (O)
COLESTEROL
TRIGLICERIDOS
LIPIDOS TOT.
Na/K

CATETERES

FECHA
TIPO
VIA/LADO
PUNTA
INSTAURACION
RETIRADA
MOTIVO
DURACION
BOMBA
COMP. MECAN.
C. METABOLICAS
C. INFECCIOSAS
CULTIVO
HEMOCULTIVO
OTRA VIA
VIA EXCLUSIVA



CTRLB
SMPL # 00
FILE # 1
REPT # 16
METHOD 43

#	NAME	TIME	CONC	FK	AREA
IS ERR					
		4.13			15445
		5.43			5245
		10.34			2809
		12.8			2128
		13.59		V	2563
		14.11		V	40455
		19.09		V	100420
		19.43		V	8913
		20.11		V	8070
		22.01		V	4343
		23.04		V	62433
		25.86		V	2922
		28.09		V	5111
		28.78		V	27657
		29.53		V	2940
		30.41		V	1335
		32.34			1613
		33.5			4241
		33.48		V	1995
		34.85			1102
		35.58		V	3241
	TOTAL				331355

GRAFICA 2 Aminograma plasmático.

d) Otros controles:

1.-Test cutáneos: Al ingreso y semanalmente se practican estudios de inmunidad celular retardada, mediante la observación de la respuesta a los test cutáneos utilizando varios antígenos: toxoplasmina, candidina, tuberculina y varidasa (16, 58, 125, 140, 141, 159).

Para ello se inyecta intradermicamente en la cara anterior del antebrazo 0.1 ml. de cada uno de los antígenos antedichos, así como un testigo de suero fisiológico. A las 24 y 48 horas se realiza la lectura, considerandose como respuesta positiva, la presencia de una pápula de 5 mm. ó más de diámetro, ante uno ó varios antígenos.

2.-Estudio del Cociente Respiratorio (CR): También al ingreso y cada semana, se revisa el CR mediante Calorimetría Indirecta por alguno de los métodos descritos anteriormente (47, 73).

3.-Peso corporal: Incluye el peso actual, peso habitual, peso ideal y % de pérdida de peso. Para ésto se utilizan unas tablas elaboradas a tal fín , y que a partir del peso actual, edad y altura, permiten deducir éstos parámetros (182).

4.-Medidas antropométricas: Pliegues del biceps, triceps, escapular, pectoral e inguinal; circunferencia del brazo, circunferencia muscular, área muscular y área grasa del brazo; para lo cual se utilizan unos calibradores especiales, cinta métrica y tablas que a partir de éstos datos expresan el % respecto a los valores normales.

5.-Indice creatinina/altura. Obtenido mediante tablas.

6.-Grasa corporal total.

7.-Masa corporal magra.

8.- Agua corporal total.

9.- Sodio y potasio intercambiables.

Los estudios 7, 8, y 9 se realizan mediante estudios isotópicos y no se practican de manera rutinaria, sino en pacientes muy seleccionados.

En las páginas siguientes se muestran imágenes de algunas técnicas.

FIGURA 5 Calibrador para determinaciones antropométricas.

FIGURA 6 Test cutáneos.

2º Controles específicos derivados de nuestro estudio.

Se determinaron en sangre y orina e incluyen glucemia, osmolaridad y péptidos pancreáticos.

Se realizaron justo antes de iniciar la Fase 1 y al terminar la Fase 2 de conexión al Páncreas Artificial, excepto las glucosurias que se analizaron horariamente durante ambas fases.

La Glucemia se determinó por el método de la glucosa-oxidasa, el Péptido C y el Glucagón por la técnica del doble anticuerpo, la Osmolaridad mediante un osmómetro, y las glucosurias con tiras reactivas.

Para la obtención de las muestras aprovechamos la extracción habitual de Laboratorio, de la que tomábamos 3 ml. de sangre total que adicionábamos con EDTA, y tras centrifugación se separaban los plasmas y se congelaban a -30ºC para su posterior determinación simultánea. Las muestras para Glucagón eran tratadas en el momento de su extracción con Trasylol.

En las tablas 14 y 15 se recogen los controles y sus valores normales según nuestro Laboratorio.

SANGRE:	- Glucosa
	- Insulina
	- Péptido C
	- Glucagón
	- Osmolaridad
	- Urea
ORINA:	- Urea
	-Osmolaridad

TABLA 14 Controles específicos derivados de nuestro estudio.

GLUCEMIA	Hasta 100 mg.
INSULINA	10-25 mcUd./l.
PEPTIDO C	0.5-3 ngr./ml.
GLUCAGON	80-140 pgr./ml.
OSMOLARIDAD	280-300 mOsm./l.

TABLA 15 Valores normales.

ESTUDIO ESTADISTICO.

En el **Estudio A**, donde comparamos entre sí los valores de Glucemia, Insulinemia, Péptido C, Glucagón y Balance Nitrogenado, utilizamos la ecuación de la Recta de Regresión, y para la evolución en el tiempo el Análisis de la Varianza (8).

En el **Estudio B**, se compararon los resultados obtenidos en la Fase 1 con los de la Fase 2, y se utilizó la t de Student para muestras apareadas, salvo para las glucosurias porque al tratarse de unos valores cualitativos utilizamos el chi cuadrado con la corrección de Yates (8).

EL PANCREAS ARTIFICIAL.

El Páncreas Artificial es una máquina que de acuerdo con una programación previa, perfunde glucosa y/o insulina con objeto de llevar la glucemia al nivel deseado (69, 107, 121, 158, 163, 193).

Para nuestro estudio hemos utilizado un modelo Glucose Biostator Controller, que basado en un sistema modular computerizado practica determinaciones de glucemia y en función de ésta responde infundiendo glucosa y/o insulina. Para ello precisa alrededor de 2 ml. de sangre total por hora de monitorización, y su tiempo de respuesta desde la obtención de la muestra hasta la lectura precisa de la glucemia es inferior a 90 segundos, realizando una lectura cada 10 segundos, y monitorizando correctamente cifras comprendidas entre 17 y 700 mg%.

El aparato está formado por módulos independientes, integrados en una unidad, y son los siguientes: (Figuras 7 y 8)

1º **Módulo de bombeo.**
2º " **analizador de Glucosa.**
3º " **del computador.**
4º " **del panel de mandos.**
5º **Registrador-inscriptor.**

Todo ello está dispuesto en un carro provisto de ruedas lo que junto a la batería de que dispone, permite que los pacientes puedan andar.

FIGURA 7 Páncreas Artificial.

FIGURA 8 Páncreas Artificial (detalle).

1º **Módulo de bombeo:** Consiste en una bomba peristáltica de sistema a rodillos, dotada de 9 canales, controlada electrónicamente, y que actúa tanto como bomba del analizador como de infusión.

La bomba obtiene continuamente muestras de sangre venosa por medio de un catéter de doble luz aplicado a una vena periférica. Por una de las vías circula en dirección a la punta del catéter una mezcla de suero salino con heparina, que se mezcla con la sangre del paciente, y de aquí retorna por la otra vía hacia la máquina en dirección al sensor de glucosa, previa dilución con un tampón.

2º **Módulo del analizador de glucosa:** Consiste en un sensor de glucosa que mide los niveles de glucosa en sangre total mediante la enzima glucosa-oxidasa. Este sensor electroquímico de glucosa mide polarigraficamente el peróxido de hidrógeno generad por la reacción entre la glucosa de la sangre y la enzima glucosa-oxidasa unida a la membrana. El potencial eléctrico generado en el sensor de glucosa es entonces transformado por el analizador, en una lectura del nivel de glucemia.

3º **Módulo del computador:** Su misión es controlar y operar todas las funciones del monitor de glucosa. Contiene un microprocesador de 8 bits y ayuda a calibrar el analizador, calcula las tasas de infusión de insulina y dextrosa, y controla el módulo de la bomba. Los valores de glucemia leídos por el analizador, son transferidos de éste a la computadora, la cual a su vez calcula las tasas de infusión de insulina o dextrosa en respuesta a algoritmos de control preprogramados, para que sean perfundidos por la bomba.

4º **Módulo del panel de mandos:** Permite al médico introducir la información requerida por la computadora para establecer los parámetros operativos según el algoritmo deseado. El operador adapta éstos algoritmos de control a las aplicaciones clínicas específicas mediante la introducción de las siguientes constantes:

-WT (weith): Peso del paciente en kilogramos.

-VAR %: Es la varianza, o sea una variable de control expresada en %. Así por ejemplo una varianza del 50% (lo normal es 100%), suministra la mitad de la infusión de insulina en comparación con el valor preprogramado (100%).

-BI (mg%): Es el nivel basal de glucemia para la infusión de insulina.

-FI (mU): Es el valor real de la infusión máxima de insulina al minuto.

-RD (mg): Es la tasa de infusión de dextrosa cuando el valor de la glucemia es igual al BD.

-BD mg%): Es el nivel basal de glucemia para las infusiones de dextrosa.

-FD (mg): Es el valor real de la infusión máxima de dextrosa al minuto.

La máquina tiene programadas una serie de constantes, que nosotros modificamos de acuerdo con el peso, varianza estimada, glucemia deseada y tiempo en que queremos conseguirla.

Los parámetros utilizados han sido los siguientes:

-WT: variable

-VAR: 200

-BI: 100

-FI: 300

-RD: 60

-BD: 70

-FD: 250

Cuando la glucemia del paciente es muy elevada, se incluyen modificaciones en las constantes, y se cambia la concentración de la perfusión de insulina o dextrosa.

5º **Registrador:** Consiste en un dispositivo analógico que siguiendo indicaciones del computador registra el tiempo, RD, IR, Insulina total y Dextrosa total. Tiene la posiblilidad de inscribir de forma gráfica.

Algoritmos: Su finalidad es calcular y controlar las tasas de infusión de insulina y dextrosa en función de los niveles de glucemia del paciente y de su tasa de variación.

RESULTADOS

RESULTADOS.

Para su análisis hemos considerado los 2 estudios realizados: A y B, y están expuestos en forma de Tablas y Gráficas, estudiando a los pacientes en conjunto, y de forma individualizada.

ESTUDIO A: Su objetivo fué comprobar el comportamiento a largo plazo de los valores de glucemia, insulina, péptido C y glucagón en un grupo heterogéneo de 25 pacientes sometidos a Alimentación Parenteral a los que de forma retrospectiva dividimos en 2 grupos: Grupo 1 que no precisó insulina para mantener la normoglucemia, y Grupo 2 que sí la precisó.

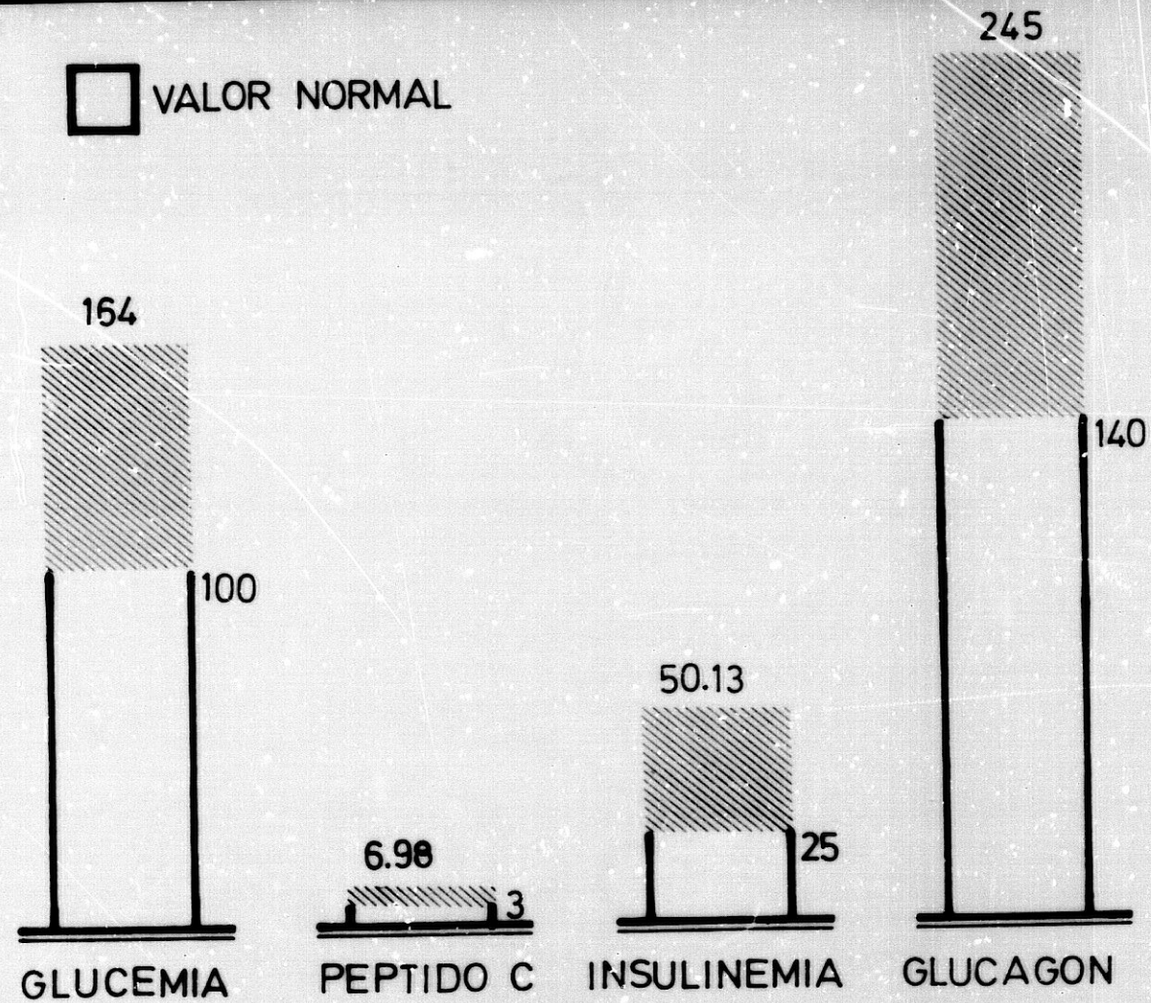
Este estudio podemos considerarlo como "grupo control" acerca de la respuesta habitual del páncreas ante un estímulo secretor mantenido; y los resultados han sido los siguientes.

1º) Resultados en conjunto (considerando los 2 grupos como uno solo):

1.1.- Los valores de glucemia, insulina y péptido C son mayores en los enfermos que reciben Nutrición Parenteral, cuando se comparan con los encontrados en la población normal; expresando ello una respuesta secretora del páncreas ante la sobrecarga de glucosa (Gráfica 3).

1.2.- Este aumento es altamente significativo ($p<0.001$).

1.3.- La elevación persiste durante todo el tiempo que dura la terapia nutricional.



GRAFICA 3 RESULTADOS EN CONJUNTO.

2º) Grupo 1: Estaba constituido por 18 pacientes que no precisaron insulina por mantener la glucemia en límites correctos y no presentar glucosurias.

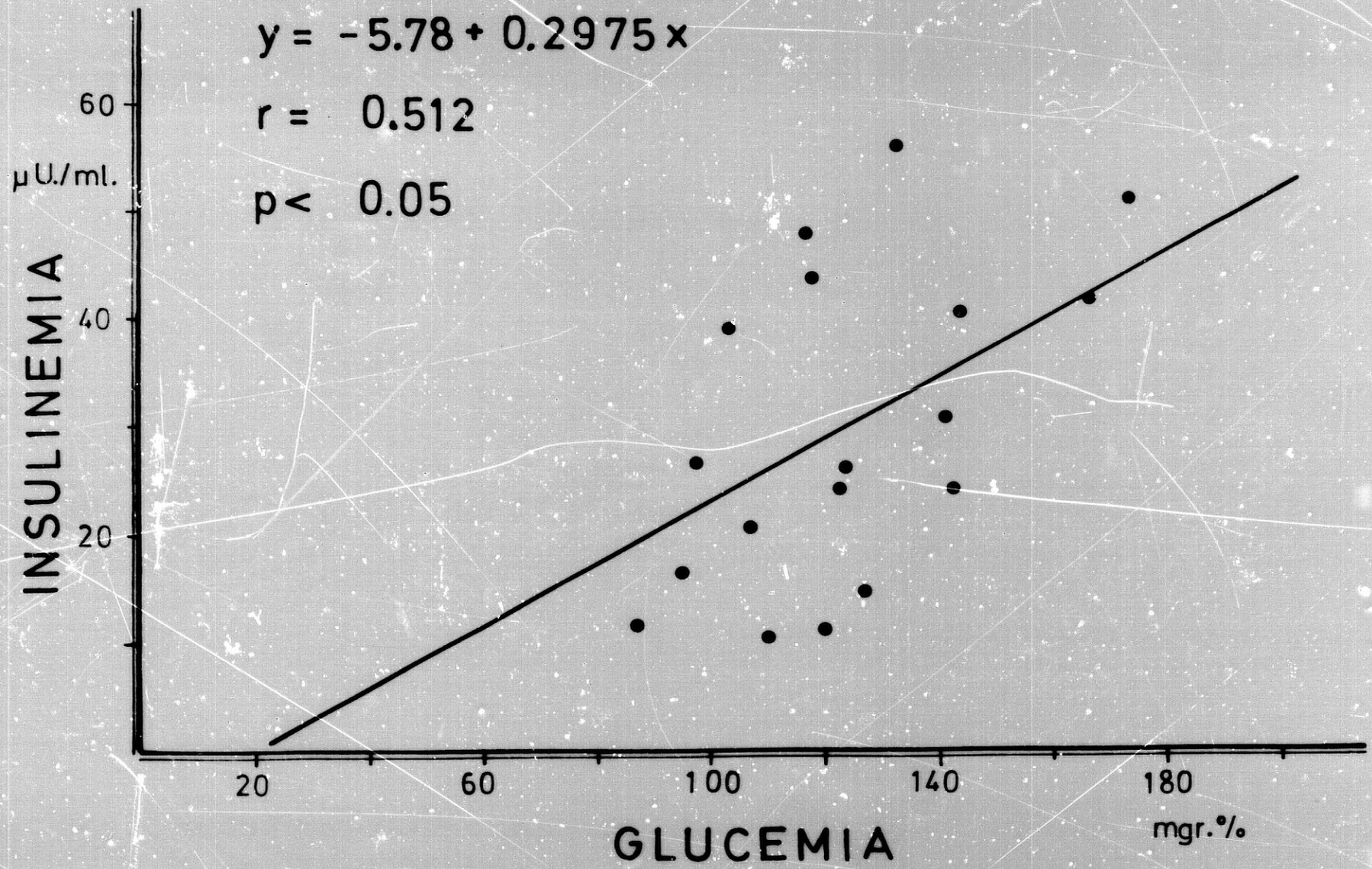
2.1.-Vimos una relación estadísticamente significativa entre glucemia e insulinemia, de modo que los pacientes con mayor glucemia, tenían también mayor insulinemia ($p<0.05$); expresando ello una adecuada respuesta pancreática ante el aporte glucosado (Gráficas 4 y 5).

2.2.-Encontramos una correlacción positiva ($p<0.001$) entre insulinemia y péptido C, de modo que los enfermos que tenían mayor cifra de insulina en sangre, tenían mas elevado el péptido C; siendo también lógica ésta respuesta, pues la secreción de ambos elementos se realiza de forma equimolecular, y supone un mecanismo compensatorio del páncreas para contrarrestar la elevación de la glucemia (Graficas 6 y 7).

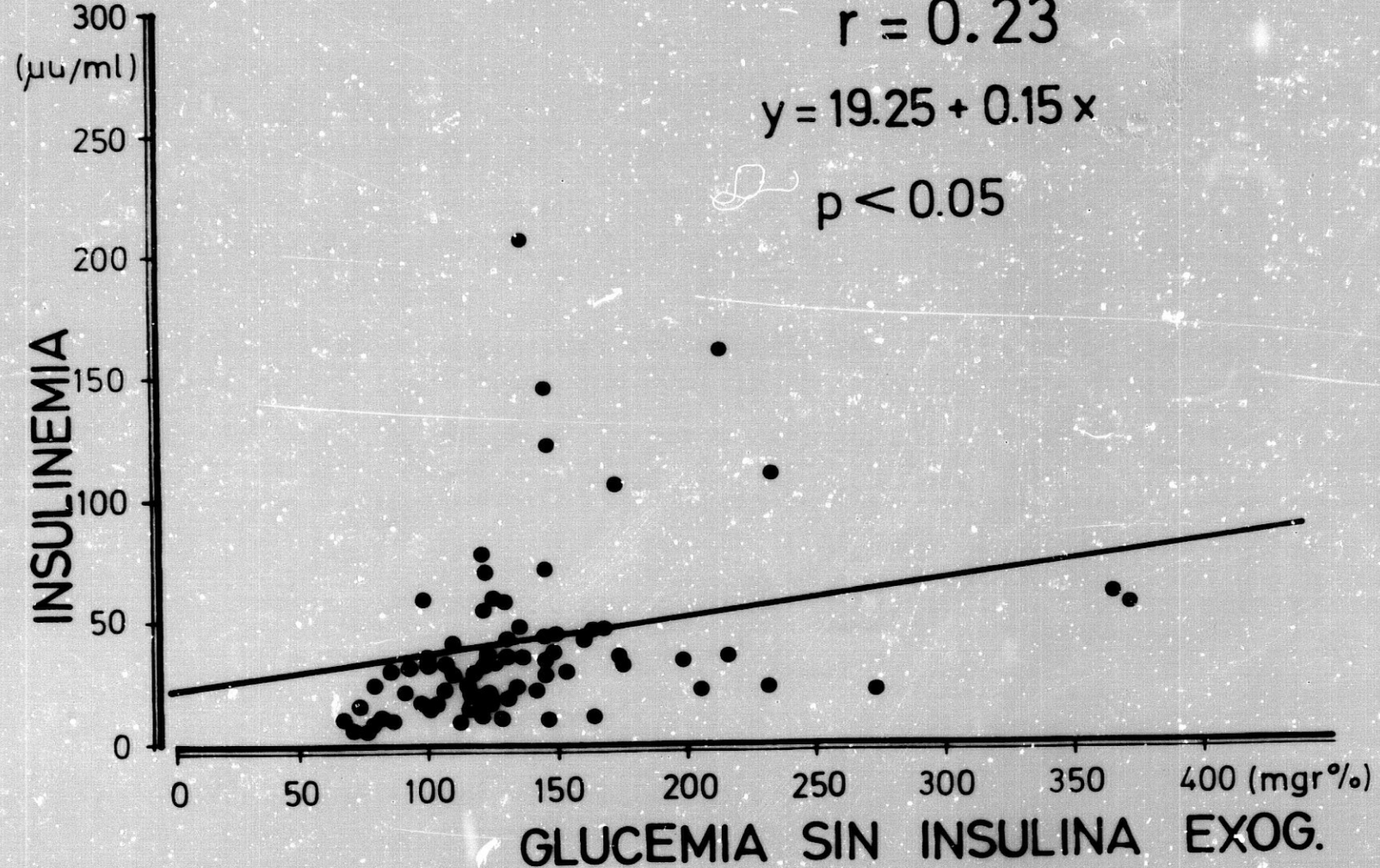
2.3.- Los pacientes con mayor glucemia presenta mayores cifras de péptido C ($p<0.01$), explicable también por el mecanismo de secreción equimolecular antedicho: al elevarse la glucemia aumenta la secreción de insulina y por tanto la del péptido C (Gráficas 8 y 9).

2.4.-Los niveles de glucagón son mayores que en los individuos normales ($p<0.001$). Este aumento veremos en la discusión que está estrechamente relaccionado con el grado de stress de los pacientes.

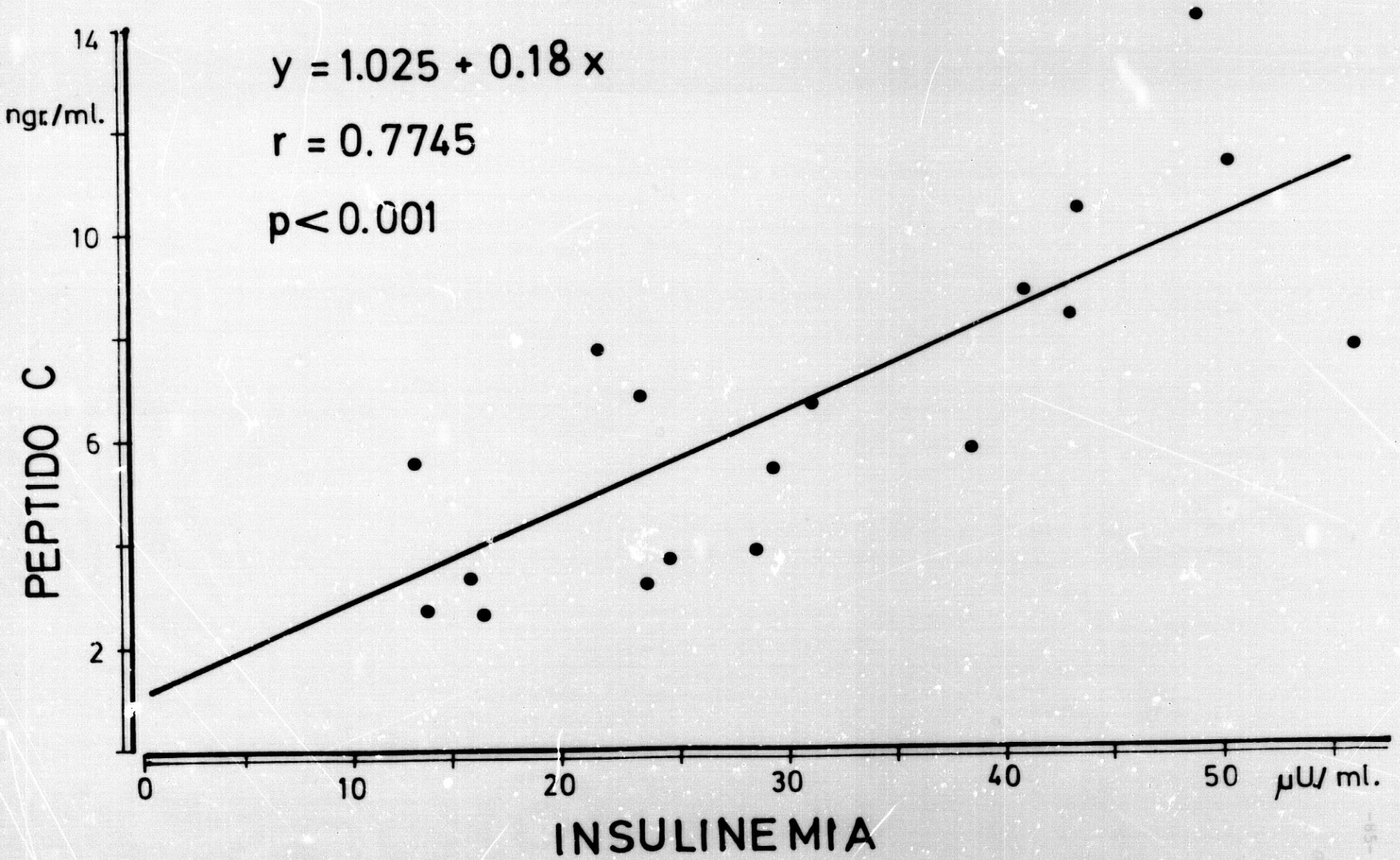
2.5.-Los enfermos que presentaban mayores valores de



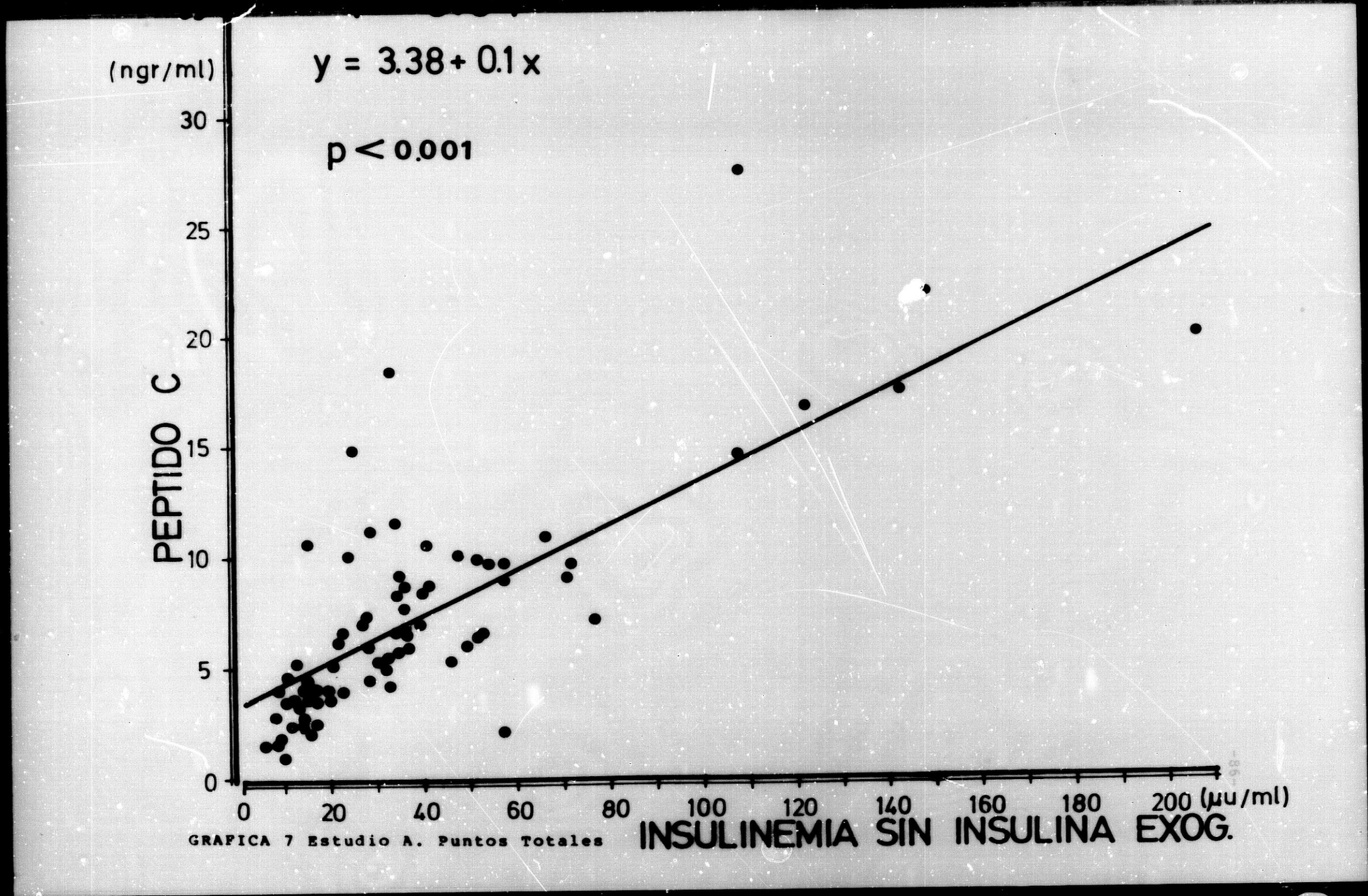
GRAFICA 4 ESTUDIO A. COMPARACION GLUCEMIA-INSULINEMIA



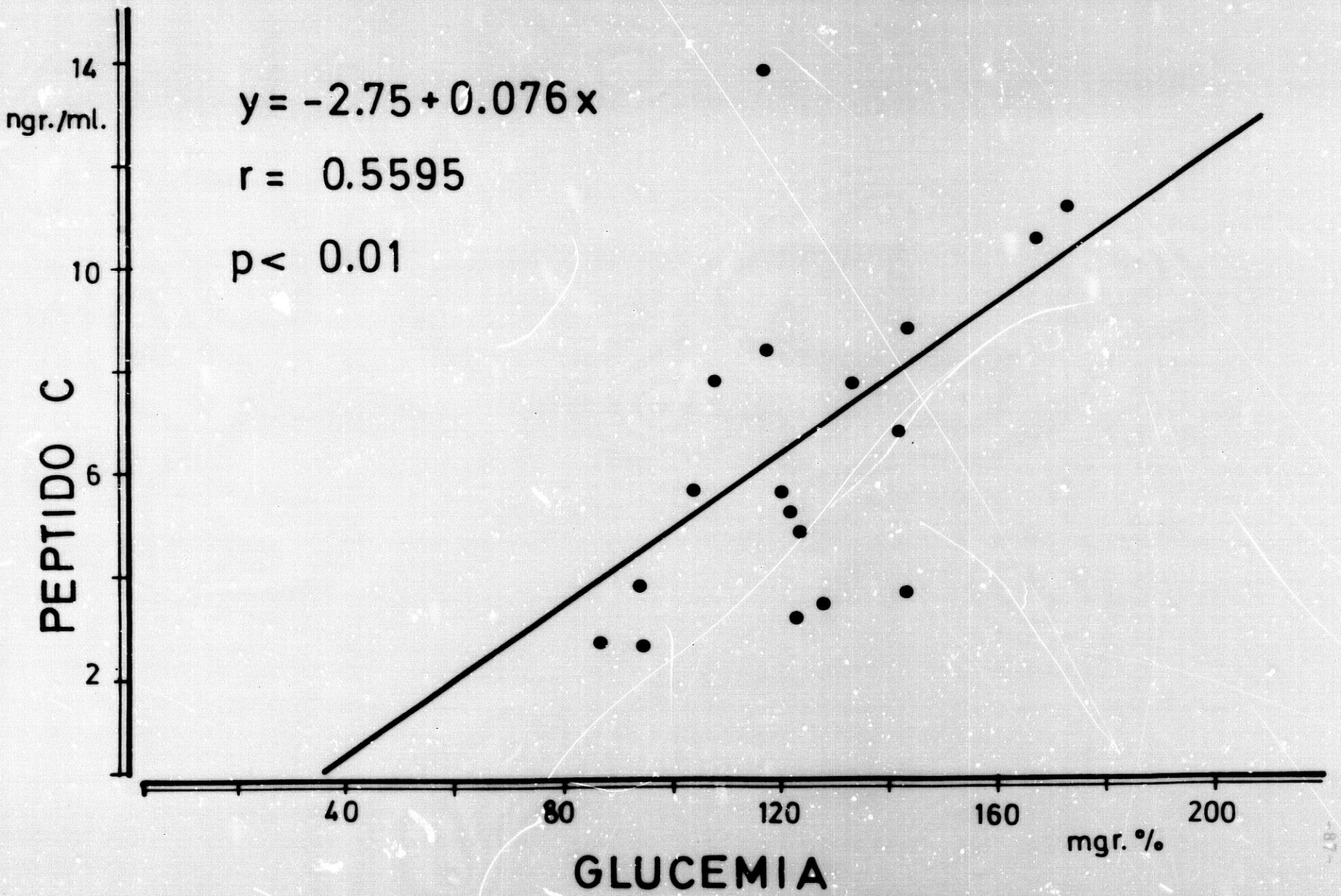
GRAFICA 5 Estudio A. Comparación Glucemia-Insulinemia. (puntos totales)



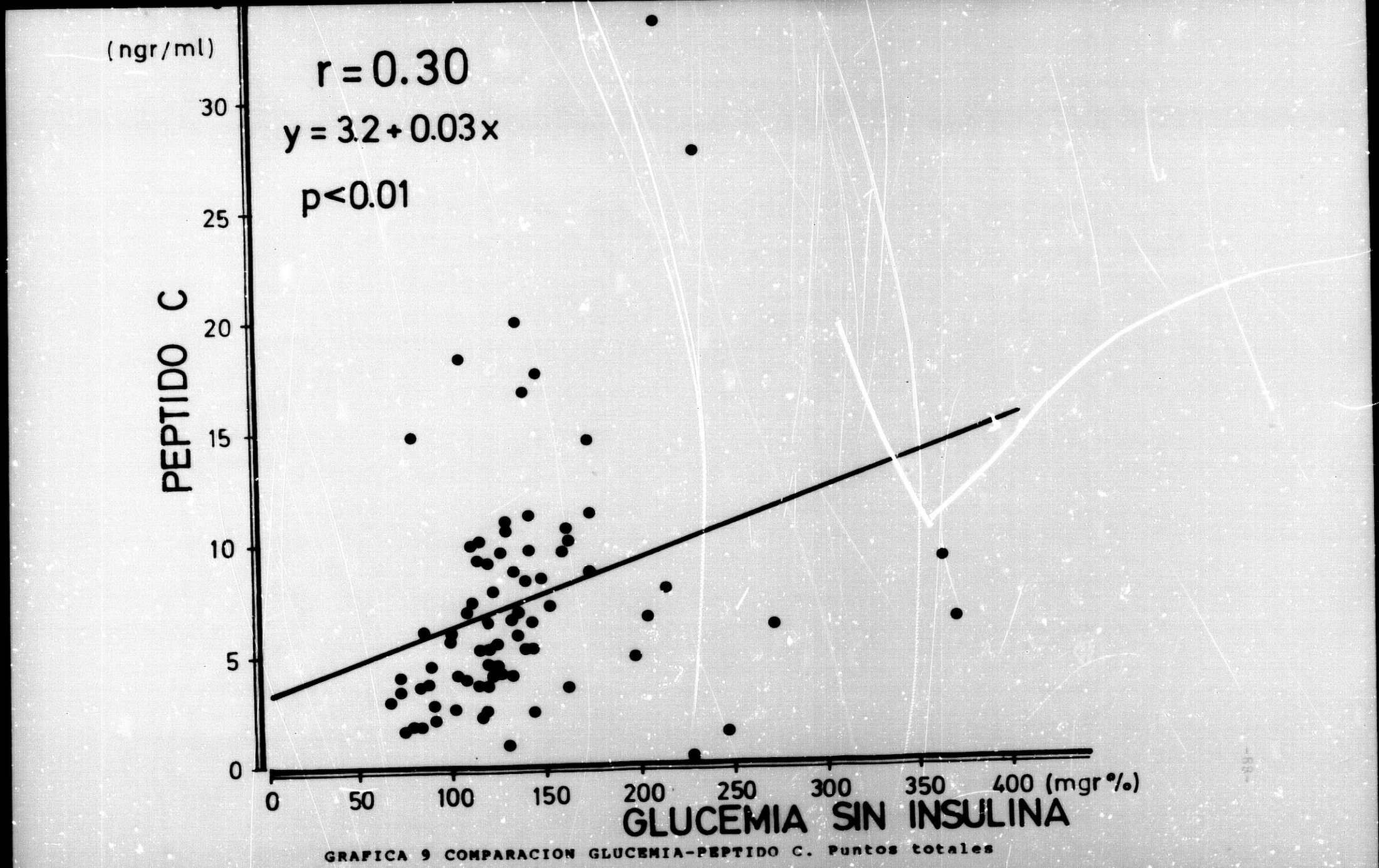
GRAFICA 6 Estudio A. Comparación Insulinemia-Péptido C.



