TESIS DOCTORAL

Título: "NUTRICION PARENTERAL PERIFERICA HIPOCALORICA (N.P.P.H.) EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA DEL TRACTO DIGESTIVO. ESTUDIO CLINICO"

Director: Prof. Dr. D. Rafael Vara Thorbeck

Fecha de lectura: 23 de Enero de 1.987

Tribunal: Prof. Dr. D. Ignacio Mª Arcelus Imaz
Prof. Dr. D. Carlos Vara Thorbeck
Prof. Dr. D. Dan Gustein
Prof. Dr. D. Cipriano García del Río
Prof. Dr. D. Jose Ant. Guerrero Fdez.-Marcote

Calificación: Apto "Cum laude"

Nicolás Prados Olleta

Facultad de Medicina

GRANADA

UNIVERSIDAD DE GRANADA. FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA DE PATOLOGIA QUIRURGICA II

(PROF. DR. RAFAEL VARA THORBECK)

Tesis Doctoral

" NUTRICION PARENTERAL PERIFERICA HIPOCALORICA (N.P.P.H.) EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA DEL TRACTO DIGESTIVO. ESTUDIO CLINICO "

Nicolás Prados Olleta

Granada, 1986

RAFAEL VARA THORBECK, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de Patología y Clínica Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de Granada,

CERTIFICO que D. NICOLAS PRADOS OLLETA, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral titulada: "NUTRICION PARENTERAL PERIFERICA HIPOCALORICA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGIA DEL TRACTO DIGESTIVO. ESTUDIO CLINICO".

Y, por creer que reune los requisitos necesarios,

AUTORIZO su presentación para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

Granada, 20 de Agosto de 1.986

R. Vara Thorbeck

Fdo: Prof. Dr. R. Vara Thorbeck

DEDICATORIA

A mis padres

A Mª Jesús, mi mujer

A mi hija Laura

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar en estas pocas lineas mi gratitud hacia las personas que han hecho posible el inicio, desarrollo y culminación del presente trabajo.

En primer lugar quisiera destacar al Prof. Dr. R. Vara Thorbeck. El ha sido impulsor, director y guía de la obra y quien en todo momento me ha estimulado para su realización. Su ejemplo y sus consejos han servido para mí de directriz, no solo en esta empresa, sino en otras muchas que he llevado a cabo.

He de citar en segundo lugar al Dr. J.A. Guerrero Fdez. Marcote que también ha sido promotor y director del trabajo, en el que ha colaborado activamente.

Quiero, asimismo, manifestar mi agradecimiento a todos los médicos de la Cátedra de Patología Quirúrgica II, a cuyo cargo han estado los enfermos. Sin su aprobación y total disposición no hubiera sido posible la realización del estudio.

No sería justo si no me refiriera aquí al personal de enfermería y auxiliar del Servicio y, muy especialmente al del laboratorio de Recuperación; sin su ayuda,

totalmente desinteresada, las dificultades para mí habrían sido insalvables.

Han sido de gran interés las aportaciones del Dr. García del Río, del Departamento de Bioquímica de la Facultad del Medicina y del Dr. Quesada, del Departamento de Estadística de la Facultad de Ciencias.

Deseo además expresar mi gratitud a la siguientes personas:

A Mª Jesús Mézcua, mi mujer, por su comprensión y ayuda. Sé que ha sido duro para ella y le agradezco el sacrificio.

A mis hermanos, Fernando y Mª Dolores, a mi padre.

A todos los que de una u otra forma han colaborado conmigo y en especial a los enfermos, ellos han sido, además del material, el objetivo prioritario del trabajo.

Por último quiero agradecer al Departamento Científico de los Laboratorios Pfrimmer, en particular a la doctora Winter, su inestimable colaboración.

PUBLICACIONES PREVIAS

"MEJORA DEL ESTADO PROTEICO TRAS CIRUGIA GASTRICA CON EL USO DE NUTRICION PARENTERAL PERIFERICA HIPOCALORICA"

III Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Granada, 7 - 10, Mayo, 1986.

Libro de Abstracs: Pag. 12

"NUTRICION PARENTERAL PERIFERICA HIPOCALORICA EN CIRUGIA BILIAR. REDUCCION DEL CATABOLISMO PROTEICO"

III Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Granada, 7 - 10, Mayo, 1986.

Libro de Abstracts: Pag. 15

"DIVERSOS ASPECTOS DE LA NUTRICION PARENTERAL PERIFERICA HIPOCALORICA (NPPH) POSTOPERATORIA"

IV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas. Santander, 15-16, Sept., 1986.

Libro de Abstracts: Pag. 68

"MANTENIMIENTO DEL ESTADO NUTRITIVO TRAS CIRUGIA GASTRICA CON EL USO POSTOPERATORIO DE UNA SOLUCION CON AMINOACIDOS Y POLIOLES"

XVI Congreso Nacional de Cirugía. Asociación Española de Cirujanos. Madrid, 6 - 8, Noviembre, 1986.

Libro de Abstracts: Pag. 94 - 95

RESUMEN

En el paciente quirúrgico concurren a menudo dos circunstancias que pueden conducir a una desnutrición: Un metabolismo postagresión, de signo predominantemente catabólico, y un periodo de ayuno más o menos prolongado.