GRAFICA 7 Estudio A. Puntos Totales



GRAFICA 8 Estudio A. COMPARACION GLUCEMIA-PEPTIDO C.



GRAFICA 9 COMPARACION GLUCEMIA-PEPTIDO C. Puntos totales

glucagón, tenían también mayor glucemia ($p<0.01$), debido quizás al efecto hiperglucemiante del glucagón, por estímulo de la neoglucogénesis (Gráfica 10).

2.6.-Los pacientes con mayores cifras de glucagón presentaban mayor insulinenia, quizás para contrarrestar su efecto hiperglucemiante. Coincide en ésto los estudios de De DEFRONZO (161), que aportando glucagón encuentra una elevación compensadora de los niveles de insulina para disminuir la glucemia (Gráfica 11).

2.7.- Por un mecanismo similar, los pacientes con mayores niveles de glucagón, presentaron mayores elevaciones en el péptido C ($p<0.001$) (Gráfica 12).

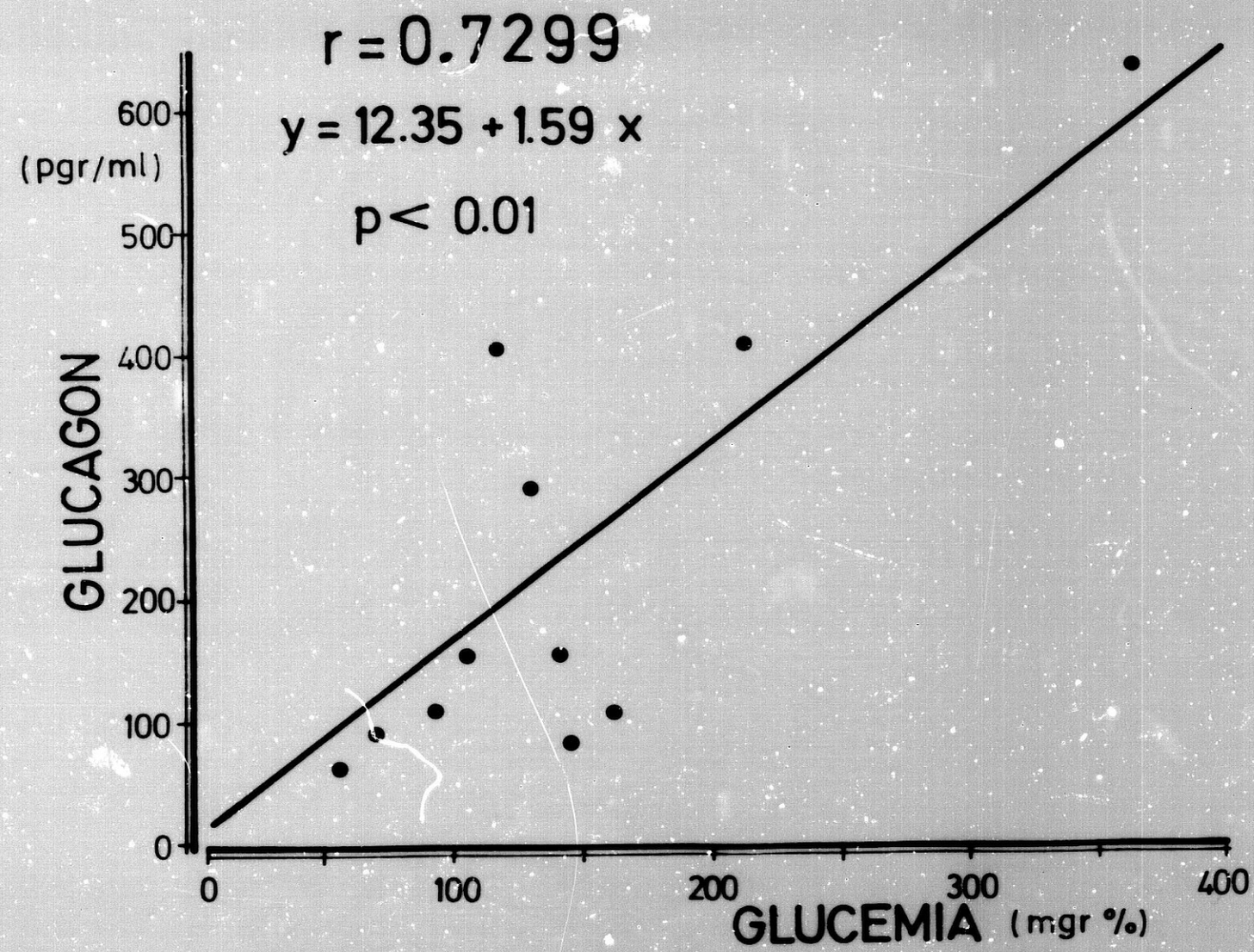
3º Grupo 2: Ha comprendido 7 pacientes que precisaron aporte exógeno de insulina por mantener una situación de hiperglucemia y fugas calóricas por orina detectadas por la presencia de glucosurias mantenidas.

3.1.-Contrariamente al grupo anterior, no se encontró correlacción significativa al comparar entre sí los valores de glucemia, insulina y péptido C, pero al hacerlo con los del Grupo 1, apreciamos lo siguiente (Tabla 16).

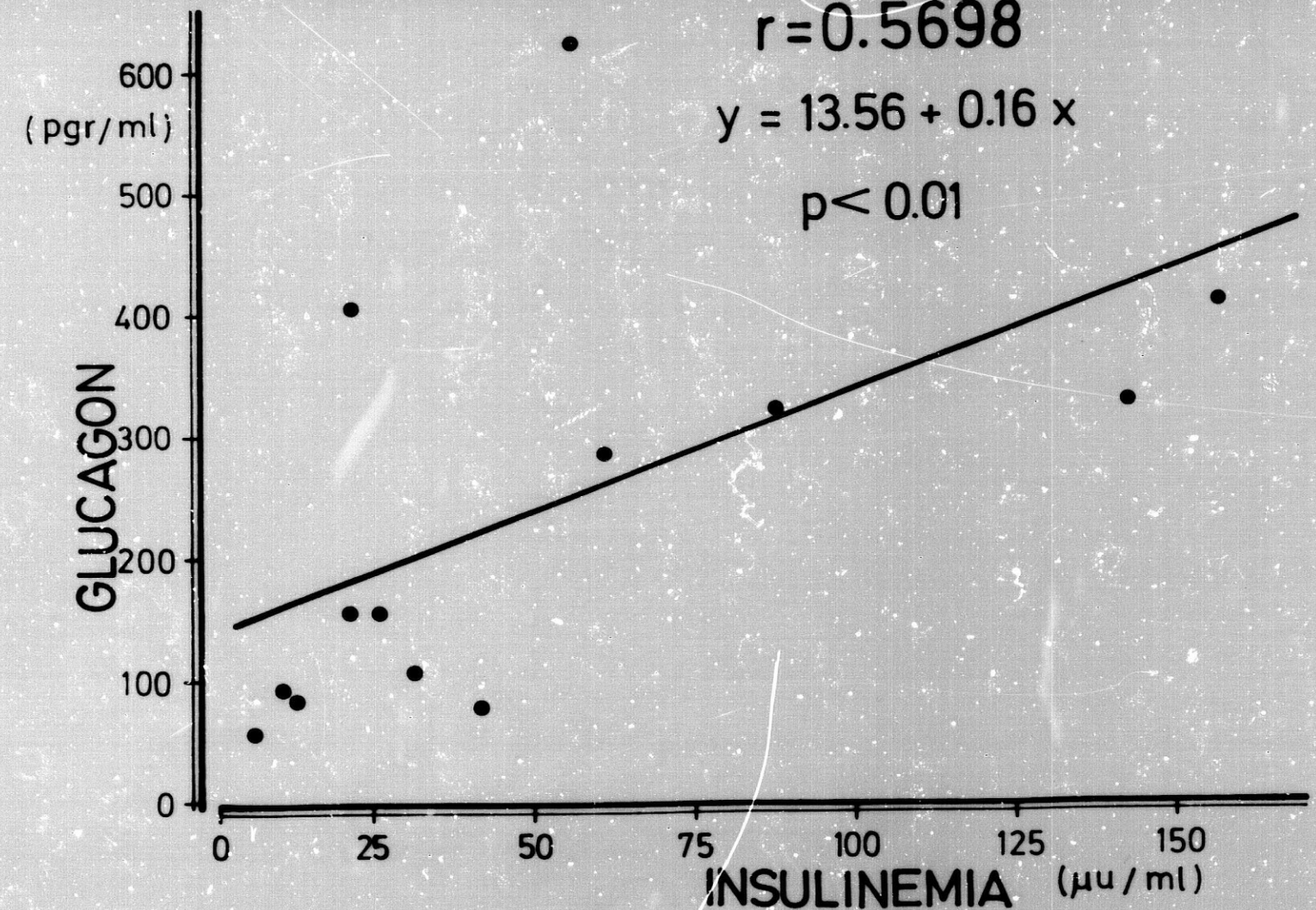
3.2.-Los pacientes del Grupo 2 tienen mayor glucemia ($p<0.001$).

3.3.-Los enfermos del Grupo 2 presentan también mayor insulinemia ($p<0.001$).

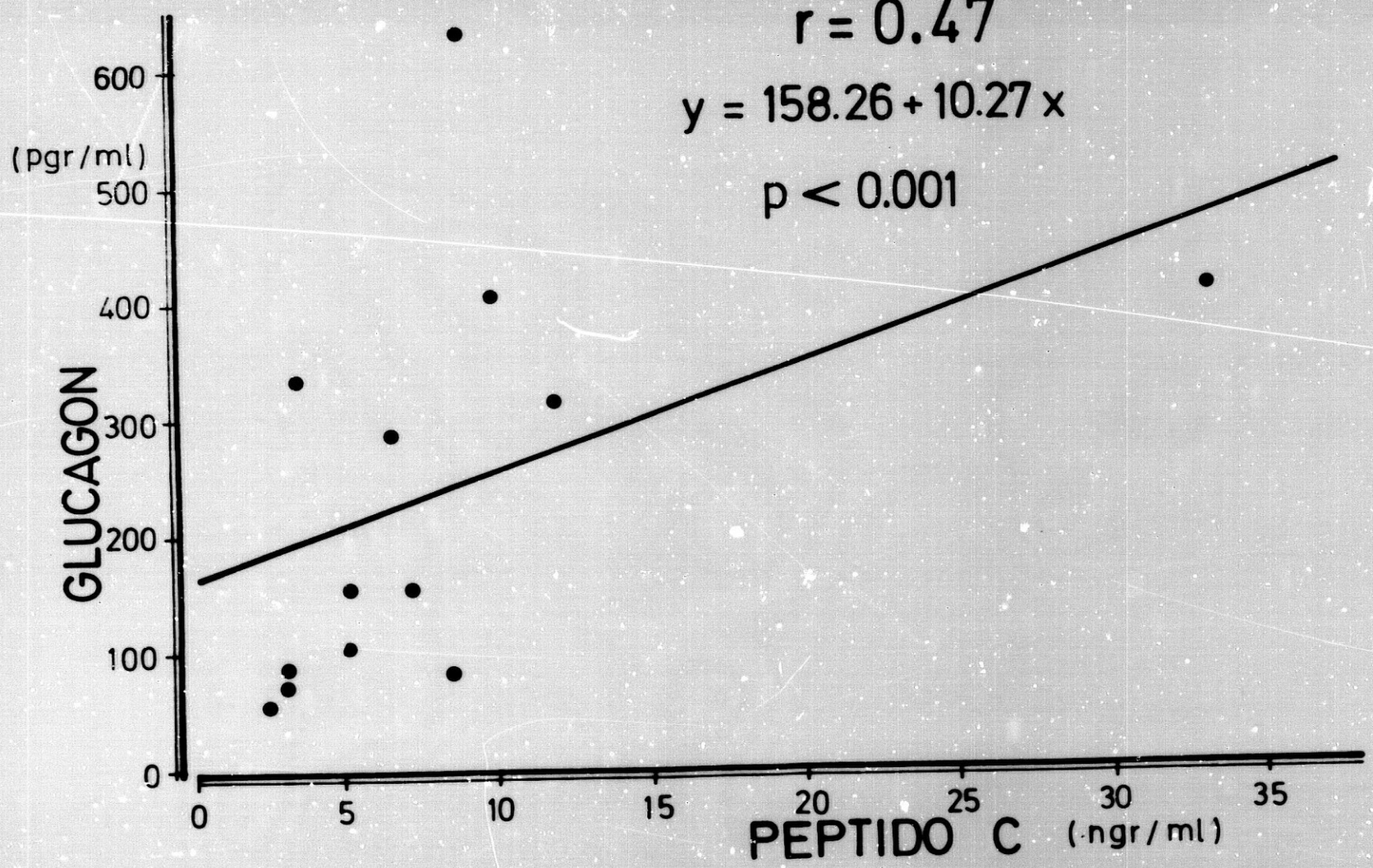
3.4.-No hay cambios significativos en el péptido C.



GRAFICA 10 Estudio A. Comparación Glucagón Glucemia.



GRAFICA 11 Estudio A. Comparación Glucagón-Insulinemia



GRAFICA 12 Estudio A. Comparación Glucagón-Péptido C.

	GRUPO 1	GRUPO 2	p
GLUCEMIA	137 mg.%	238 mg.%	p<0.01
INSULINA	39 mcU/ml.	78 mcU/ml.	p<0.02
PEPTIDO C	7.39 ngr/ml.	5.88 ngr/ml	ns

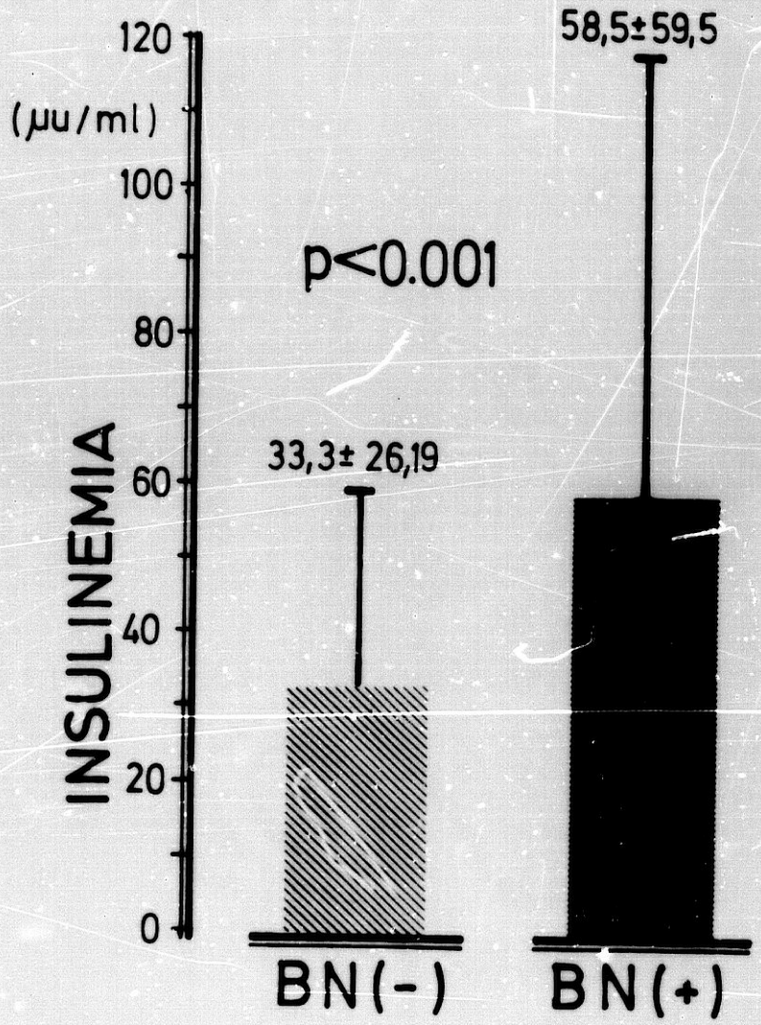
TABLA 16 Estudio A. Comparación de los resultados de los Grupos 1 y 2

4º) Balance Nitrogenado: Los pacientes con mayores valores de insulina, presentaron mejor Balance Nitrogenado (p 0.001), quizás debido a que el aumento de insulina en presencia de cantidades adecuadas de dextrosa, es más eficaz para disminuir la neoglucogénesis hepática a partir de las proteinas, con lo cual el catabolismo protéico disminuye, y puede determinar un balance nitrogenado más favorable (Gráfica 13).

Estudio B: Constituye realmente el objetivo de nuestra tesis, y tuvo como misión comparar los cambios que el uso del Páncreas Artificial determinaba, en los valores de Glucemia, Osmolaridad, Glucosurias, Péptido C, Balance Nitrogenado y Glucagón, en 30 pacientes sometidos a Alimentación Parenteral con cierta intolerancia a la glucosa; para determinar si éste dispositivo podía tener un efecto terapéutico mejorando la utilización calórica y nitrogenada.

Dicho estudio comprendió 2 fases en las que los enfermos estuvieron conectados a la máquina: En la Fase 1, el Páncreas Artificial exclusivamente monitorizaba la glucemia, dando una información continuada de su comportamiento. En la Fase 2, la controlaba activamente, infundiendo insulina para conseguir una cifra de glucosa en sangre de 100 mg.%.

Al comparar los resultados de la Fase 2 o de Control, con los de la Fase 1 o de Monitorización, obtuvimos los siguientes resultados: (Tabla 17).



GRAFICA 13 Estudio A. Comparación

INSULINEMIA-BALANCE NITROGENADO.

	FASE 1	FASE 2	P
GLUCEMIA	188.01 ±94.83	128.49 ±36.15	p<0.001
OSMOLARIDAD	294.33 ±7.73	289.50 ±5.84	p<0.001
PERD. NITROG.	0.70 ±0.33	0.46 ±0.20	p<0.001
PEPTIDO C	6.89 ±1.54	6.67 ±1.50	ns
GLUCAGON	273.33 ±241.6	261.31 ±178.7	ns
GLUCOSURIAS			p<0.001

TABLA 17 Resultados del Estudio B.

1.- La glucemia desciende significativamente desde unos valores medios horarios de $\bar{x}$ 188.01 $\pm$94.83 a $\bar{x}$ 128.49 $\pm$36.15 ($p<0.001$) lo cual indica que el aporte de insulina que realiza la máquina es eficaz para controlar la glucemia (Gráfica 14).

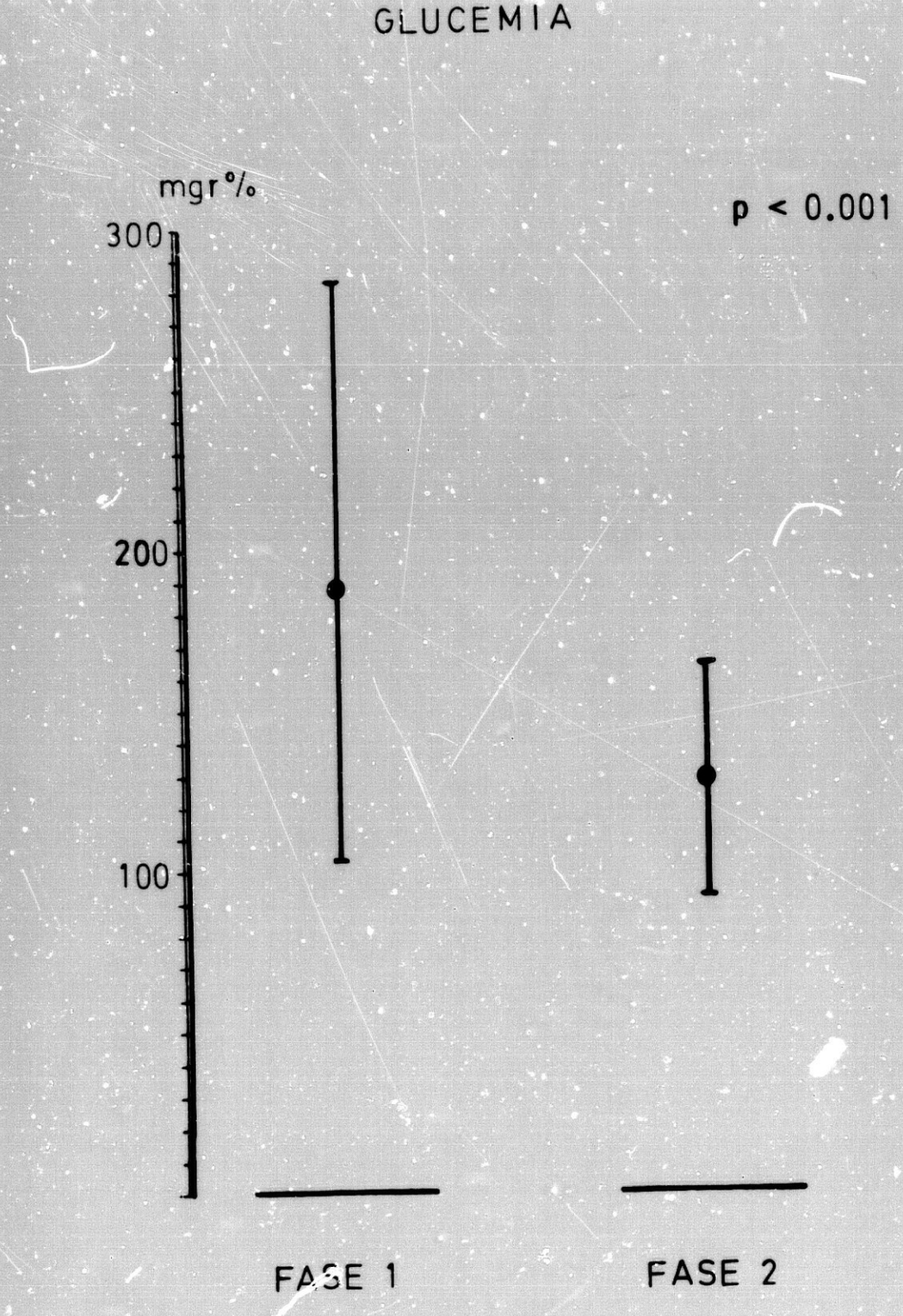
2.- La osmolaridad desciende desde $\bar{x}$ 294.33 $\pm$7.73 a $\bar{x}$ 289.5 $\pm$5.84 ($p<0.001$), resultado razonable puesto que disminuye el componente osmolar de la glucosa (Gráfica 15).

3.- Existe un descenso significativo del número de glucosurias medidas horariamente en cada una de las fases ($p<0.001$); hecho lógico puesto que al bajar la glucemia, disminuye la carga tubular de glucosa y por tanto las fugas calóricas por orina, al hacerse el riñón capaz de retener toda la glucosa filtrada (Tabla 18).

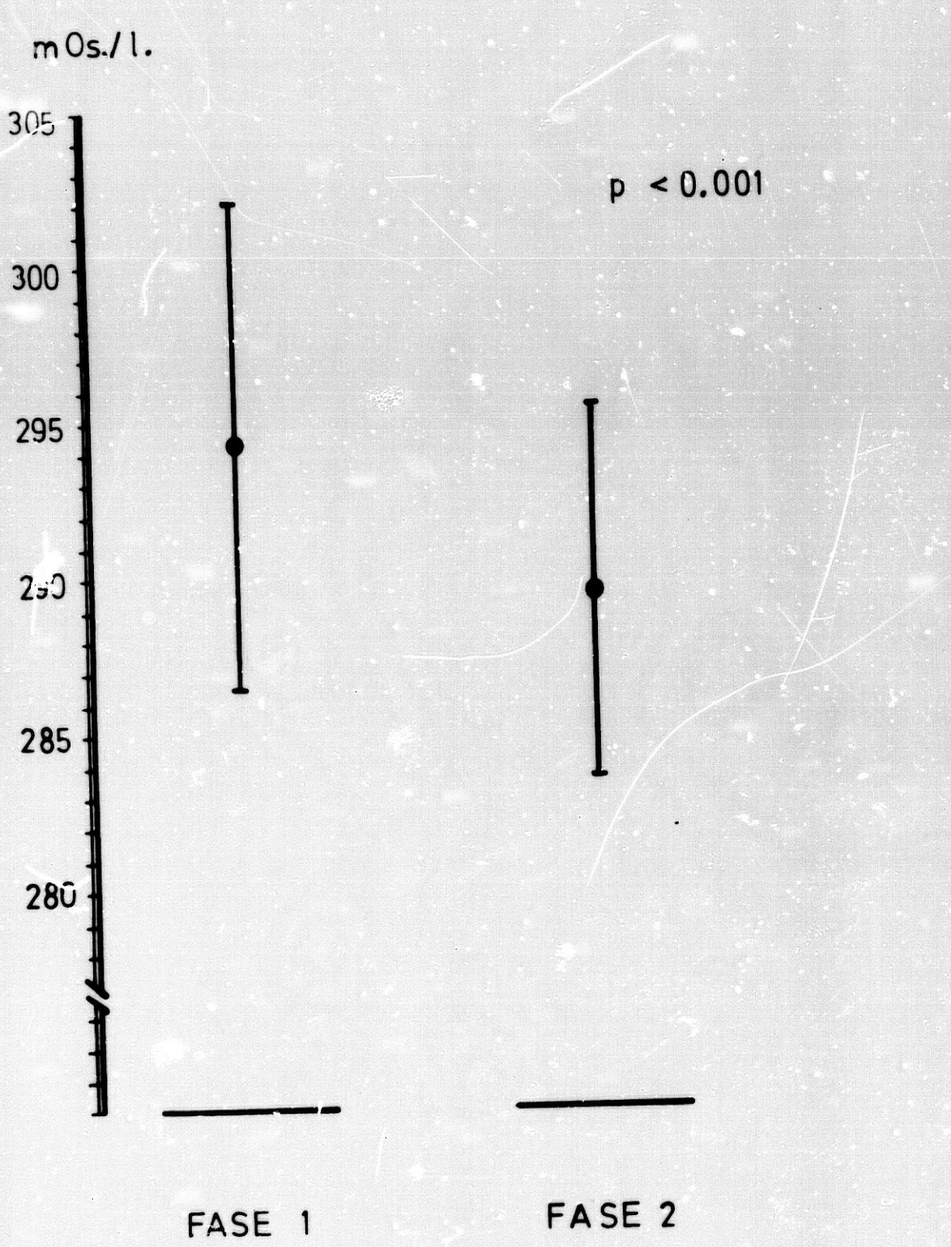
4.- Las perdidas nitrogenadas descienden desde unos valores horarios medios de $\bar{x}$ 0.7 $\pm$0.33 durante la Fase 1, a $\bar{x}$ 0.46 $\pm$ 0.2 gr. en la Fase 2 ($p<0.001$); hecho éste clave y que comentaremos ampliamente en la discusión (Gráfica 16).

5.- El péptido C desciende desde unas cifras en la Fase 1 de $\bar{x}$ 6.89 $\pm$1.54, a $\bar{x}$ 6.67 $\pm$1.50 en la Fase 2. Estos cambios no son significativos. (Gráfica 17).

6.- El glucagón tampoco experimenta cambios significativos, con valores que descienden desde $\bar{x}$ 273 $\pm$33 a $\bar{x}$ 261.31 $\pm$178.7 (Gráfica 18).



GRAFICA 14 Estudio B. Evolución de la Glucemia.

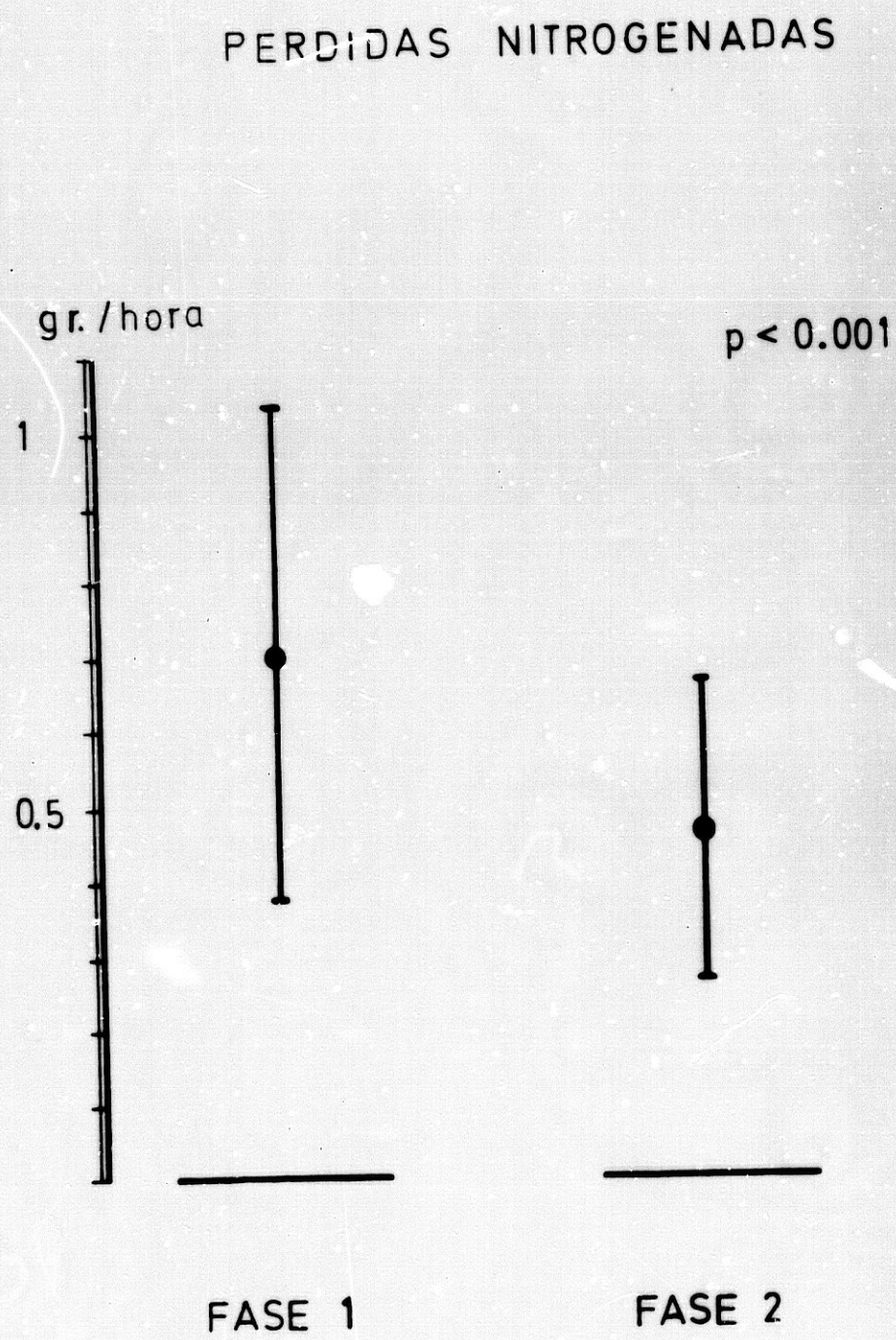


GRAFICA 15 Estudio B. Evolución de la Osmolaridad.

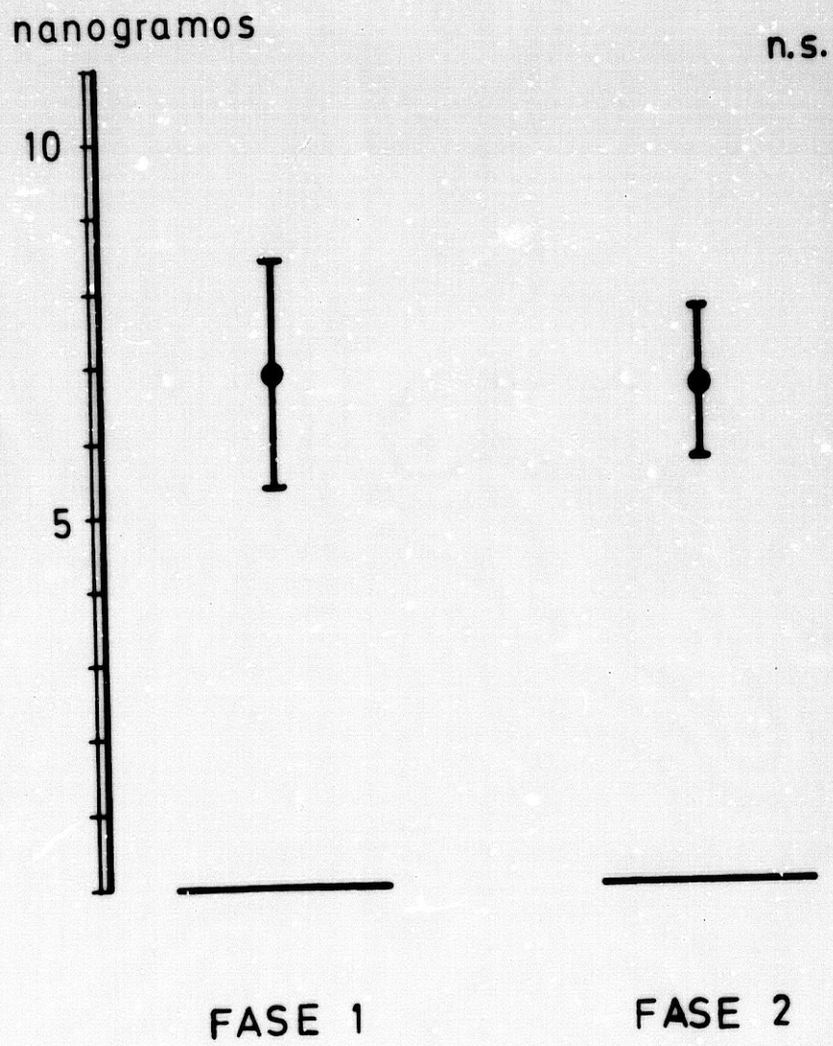
GLUCOSURIAS	+	++	+++	++++	TOTAL
FASE 1	206	108	20	26	360
FASE 2	326	20	8	6	360

TABLA 18 Evolución de las Glucosurias. Se analizaron horariamente en cada paciente durante ambas fases.

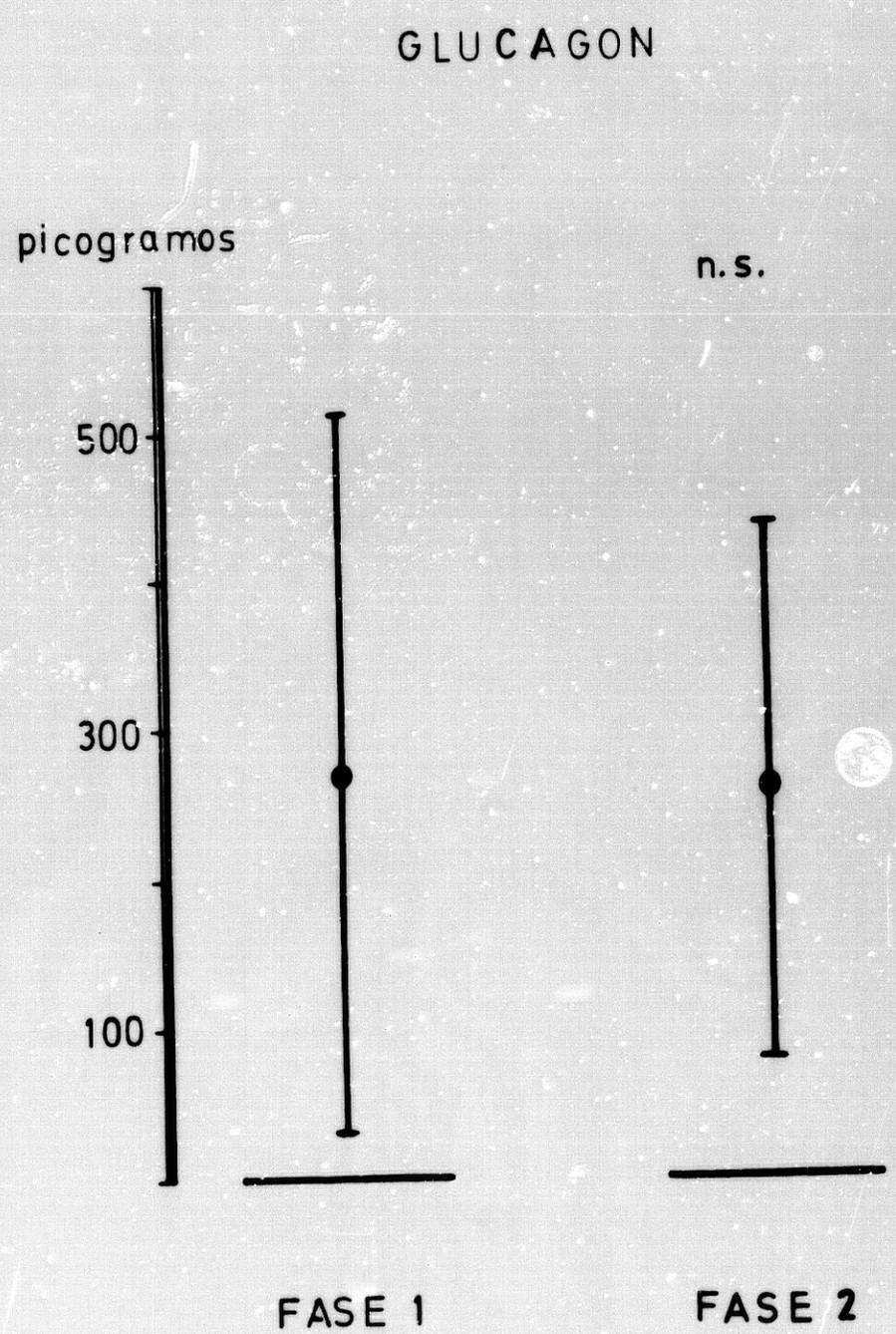
Comparando ambos estudios: **p<0.001**



GRAFICA 16 Estudio B. Evolución de las Pérdidas Nitrogenadas.



GRAFICA 17 Estudio B. Evolución del Péptido C.

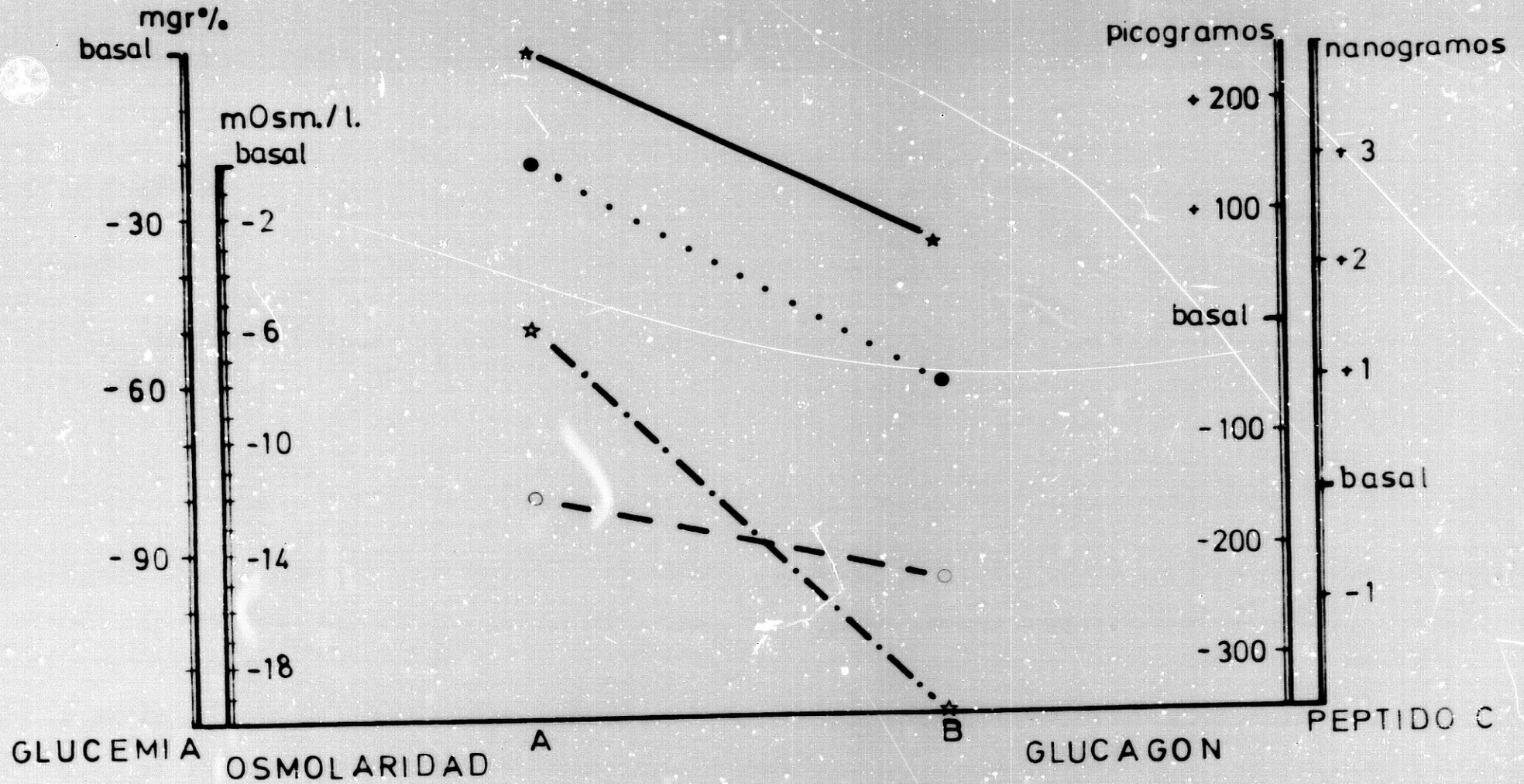


GRAFICA 18 Estudio B. Evolución del Glucagón.

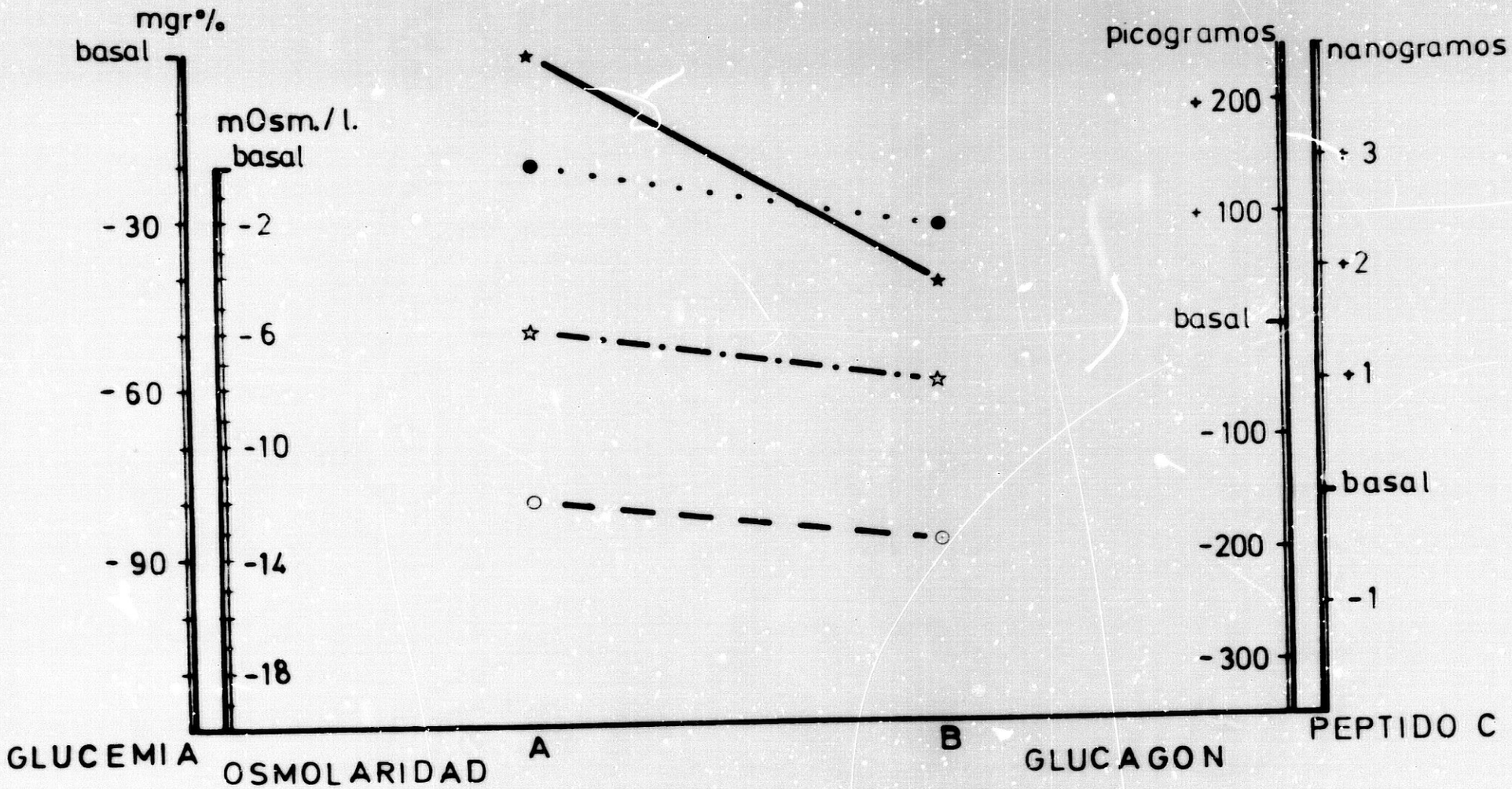
En las tablas siguientes se expresan de forma individualizada la evolución comparativa de ambas fases en los 30 pacientes de nuestro estudio.

El nivel basal es idéntico para todos los pacientes. En la Columna B se expresa el descenso o el aumento experimentado en la Fase 2 con respecto a la Fase 1, representada en la columna A.

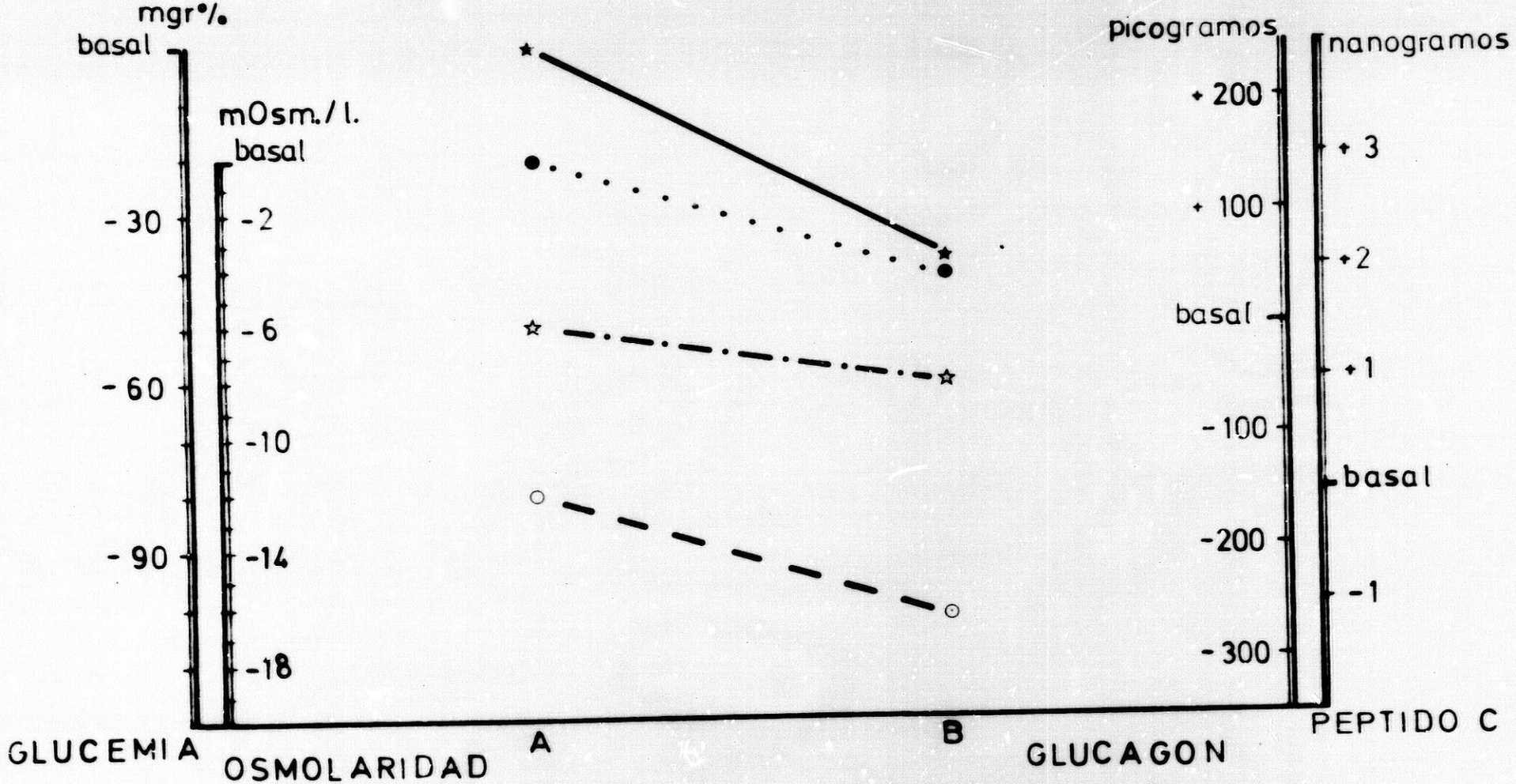
Por ejemplo el paciente de la Gráfica 19 ha experimentado un descenso en la Glucemia de 35 mg%, de 7 mOsm/l en la Osmolaridad; 350 picogramos en el Glucagón y 0.8 picogramos en el Péptido C.



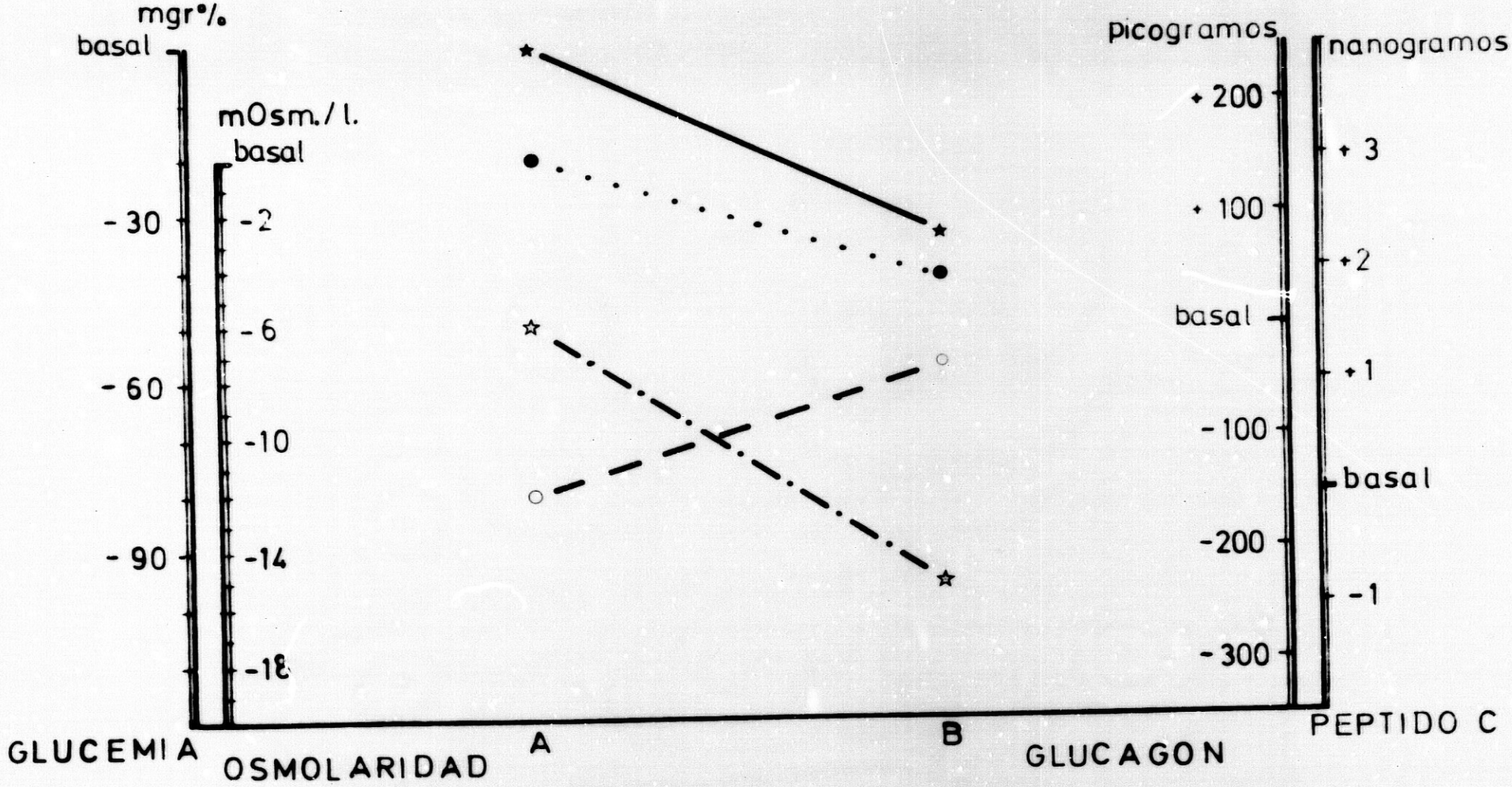
GRAFICA 19 J.M.B.



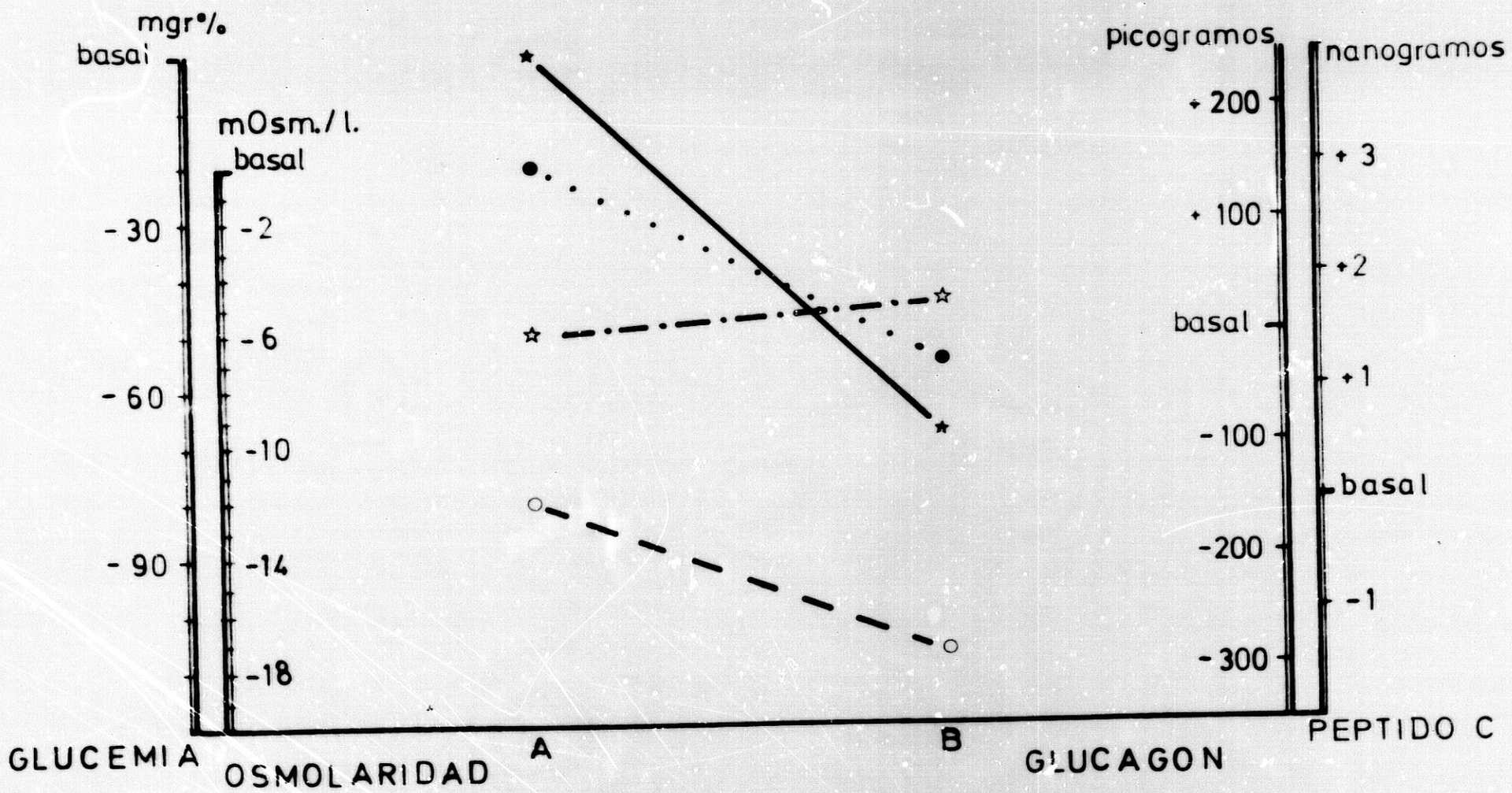
GRAFICA 20 M.B.E.



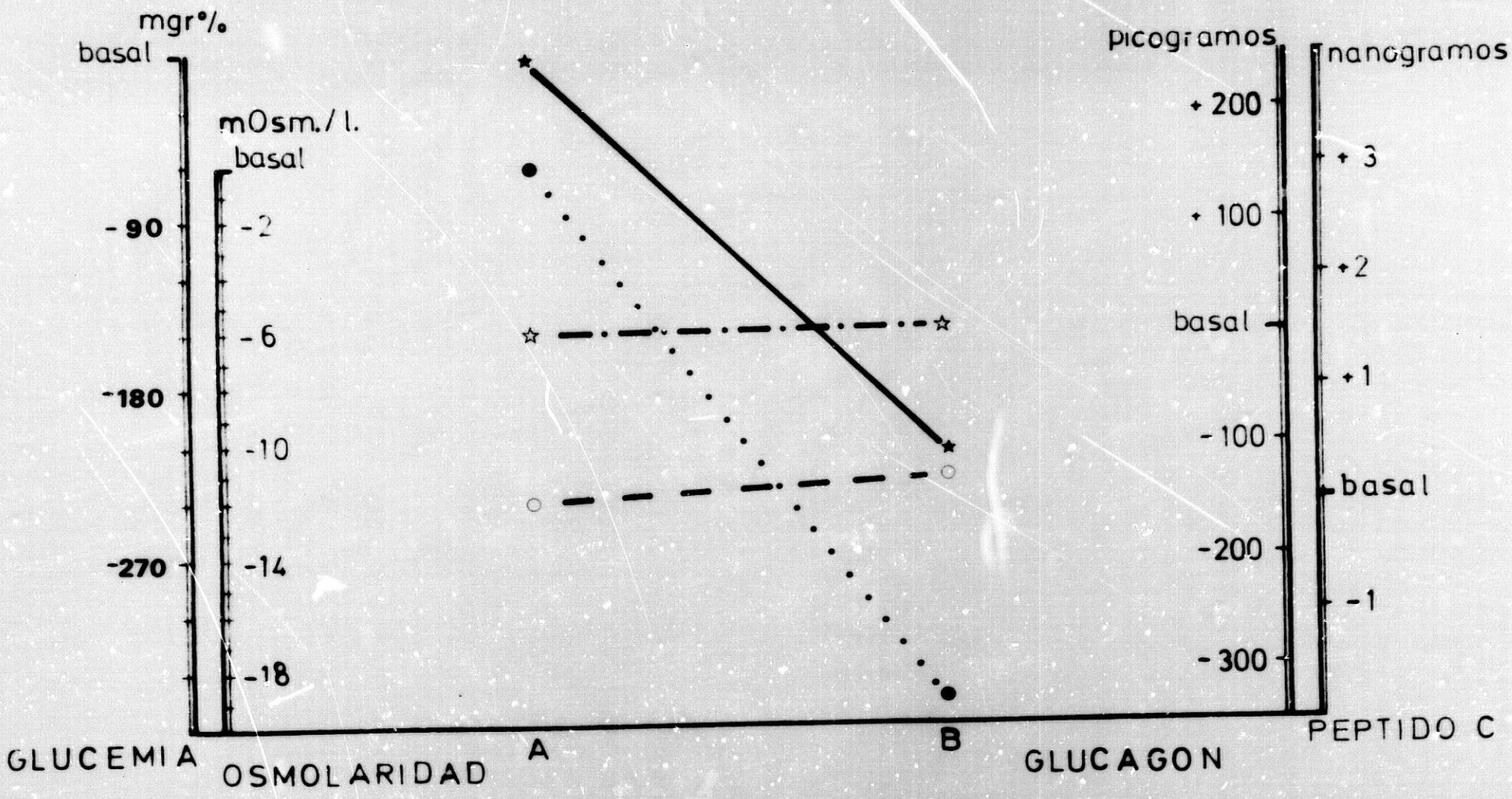
GRAFICA 21 F.R.M.



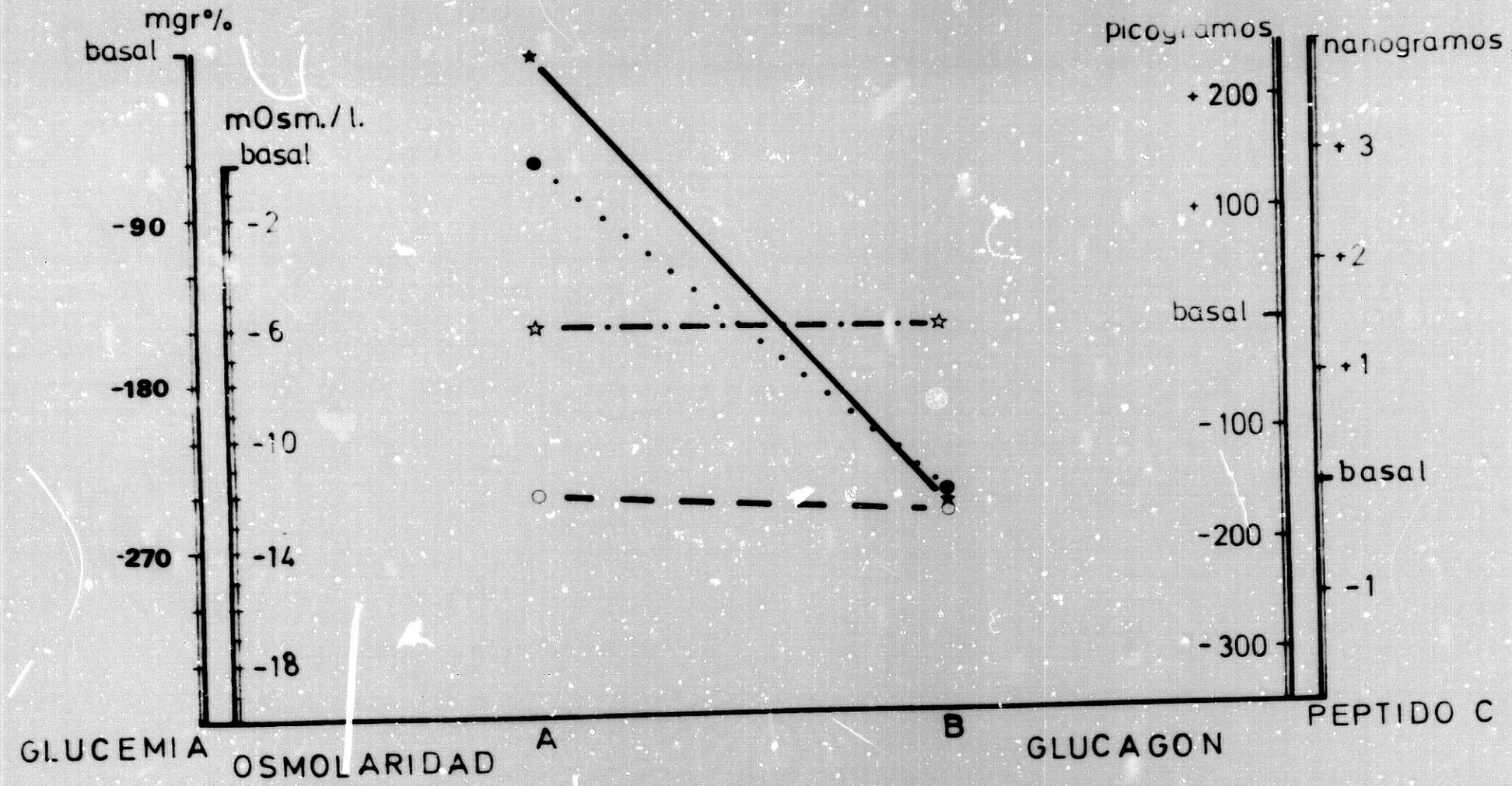
GRAFICA 22 S.D.F.



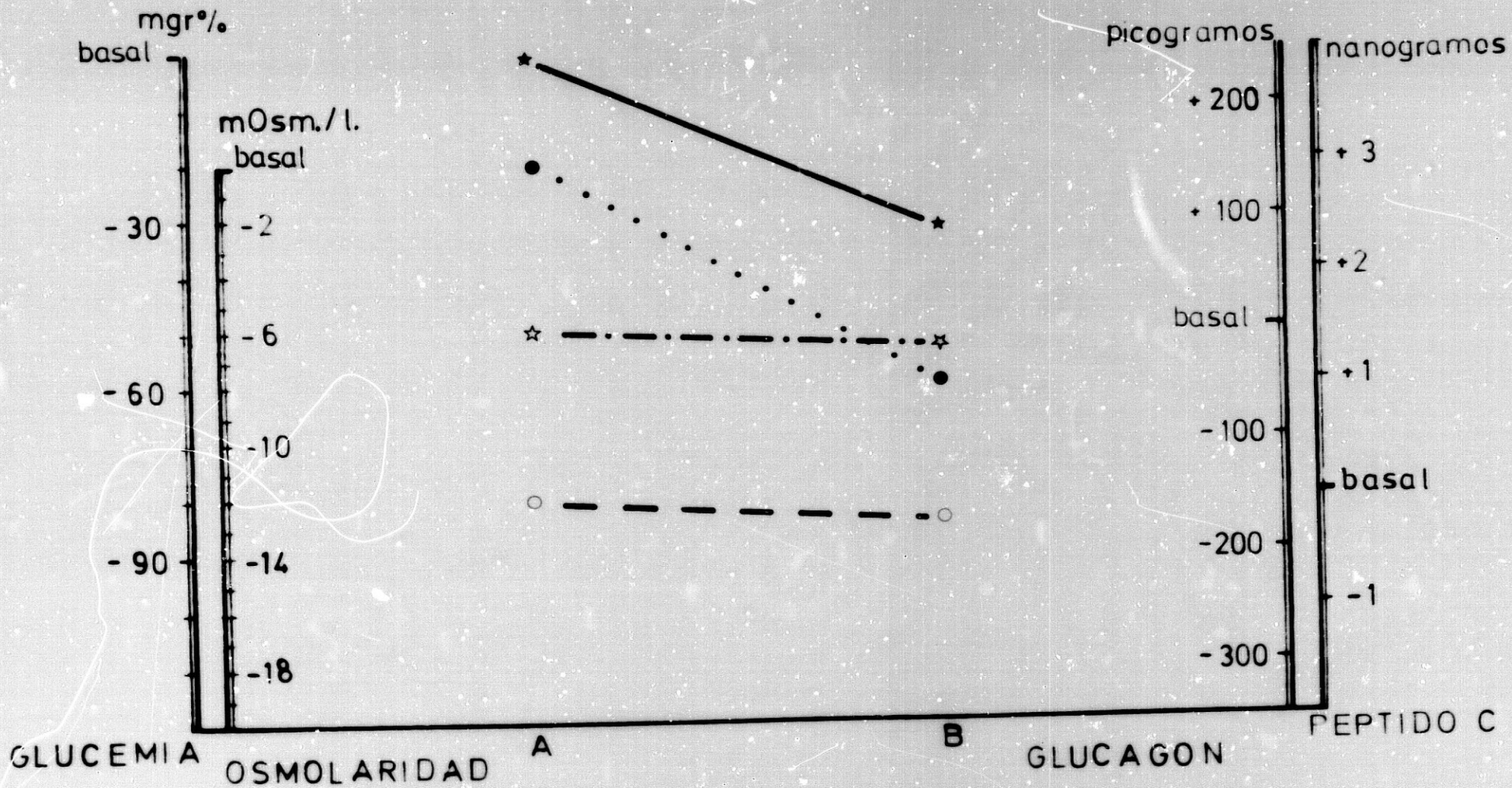
GRAFICA 23 A.J.B.



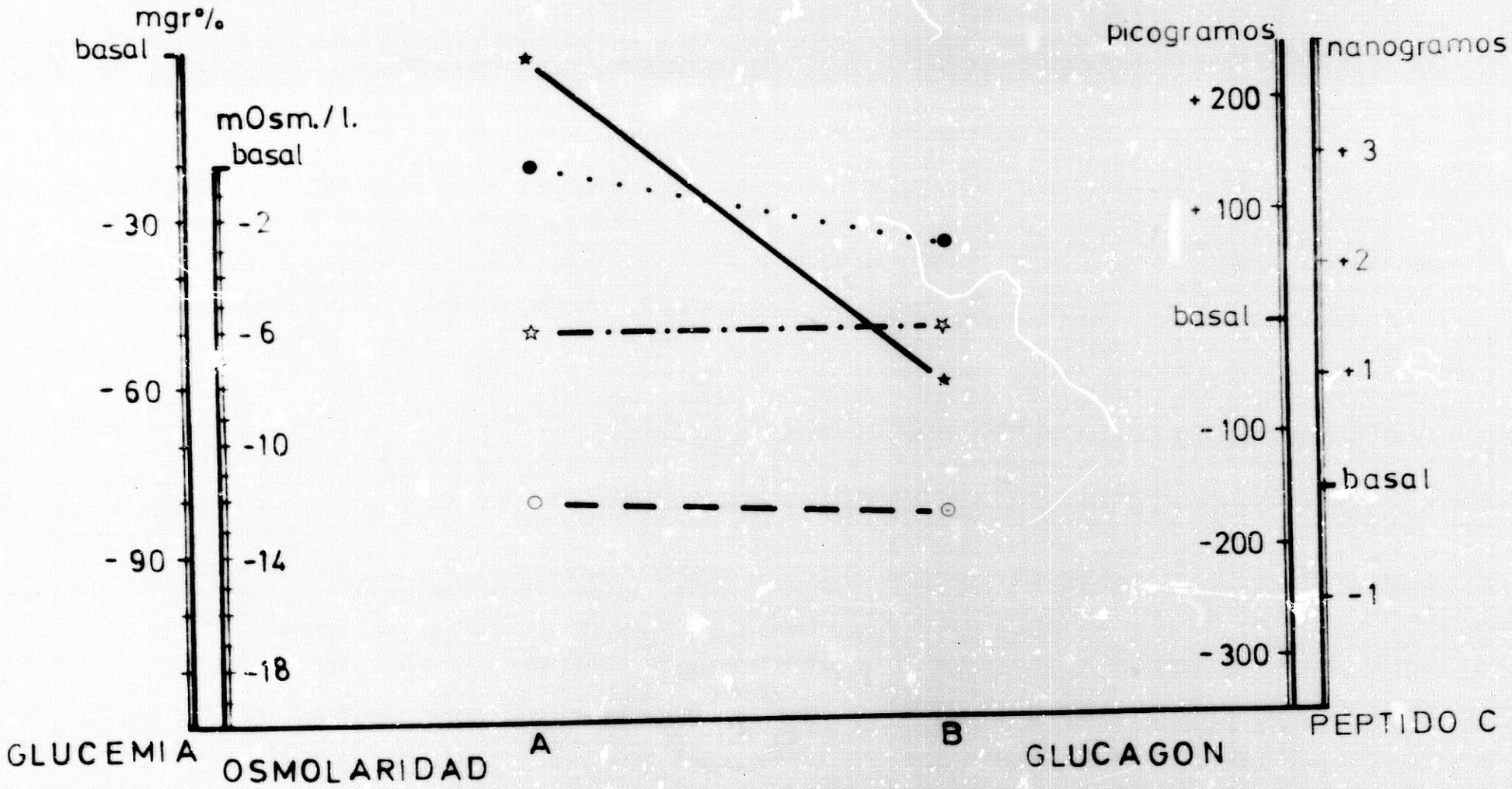
GRAFICA 24 A.B.G.



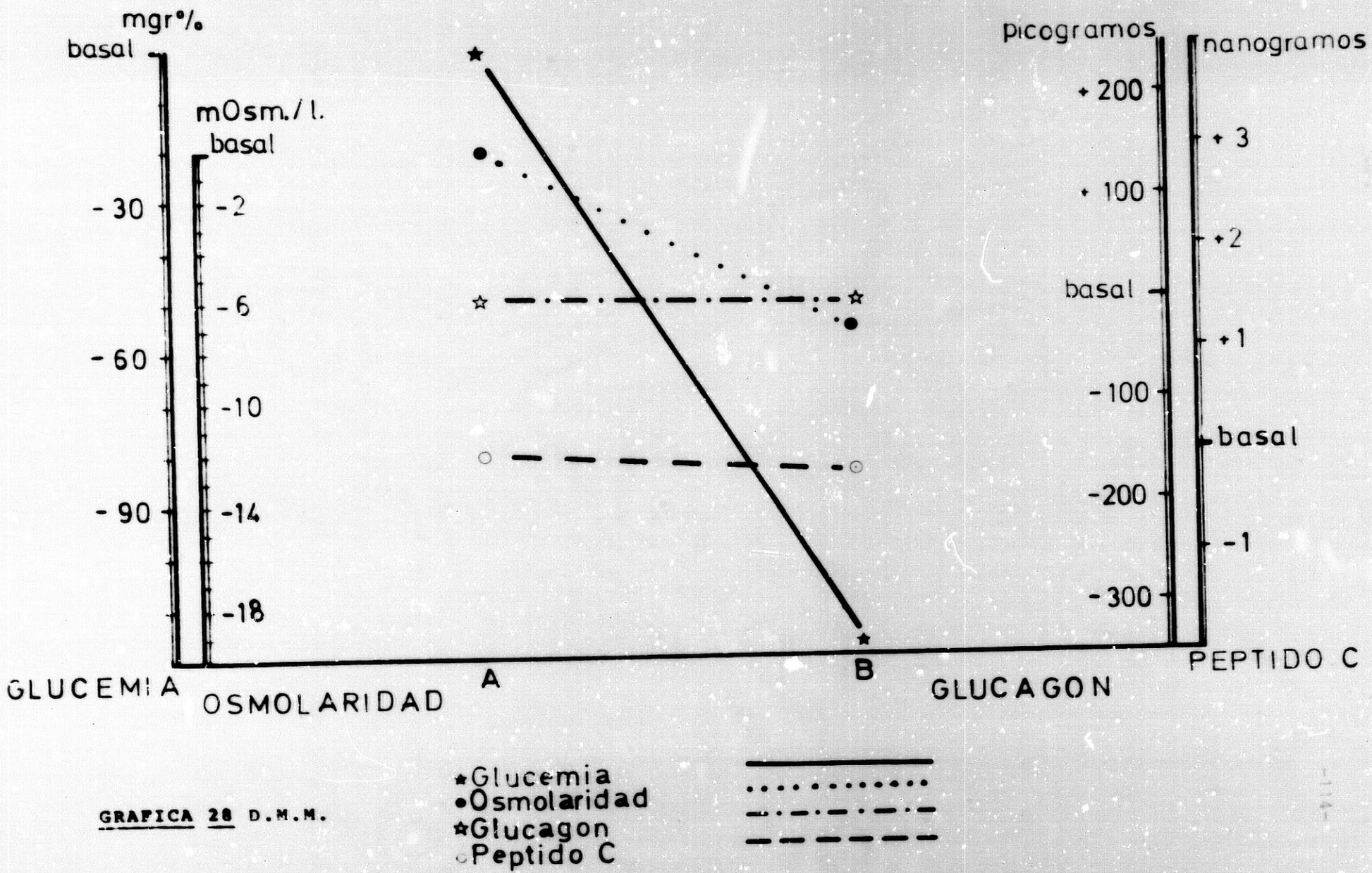
GRAFICA 25 F.U.C.



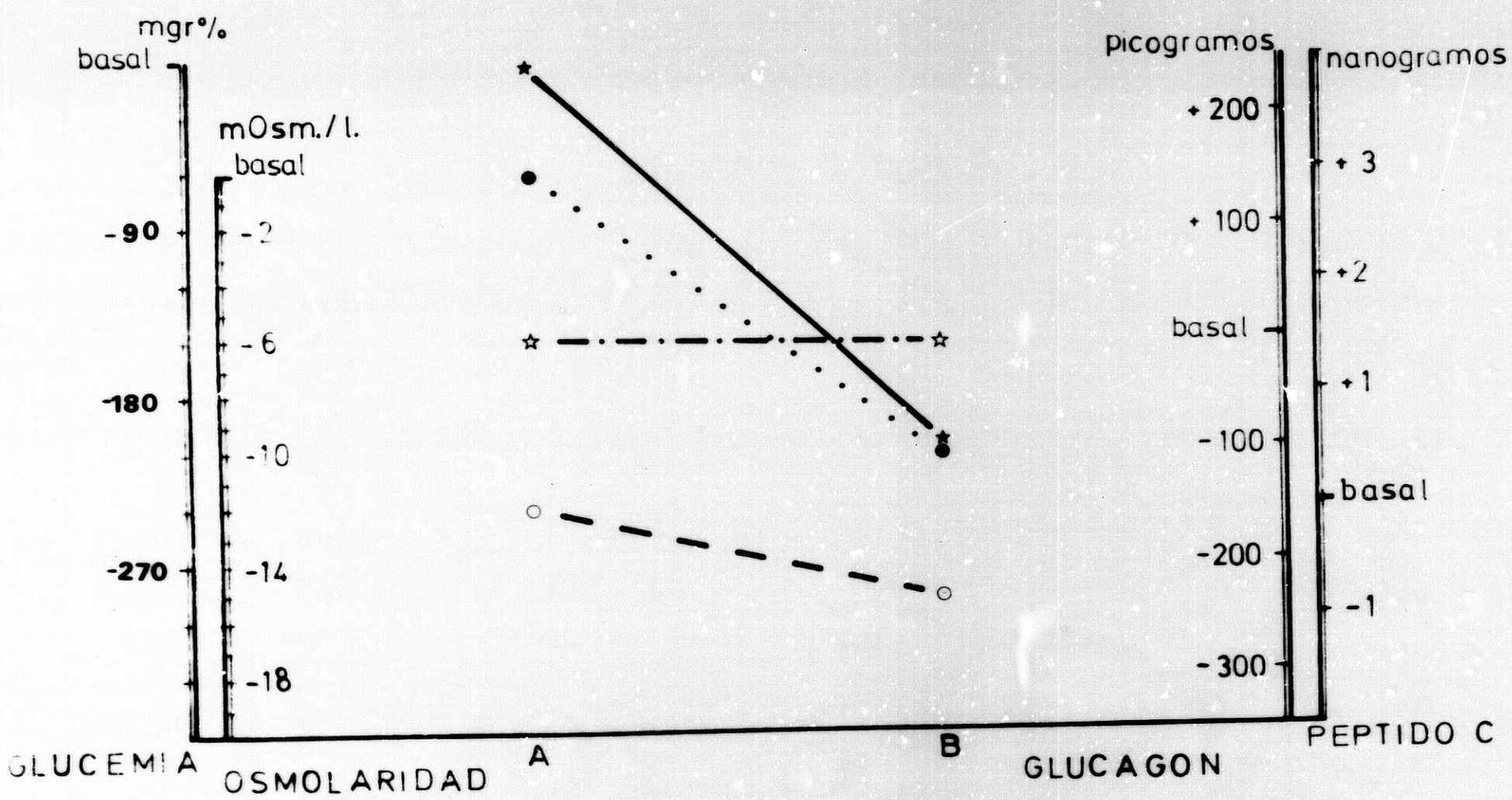
GRAFICA 26 J.A.L.



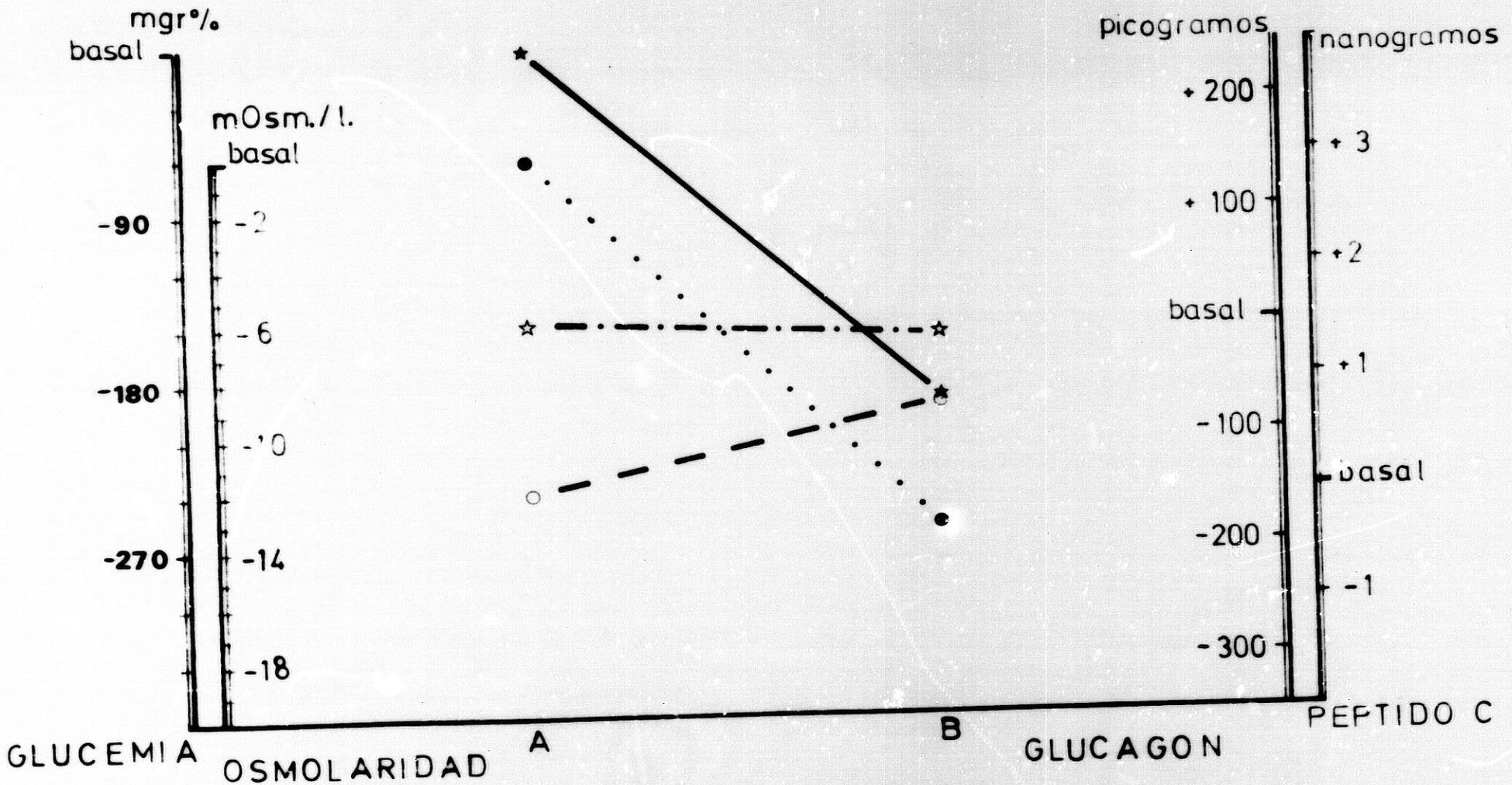
GRAFICA 27 F.D.J.



GRAFICA 28 D.M.M.

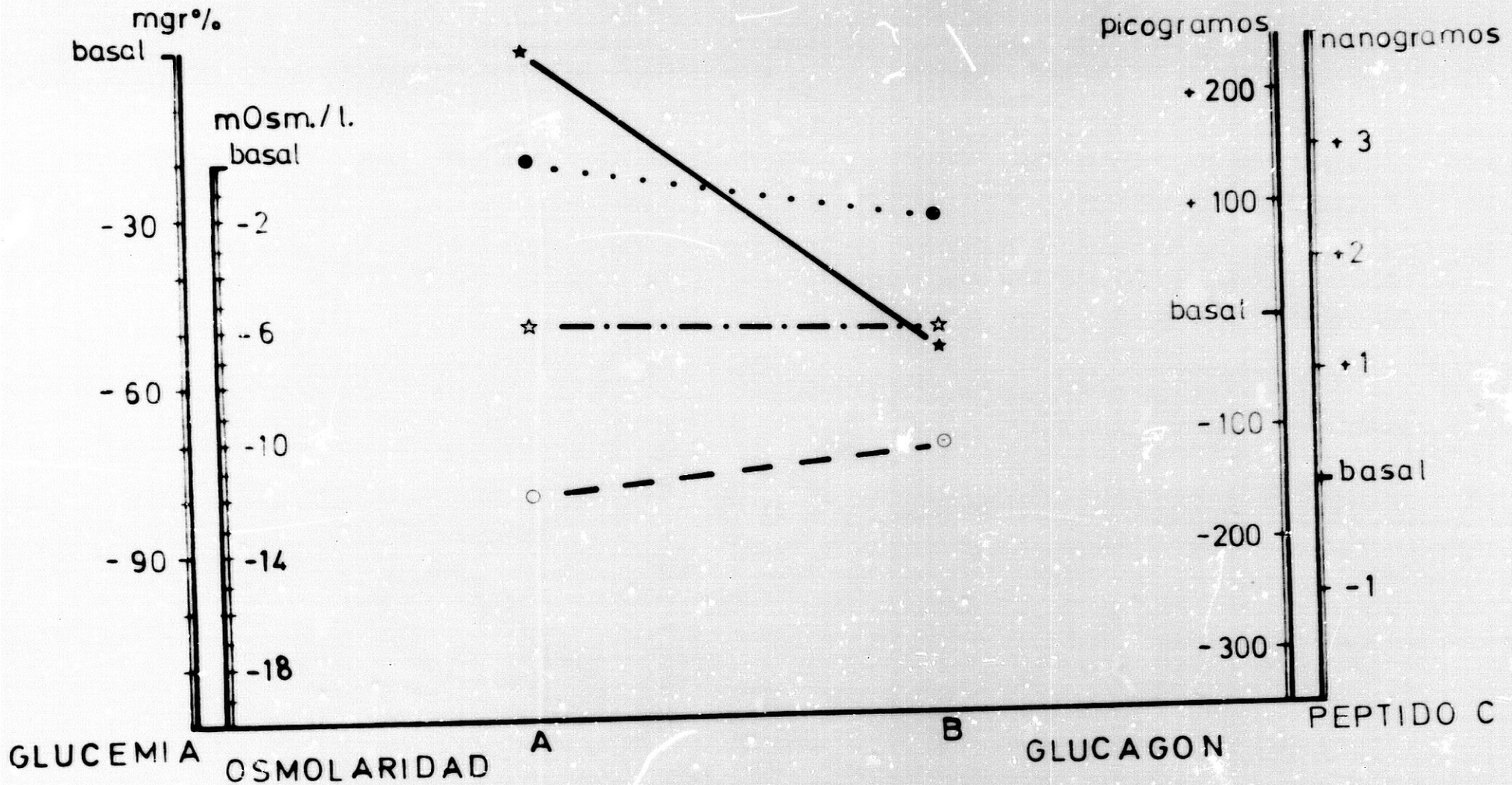


GRAFICA 29 C.C.A.

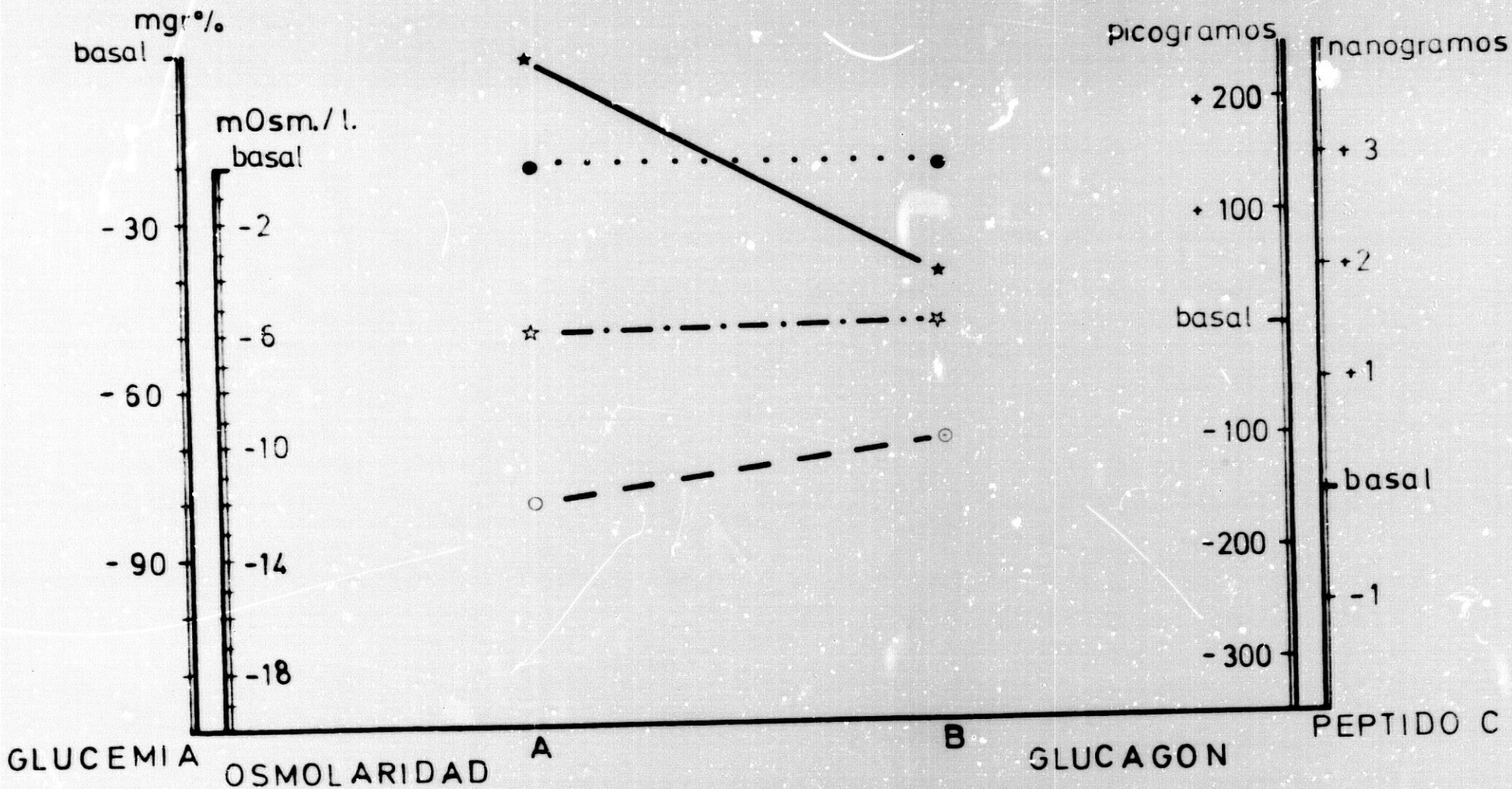


★Glucemia
●Osmolaridad
☆Glucagon
Peptido C

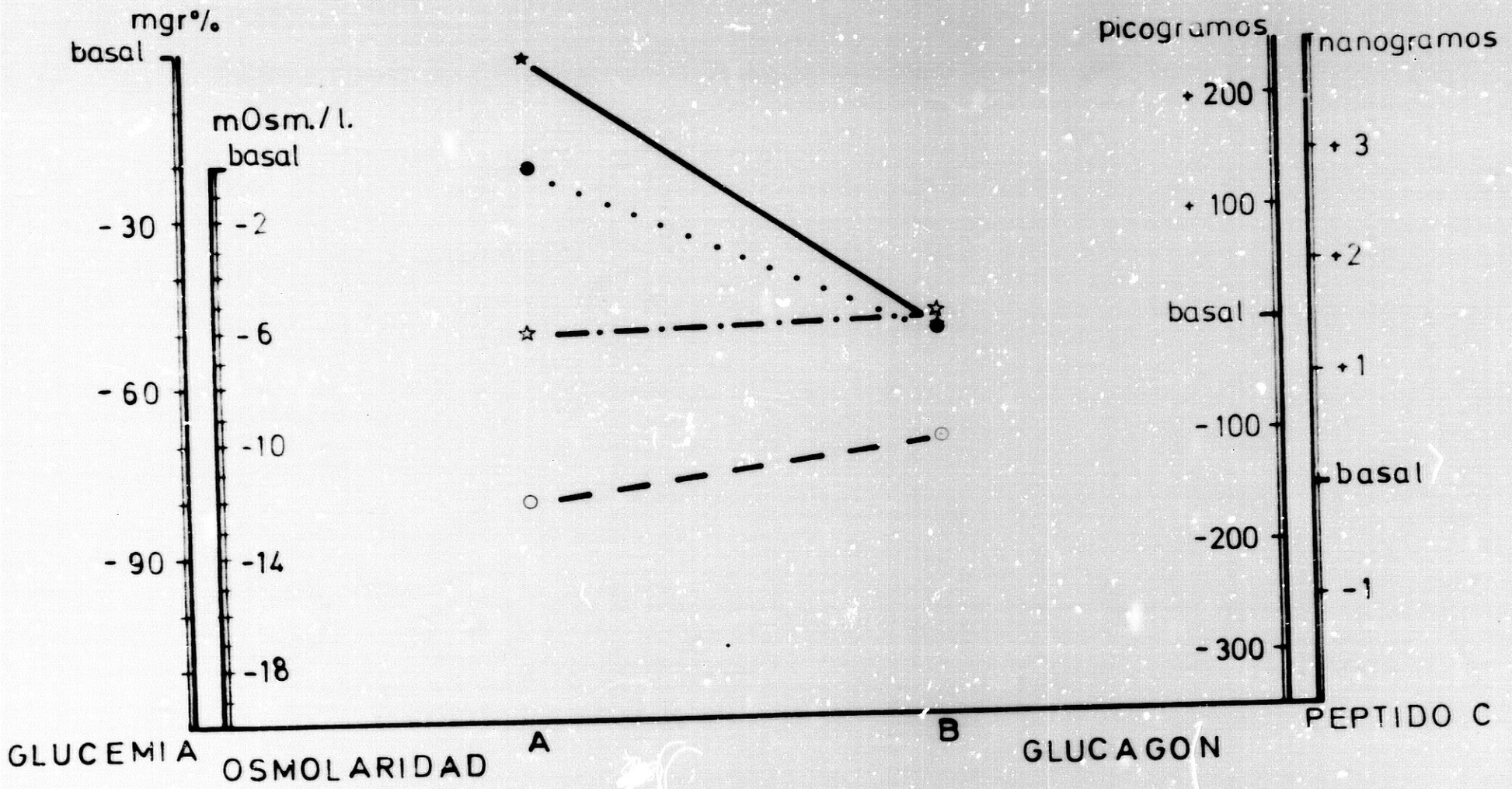
GRAFICA 30 C.R.S.



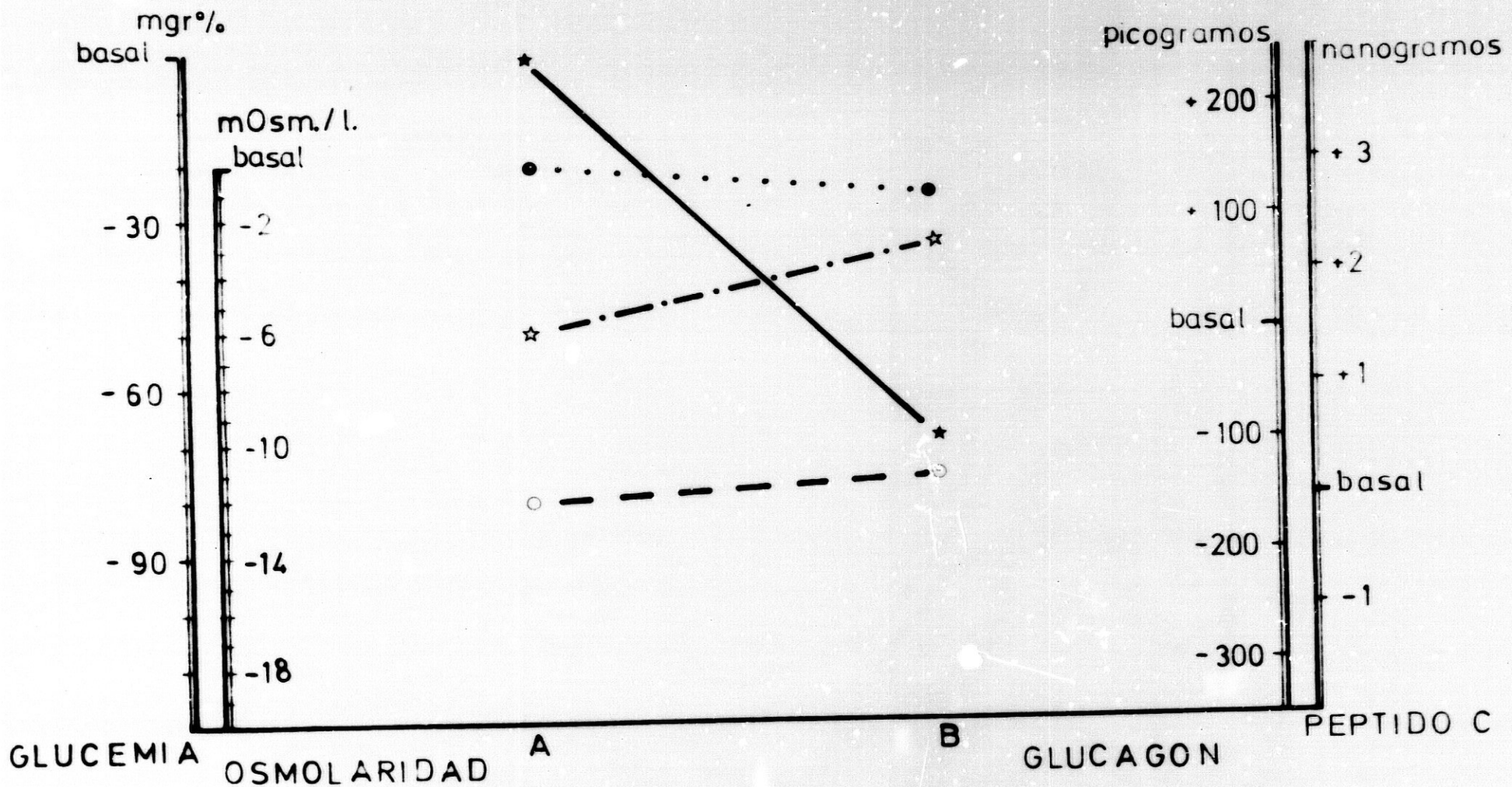
GRAFICA 31 C.L.G.



GRAFICA 32 J.R.G.

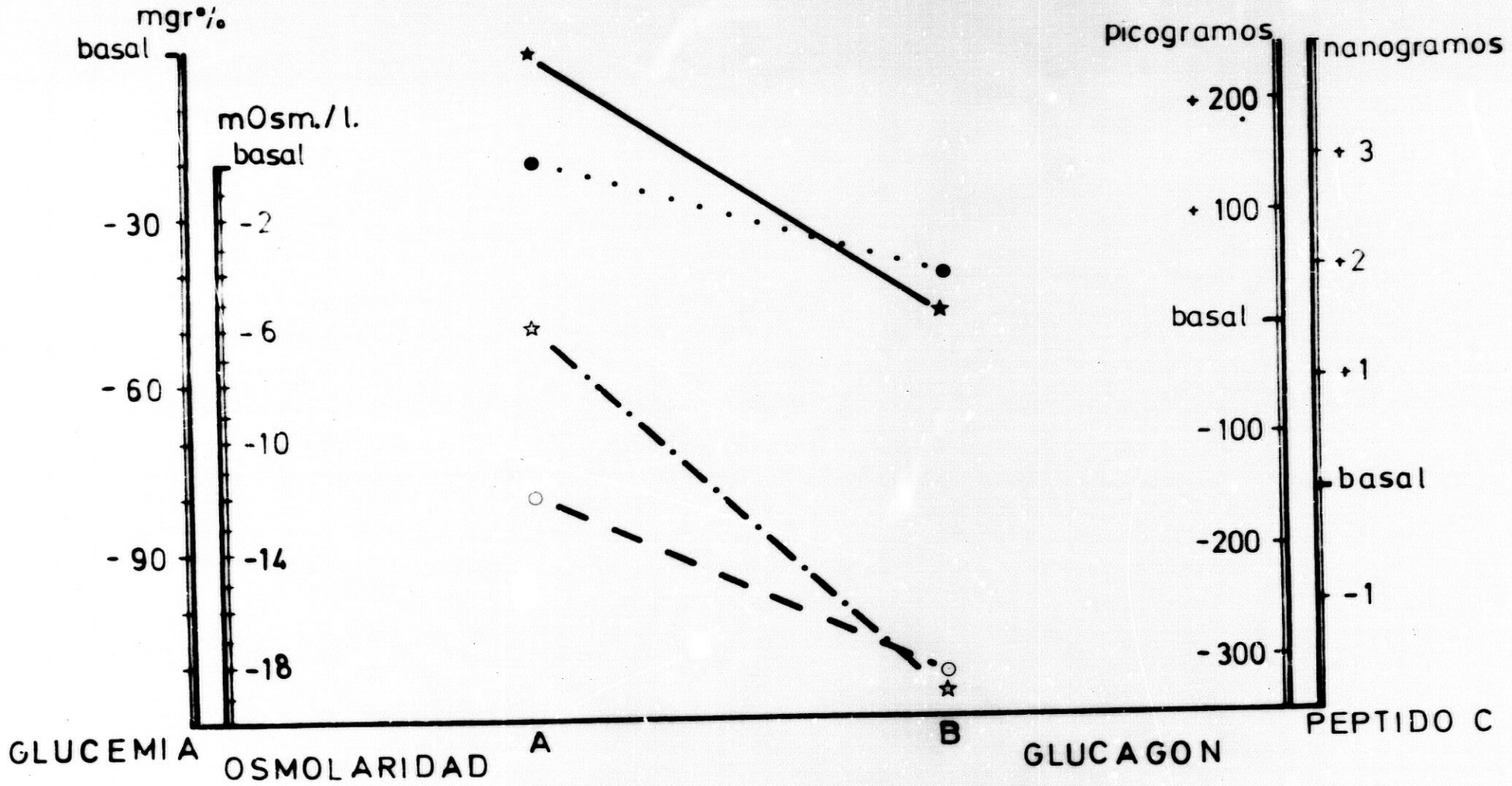


GRAFICA 33 A.C.C.

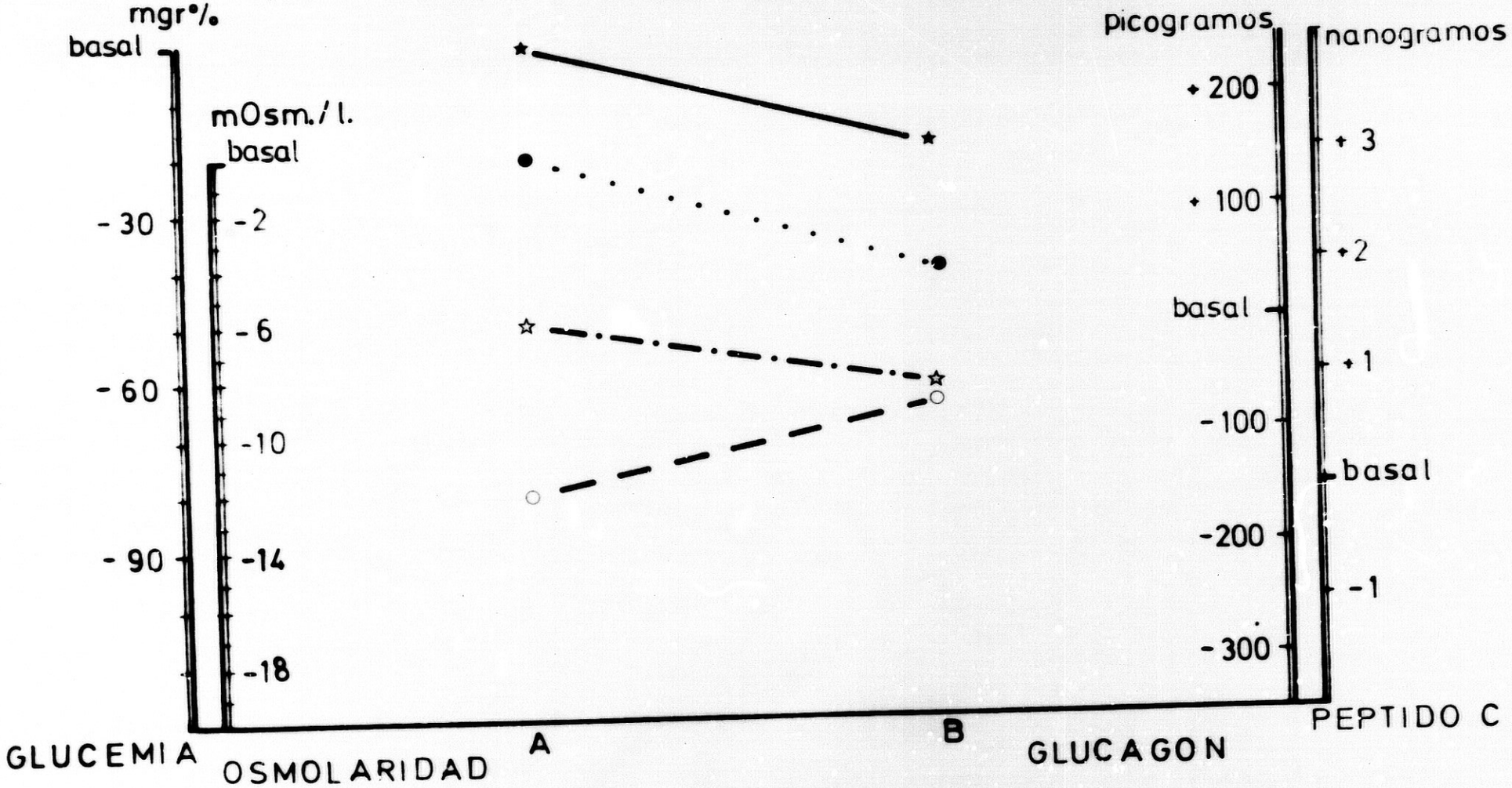


★Glucemia
●Osmolaridad
☆Glucagon
○Peptido C

GRAFICA 34 F.G.R.

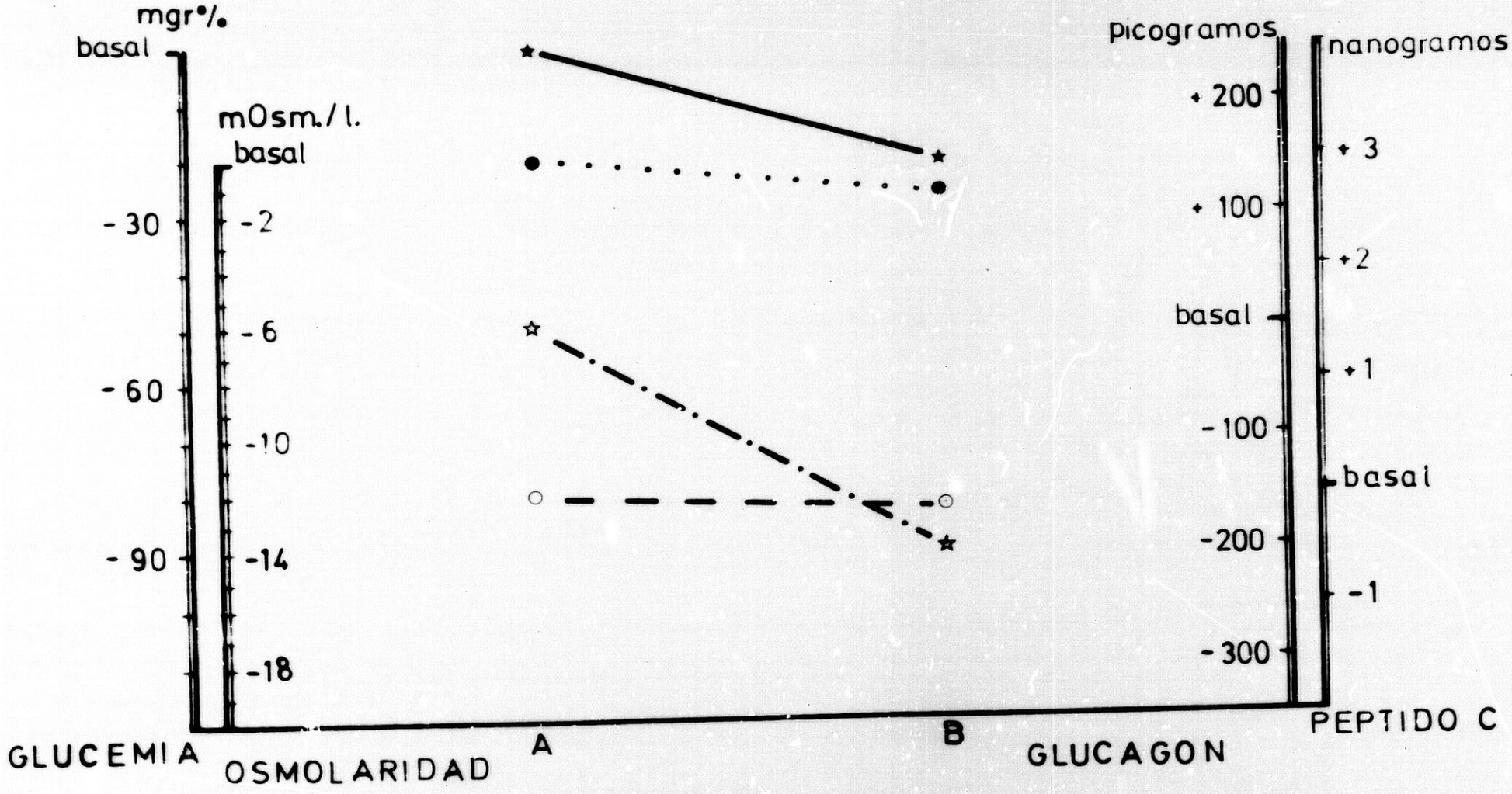


GRAFICA 35 C.S.H.



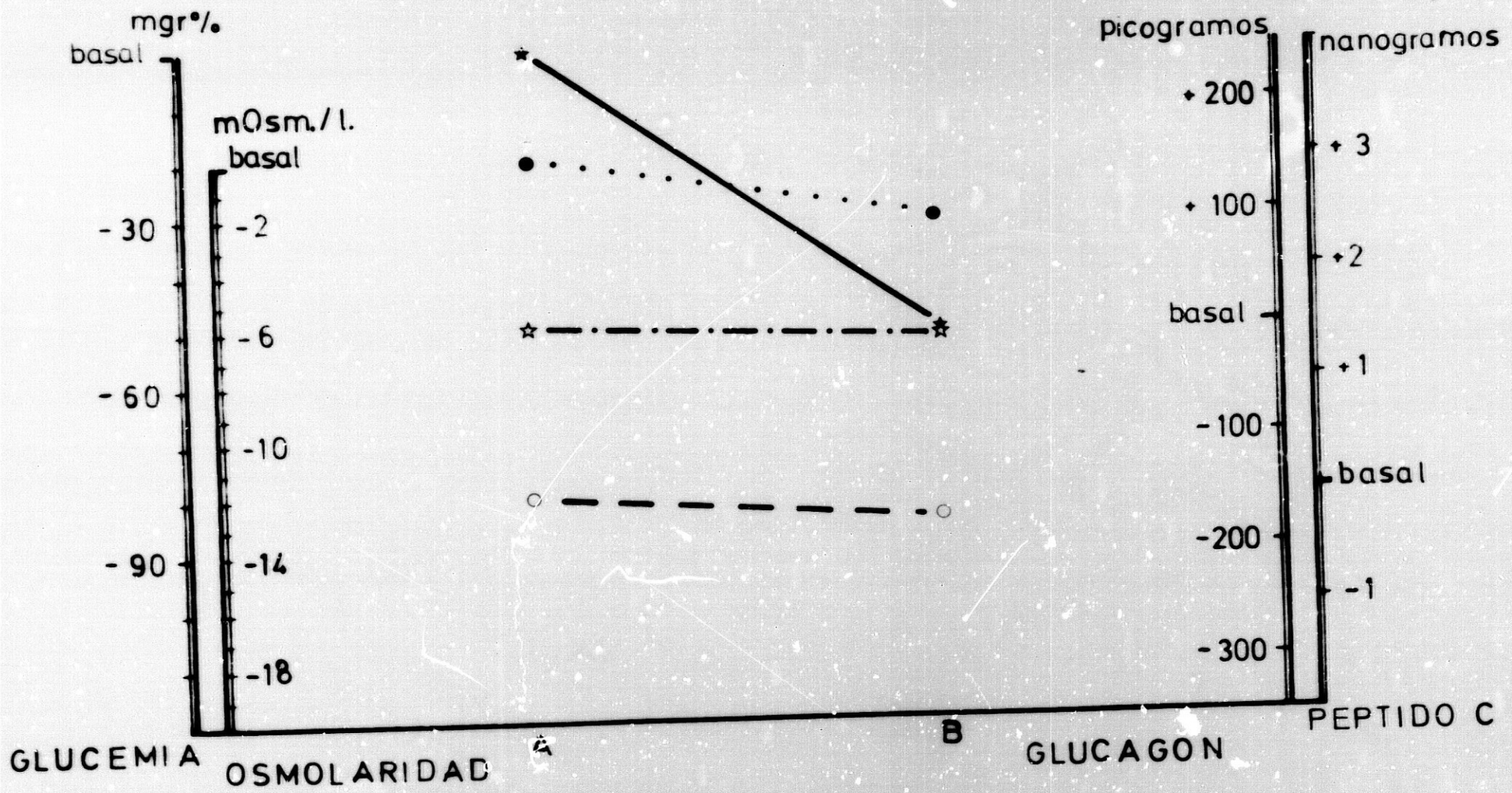
GRAFICA 36 R.C.C.

★Glucemia
•Osmolaridad
★Glucagon
○Peptido C

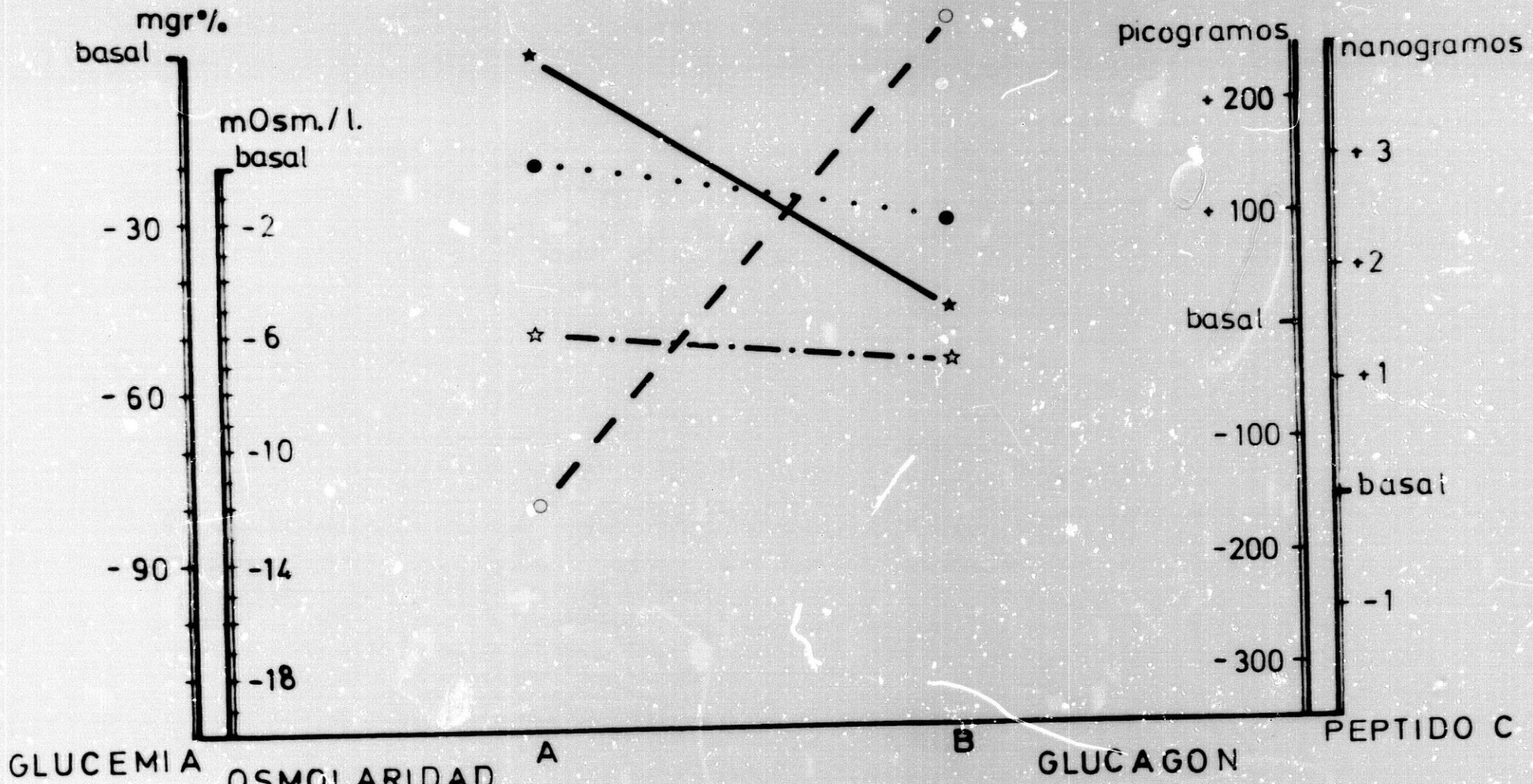


★Glucemia
●Osmolaridad
☆Glucagon
○Peptido C

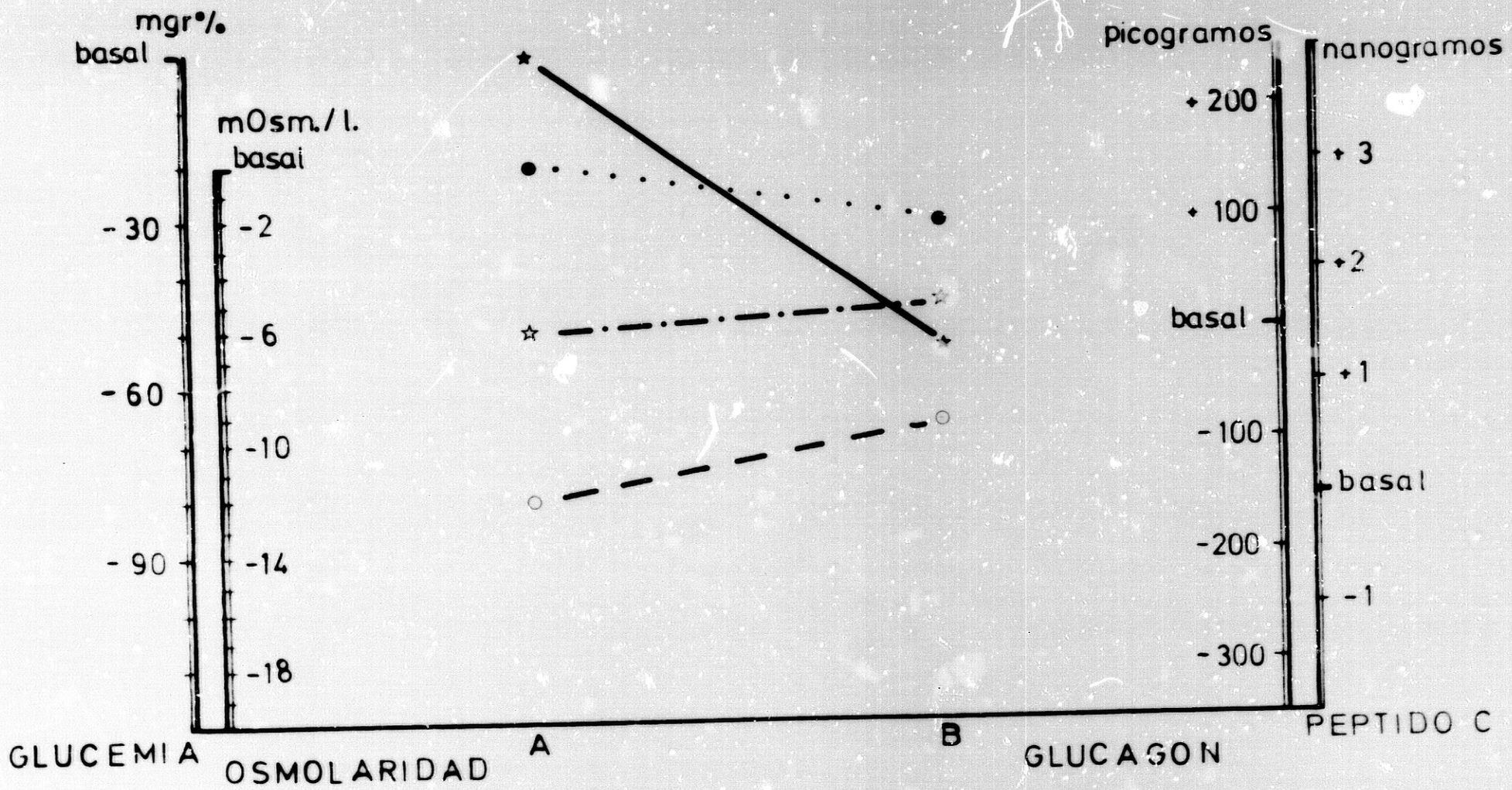
GRAFICA 37 J.M.L.



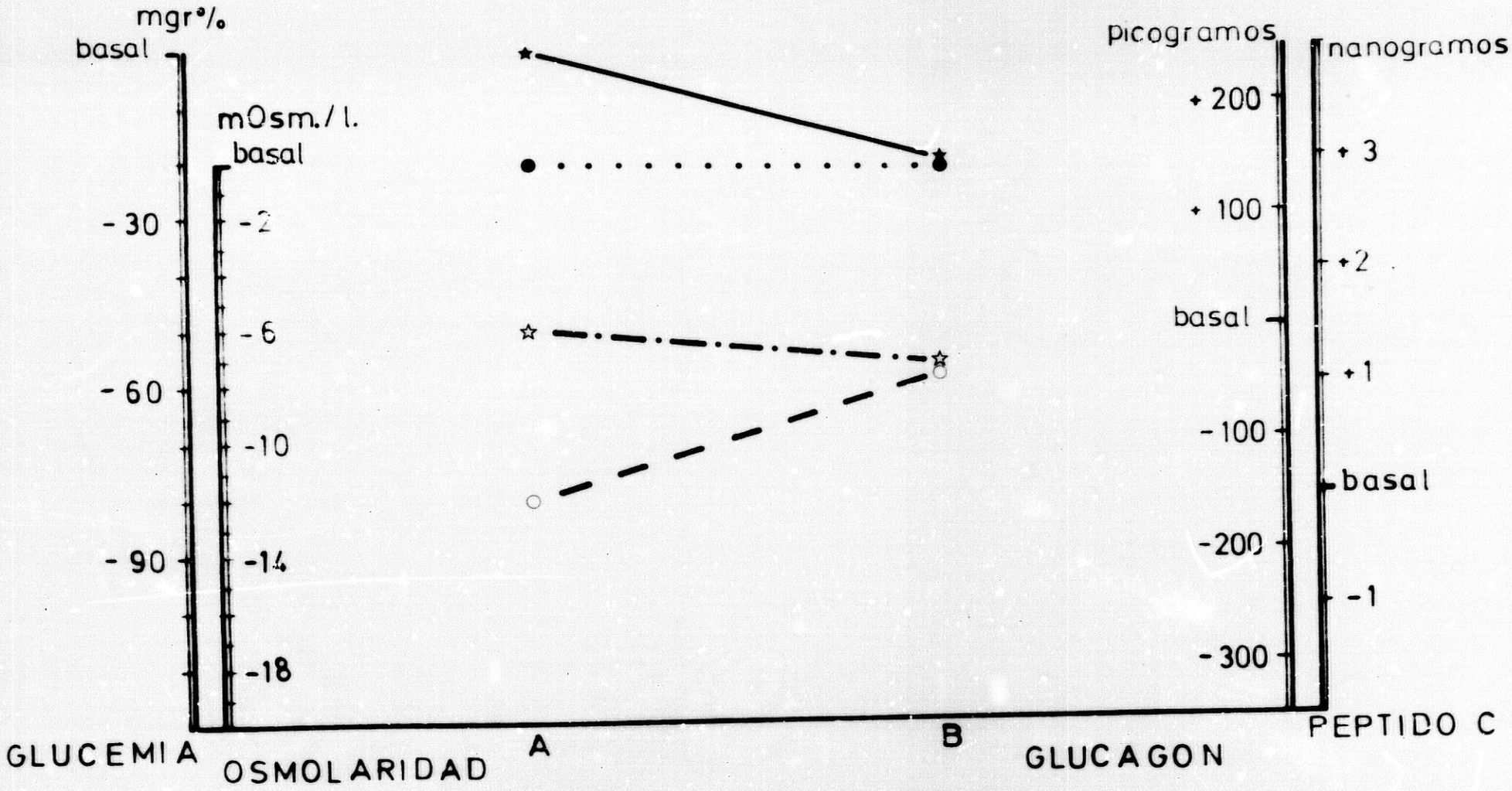
GRAFICA 38 M.C.R.



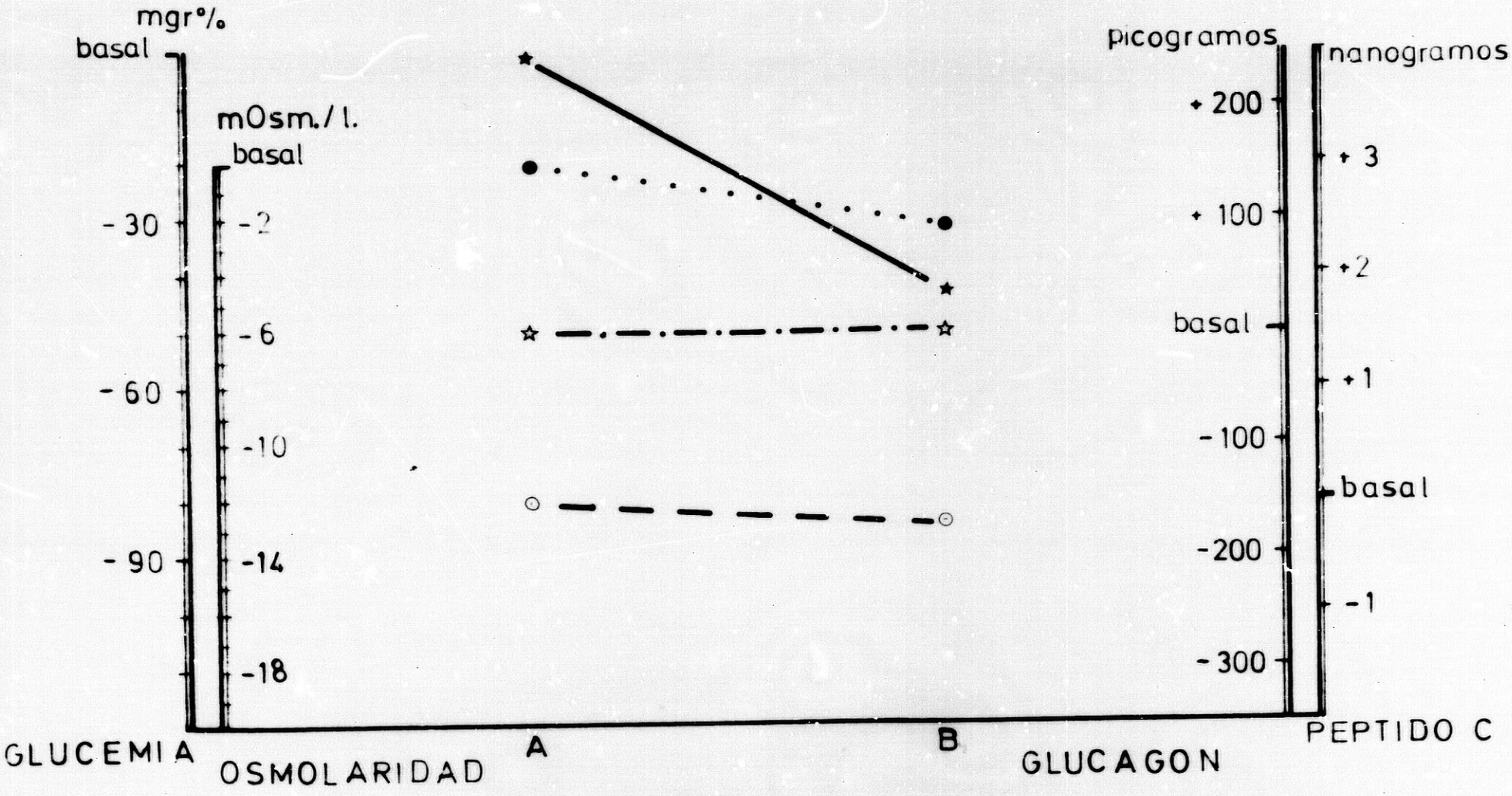
GRAFICA 39 C.M.F.



GRAFICA 40 E.M.R.

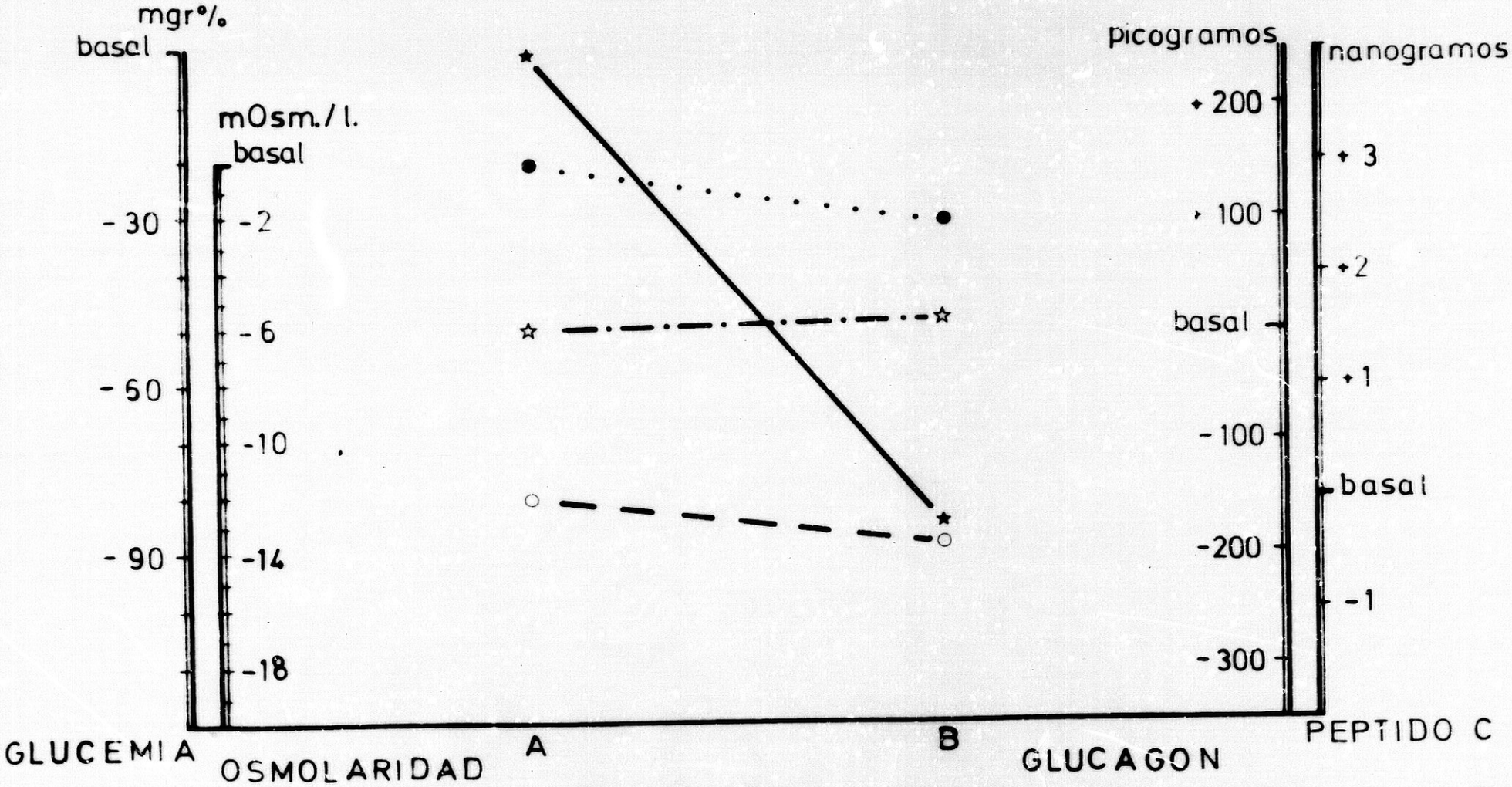


GRAFICA 41 J.S.G.

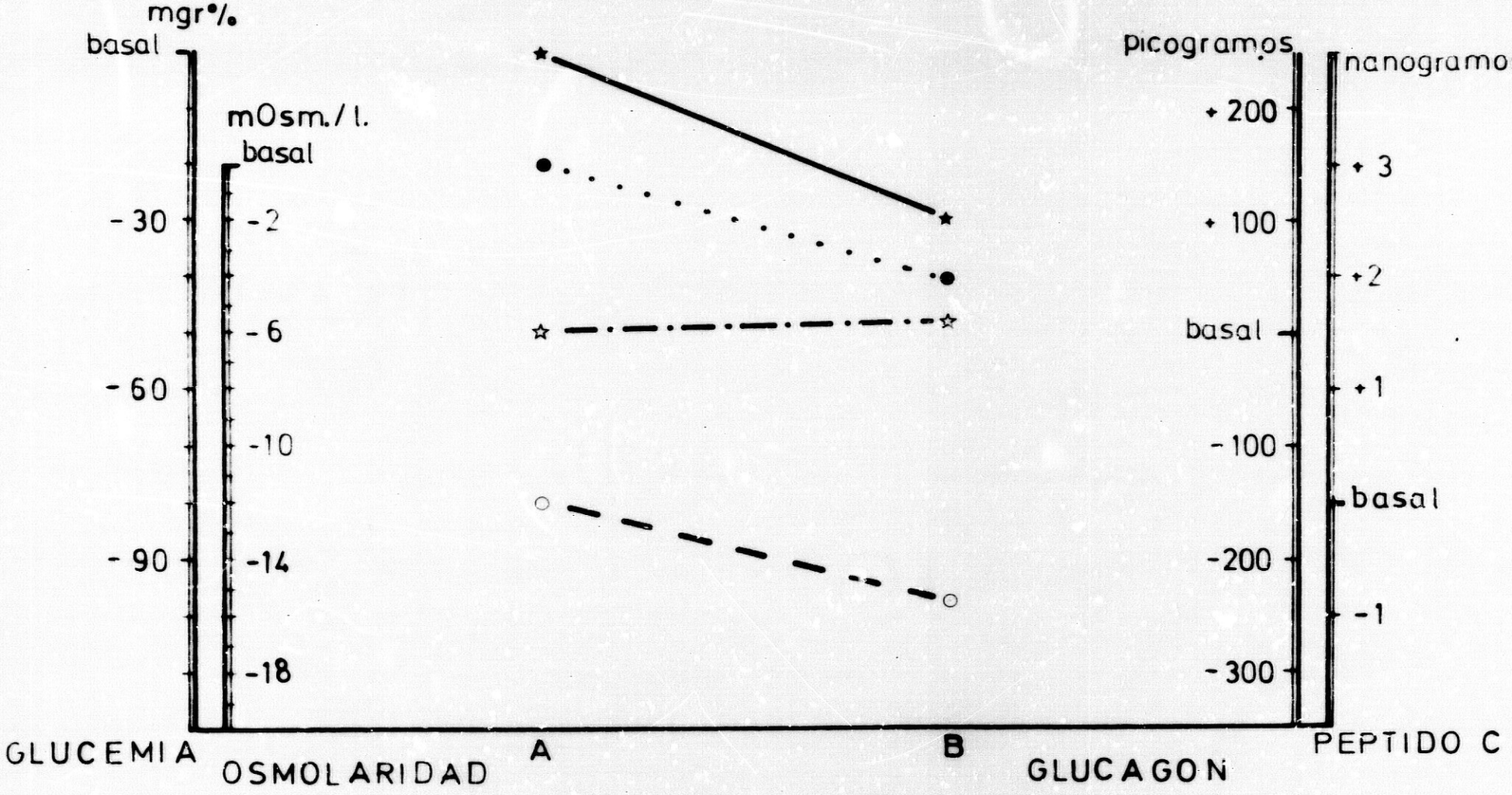


★Glucemia
•Osmolaridad
☆Glucagon
◦Peptido C

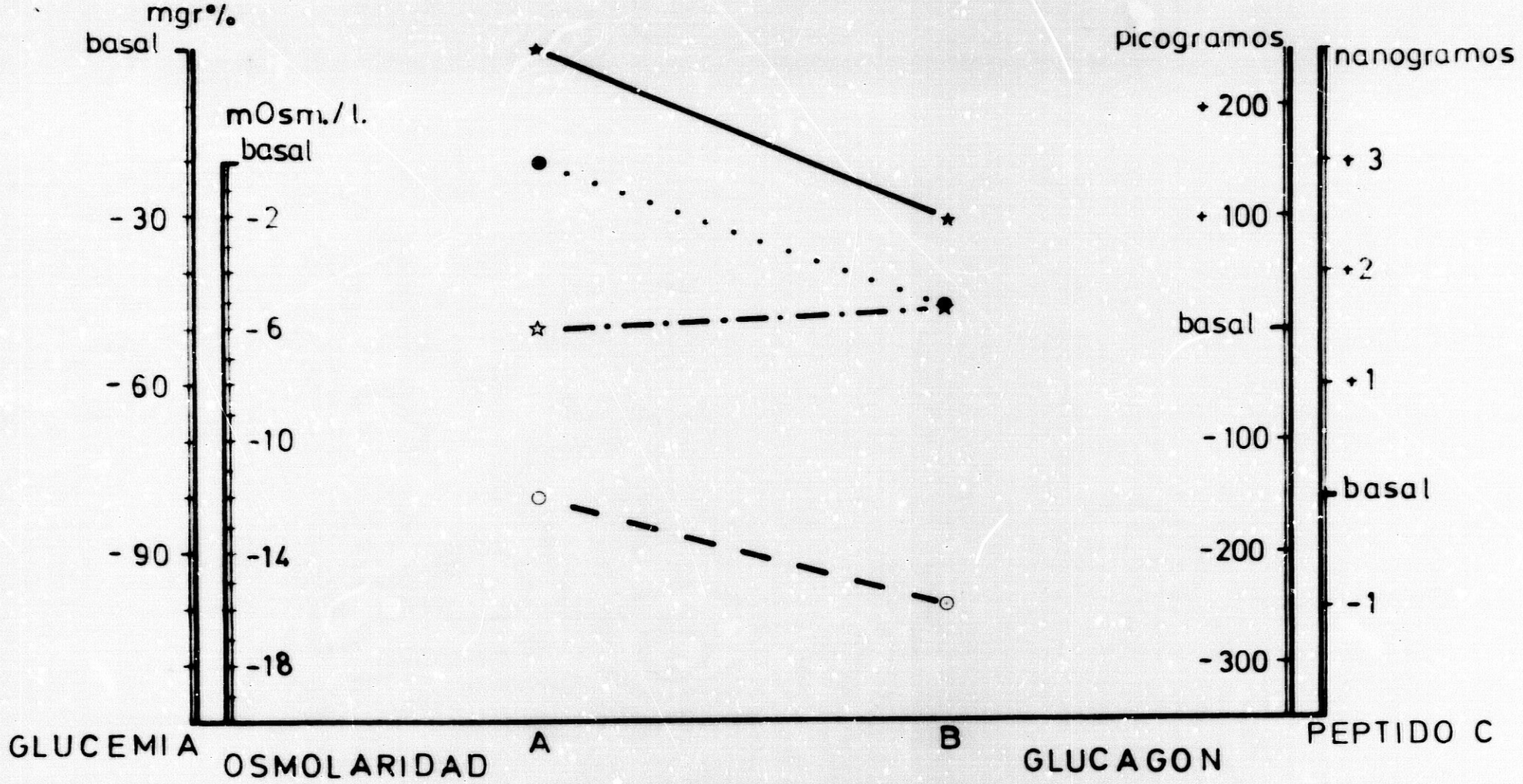
GRAFICA 42 F.S.S.



GRAFICA 43 T.H.C.

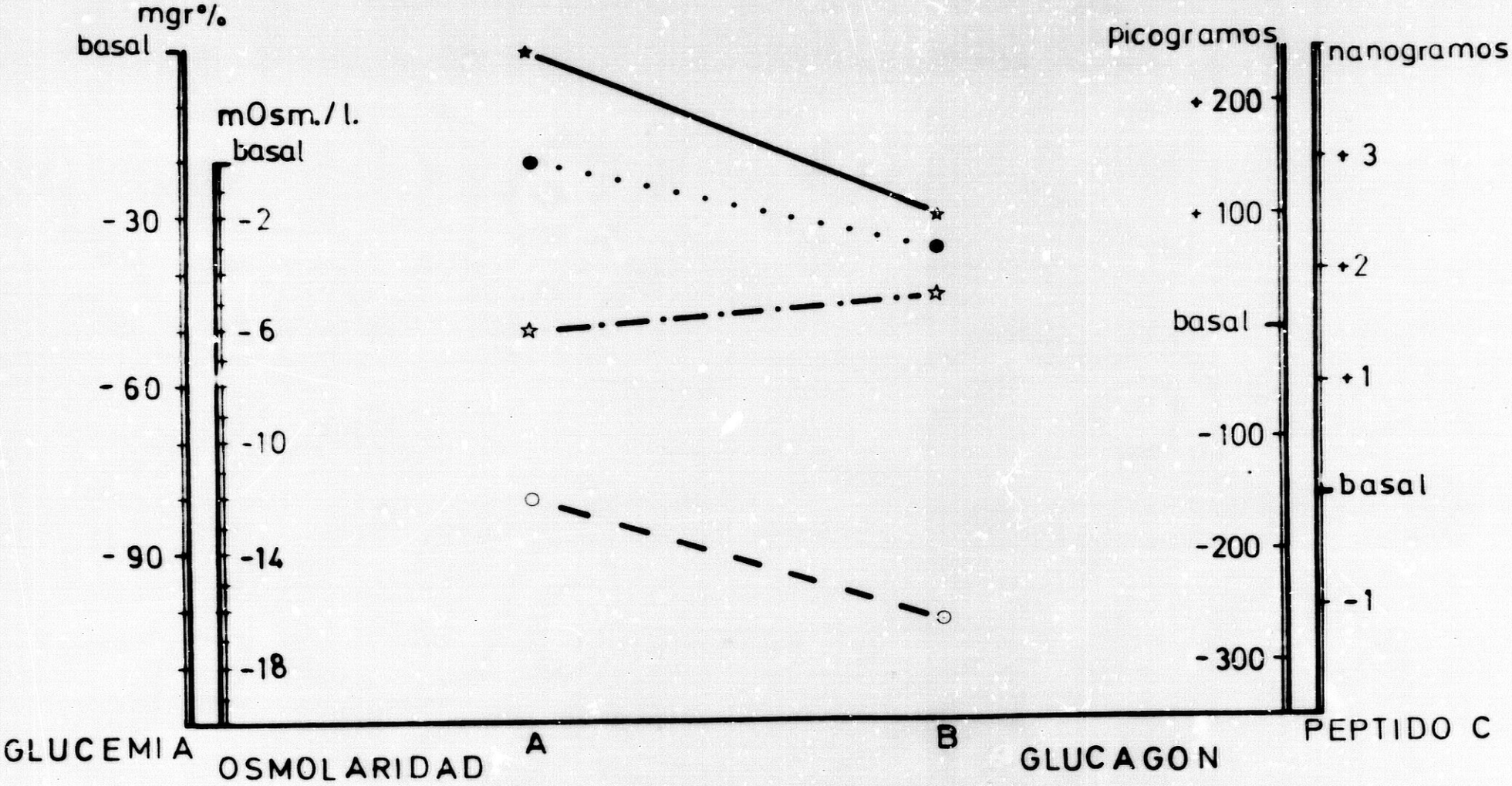


GRAFICA 44 L.M.C.

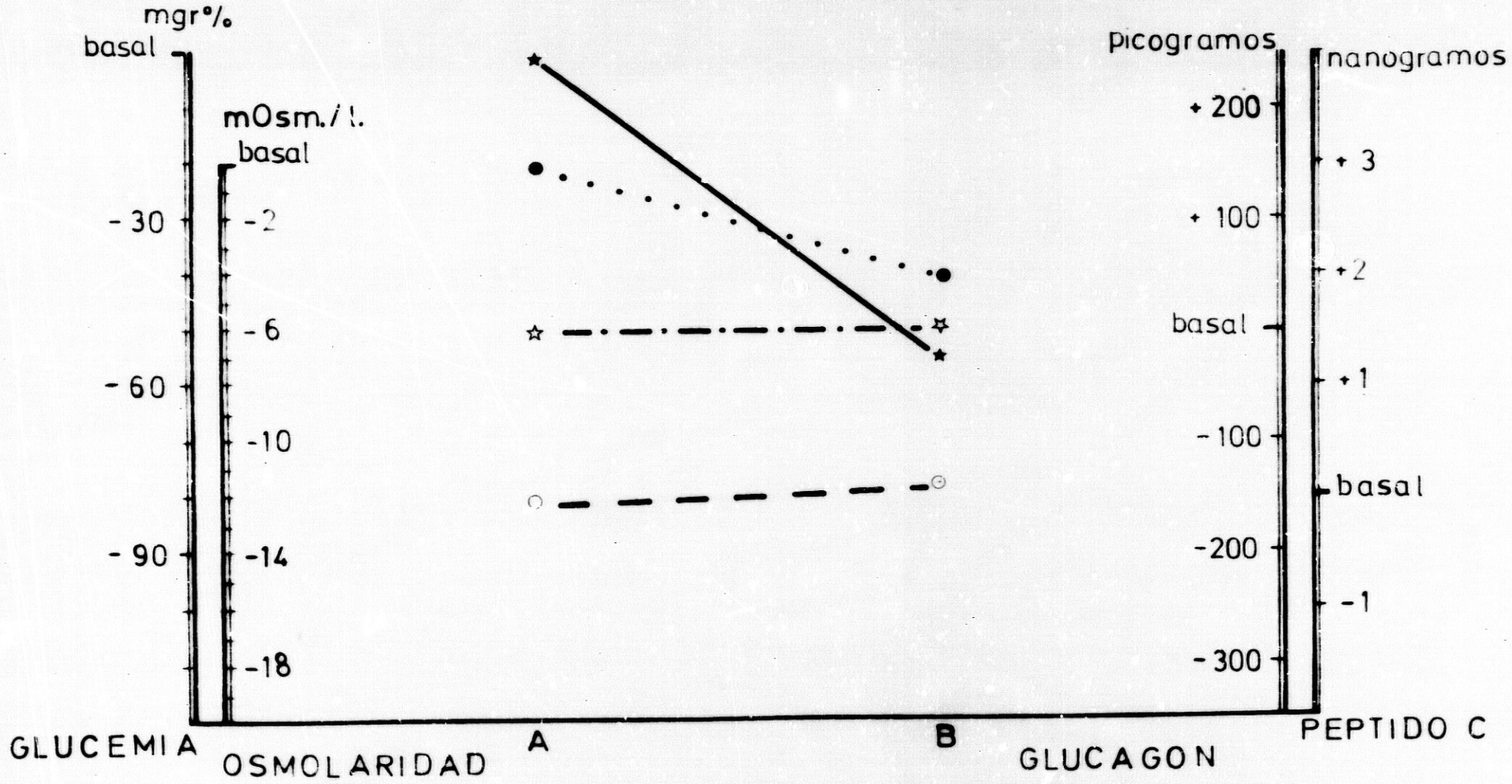


★Glucemia
●Osmolaridad
☆Glucagon
○Peptido C

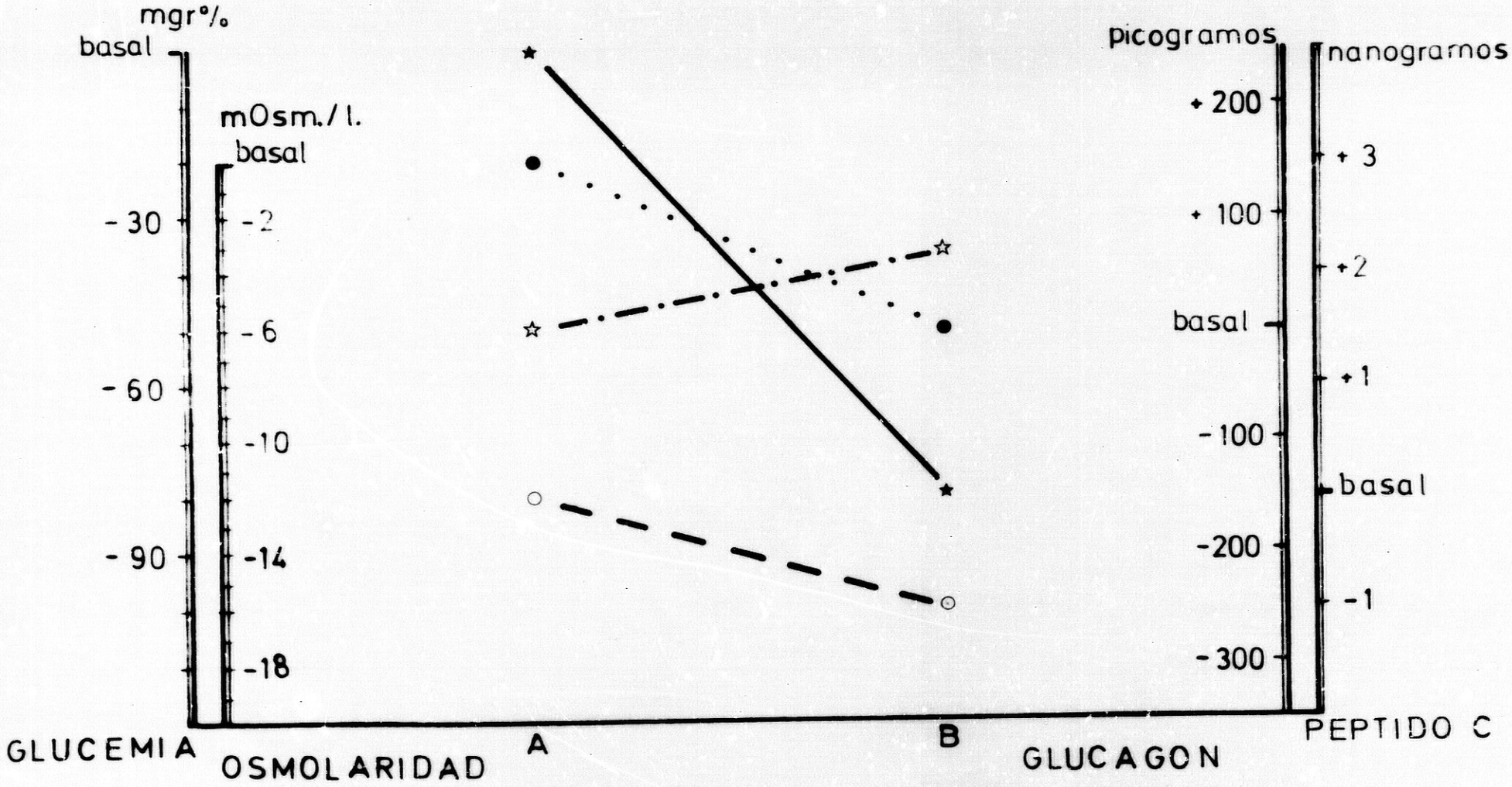
GRAFICA 45 A.I.R.



GRAFICA 46 M.R.R.



GRAFICA 47 T.G.T.



GRAFICA 48 L.T.L.

NOMBRE	FASE 1	FASE 2
M.B.E.	0.80	0.93
F.U.C.	0.85	0.92
J.R.G.	0.83	0.96
J.M.L.	0.79	0.85
L.T.L.	0.81	0.85
L.M.C.	0.82	0.87
E.M.R.	0.79	0.83
T.G.T.	0.81	0.82
J.A.L.	0.80	0.93
A.C.C.	0.82	0.94
A.J.B.	0.76	0.84
$\bar{x}$	0.80	0.88
$p<0.001$		

TABLA 19 Valores del Cociente Respiratorio en ambas fases.

DISCUSION

DISCUSION.

Es indiscutible el gran avance que la Nutrición Parenteral ha supuesto en el tratamiento de multitud de patologías médico-quirurgicas, llevando la esperanza a pacientes hasta hace poco abocados a la muerte por desnutrición, a pesar de los considerables avances técnicos disponibles.

Para ello baste recordar el alto grado de complicaciones postquirurgicas de los enfermos intervenidos en condiciones de malnutrición; las repercusiones que sobre pulmón (91), corazón (188) y otros organos derivan de la ingesta inadecuada de alimentos, etc.

Sin embargo, son múltiples las limitaciones que ésta técnica posee; ciñendonos en nuestro estudio, a comentar aquellos transtornos de índole metabólico, que afectan a la utilización correcta de los principios inmediatos.

Es sobradamente conocido que para la metabolización de los sustratos energéticos, sobretodo los aportados en forma de glucosa, es esencial la presencia de una cantidad adecuada de insulina, segregada por las células beta del páncreas.

Si bién cuando la glucosa es administrada por vía oral, como en la alimentación normal, la insulina tiene 2 fases en su liberación: una inmediata que alcanza un pico entre los 5-10 minutos postingesta, y otra tardía entre los 15-30 minutos; cuando se aporta por

vía intravenosa el estímulo sobre la célula beta es mantenido, y su secreción se hace uniforme.

En éstos casos, el páncreas debe ser capaz de metabolizar sin problemas una cantidad diaria de 400-600 gr. de dextrosa sin que sus niveles en sangre superen la capacidad máxima de reabsorción tubular renal de glucosa, estimada en 2 gr./litro, equivalente a unos valores de glucemia comprendidos entre 180 y 200 mg.%. Por encima de éstas cifras, el exceso es excretado por orina produciendose las consiguientes pérdidas calóricas y un descenso de la eficacia de la Nutrición Parenteral.

En caso de que con la glucosa aportada no se prevea la presencia de glucosurias, y sin embargo aparezcan, hay que chequear los siguientes apartados:

-Medicamentos que interfieran las pruebas de orina (como los diuréticos), ó que aumenten la neoglucogénesis (por ejemplo los corticoides).

-Valores de potasio, fósforo, cromio y manganeso, cuyos déficit pueden producir intolerancia a la glucosa.

-Presencia de anticuerpos antiinsulina, usual en diabéticos, pero poco probable con la Nutrición Parenteral, ya que supone un tiempo muy corto de exposición a la capacidad antigénica de la insulina.

La **insulina** es la clave del mantenimiento de la normoglucemia, esencial para conseguir una utilización hidrocarbonada óptima, mantener la homeostasis del medio interno y evitar las fugas calóricas por orina. Entre sus acciones destacamos (117, 138):

a) Inducir el transporte glucosado a través de la membrana celular, la fosforilación de la glucosa y la síntesis de glucógeno, así como la activación de diversos enzimas glicolíticos (fosfofructoquinasa, glicerolfosfatodeshidrogenasa, piruvatoquinasa y piruvatodeshidrogenasa), quizás incrementando la utilización glucosada.

b) Favorecer la síntesis de ácidos grasos libres y triglicéridos, teniendo una acción antilipolítica.

c) A nivel protéico facilita el transporte de aminoácidos en especial valina e isoleucina, a través de la membrana celular.

d) A nivel celular estimula la salida de sodio y entrada de potasio para la formación de un potencial de membrana óptimo (117).

e) Finalmente la insulina es una potente hormona anabólica que puede potencialmente contrarrestar el balance nitrogenado negativo y el hipercatabolismo de la injuria severa, cuando es administrada junto con abundante glucosa y potasio, pues disminuye el eflujo de aminoácidos procedente del músculo esquelético, y además mantiene siempre, incluso durante el ayuno, un cierto nivel basal que posee un claro efecto anticatabólico.

Es por éste importante papel que a nivel bioquímico posee la insulina, así como por su relativa vulnerabilidad, por lo que nos planteamos éste trabajo, sobretodo teniendo en cuenta que es precisamente en el paciente crítico, por nosotros estudiado, en donde mejor se evidencian los transtornos que se producen en la liberación, y sobretodo en la acción de la insulina, por la existencia de una alteración del sistema contrarregulador (glucagón, cortisol, catecolaminas, etc.) (4, 5, 44, 205, 209, 210, 214, 215).

ESTUDIO A

Con él, pretendimos analizar durante la Nutrición Parenteral a largo plazo, la evolución de los valores de Insulina, Péptido C y Glucagón, así como los de la Glucemia y Balance Nitrogenado.

Pese a su sencillez son muy escasas las referencias bibliográficas (80, 180, 191) que estudian durante más de 7 días éste comportamiento. Nosotros lo hemos hecho durante un período mínimo de 5 semanas (a veces hasta 8), en 25 pacientes que nos han servido como grupo control para conocer la evolución de los péptidos pancreáticos y su repercusión sobre la utilización de las soluciones nutrientes.

Las características de éstos enfermos han sido heterogéneas en cuanto a edad, patología de base, etc.; pero se han agrupado dentro de 2 tipos claramente definidos: 18 que mantienen la normoglucemia y no precisan insulina, y 7 que sí la precisaron.

Un hecho común a los 25 pacientes, ha sido una elevación significativa de la glucemia, insulina y péptido C al comparar sus valores con los de enfermos no sometidos a nutrición intravenosa (Gráfica 3) Ello es lógico puesto que el aporte glucosado determina un aumento de la glucemia y consecuentemente el páncreas responde segregando más insulina; como la secreción de ésta y la del péptido C es equimolecular tras el desdoblamiento de la proinsulina en sus 2 fracciones, es razonable que el péptido C esté igualmente elevado.

En definitiva, el aumento de los valores de glucemia, insulina y péptido C expresan una respuesta normal del páncreas ante la sobrecarga glucosada que determina la Nutrición Parenteral; y se mantienen persistentemente elevados durante todo el tiempo que dura la Alimentación Intravenosa, pues el estímulo hiperglucemiante es siempre de igual intensidad al perfundirse al mismo ritmo y durante las 24 horas. Las pequeñas variaciones que pudieran detectarse, serían debidas a otros factores neuroendocrinos, pero no alimentarios.

Es importante considerar que aunque el estímulo secretor de insulina es debido fundamentalmente a los carbohidratos (80, 138, 168, 211, 215), también juegan un papel no desdeñable los aminoácidos, sobretodo la Arginina y la Leucina presentes en las mezclas, e incluso algunos autores como CRESPIN (43), describen un efecto similar con las grasas.

En los 18 pacientes que no precisaron insulina por mantener glucemias adecuadas, es comprensible que encontraramos una correlac-

ción significativa entre los valores de glucemia e insulinemia, pues ante la elevación de la primera, el páncreas incrementa la secreción insulínica (Graficas 4 y 5).

De igual modo el péptido C aumentó significativamente cuando se elevó la glucemia, expresando con ello una estimulación pancreática adecuada, que libera la proinsulina en sus 2 componentes: Insulina y Peptido C (Gráficas 8 y 9).

Idéntico razonamiento es válido para explicar la correlación entre la insulinemia y el péptido C, ya que su secreción ante el estímulo hiperglucemiante se realiza de forma simultánea (Graficas 6 y 7).

Un hecho que nos ha sorprendido ha sido el aumento del glucagón; y ha sido por lo generalizado de su presentación, de modo que practicamente lo encontramos elevado en la totalidad de los pacientes. Ello tenemos que enmarcarlo dentro de una respuesta al stress; pues como es sabido, en éstas situaciones se elevan sus niveles junto a los de las catecolamimas, cortisol, etc. (19, 201). Si ya el simple hecho de estar hospitalizado supone un cierto grado de stress, con el consiguiente aumento del glucagón, tanto más se elevará en enfermos con procesos patológicos graves, como la colitis ulcerosa en fase de agudización, postoperatorios de cirugía mayor, etc. En nuestro caso, aunque de forma moderada (Indice de stress inferior a 5 y criterios clínicos de enfermedad no muy grave), los pacientes mantenían un cierto grado de stress.

Por otro lado pensamos que el aumento de los valores de glucagón, contribuyó al alza experimentada por la glucemia; pues como es sabido, puede antagonizar la acción de la insulina y sobretodo contribuir directamente a la hiperglucemia con su poder catabólico estimulante de la neoglucogénesis, es decir, la formación de glucosa a partir de las proteínas musculares; mecanismo éste antieconómico ya que supone una perdida proteica en ocasiones muy considerable (32, 50, 53, 71, 92, 108, 177, 184).

Por ésta razón, los paciente con mayores cifras de glucagón tenían la glucemia significativamente más elevada (Grafica 10).

El hecho de que los enfermos con glucagonemia más elevada, tuvieran también mayores cifras de insulina y péptido C, podemos atribuirlo a que ante el estímulo hiperglucemiante del glucagón, el páncreas reacciona segregando más insulina (Gráficas 11 y 12) (161).

Un hecho clave que queremos destacar, es el hallazgo de una **correlacción significativa entre insulinemia y Balance Nitrogenado** (Gráfica 13), de modo que aquellos enfermos con insulina elevada, tenían un Balance Nitrogenado más favorable.

El efecto beneficioso de mantener unos niveles de insulina moderadamente elevados, incluso con aporte exógeno, ha sido descrito por diversos autores, tales como HINTON, (102), ALLISON, ELWYN (65), WOOLFSON (213) y otros, que encuentran en éstas circunstancias una me-

joría en el **equilibrio nitrogenado**, favoreciendo el transporte de aminoácidos al interior de la célula y su incorporación a las proteínas.

En el mismo sentido se pronuncia De FRONZO (48), al demostrar que cuando la hiperinsulinemia se produce en combinación con hiperglucemia, el **metabolismo de la glucosa es un 85-90% mayor que en el estado euglucémico**, a pesar de que ya la hiperglucemia per se, tiene su propio efecto estimulatorio en la utilización y captación de glucosa debido al efecto masa.

En estudios realizados por el mismo autor, cateterizando la circulación hepática, se ha evidenciado que al aportar dosis moderadas de insulina, se determina un descenso de la producción hepática de glucosa a partir de las proteínas (neoglucogénesis) que inducía los altos niveles de glucagón. Esde descenso de la neoglucogénesis **disminuye** el catabolismo protéico determinando un balance nitrogenado más favorable.

Parece ser que este efecto descrito en cuanto a la reducción de la producción hepática de glucosa, es máximo cuando los niveles de insulina son de 50 mcU./ml., cifras **muy similares** a las de nuestros enfermos.

Corroborando éste efecto beneficioso de la insulina, están los estudios in vitro de WOOLFSON (233), que revelan que su aporte estimula la síntesis protéica y disminuye la destrucción.

Un último dato a reseñar, es que la elevación de la insulina es clave porque **mejora la relación Insulina/Glucagón** (relación I/G, normal hasta 4); habiendose demostrado que relaciones I/G bajas, favorecen el catabolismo, mientras que las altas mejoran ostensiblemente el anabolismo (191).

Estos efectos tan favorables, encontrados cuando la insulinemia se eleva, son mucho menos evidentes en los enfermos gravemente injuriados y serán comentados ampliamente con posterioridad.

Si consideramos dentro de ésta FASE A, a los 7 pacientes que **SI** precisaron insulina por presentar hiperglucemia y fugas calóricas, vemos una evolución bien distinta a la del grupo anterior, que no precisó insulina:

En ellos **no** encontramos una correlacción entre Glucemia, Insulina y Péptido C, existiendo un comportamiento errático en la recta de regresión cuando los comparamos entre sí. Sin embargo, al enfrentar los valores obtenidos, con los de los 18 pacientes que no precisaron insulina, vimos una diferencia significativa por cuanto presentan mayor glucemia e insulinemia, lo que atribuimos a que tenían un stress superior, determinante de cambios neuroendocrinos ya descritos, y en los que profundizaremos en páginas siguientes (Tabla 16).En cambio los valores de péptido C no se modificaron, lo que se explica (56) porque la secreción basal de insulina, evaluada mediante la medida del Péptido C, es inhibida tras pequeñas elevaciones de la insulinemia; éstas elevaciones son las producidas con el aporte exógeno.

Estas diferencias entre los 2 grupos de pacientes, son debidas fundamentalemente a que por su sitauación clínica estaban sometidos a **distintos grados de stress**, mayor en los que precisaron insulina, mientras que el Grupo 1 con mejor tolerancia a la Nutrición Parenteral, demostrable por la presencia de Balance Nitrogenado positivo, ausencia de fugas calóricas, glucemias aceptables, etc., presenta una correlacción estrecha entre las distintas hormonas pancreáticas, lo que determina una mejor utilización de los sustratos aportados.

ESTUDIO B

Ha tenido como objetivo evaluar el comportamiento del Balance Nitrogenado, Péptido C, Glucagón, Glucosurias y Glucemia, en 30 pacientes conectados al Páncreas Artificial bajo 2 situaciones: Sin que la máquina infundiera insulina (Fase 1), y tras perfusión de ésta durante 12 horas (Fase 2). La ausencia de bibliografía al respecto nos obligó a la elaboración de nuestro propio método.

El principal obstaculo para él estudio provenía del tiempo de aplicación del aparato, puesto que tenerlo conectado durante más de 24-48 horas, empieza a ser molesto para un paciente consciente al limitar de forma ostensible su actividad física.

En trabajos preliminares realizados por nosotros, manteniendo a los enfermos durante 48, 72 e incluso 96 horas conectados al Páncreas, detectamos un comportamiento muy similar en los parámetros

analizados, por lo que con objeto de producir las mínimas molestias, limitamos el tiempo a 24 horas.

A continuación comentamos nuestros resultados:

El descenso de la glucemia en pacientes conectados al Páncreas Artificial, ha sido ampliamente recogido en la bibliografía diabetológica (69, 107, 121, 158, 163, 193), y se trata de un hecho lógico, puesto que lo que hace la máquina es infundir insulina.

Ello también es válido para los enfermos sometidos a Alimentación Parenteral con aportes glucosados importantes, y como se aprecia en la Gráfica 14, el descenso es progresivo y con modificaciones estadísticamente significativas.

La osmolaridad en sangre experimenta también un cambio paralelo y significativo cuando el Páncreas Artificial infunde insulina. Ya que la cifra de glucemia contribuye de forma apreciable al mantenimiento de la osmolaridad plasmática, es lógico que al bajar la primera, lo haga también la segunda (Gráfica 15).

Igualmente el descenso encontrado en el número de glucosurias es totalmente razonable, puesto que al disminuir la glucemia, baja la oferta de glucosa al riñón. Como ya comentamos, el riñón tiene una máxima capacidad de reabsorción de glucosa, de 2 gr./litro, superada la cual, es incapaz de retener más cantidad y el exceso pasa a la orina con las consiguientes fugas calóricas y pérdida de eficacia de la Nutrición Parenteral. Lógicamente si mediante el Páncreas Arti-

ficial controlamos la glucemia, también lo hacemos con la carga tubular de glucosa, y al llegarle menos al riñón, éste se hace capaz de reabsorber toda la que le es ofertada, con lo cual las perdidas glucosadas por orina desaparecen (Tabla 18).

A nuestro entender el resultado más importante que hemos encontrado se refiere a que **con la aplicación de Páncreas Artificial hemos conseguido disminuir las pérdidas nitrogenadas por orina**, lo que en ausencia de retención uréica en sangre, **sugiere que logramos mejorar de forma clara la utilización de los nutrientes aportados, así como un Balance Nitrogenado más favorable**, objetivo principal de la Alimentación Parenteral (Gráfica 16).

Puesto que el Páncreas Artificial no tiene efecto directo sobre la utilización de los Aminoácidos, es lógico pensar que sea debido a que se consigue una mejor utilización de la glucosa, y al aporte insulínico realizado por la máquina.

Como ya hemos comentado en el Estudio A, hay efectivamente trabajos que refieren que el aporte de insulina mejora la utilización de los elementos nitrogenados administrados durante la Alimentación Parenteral, disminuyendo las pérdidas protéicas por orina (48, 65, 102, 213); sin embargo otros matizan bastante éste hecho, y mantienen que el aporte de insulina en presencia de altos niveles de glucosa, no mejora ostensiblemente la utilización de ésta, máxime cuando ya de por sí éstos pacientes presentan una insulinemia elevada.

Estos hallazgos discrepantes están estrechamente relacionados con el grado de stress, el cual determina un comportamiento diferente del entorno homonal que envuelve al metabolismo de la glucosa; de ahí que consideremos clave revisar los conceptos actuales referentes a los **cambios hormonales inherentes al stress:**

Como tantas veces ocurre, no sólo en la Medicina sino en cualquier otra materia, los resultados contradictorios presentados en distintos trabajos sobre un mismo tema, se deben a que el material y método utilizados no son superponibles.

En nuestro caso, el efecto beneficioso de aportar insulina y glucosa a los pacientes sometidos a Alimentación Parenteral referido por diversos autores (48, 65, 102, 213), no está tan claro para otros; y ello creemos que simplemente se debe a que estudian poblaciones con **distinto** grado de stress, de modo que no pueden ser juzgados de la misma manera. Por ello vamos a analizar los cambios hormonales que se producen durante la injuria grave:

Es clásico, incluso ya Claude Bernard lo intuía, dividir la reacción ante el stress grave en 2 fases: La fase primera (fase "ebb" de los anglosajones) es precoz, inmediata a la agresión, y dura aproximadamente unas 6 horas. La fase segunda (fase "flow"), es de mayor duración y abarca hasta el cuarto o décimo días.

La fase primera se caracteriza por una depresión de la actividad metabólica ante la descarga hormonal, existiendo un descenso de

los niveles de insulina, mediado por el aumento de las catecolaminas que el stress determina, y que estimulando los alfa-receptores inhiben la liberación insulínica (167, 179, 200, 202). Por lo tanto disminuye la oxidación de los carbohidratos y aumenta tanto la glucemia como la glucosa corporal (glucemia*espacio corporal de glucosa); el aumento de la glucosa corporal total es debido a un descenso de la constante de desaparición de glucosa (es decir del aclaramiento de glucosa), puesto que existe como hemos referido una disminución de su oxidación por el hipoinsulinismo.

En la fase segunda los hechos son bien distintos,y se caracteriza por un hipermetabolismo marcado, superior al 30-40% del nivel basal. Este aumento del ritmo metabólico es mantenido por la liberación de la energía almacenada (150,000 kcal. para 70 kg. de peso), y la movilización de las lábiles reservas protéicas para la síntesis de nuevas proteínas reparadoras. Los niveles de insulina suben marcadamente por el predominio de la estimulación de los beta-receptores adrenérgicos, y la oxidación de la glucosa se duplica. En ésta fase el ritmo de desaparición ó aclaramiento de glucosa se hace estable y similar al de los indivíduos normales; pero sin embargo persiste, en presencia de niveles altos de insulina, unas cifras elevadas de glucemia debidas a que por el aumento de las hormonas contrarreguladoras fundamentalmente glucagón y catecolaminas, que ocurre en ésta segunda fase, se produce un incremento marcado de la producción hepática de glucosa a partir de las proteínas, lo que determina una elevación de las pérdidas nitrogenadas. Todo ello hace que aumente marcadamente el eflujo de glucosa a través del espacio corporal de glucosa de los

diversos tejidos. Distinto es el comportamiento del paciente séptico, puesto que presenta un descenso significativo del flujo de glucosa, asociado a una disminución de la respuesta insulínica ante una carga glucosada; lo cual puede deberse al efecto de los gérmenes sobre el mecanismo bioquímico de la neoglucogénesis, sobre el mismo páncreas o sobre el comportamiento respecto a la membrana celular.

Por tanto la injuria grave comporta cambios importantes en el mecanismo glucorregulador, determinando la presencia de hiperglucemia y una curva de glucemia de tipo diabético. Este estado pseudodiabético puede coincidir con niveles de insulina que triplican o cuadruplican las cifras normales, y se acompaña de un aumento de la producción basal hepática de glucosa; siendo el hígado el sitio crítico de la alteración de la homeostasis glucídica de éstos pacientes, lo cual es confirmado por numerosos estudios, incluyendo los radioisotópicos (6-H_3-glucosa), y el análisis de la glucemia en el lecho esplácnico, lo que ha revelado un incremento en la producción hepática de glucosa a partir de las proteínas; siendo esencial el papel de la alanina como principal aminoácido glucogénico, aunque, si bien en pequeña proporción, la glucosa puede ser sintetizada a partir del lactato y piruvato a través del Ciclo de Cori, y también a partir del glicerol (161).

Aunque la insulina tiene un efecto inhibidor sobre la neoglucogénesis hepática, parece ser que en el stress hay una "resistencia hepática" a la acción inhibidora de la producción de glucosa que normalmente ejerce la insulina (5).

Otros hechos que pueden contribuir a la hiperglucemia del stress, son los transtornos en la captación periférica de glucosa (130. 133); aduciéndose que dicha hiperglucemia es debida a la existencia en el paciente grave de una "resistencia a la acción de la insulina", cuyo origen sería debido bien a una alteración del binding insulínico en la superficie del receptor celular, bién a fenómenos intracelulares post-receptor, ó por ambas cosas (119, 169, 183, 196):

Así por ejemplo, algunos autores como KAHN (115), han encontrado que la administración de ACTH o corticoides, produce en la rata un estado de resistencia a la insulina, con un descenso del 50-60% del binding a sus receptores hepáticos específicos. Inversamente la adrenalectomía determina una elevación de la sensibilidad de la insulina, asociada a un incremento de su unión hepática.

En el mismo sentido están los estudios de WOLFE (209, 210, 211, 212) quien encuentra en pacientes quemados que la normoglucemia puede ser mantenida durante infusión de 4 mg./kg./m. de glucosa, si la insulina es administrada simultáneamente en una cantidad 5 veces mayor que en pacientes control; concluyendo que el quemado tiene un descenso de la respuesta de la insulina tanto a nivel hepático cómo periférico, y que la mayor concentración de insulina, no estimula el aclaramiento de glucosa como en los grupos control.

Otros autores piensan que más que una "resistencia a la insulina", existe una secreción inapropiada para los altos niveles de glucemia que la neoglucogénesis determina.

En definitiva, **los cambios metabólicos del stress grave se caracterizan por una gran elevación de los niveles de glucosa, insulina y glucagón, manteniendose los balances nitrogenados negativos a pesar de la presencia de hiperglucemia e hiperinsulinemia**, lo cual no ocurre en personas normales o con stress moderado (161).

Ello se debe a la existencia de una **gran actividad del sistema contrarregulador de insulina**, encabezado por el glucagón, que ve multiplicado su papel en la neoglucogénesis determinando por un lado, una **hiperglucemia**, y por otro, un **incremento marcado del catabolismo protéico**, puesto que la proteína es convertida en glucosa; consecuentemente, **el Balance Nitrogenado se negativiza** (94, 131, 161).

Influyen otros factores como la **"resistencia a la insulina"** por parte de los tejidos, que algunos autores como ALLSOP (5) no confirman, pensando que más bién se trata de una secreción inapropiada de insulina para los altos niveles de glucemia, condicionados por un lado por el aporte exógeno que administramos con la Nutrición Parenteral, y por otro por el papel del glucagón estimulando la neoglucogénesis hepática. Este autor ha confirmado mediante estudios isotópicos que la afinidad de los tejidos por la insulina es **normal** después del stress, y que el aclaramiento metabólico es similar a cuando dicho stress no existe; lo que sugiere una sensibilidad normal de los tejidos a la acción de la insulina durante la injuria.

Por éste motivo, el mismo autor piensa que la administración de insulina no está justificada bajo el fundamento de una alteración

en la captación alterada de glucosa, de modo que el aporte de insulina en presencia de hiperglucemia, solamente culminaría en un incremento de su almacenamiento y de su conversión en grasa, lo cual puede que no sea el objetivo correcto de la alimentación (91).

En otras palabras, esto querría decir que cuando durante el stress grave aportamos insulina, el descenso de la glucemia no supone una mejor oxidación de la glucosa, sino que lo que se produce es una **captación masiva de glucógeno** por la célula (10); es decir "engordamos" a la célula muscular, pero no contribuímos a la mejoría del balance nitrogenado; e incluso cuando los depósitos de glucógeno se repleccionan, el exceso de glucosa es convertido en grasa mediante el proceso de neoglucogénesis.

Aunque ésto es cierto, se imbrican otros factores que ahora comentaremos, y que sí justifican el uso de la insulina:

Así por ejemplo, es conocido que cuando se aumenta la relación Insulina/Glucagón por encima de 5 se consigue un anabolismo evidente; y éste aumento podemos conseguirlo cuando aportamos insulina exógena, pero claro está no de forma indiscriminada, sino en presencia de una infusión de glucosa adecuada, en cantidad no superior a 4 mg./kg./minuto (que es la máxima cantidad que se suele oxidar de forma correcta), y un aporte insulínico que no determine insulinemias superiores a 50 mcU./ml. que se considera como óptima.

Por otro lado, son numerosos los estudios que revelan que en situaciones de stress, **la administración de insulina con abundante glucosa y potasio puede potencialmente contrarrestar el balance nitrogenado negativo** al disminuir el eflujo de aminoácidos desde el músculo; y además, con su aporte se modifica la relación hormonas Anabólicas/Catabólicas, lo que es capaz de revertir los cambios metabólicos del stress en presencia de dextrosa y nitrógeno suficientes (44). Datos similares son descritos por WOOLFSON (213) y GRANT (91), de modo que el **aumento de la relación Insulina/glucagón determina un franco anabolismo** (191).

Los estudios de ALLISON en 1981 infundiendo varios tipos de soluciones: glucosa, glucosa + insulina, y glucosa + grasas, revelan una disminución significativa en la excreción de urea cuando se administra glucosa + insulina, con respecto a los otros 2 grupos; descenso que es mayor cuanto más hipercatabólico está el paciente, y ello a **pesar** de que el grupo con glucosa sola ya presentaba de por sí niveles altos de insulina.

Datos similares son descritos por KEEFE (116), que también infundiendo insulina y glucosa, disminuye la alta resistencia al Balance Nitrogenado positivo durante el stress.

Son clásicos los estudios de **HINTON** (102), que aportando altas dosis de insulina (200-600 UI/día), y Dextrosa al 50% para mantener la normoglucemia, encuentra un descenso de las pérdidas nitrogenadas en enfermos con quemaduras graves. Sin embargo, si solamente se

administra glucosa, no disminuyen las pérdidas. Esta autora atribuye el efecto beneficioso sobre el Balance Nitrogenado a que la insulina antagoniza la acción de las hormonas catabólicas, favorece el transporte de aminoácidos al interior de la célula y su incorporación a las proteínas, determinando además en el tejido adiposo una síntesis de triglicéridos a partir de los hidratos de Carbono.

Otros autores (123) encuentran también que administrando insulina en el postoperatorio, descienden la urea plasmática y urinaria con la consiguiente mejoría del equilibrio nitrogenado negativo. Si se administra con glucosa, el descenso del catabolismo es mayor, requiriendo algunos pacientes hasta 600 UI de insulina al día.

ELWYN (65, 66), estudiando pacientes hipercatabólicos a los que administra una alta cantidad de glucosa (hasta 750 gr./día), encuentra: una correlacción significativa entre la sobrecarga de glucosa y la mejoría del Balance Nitrogenado, entre la glucemia y el metabolismo oxidativo de la glucosa y también existe una correlación pero inversa entre el porcentaje de alanina que se convierte en glucosa y la glucemia. Ahora bién, para ello hacen falta aportes importantes de glucosa, de hasta 600 gr./día, mientras que en pacientes normales ésto se consigue con 150. De ello se deduce que en el paciente hipercatabólico aunque administremos glucosa e insulina mejoramos el balance nitrogenado, pero una buena parte de la glucosa metabolizada se utiliza como deposito, fundamentalmente de glucógeno.

Como se deduce de la bibliografía revisada, existen una serie de discrepancias respecto a la utilidad de aportar insulina en los pacientes hiperglucémicos sometidos a stress, contradicciones éstas debidas a que la agresión de los distintos grupos de enfermos no es idéntica. En nuestro estudio, la mayoría de los enfermos tenían un Indice de Stress inferior a 5, lo que suponía un stress moderado, por lo que no son aplicables los extremismos de algunos de los estudios consultados.

Entramos así en otro problema, y es el de la efectividad real durante la injuria grave de aportar glucosa e insulina, en el sentido de saber, **que proporción de glucosa es oxidada** completamente a CO_2 y agua, y cual es destinada a formar parte de los depósitos de **glucógeno** o convertida en grasa por medio de la **lipogénesis** .

En éste sentido BURKE (33) ha presentado datos que sugieren que en pacientes severamente estresados, existe un límite entre el coste fisiológico-efectividad durante la infusión hipercalórica; es decir, hay una **máxima infusión** por encima de la cual la oxidación de glucosa o la síntesis proteica no está demostrada o no compensa su coste metabólico.

Este mismo autor, junto con ELWYN (66), han practicado estudios que demuestran que en los pacientes hipercatabólicos, la producción de glucosa a partir de las proteínas (neoglucogénesis), **desciende** cuando se infunde glucosa a razón de 4 mg./kg./minuto, determinando un consiguiente ahorro proteico; un aumento de 4 a 7 mg./kg./m., se

asocia también a un incremento en la oxidaciόm glucosada, pero de menor intensidad; sin embargo, si la infusión asciende hasta los 9 mg./kg./m., la elevación es muy pequeña y no significativa.

Por tanto, **la máxima supresión de la neoglucogénesis se produce con infusiones de unos 5 mg./kg./m. de glucosa,** y por encima de ésta cifra, equivalente a unos 400 gr./día, la oxidación glucosada y el ahorro protéico son mínimos, y la mayor parte de la glucosa sobrante es almacenada, lo que casi nunca es el objetivo de la nutrición.

Es decir, que existe una máxima capacidad de oxidación de glucosa, del orden de 5 mg./kg./m. Aportes superiores redundan poco en la oxidación de glucosa, y mucho en el almacenamiento, pero a expensas de un alto coste metabólico. No obstante algunos autores como **ASKANAZI** (10), piensan que éste patrón de almacenamiento (detectable como se dijo al hablar de la Calorimetría, por valores del Cociente Respiratorio superiores a 1) es raro en los enfermos hipercatabólicos, salvo que como propugna BURKE (33), se administre más del doble de la capacidad máxima de oxidación de glucosa.

Este límite máximo de oxidación de glucosa nunca lo hemos aportado en nuestros pacientes, y rara vez hemos superado los 3.5 mg./kg./m.; y en muchas ocasiones ni siquiera alcanzamos los 3 mg./kg./m. (300 gr. de dextrosa en un sujeto de 70 kg., supone 2.9 mg./kg./m. Por ello **nos reafirmamos** en la mejoría que el aporte de insulina mediante el Páncreas Artificial puede producir en el equilibrio nitrogenado, posiblemente porque disminuye la neoglucogénesis hepática y por tanto el catabolismo protéico (128, 162, 171, 178).

El ahorro protéico que se produce con la administración de carbohidratos es el resultado de la estimulación de la insulina endógena, o bién por su administración exógena (207). En pacientes críticos, la administración de hidratos de carbono, con ó sin insulina exógena, eleva los niveles séricos de insulina, pero tiene un efecto mínimo sobre el glucagón; sin embargo, aumenta la relación Insulina/glucagón, estimulando la síntesis protéica y el almacenamiento de calorías (207).

Hay otros trabajos (33, 66, 131) que revelan que la administración de glucosa sola puede suprimir la neoglucogénesis y mejorar con ello el Balance Nitrogenado, pero para ello hace falta conseguir unos niveles de glucemia muy altos, lo que puede ser perjudicial por el transtorno del medio interno que ello determina.

El descenso en la glucemia y glucosurias, así como la mejoría en el Balance Nitrogenado cuando se aplica el Páncreas Artificial, nos sugiere que **efectivamente mejoramos la utilización nitrogenada,** al menos parcialmente, lo que consideramos importante puesto que se consigue el fin primordial de la Nutrición Parenteral , que es conservar la masa proteica y favorecer el anabolismo.

Lo que no podemos saber, por las limitaciones del tiempo de estudio, es si ésta mejoría del compartimento protéico ha sido preferentemente a expensas de la proteína muscular, ó de la visceral (que en última instancia es la más transcendental). Estudiar ésto habría supuesto mantener contínuamente conectados a los pacientes a la máqui-

na, lo cual es inimaginable cuando se trata de tratamientos que superan al mes, en unos pacientes ya de por sí rodeados de aparatos y monitores.

A pesar de ello sospechamos que buena parte de ésta mejoría del compartimento protéico se realiza sobretodo a expensas del aumento de los **aminoácidos musculares,** quizás disminuyendo su conversión a glucosa, y con un efecto menos marcado sobre el compartimento de la Proteína Visceral.

Como es sabido, la proteína visceral está constituída fundamentalmente por la Prealbúmina, Retinol y Transferrina como proteínas de turnover rápido (153), y la albúmina más lenta en su recambio. Estas proteínas son más efectivas para valorar el estado nutritivo que la proteína muscular.

Aunque Retinol y Prealbúmina por tener una vida media muy corta, pueden ser más útiles para detectar los cambios en la proteína visceral, pensamos que en 24 horas que duraba nuestro estudio, dichos cambios no son valorables. Sin embargo, como veremos más adelante, lo que sí hemos comprobado, pero sin un estudio controlado, es, que los pacientes que una vez desconectados del Páncreas Artificial les aplicábamos una bomba de infusión con la cantidad diaria de insulina que la máquina había calculado para 24 horas, **seguían manteniendo un balance nitrogenado más favorable que antes de conectarlos al Páncreas,** así como una mejoría más rápida y ostensible en las proteínas de turnover rápido.

Todo ello indica que efectivamente mejoraban su balance proteico a expensas de ambos compartimentos: proteína visceral y muscular.

Otro método disponible para valorar la correcta utlilización de los carbohidratos, es el **análisis del Cociente Respiratorio** no proteico, ya descrito con anterioridad, y que basado en el análisis del gas espirado por los pulmones, nos permite conocer la producción de anhidrido carbónico y el consumo de oxígeno derivados de la combustión de los nutrimentos; obteniendo el CR mediante el cociente VCO_2/VO_2 (34, 54).

Por problemas técnicos,solamente disponemos de los datos de 11 pacientes a los que se les practicó un estudio antes y después de su conexión al Páncreas Artificial.

A partir del CR y mediante las tablas correspondientes, podemos conocer en que proporción se oxidan la glucosa y las grasas, de modo que un CR de 0.85 se considera normal en una alimentación estandar, mientras que esa misma persona en ayuno, tendría un CR de 0.82. Un CR cercano a 1 indica combustión preferente de hidratos de carbono, mientras que valores cercanos a 0.7, expresan utilización casi exclusiva de grasas; entre 0.7 y 1 indica oxidación mixta, y por encima de 1 estamos en presencia de lipogénesis, es decir conversión de glucosa en grasa.

En nuestro caso, el CR osciló entre 0.76 y 0.85 antes de la conexión al páncreas Artificial, y 0.82-0.96 al finalizar el estudio, con cambios estadisticamente significativos, que indican una mayor producción de CO_2, como expresión de una mejoría en la oxidación y utilización de los hidratos de carbono (Tabla 19).

Estudios de De FRONZO (51, 54, 161), aportando dosis de insulina de 0.5, 1, 2, 4 y 10 mU./kg./m., y cantidades crecientes de dextrosa para mantener la euglucemia, revelan una correlacción altamente significativa entre la cantidad de glucosa infundida y el incremento neto del gasto energético sobre los niveles basales de preinfusión, medidos mediante Calorimería Indirecta.

Este estudio y otros del mismo autor expuestos en el 4tz Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition en 1982 (161), revelan que cuando se administran cantidades crecientes de insulina y glucosa, manteniendo la euglucemia, la mayor parte de la glucosa es almacenada fundamentalmente en forma de glucógeno muscular, aunque parte es también oxidada a CO_2 y agua, existiendo un límite en la capacidad de oxidación de glucosa, por encima del cual aumenta el almacenamiento.

Por otro lado, mientra en el indivíduo normal una sobrecarga de glucosa convierte a parte de ésta en grasa, evidenciable por un CR superior a 1; en los pacientes hipercatabólicos ésta conversión no es tan importante, manteniendose el CR inferior a la unidad, lo que expresa que parte de la energía sigue siendo derivada de las reservas grasas (12).

Finalmente en cuanto al péptido C y al Glucagón, no hemos encontrado cambios significativos, pero sí una sugerente disminución de ambos (Gráfica 17).

El descenso del Glucagón no sabemos realmente donde enmarcarlo y puede ser objeto de un interesante estudio, pero repetimos que no son cambios significativos (Gráfica 18).

La disminución del Péptido C, aunque tampoco fué significativa, puede ser atribuible a una limitación de la secreción endógena de insulina cuando nosotros la aportamos exógenamente, explicación ésta que también encuentran otros autores.

Resumiendo pues, de los resultados obtenidos en el Estudio B, deducimos que el uso del Páncreas Artificial durante la Alimentación Parenteral, tiene un efecto claro el metabolismo hidrocarbonado, valorable por el control obtenido en las cifras de Glucemia, Osmolaridad, Glucosurias y Balance Nitrogenado; y otro aún mas importante y es que con la perfusión de insulina que la máquina realiza, se consigue mejorar de forma ostensible el Balance Nitrogenado.

La ausencia total de bibliografía al respecto nos ha impedido realizar una confrontación de nuestros datos; sin embargo pensamos, que al igual que ocurre siempre que se incorpora una nueva técnica a la Medicina, surgirán inmediatamente nuevas vías de trabajo conducentes a conseguir una mejoría en el tratamiento de nuestros pacientes.

POSIBLES IMPLICACIONES TERAPEUTICAS

Una vez que comprobamos que con el uso de Páncreas Artificial se ayuda a conseguir el principal objetivo de la Nutrición Parenteral: la conservación y mejoría de la masa corporal protéica, es clave intentar deducir una actitud terapéutica, aplicable a los pacientes que reciben apoyo nutritivo.

Como es fácil comprender, la conexión de los enfermos a éste dispositivo es muy limitada en el tiempo por la incomodidad que lleva inherente, pues si bién no supone ningún tipo de molestia física, e incluso los pacientes pueden dormir y realizar pequeños desplazamientos, sería descabellado intentar mantenerlos conectados a la máquina durante todo el tiempo que dure la alimentación intravenosa, que con facilidad supera los 20 días, y no pocas veces el mes de duración. Además la escasa disponibilidad de éste tipo de utillaje hace imposible en nuestro medio, el controlar a más de un enfermo de manera simultánea.

Podía pensarse que ésto supone un handicap descorazonador, que limitaría ostensiblemente el número de pacientes que se podrían beneficiar de éste tipo de control; sin embargo ello no es así pues con tan solo 24-48 horas de conexión, se pueden iniciar medidas terapéuticas encaminadas a conseguir una estabilidad y en definitiva un mejcría de las cifras de glucemia, redundando todo ello en una Nutrición Artificial más fisiológica y portadora de un menor número de complicaciones.

Efectivamente, como la perfusión de las mezclas nutritivas es uniforme durante las 24 horas, las necesidades insulínicas se mantienen estables durante todo el día, salvo pequeñas oscilaciones desdeñables dependientes de cambios nictamerales.

Esto no ocurre en los pacientes que ingieren per os, pues el estímulo secretor que supone la ingesta, determina oscilaciones evidentes a lo largo del día.

Pues bién, como mediante la conexión al Páncreas Artificial podemos saber la cantidad exacta de insulina que se necesita en cada momento, así como la total durante un periodo determinado, por ejemplo 24 horas; **PODEMOS ENTONCES APORTAR DICHA CANTIDAD MEDIANTE OTRO DISPOSITIVO DE PERFUSION CONTINUA,** que de acuerdo con las necesides calculadas infunda la insulina correspondiente.

En nuestro medio disponemos de dos de éstos dispositivos: Bombas de perfusión contínua intravenosa con mecanismo a jeringa de alta precisión, ideal para volúmenes de infusión pequeños, y bombas portátiles de funcionamiento a pilas para infusión contínua subcutánea (Figuras 9 y 10) (69, 107, 163).

El primer tipo lo utilizamos obligadamente cuando se precisan más de 100 U de insulina al día, que diluída en 50 ml. de suero se infunde durante las 24 horas.

El tipo segundo es ideal para pequeños volúmenes y tiene la

FIGURA 9 Bomba de infusión para insulina intravenosa.

FIGURA 10 Bomba de infusión para insulina subcutánea.

ventaja de que al hacer la infusión vía subcutánea, no precisa de otro abordaje venoso, y por su escaso volumen y peso, concede al paciente total libertad de movimientos.

Tanto se trate de un dispositivo u otro, realizamos un nuevo estudio con el Páncreas Artifical entre el 5º y 10º días, que nos sirve como control, y para practicar pequeñas correcciones si procede de la cantidad a infundir.

Al tratarse de un método no exento de riesgos, principalmente de hipoglucemia, hay que vigilar estrechamente a los pacientes; con frecuentes controles de glucemia y glucosurias, así como realizar un entrenamiento concienzudo del enfermo y personal que le atiende, para que ante los mínimos síntomas de hipoglucemia se tomen las medidas pertinentes.

Al igual que cualquier tecnica, la utilización de éste utillaje tiene sus limitaciones, la principal de las cuales deriva del propio enfermo, que en cualquier momento puede cambiar sus necesidades insulínicas.

Así por ejemplo, si un paciente se vuelve séptico, hecho éste que desgraciadamente vemos con cierta frecuencia; por todos los mecanismos comentados a lo largo de éste estudio,se produce un cambio en sus necesidades insulínicas, habitualmente aumentandolas, lo que puede obligarno a la realización de nuevos cálculos. Con gran frecuencia el inicio de un cuadro séptico puede detectarse por la presentación súb-

ta de glucosurias cuando antes no existían, o bien por un aumento de las demandas insulínicas.

Del mismo modo, si un paciente séptico deja de serlo, inmediatamente disminuyen sus necesidades insulínicas y tendremos que bajar el aporte so pena de desencadenar una hipoglucemia que puede llegar hasta el coma con sus conocidas repercusiones.

Estos hechos no minan nuestro animo, y sistemáticamente cuando un enfermo sometido a Alimentación Parenteral presenta hiperglucemia y glucosurias, se le calculan las necesidades insulínicas mediante el Páncreas Artificial y a continuación se le conecta un dispositivo de imfusión contínua.

Pensamos que con ello, la mejoría que obtenemos durante la aplicación de Páncreas Artificial, la hacemos extensible en el tiempo al continuarse con una infusión mantenida de insulina, beneficiandose éste tipo de enfermo de un mejor control de su Nutrición Intravenosa, evidenciable por una mejoría en el metabolismo hidrocarbonado y en el Balance Nitrogenado.

INDICE DE TAPLAS, GRAFICAS, FIGURAS Y CUADROS

INDICE DE TABLAS, GRAFICAS, FIGURAS y CUADROS

TABLAS

	Pag.
TABLA 1.- Contenido de Aminoácidos propuesto por varias escuelas.	8
TABLA 2.- Aporte diario recomendado de distintos oligo-elementos.	10
TABLA 3.- Recomendaciones diarias de diversas Vitaminas.	12
TABLA 4.- Necesidades diarias de diversos electrolitos.	14
TABLA 5.- Características de los pacientes estudiados: Estudio A.	31
TABLA 6.- Características de los pacientes estudiados: Estudio B.	34
TABLA 7.- Composición del Freamine al 8.5% en gr/100 ml.	40
TABLA 8.- Aporte de electrolitos.	41
TABLA 9.- Aporte de oligoelementos.	42
TABLA 10.- Aporte de Vitaminas.	43

Pag.

TABLA 11.- Analítica de rutina. 61

TABLA 12.- Analítica específica de ingreso. 62

TABLA 13.- Analítica específica diaria. 63

TABLA 14.- Controles específicos derivados de nuestro estudio. 71

TABLA 15.- Valores normales. 72

TABLA 16.- Estudio A. Comparación de los resultados de los Grupos 1 y 2 93

TABLA 17.- Resultados del estudio B 96

TABLA 18.- Evolución de las glucosurias. 100

TABLA 19.- Valores del Cociente Respiratorio en ambas fases. 135

GRAFICAS

GRAFICA 1.- Gráfica de la Unidad de Alimentación Parenteral. 64

Pag.

GRAFICA 2.- Aminograma. 65

GRAFICA 3.- Estudio A. Resultados en conjunto. 81

GRAFICA 4.- Estudio A. Comparación Glucemia-Insulinemia. 83

GRAFICA 5.- Estudio A. Comparación Glucemia insulinemia. Puntos totales. 84

GRAFICA 6.- Estudio A. Comparación Insulinemia-Péptido C. 85

GRAFICA 7.- Estudio A. Comparación Insulinemia-Péptido C. Puntos totales. 86

GRAFICA 8.- Estudio A. Comparación Glucemia-Péptido C 87

GRAFICA 9.- Estudio A. Comparación Glucemia-Péptido C Puntos totales. 88

GRAFICA 10.- Estudio A. Comparación Glucagón-Glucemia. 90

GRAFICA 11.- Estudio A. Comparación Glucagón-Insulinemia. 91

GRAFICA 12.- Estudio A. Comparación Glucagón-Péptido C. 92

Pag.

GRAFICA 13.- Estudio A. Comparación Insulinemia -Balance Nitrogenado. 95

GRAFICA 14.- Estudio B. Evolución de la Glucemia. 98

GRAFICA 15.- Estudio B. Evolución de la Osmolaridad. 99

GRAFICA 16.- Estudio B. Evolución de las Pérdidas Nitrogenadas. 101

GRAFICA 17.- Estudio B. Evolución del Péptido C. 102

GRAFICA 18.- Estudio B. Evolución del Glucagón. 103

GRAFICA 19 a 48.- Estudio B. Evolución de los diferentes enfermos. 105

FIGURAS

FIGURA 1.- Bolsa de Douglas para recogida del aire espirado. 50

FIGURA 2.- Dispositivo automático para estudio de Calorimetría Indirecta. . 51

Pag.

FIGURA 3.- Campana de Flujo Laminar. 56

FIGURA 4.- Bomba de infusión Parenteral. 58

FIGURA 5.- Calibrador para determinaciones antropométricas. 68

FIGURA 6.- Test cutáneos. 69

FIGURA 7.- Páncreas Artificial. 75

FIGURA 8.- Páncreas Artificial (detalle). 76

FIGURA 9.- Bomba de infusión para insulina intravenosa. 154

FIGURA 10.- Bomba de infusión para Insulina subcutánea. 165

CUADROS

CUADRO 1.- Estudios realizados. 29

BIBLIOGRAFIA

1. AARIMAA, M. et al. (1978). Insulin, Growth hormone and catecholamines as regulators of energy metabolism in the course of surgery. Acta. Chir. Scan. 144, 411-422.

2. ABEL, R.M. et al. (1973). Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose. Results of a prospective, double-blind study. N. Engl. J. Med. 288, 695-699.

3. ABEL, R.M. et al. (1974). Essential L-amino acids for hyperalimentation in patients with disordered nitrogen metabolism. Am. J. Surg. 128, 317-323.

4. ALBERTI, K.G. et al. (1980). Relative role of various hormones in mediating the metabolic response to injury. J.P.E.N. 4, 141-145.

5. ALLSOP, J.R.; WOLFE, R.R.; BURKE, J.F. (1978). Glucose kinetics and responsiveness to insulin in the rat injured by burn. Surg. Gynecol. Obstet. 147, 565-573.

6. ANDERSSON, P.O; HOLST, J; JARHULT, J. (1979). Role of the sympatho-Adrenal System in the Control of Endocrine Pancreas during Haemorrhage in Cats. Eur. Surg. Res. 11, 409-422.

7. APELGREN, K.N.; WILMORE, D.W. (1983). Nutritional care of the critically ill patient. Surg. Clin. North. Am. 63, 497-507.

8. ARMITAGE, P. (1977). Stadistical methods in medical research, in: Balckwell Scientific Publications. Oxford.

9. ASKANAZI, J. et al. (1980)a.Influence of total parenteral nutrition on fuel utilization in injury and sepsis. Ann. Surg. 191, 40-46.

10. ASKANAZI, J. et al (1980)b. Respiratory changes induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. J. An. Med. Ass. 243, 1444-1447.

11. ASKANAZI, J. et al.(1981). Nutrition for the patient with respiratory faillure: glucose vs fat. Anesthesiology 54, 373-377.

12. BAEK, S. et al. (1975). The influence of parenteral nutrition on the course of acute renal faillure. Surg. Gynecol. Obstet. 131, 405-408

13. BAKER, J.P. et al. (1982). Nutritional assessment: A comparison of clinical judgment and objetive measurements. N. Engl. J. Med. 306, 969-972.

14. BARRET, et al. (1980). Glucose metabolism by hepatic and extrahepatic tissues following oral or intravenous glucose in the dog. Clin. Res. 28, 385-389.

15. BASSLER, K.H. (1978). Metabolic and tolerance of polyol sugar substitutes. Pharm. Ther. Dent. 3, 85-93.

16. BATES, S.E.; SVEN, J.Y.; TRANUM, B.L. (1979). Immunologycal skin testing and interpretation: A plea for uniformity. Cancer 43, 2306-2314.

17. BATSTONE. G.F. et al. (1976). Metabolic studies in subjetcs following thermal injury. Burns 2, 207-225.

18. BEAL, J.M.; FROST, P.M.; SMITH, J.L. (1953). The influence of caloric and potassium intake on nitrogen retention in man. Ann. Surg. 138, 842-845.

19. BEISEL, W.R.; WANNEMACHER, R.V. (1980). Gluconeogenesis, Ureagenesis, and Ketogenesis during sepsis. J.P.E.N. 4, 277-285.

20. BELIN, R.P. et al. (1976). Fat overload with a 10% soybean oil emulsion. Arch. Sur. 111, 1391-1393.

21. BENOTTI, P.; BLACKBURN, G.L. (1979). Protein and caloric or macronutrient metabolic management of the critically ill patient. Crit. Care Med. 7, 520-525.

22. BERGMAN, R.N.; BUCOLO, R.(1974). Interaction of insulin and glucose in the control of hepatic glucose balance. Am. J. Physiol. 227, 1314-1322.

23. BERNARD, R.W.; STAHL, W.M. (1973). Total body potassium meassurements as a guide to intravenous alimentation. Ann. Surg. 178, 559-562.

24. BISTRIAN, B.R. et al. (1974). Protein status of general surgical patients. J.A.M.A. 230, 858-860.

25. BISTRIAN, B.R. et al. (1975). Therapeutic index of nutritional depletion in hospitalized patients. Surg. Gynecol. Obstet. 141, 512-516.

26. BISTRIAN, B.R. et al. (1976). Prevalence of malnutrition in general medical patients. J.A.M.A. 235, 1567-1570.

27. BISTRIAN, B.R. (1979). A simple technique to estimate severity of stress. Surg. Gynecol. Obstet. 148., 675-679.

28. BJORNTORP, P.; BERCHTOLD, P.; LARSSON, B. (1971). The glucose uptake of human adipose tissue in obesity. Eur. J. Clin. Invest. 1, 480-485.

29. BJORNTORP, P; SJSTROM, 1. (1978). Carbohydrate storage in man. Speculations of some quantitative considerations. Metabolism 27, suppl-2. 1953-1963.

30. BLACKBURN, G.L. et al. (1977). Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. J.P.E.N. 1, 11-12.

31. BLACKARD, W.G.; NELSON, N.C. (1970). Portal and peripheral vein inmunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusion. Diabetes 19, 302-305.

32. BRENNAN M.F. et al. (1975). Glycerol: major contributor to short-term protein sparing effects of fat emulsions. Ann. Surg. 182, 386-394.

33. BURKE, J.F. et al (1979). Glucose requeriments following burn injury. Ann. Surg. 190, 274-287.

34. CAHILL G.F. (1970). Starvation in man. N. Engl. J. Med. 282, 668-675.

35. CAREY, L.C. et al. (1970). Blood sugar and insulin response of humans in shock. Ann. Surg. 172, 342-350.

36. CARPENTIER, Y.A. et al. (1979). Effects of hypercaloric infusion on lipid metabolism in injury and sepsis. J. Trauma 19, 649-653.

37. CARPENTIER Y.A. (1983). Evaluation des besoins Nutritionnels, in. Actualites dans Medicine Intensive. Granada. SEMIUC 310-320.

38. CERRA, F.B.; SIEGEL, J.H.; BORDER, J.R. (1979). Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma, general surgery and sepsis. J. Trauma 19, 621-626.

39. CERRA, F.B.; SIEGEL, J.H.; COLEMAN, B. (1980). Septic autocanibalism: A faillure of exogenous nutritional support. Ann. Surg. 192, 570-574.

40. CLOWES et al. (1974). Energy metabolism in sepsis: Treatment based on different patterns in shock and high output stage. Ann. Surg. 179, 684-671

41. CLOWES, G.H. et al. (1976). Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man. Surg. Clins. N. Am. 56, 1169-1184.

42. CLOWES, G.H. et al. (1978). Blood insulin responses to blood glucose levels in high output sepsis and septic shock. Am. J. Surg. 135, 577-582.

43. CRESPIN, S.R.; GREENOUGH, W.B.; STEIMBERG, D. (1969). Stimulation of insulin secretion by infusion of free fatty acids. J. Clin. Invest. 48, 1934-1943.

44. CULEBRAS, J.M. (1976). Nitrogen sparing in normal man:Effect of glycerol and amino acids given peripherically. Surg. Forum 27, 37-42.

45. CUTHBERTSON, D.P. (1979). The metabolic response to injury and its nutritional implications: retrospect and prospect. J.P.E.N. 3, 108-129.

46. CHERNOW, B. et al. (1982). Bedside blood glucose determinations in critical care medicine: A comparative analysis of two techiques. Crit. Care Med. 7, 463-465.

47. DAMASK, M.C. et al. (!(*¿). A systematic methods for validation of gas exchange measurements. Anesthesiology 57, 213-218.

48. DeFRONZO, R.A. et al. (1978). Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia and the route of glucose administration on splachic glucose exchange. Proc. Natn. Acad. Sci. USA 75, 5173-5177.

49. DeFRONZO, R.A. et al. (1979)a. Glucose intolerance and againg. Evidence for tissues insensitivity to insulin. Diabetes 28, 1095-1101.

50. DeFRONZO R.A.; SHERWIN, R.S.; FELIG, P. (1979)b. Synergistic interactions of contrarregulatory hormones: a mechanism for stress hyperglycemia. Acta Chir. Scand, 498, 33-42.

51. DeFRONZO, R.A.; TOBIN, J.D.; ANDRES, R. (1979)c. Glucose clamps technique; a methods for quantifyins insulin secretion and resistence. Am. J. Physiol. 237, 214-223.

52. DeFRONZO, R.A.; LANG, R. (1980)a. Hypophosphatemia and glucose tolerance. Evidence for tissue insensitivity to insulin. N. Engl. J. Med. 303, 1259-1263.

53. DeFRONZO, R.A.; SHERWIN, R.S.; FELIG, P. (1980)b. Synergistic interactions of counter-regulatory hormones: a mechanism for stress hyperglycemia. Acta Chir. Scand. 498, 33-42.

54. DeFRONZO, R.A. et al. (1981)a. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results fron indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. Diabetes 30, 1000-1007.

55. DeFRONZO, R.A. et al (1981)b. Insulin resistence in uremia. J. Clin. Invest. 67, 563-568.

56. DeFRONZO, R.A. et al. (1981)c. Sensitivity of insulin secretion to feedback inhibition by hyperinsulinemia. Acta Endocr. 98, 81-86.

57. DIEBERT, D.C.; DeFRONZO, R.A. (1980). Epinephrine-induced insulin resistence in man. J. Clin. Invest. 65, 717-721.

58. DIONIGI, R. et al (1977). The effects of total parenteral nutrition on inmunodepression due to malnutrition. Ann. Surg. 185, 467-474.

59. DUDRICK, S.J. et al (1969). Can intravenous feeding as the sole means of malnutrition support growth in the child and restore weight loss in a adult? An affirmative answer. Ann. Surg. 169, 974-984.

60. DUDRICK, S.J. et al (1970) Intravenous hyperalimentation. Med. Clin. North. Am. 54, 577-589.

61. DUNN, E.L.: MOORE, E.E.; JONES, T. (1981). Nutritional assessment following abdominal trauma. Nutr. Sup. Serv. 1, 22-24.

62. EFENDIC, S. et al. (1979). Studies on low insulin responders. Acta Endocr. 90, supp. 224 32 pp.

63. EISEMAN, B.; BEART, R.; NORTON, L. (1977). Multiple organ failure. Surg. Gynecol Obst. 144, 323-326.

64. EISEMBERG, D; SILBERMAN. H; MARYNIUK, J. (1981). Inapplicability of the prognostic nutritional index in critically ill patients. Surg. Forum 32, 109-111.

65. ELWYN, D.H. et al (1979)a. Changes in nitrogen balance of depleted patients with increasing infusions of glucose. Am. J. Cli. Nutr. 32, 1597-1611.

66. ELWYN, D.H. et al. (1979). Influence of increasing carbohydrate intake on glucose kinetics in injured patients. Ann. Surg. 190, 117-127.

67. ELWYN, D.H. (1980). Nutritional requeriments of adult surgical patients. Crit. Care Med. 8, 9-20

68. ELWYN, D.H.; KINNEY, J.M.; ASKANAZI, J. (1981). Energy expenditure in surgical patients. Surg. Clin. N. Am. 61, 545-556.

69. ESCOBAR JIMENEZ. F. (1983). Sistemas de infusión contínua de insulina. Medicina Clínica 80, 408-409.

70. FELIG, P.; WAHREN, J. (1971). Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acids metabolism in man. J. Clin. Invest. 50, 376-381.

71. FELIG, P.; WAHREN, J.; HENDLER, R. (1976). Influence of physiologic hyperglucagonemia on basal and insulin-inhibited splancnic glucose output in normal man. J. Clin. Invest. 58, 61-765.

72. FELIG, P; WAHREN, J. (1977). Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism in man. J. Clin. Invest. 50, 1702-1711.

73. FERNANDEZ MONDEJAR, E. et al. (1982). Variations in Oxygen Comsuption and Carbon Dioxide Production During Parenteral Nutrition. Intensive Care. Med. 8, 169-172.

74. FISCHER, J.E. et al. (1976). The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopaty in man. Surgery 80, 77-91.

75. FISCHER, J.E.; BOWER, R.H. (1981). Nutritional support in liver disease. Surg. Clin. North. Am. 61, 653-660.

76. FISCHER, M.D. (1983). Surgycal Nutrition. Boston. Litle Brown Company. 811 pp.

77. FROESCH, E.R. et al. (1971). Comparative study of the metabolism of $U_{-14}C$-fructose, $U_{-14}C$-sorbitol and $U_{-14}C$-xylitol in the normal and in the streptozotocin diabetic rat. European J. Clin. Invest. 2, 8-14.

78. FROST, P.M.; SMITH, J.C. (1983). Influence of potassium salts on efficiency of parenteral protein alimentation in the surgical patient. Metabolism 2, 529-536.

79. FULKS, R.M.; LI, J.B.; GOLDBERG, A.L. (1975). Effects of insulin, glucose and amino acids on protein turnover in rats diaphragm. J. Biol. Chem. 250, 290-298.

80. GENUTH, S. (1973). Insulin response to intravenous alimentation. N. Engl. J. Med. 289, 107-114.

81. GERICH, J.E.; KARAM, J.H.; FORSHAM, P.H. (1973). Stimulation of glucagon secretion by epinephrine in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 479-488.

82. GIDDINGS, A.E. (1974). The control of plasma glucose in the surgical patient. Br. J. Surg. 61, 787-792.

83. GIDDINGS, A.E. et al. (1977)a. Plasma insulin and surgery I. Ann. 56

84. GIDDINGS, A.E. et al. (1977)b. Plasma Insulin and surgery II. Ann. Surg. 186, 687-693.

85. GIOVANNINI, I. et al. (1983). Respiratory Quotient and Patterns of Substrate Utilization in Human Sepsis and Trauma. J.P.E.N. 7, 226-230

86. GOLDEN, M.H.; GOLDEN B.E. (1981). Trace Elements. Br. Med. Bull. 37, 31-36.

87. GOMEZ, F. et al. (1972). Carbohydrate and lipid oxidation in normal human subjects: Its influence on glucose tolerance and insulin response to glucose. Metabolism 21, 381-390.

88. GOODGAME, J.T.; LOWRY, S.F.; BRENNAN, M.F. (1978). Essential fatty acid deficiency in total parenteral nutrition: Time course of development and suggestions for therapy. Surgery 84, 271-277.

89. GRANT, J.P. (1977). Serum hepatic enzyme and bilirrubin elevations during parenteral nutrition. Surg. Gynecol. Obstet. 145, 573-580.

90. GRANT, J.P. (1980)a. Handbook of Total Parenteral Nutrition. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 197 pp.

91. GRANT, J.P. (1980)b. Patient selection in: Handbook of Total Parenteral Nutrition. Philadelpnia, W.P. Saunders Company 7-46.

92. GRILL, V; CESARI, E.;WAHREN, J. (1970). Role of cyclic AMP in glucagón-induced stimulation of hepatic glucose output in man. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 39, 689-696.

93. GROVES, A.C. et al (1973). Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection. Ann. Surg. 178, 102-107.

94. GUMP, F.E. et al. (1974). Studies of glucose intolerance in septic injured patients. J. Trauma 14, 378-388.

95. HALLBERG, D. (1974). Therapy with fat emulsions. Acta Anesthesiol. Scan. (suppl. 55, 131-136.

96. HALTER, Y.B.; PFLUG, A.E.; PORTE, D. (1977). Mechanism of plasma catecholamines increases during surgical stress in man. J. Clin. Endocr. Metab. 45, 936-944.

97. HANSEN, L.M.; HARDIE, WR; HIDALGO, J. (1976). Fat emulsion for intravenous administration. Ann. Surg. 184, 80-88.

98. HARRIS, R.L. et al. (1982). Lipid mobilisation and metabolism after thermal trauma. J. Trauma 22, 194-198.

99. HAUER, E.C.; KAMINSKI, M.V. Jr. (1978). Trace metal profile of parenteral nutrition solutions. Am. J. Clin. Nutr. 31, 264-268.

100. HENDON, D. (1981). The control of plasma glucose in the surgical patient. Br. J. Surg. 61, 787-792.

101. HILL, J.L. et al. (1980). Malnutrition in surgical patients; An unrecogniced problem. Lancet ii 1, 689-692.

102. H TON, P. et al (1971). Insulin and glucose catabolic response to injury in burned patients. Lancet 1, 767-769.

103. HOTTA, N. et al. (1979). Metabolic regulation during continuous low dose infusion of insulin in men. Excerpta Med. Amsterdan. 162-169.

104. HUME, D.M.; EGDAHL, R.H. (1959). The importance of the brain in the endocrine response to injury. Ann. Surg. 150, 697-712.

105. IMAMURE, M. et al. (1977). Liver metabolism and glucogenesis in trauma and sepsis. Surgery 77, 868-880.

106. INGENBLEEK, Y. et al (1975). Albumin, transferrin and the thyroxine-binding prealbumine/retinol-binding protein (TBPA/RBP) complex in assessment of malnutrition. Clin. Chim. Acta 63, 61-67.

107. International Symposium of Artificial systems for Insulin Delivery (ABSTRACTS). (1981). Assisi (Perugia) Italy.

108. IVERSON, J. (1973). Adrenergic receptors and the secretion of glucagon and insulin from the isolated, perfused canine pancreas. J. Clin. Invest. 52, 2102-2109.

109. JAATTELA, A. et al. (1975). Plasma catecholamines in severely injured patients: a prospective study on 15 patients with multiple injuries. Br. J. Surg. 62, 177-181.

110. JEEJEEBHOY, K.N. (1976)a. Total Parenteral Nutrition. Ann. R. Coll. Phys. Surg. Can. 9, 287-300.

111. JEEJEEBHOY, K.N. et al. (1976)b. Metabolic studies in total parenteral nutrition with lipid in man: comparison with glucose. J. Clin. Invest. 57, 125-136.

112. JEFFERSON, L.S.; KOEHLER, J.O.; MORGAN, H.E. (1972). Effect of insulin on protein synthesis in skeletal muscle of an isolated perfused preparation of rat hemicorpus. Proc. Natu. Acad. Sci. USA 609, 816-820.

113. JOHNSTON, D.G. et al. (1982). Metabolic effects of cortisol in man-studies with somatostatin. Metabolism 31, 312-317.

114. JORDAN, G.L.; FISCHER, E.P.; LEFRA, E.A. (1972). Glucose metabolism in traumatic shock in the human. Ann. Surg. 175, 685-692.

115. KAHN, C.R. et al (1978). Alterations in Insulin Binding Induced by Changes In Vivo in the Levels of Glucocorticoids an Growth Hormone. Endocrinology 103, 1054-1067.

116. KEEFE, S.J.; SENDER, P.M. (1974). "Catabolic" loss of body nitrogen in response to surgery. Lancet ii, 1035-1038.

117. KLEINBERGER, G.; DEUTSCH, E. (1982). New Aspects of Clinical Nutrition. Vienna. Karger. 661 pp.

118. KOLTERMAN, D.G. et al. (1979). Effect of a high Carbohydrate Diet on Insulin Binding to Adipocytes and Insulin Action in vivo in a man. Diabetes 28, 731-736.

119. KOLTERMAN, O.G. ET AL. (1980). Mechanisms of insulin resistance in human obesity. Evidence for receptor and post-receptor defects. J. Clin. Invest. 65, 1272-1284.

120. KOPPLE, J.D. (1975). Evidence that histidine in an essential amino acid in normal and chronically uremic man. J. Clin. Invest. 55, 881-891.

121. LAMBERT, A.E. (1979). Le Pancreas Artificiel: bilan der prèmieres annees d'utilisation clinique. Acta Clin. Belg. 34, 183-191.

122. LARSSON, J. et al. (1981). Metabolic studies in multiple injured patients. Acta Chir. Scand. 147, 317-324.

123. LEE, H.A. (1974). Parenteral Nutrition in Acute Metabolic Illness New York, Academic Press, Inc. 317 pp.

124. LEE, H.A. (1977). Nutrición Parenteral en las enfermedades agudas metabólicas. Barcelona. Elicien. 447 pp.

125. LEE, Y.N. et al. (1975). Delayed cutaneous hypersensitivity and peripheral lymphocyte counts in patients with advanced cancer. Cancer 35, 748-755.

126. LICKLEY H.C. et al. (1978). Metabolic Response to Enteral and Parenteral Nutrition. Am. J. Surg. 135, 172-176.

127. LIDDELL, M.J. et al. (1979). The role of stress hormones in the catabolic metabolism of shock. Surg. Gynecol. Obst. 149, 822-830.

128. LILJENQUIST, J.E. et al. (1979). Hyperglycemia per se (insulin and glucagon withdrawn) can inhibit hepatic glucose production in man. J. Clin. Endocr. Metab. 48, 171-175.

129. LINDHOLM, M.; ROSSNER, S. (1982). Rate of elimination of the Intralipid fat emulsion from the circulation in ICU patients. Crit. Care Med. 10, 740-747.

130. LONG, C.L. et al. (1971). Carbohydrate metabolism in man: effect of elective operations and major injury. J. App. physiol. 31, 102-109.

131. LONG, C.L.; KINNEY, J.M.; GEIGER, J.M. (1976). Nonsupressibility of gluconeogenesis by glucose in septic patients. Metabolism 25, 193-201.

132. LONG, J.M. et al. (1977). The effect of carbohydrate and fat intake on nitrogen excretion during total intravenous feeding. Ann. Surg. 185, 417-426.

133. LONG, C.L. (1977). Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis. Am. J. Clin. Nutr. 30, 1301-1304.

134. LONG, C.L. et al. (1978). Gluconeogenic response during glucose infusions in patients following skeletal trauma or during sepsis. J.P.E.N. 2, 619-626.

135. LONG, C.L. et al (1979). Metabolic response to injury and illness: Estimation from calorimetry and nitrogen balance. J.P.E.N. 3, 452-456.

136. LONG, C.L. (1980). Energy and protein needs in the critically ill patient. Contemp. Surg. 16, 29-42.

137. LOWRY, S.F. et al. (1978). Parenteral vitamin requirements during intravenous feeding. Am. J. Clin. Nutr. 31, 2149-2158.

138. MALAISSE, W.J. et al (1979). Insulin Release: The fuel hypothesis Metabolism 28, 373-386.

139. Mac FIE, J. el al. (1983). Effect of the Energy Sources in Changes in Energy Expenditure and Respiratory Quotient during Total Parenteral Nutrition. J.P.E.N. 7 1-5.

140. Mac WILLIAM, D.B. (1980). The Practical Management of Glucose-Insulin Infusions in the Intensive Care Patients. Intens. Care Med. 6, 133-135.

141. MEAKINS, J.L. et al. (1977). Delayed hypersensitivity: Indicator of adquired faillure of host defenses in sepsis and trauma. Ann. Surg. 186, 241-250.

142. MEGUID, M.M. et al. (1974). Hormone-substrate interrelationships following trauma. Archs. Surg. 109, 776-783.

143. MEGUID, M.M.; AUN, F.; SOELDNER, J.S. (1978). Temporal characteristics of insulin/glucose ratio after varyins degrees of stress and trauma in man. J. Surg. Res. 25, 389-393.

144 MULLEN, J.L. et al. (1979). Implications of malnutrition in the surgical patients. Arch. Surg. 144, 121-125.

145. MULLEN, J.L. (1981). Consequences of malnutrition in the surgical patient. Surg. Clin. North. Am. 61, 465-487.

146. NATIONAL DIABETES DATA GROUP. (N.I.H.)(1979). Classification and diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of Glucose Intolerance. Diabetes 28, 1039-1057.

147. NICHOALDS, G.E.; MENG, H.C.; CALDWELL, M.D. (1977). Vitamin requirements in patients receiving total parenteral nutrition. Arch. Surg. 112, 1061-1064.

148. NORDENSTROM, J. (1983). Utilization of exogenous and endogenous lipids for energy production during parenteral nutrition. Acta Chir. Scand. (suppl) 510, 1-79.

149. O'DONNELL, T.F. et al (1976). Proteolisis associated with a deficit of peripheral energy fuel substrates in septic man. Surgery 80, 192-200.

150. OH, T.E. et al. (1976). Insulin loss in parenteral nutrition systems. Anaesth. Intensive Care 4, 342-246.

151. O'KEEFE, S.J.; SENDER, P.M.; JAMES, W.P. (1974). "Catabolic" loss of body nitrogen in response to surgery. Lancet ii 1974 1035-1038.

152. O'NEILL, J.A. Jr.; CALDWELL, M.D.; MENG, H.C. (1977). Essential fatty acid deficiency in surgical patients. Ann. Surg. 185, 535--542.

153. PEREZ DE LA CRUZ, A.J. et al. (1982)a. Aplicacion del Páncreas Artificial en pacientes dd Cuidados Intensivos sometidos a Nutrición Parenteral. (Abstract). IV Reunión de la S.E.N.P.E. Santiago de Compostela. Coruña. Octubre 1982.

154. PEREZ DE LA CRUZ, A.J. (1982). Valoración de la Prealbúmina como índice del estado de nutrición durante la Alimentación Parenteral. Beca de Investigación del F.I.S.S.

155. PEREZ DE LA CRUZ, A.J. et al. (1982) Aplicación del Páncreas Artificial en pacientes de Cuidados Intensivos sometidos a Nutrición Parenteral. (abstract). XVII Reunion de la SEMIUC. Oviedo.

156. PEREZ DE LA CRUZ, A.J. et al. (1983). Control de la Alimentación Parenteral mediante Páncreas Artificial.(abstrac). 1a Reunión Hispano-Francesa de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. Granada.

157. PETERS, C.; FISCHER, J.E. (1980). Studies on calorie to nitrogen ratio for total parenteral nutrition. Surg. Gynecol. Obst. 151, 1-8.

158. PFEIFFER, E.F.; KERNER, W. (1981). The Artificial Endocrine Pancreas: Its Impact on the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 4, 11-26.

159. PIETSCH, J.B.; MEAKINS, J.L.; Mac LEAN, L.D. (1977). The delayed hypersensitivity response: Application in clinical surgery. Surgery 82, 349-355.

160. PORTE, D. Jr.; ROBERTSON, R.P. (1973). Control of insulin secretion by catecholamines, stress, and the sympatthetic nervous system. J. Clin. Invest. 32, 1791799.

161. Proceedings of the 4tz Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. (1982). New Aspects of Clinical Nutrition. Vienna. Karger. 661 pp.

162. RADZIUK, J. (1979). Hepatic glycogen formation by direct uptake of glucose loading in man. Can. J. Physiol. Pharmacol. 57, 1196-1199.

163. REACH, G.; POUSSIER, P.; ASSAN, R. (1981). Les substituts du pancréas endocrine. C. R. Soc. Biol. 175, 652-663.

164. RHOADS, J.E. (1982). The evolution of Intravenous Hyperalimentation. World J. Sur. 6, 144-148.

165. RICHARDS, P. (1972). Nutritional potential of nitrogen recycling in man. Am. J. Clin. Nutr. 25, 615-625.

166. RIELLA, M.C. et al. (1975). Essential fatty acid deficiency in human adults during total parenteral nutrition. Ann. Intern. Med. 83, 784-789.

167. RIZZA, R.A. et al. (1980). Adrenergic mechanism for the effects of epinephrine on glucose production and clearance in man. J. Clin. Invest. 65, 682-689.

168. RIZZA, R.A.; MANDARINO, L.J.; GERICH, J.E. (1981). Dose-response characteristic for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. Am. J. Physiol. E. 240, 630-639.

169. RIZZA, R.A.; MANDARINO, L.J.; GERICH, J.E. (1982). Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired glucose utilization due to a post-receptor defect of insulin action. J. Clin. Endocr. Metab. 54, 131-138.

170. ROBIN, A.P.; NORDENSTROM, J.; ASKANAZI, J. (1980). Plasma clearance of fat emulsion in trauma and sepsis: use of Thru-Stage Lipid Clearance Test. J.P.E.N. 4, 505-509.

171. ROBIN, A.P. et al. (1981). Influence of hypercaloric glucose infusions on fuel economy in surgical patients:a review. Crit. Care Med. 9, 680-686.

172. ROSE, W.C. et al. (1955). Amino acid requirements of man; valine requirement; summary and final observation. J. Biol. Chem. 217, 987-995.

173. ROSE, W.C.; DEKKER, E.E. (1956). Urea as a source of nitrogen for the biosynthesis of amino acids. J. Biol. Chem. 223, 107-121.

174. ROSE, W.C. (1967). The amino acid requirements of adult man. Nutr. Abstr. Rev. 27, 631-633.

175. ROSS, H. et al. (1966). Effect of abdominal operation on glucose tolerance and serum levels of insulin, growth hormone, and hydrocortisone. Lancet 2, 563-566.

176. ROWE, J.W. et al. (1981). Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. Diabetes 30, 219-225.

177. RUSSELL, R.C.; WALKER, C.J.; BLOOM, S.R. (1975). Hyperglucagonemia in the surgical patient. Br. Med. J. i(5968), 10-12.

178. SACCA, L.; HENDLER, R.; SHERWIN, R.S. (1978). Hyperglycemia inhibits glucose production in man independent of changes in glucoregulatory hormones. J. Clin. Endocr. Metab. 47, 1160-1163.

179. SACCA, L. et al. (1980). Influence of epinephrine, and isoproterenol on glucose homeostasis in normal man. J. Clin. Endocr. Metab. 50, 680-684.

180. SANDERSON, I.; DEITEL, M. (1974). Insulin response in patients receiving concentrated infusions of glucose and casein hydrolysate for complete parenteral nutrition. Ann. Surg. 179, 387-394.

181. SCHREZENMEIR, J. et al. (1983).(Abstracts) 2nd European Meeting on Intensive Care. Geneva, Switzerland.

182. SELTZER, M.H.; BASTIDAS, J.A.; COOPER, D.M. (1979). Instant nutritional assessment. J.P.E.N. 3, 157-159.

183. SHAMOON, H.; SOMAN, V.; SHERWIN, R.S. (1980). The influence of acute physiological increments of cortisol on fuel metabolism and insulin binding to monocytes in normal humans. J. Clin. Endocr. Metab. 50, 495-501.

184. SHAMOON, H.; HENDLER, R.; SHERWIN, R.S. (1981). Synergistic interactions among antiinsulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. J. Clin. Endocr. Metab. 52, 1235-1241.

185. SHENKIN, A. et al. (1980). Biochemical changes associated with severe trauma. Am. J. Clin. Nutr. 33, 2119-2127.

186. SHETTY, P.S. et al. (1979). Rapid-turnover transport proteins: An index of subclinical protein-energy malnutrition. Lancet 2, 230-232.

187. SILBERMAN, H. et al (1981) Parenteral Nutrition with lipids. J.A.M.A. 238, 1380-1382.

188. SILBERMAN, H.; EISEMBERG, D. (1982). Parenteral and Enteral Nutrition for the Hospitalized Patient. Norwalk. Appleton-Century-Crofts. 306 pp.

189. SIM, A.J.W. et al. (1979). Glucose promotes whole-body protein synthesis from infused amino acids in fasting man. Lancet i 68-78.

190. STEELE, R. et al. (1965). Inhibition by insulin of hepatic glucose production in normal dog. Am. J. Physiol. 208, 302-306.

191. TULIKOURA, I. et al. (1982). Effect of Parenteral Nutrition on the blood levels of insulin, glucagon, growth hormone, tthyroid hormones and cortisol in catabolic patients. Acta Chir. Scand. 148, 315-322.

192. TUTTLE, S.G. et al. (1959). Essential amino acid requirements of older men in relation to total nitrogen intake. Metabolism 8, 61-72.

193. VANDEWOUDE, M.D. et al. (1982). Comparison of Biostator-Controlled metabolic response to glucose and glucose/non glucose carbohydrate infusions. (Abstract) A.S.P.E.N. 6tz Clinical Congress Proceeding.

194. WEBER, S.S.; WOOD, W.A.; JACKSON, E.A. (1977). Availability of insulin from parenteral nutrition solutions. Am. J. Hosp. Pharm. 34, 353-357.

195. WEISENFELD, S. et al. (1968). Adsorption of insulin to infusion bottles and tubing. Diabetes 17, 766-771.

196. WELLWS, S; LILAVIVATHANA, V.; CAMPBELL, R.G. (1980). Increased plasma norepinephrine concentrations and metabolic rates following glucose ingestion in man. Metabolism 29, 806-809.

197. WILES, J.; CERRA, F.B.; BORDER, J. (1980). The systemic septic response: Does the organism matter. Crit. Care Med. 8, 55-59.

198. WILKINSON, A. (1972). Parenteral Nutrition. Edimburg. Churchil Livingstone. 1972. 368 pp.

199. WILKINSON, A. (1983). Historical background of intravenous feeding. Nutr. Dieta. 5, 295-297.

200. WILMORE, D.W. et al. (1974). Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. Ann. Surg. 180, 653-668.

201. WILMORE, D.W. (1976)a. Carbohydrate metabolism in trauma. Clin. Endocrinol. Metab. 5, 731-745.

202. WILMORE, D.W. et al. (1976)b. Stress in surgical patients as a neurophysiological reflex response. Surg. Gynecol. Obst. 142, 257-269.

203. WILMORE, D.W. (1977). The Metabolic Management of the Critically Ill. New York, Plenun Medical Book Co. 216 pp.

204. WILMORE, D.W. et al. (1979)a. Hyperglucagonemia after burns. Lancet i. 73-75.

205. WILMORE, D.W.; AULICK, H.L.; GOODWIN, C.W. (1979). Glucose metabolism following severe injury. Acta Chir. Scand. (suppl.), 498, 43-47.

206. WILMORE, D.W. et al. (1980). Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. Ann. Surg. 192, 491-504.

207. WILMORE, D.W. (1983). Hormones and the control of Metabolism in: Surgical Nutrition. Boston. Little Brown and Company. 65-69.

208. W.H.O. Expert Committee on Diabetes Mellitus. (1980) Secons report. W.H.O. Tech. Rep. Ser. No. 646 W.H.O. Geneva.

209. WOLFE, B.M. et al. (1979). The effect of glucagon on protein metabolism in normal man. Surgery 86, 248-256.

210. WOLFE, R.R. et al. (1979)a. Glucose metabolism in severely burned patients. Metabolism 28, 1031-1039.

211. WOLFE, R.R.; ALLSOP, J.R.; BURKE, J.F.(1979)b. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusions. Metabolism 28, 210--220.

212. WOLFE, R.R. et al. (1980). Investigation of Factors Determinig the Optimal Glucose Infusion Rate in Total Parenteral Nutrition. Metabolism 29, 892-900.

213. WOOLFSON, A.M.; HEATLEY, R.V.; ALLISON, S.P. (1979). Insulin to inhibit protein catabolism after injury. N. Engl. J. Med. 300, 14-17.

214. WOOLFSON, A.M. (1980). Control of blood Glucose during Nutritional Support in Ill Patients. Intens. Care Med. 7, 11-14.

215. WRIGHT, P.D.; HENDERSON, K.; JOHNSTON, I.D. (1974). Glucose utilization and insulin secretion during surgery in man. Br. J. Surg. 61, 5-8.

216. YOUNG, G.A.; CHEM, C.; HILL, G.L. (1978). Assessment of protein-calorie malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurements. Am. J. Clin. Nutr. 31, 429-435.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Aunque ha sido ampliamente demostrada la efectividad de la Nutrición Parenteral para mantener la masa celular corporal durante largo tiempo (en ocasiones más de 2 años), sin que se detecten cuadros carenciales severos, es relativamente frecuente la presencia de obstáculos que dificultan su aplicación hasta hacerla imposible; lo que en caso de ausencia total de ingesta oral, conduce inexorablemente a una lenta consumción hasta que sobreviene la muerte cuando se han autoconsumido el 50% de las reservas protéicas (CAHILL,34).

Sin llegar a éstos extremos, uno de los mayores problemas que se plantean durante la Alimemtación Parenteral es la presentación simultánea de intolerancia a los carbohidratos e incremento de las pérdidas nitrogenadas, detectables por la existencia de **HIPERGLUCEMIA y BALANCE NITROGENADO NEGATIVO** .

El origen de éste transtorno radica fundamentalmente en una alteración del **mecanismo contrarregulador** de la insulina encabezado por el **glucagón**, que aumentando sus niveles, determina un rápido desvastamiento de las reservas protéicas (las más trascendentes), al convertirlas en glucosa por el proceso de neoglucogénesis, lo que supone un mecanismo antieconómico para conseguir energía.

Este fenómeno de la neoglucogénesis es pues determinante de un aumento de los niveles de glucemia y de un descenso de las reservas protéicas con la aparición de un Balance Nitrogenado negativo.

Tenemos pues 2 hechos claves: hiperglucemia y Balance Nitrogenado negativo por incremento del catabolismo protéico.

Para contrarrestar la hiperglucemia disponemos de varios métodos:

a) Descenso del aporte glucosado, lo que supone un mecanismo antiecómico pues se administran menos calorías.

b) Sustitución parcial de calorías hidrocarbonadas por grasas, que constituye un mecanismo efectivo pero inaplicable en numerosas situaciones clínicas.

c) Utilización de polialcoholes, lo cual es un remedio válido pero con las limitaciones que ya comentamos.

d) Aporte de insulina bajo diversas formas: en los frascos de nutrición, a demanda según glucosurias...

Estos métodos clásicos, no están desprovistos de limitaciones y yatrogenias, siendo a veces insuficientes para el control correcto de la glucemia.

El segundo punto, es decir, la presencia de un Balance Nitrogenado negativo por incremento del catabolismo protéico, es el mas trascendental, y combatirlo representa el mayor desafío para el médico.

Para contrarrestar ésta elevación en las perdidas nitrogenadas existe un campc estrecho, cuyo frente estaría formado fundamentalmente por la **insulina** como principal hormona anabólica, sobretodo en presencia de una cantidad adecuada de glucosa y aminoácidos, al favorecer la entrada de éstos en la célula y su incorporación a las proteínas.

Sin embargo existen discrepancias respecto al efecto beneficioso de aportar glucosa y/o insulina, porque en muchas ocasiones éstos enfermos presentan ya de por sí unos niveles elevados de insulina en sangre (5), pensandose que se trate de una "resistencia a la insulina" por parte de los tejidos (119, 169, 183, 196), o de una "secreción inapropiada" de insulina para los altos niveles de glucemia que determina la neoglucogénesis.

Las discrepancias existentes respeto a la utilidad de la insulina derivan fundamentalmente de que se estudian poblaciones de enfermos que no son superponibles sobretodo en lo que al "grado de stress" se refiere; de modo que cuando éste es mayor, más deficil son de controlar la hiperglucemia y el catabolismo protéico.

Con éstas premisas, hemos utilizado un dispositivo de reciente incorporación a la Medicina, que es el Páncreas Artificial, con objeto de **COMBATIR SIMULTANEAMENTE AMBOS PROBLEMAS:** hiperglucemia y Balance Nitrogenado negativo.

Para ello hemos realizado 2 estudios: El Estudio A, sin conexión al Páncreas Artificial, con objeto de ver el comportamiento habitual de los Péptidos Pancreáticos en el curso de la Nutrición Parenteral a largo plazo, y el Estudio B, en el que durante la conexión al Páncreas Artificial hemos analizado la evolución de la Glucemia, Osmolaridad, Glucosurias, Balance Nitrogenado, Péptido C y Glucagón en 2 situaciones: sin perfusión y con perfusión de insulina para conseguir la normoglucemia.

De los resultados obtenidos deducimos las siguientes conclusiones:

1º La Alimentación Parenteral determina un aumento mantenido de los niveles de Glucemia, Insulina, Péptido C y Glucagón respecto a los existentes en situación basal.

2º Existe una estrecha relacción entre Insulinemia y Balance Nitrogenado, de modo que éste se hace más favorable cuando aquella es mayor.

3º La tolerancia hidrocarbonada está mediatizada en gran parte por el grado de stress, y la existencia de un mecanismo de "resistencia periférica" a la acción de la insulina.

3º El uso del Páncreas Artificial con infusiones constantes y programadas de insulina nos permite:

A) Controlar la glucemia.

B) Contrarrestar la hiperosmolaridad.

C) Disminuir las glucosurias.

D) MEJORAR EL BALANCE NITROGENADO.

4º Los cálculos realizados mediante el Páncreas Artificial, permiten adoptar una ACTITUD TERAPEUTICA, puesto que dan a conocer las necesidades insulínicas de cada momento, y por tanto se puede realizar su infusión mediante bombas especiales.

5º Por todo ello **pensamos que el Páncreas Artificial puede suponer una estimable ayuda en aquellas situaciones de hiperglucemia descontrolada, y puede contribuir a la consecución del principal fin de la Alimentación Parenteral, cual es la conservación de la masa protéica.**