Cuando la agresión no es demasiado intensa y el periodo de ayuno es breve las consecuencias no seran demasiado graves, pero cabe pensar que estos pacientes podrian beneficiarse de una terapia de apoyo nutricional que acortara en la medida de lo posible la fase catabólica postoperatoria y cuya aplicación sencilla, libre de complicaciones y no demasiado costosa permitiera su aplicación rutinaria en la práctica clínica.

En el presente trabajo pretendemos valorar la efectividad tanto a nivel bioquímico como clínico de un tipo de nutrición que ha sido desarrollada para los fines expuestos, se trata de la Nutrición Parenteral Periférica Hipocalórica (N.P.P.H.).

Material y Métodos

Lo constituyen 111 pacientes previamente bien nutri-

dos sometidos a cirugía electiva no tumoral del tubo digestivo. Segun las operaciones realizadas y el soporte postoperatorio se dividen en los siguientes grupos:

- Grupo A (Cirugia biliar) : 71 pacientes

  Subgrupo A - I (Control) : 36 pacientes
  Subgrupo A - II (N.P.P.H.) : 35 pacientes

- Grupo B (Cirugía gástrica) : 40 pacientes

  Subgrupo B - I (Control) : 20 pacientes
  Subgrupo B - II (N.P.P.H.) : 20 pacientes

Los enfermos de los subgrupos I (Control) reciben en el postoperatorio sueroterapia convencional (soluciones hidroelectrolíticas con 2 gr de glucosa / Kg de peso / dia). Los de los subgrupos II (N.P.P.H.) reciben en el postoperatorio por vía venosa periférica una solución con aminoácidos (1 gr / Kg de peso / día) y polioles (2 gr / Kg de peso / día). En los enfermos sometidos a cirugía del arbol biliar (Grupe A) la terapia intravenosa se mantiene durante 4 dias, en los de cirugía gastroduodenal (Gruoo B) 6 dias.

En todos los pacientes se miden pre y postoperatoriamente diversos parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos.

Resultados

La pérdida de peso postoperatoria y las mediciones antropométricas no se modifican con la N.P.P.H. Su uso si logra frenar la destrucción de células sanguineas.

Los grupos sometidos a N.P.P.H. presentan menos hiperglucemia que los de control; aunque en los primeros asciende la urea plasmática (sin rebasar límites normales) y la excreción de nitrógeno ureico, el balance nitrogenado mejora ostensiblemente.

En los enfermos nutridos se reduce el descenso de las proteinas plasmáticas, sobre todo las de vida media corta.

La tasa de complicaciones de la terapia es mínima, semejante en todos los grupos. En los enfermos bajo nutrición hipocalórica se puede constatar un menor número de complicaciones infecciosas de la cirugía.

Conclusiones

La N.P.P.H. en el postoperatorio de cirugía digestiva de mediano - elevado riesgo, reduce la fase catabólica postagresión, produciendo un significativo ahorro proteico que tiene repercusión clínica. Su administración es simple y carece de complicaciones importantes.

I N D I C E

Pag.

Portada I
Conformidad academica II
Dedicatoria III
Agradecimientos IV
Publicaciones previas VI
Resumen VII
Indice X

I. INTRODUCCION 1

II. FUNDAMENTACION TEORICA 8

1. METABOLISMO ENERGETICO PROTEICO 9

1.1. CONCEPTO DE METABOLISMO Y BIOENERGETICA . . 10

1.2. METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO . . . 14

1.2.1. Estructura química de los hidratos de carbono 15

1.2.2. Importancia biológica 18

1.2.3. Ingreso de los glúcidos en el organismo . 21

1.2.4. Almacenamiento de la glucosa.- El glucógeno 24

1.2.5. Utilización de la glucosa en el metabolismo energético 29
1.2.5.1. Glucolisis anaerobia (Vía de Embden - Meryerhof 30
1.2.5.2. Degradación oxidativa (Ciclo de Krebs o de los ácidos tricarboxílicos . . . 33
1.2.5.3. Ciclo de las pentosas (Vía del fosfogluconato). 37
1.2.6. Regulación del metabolismo de los hidratos de carbono 39
1.3. METABOLISMO DE LOS LIPIDOS 42
1.3.1. Propiedades químicas y biológicas de los lípidos 43
1.3.2. Digestión y absorción 52
1.3.3. Transporte de lípidos en sangre 55
1.3.3.1. Las lipoproteinas 56
1.3.3.2. Los ácidos grasos libres 61
1.3.4. Síntesis y almacenamiento de las grasas 63
1.3.5. Obtención de energía a partir de los ácidos grasos 70
1.3.6. Cetogénesis 75
1.3.7. Factores reguladores del metabolismo lipídico 78

1.4.1. Estructura química de las proteinas. Los aminoácidos 82

1.4.2. Tipos de proteinas y sus propiedades biológicas 90

1.4.3. Funciones metabólicas de los aminoácidos 100

1.4.4. Requerimientos proteicos y de aminoácidos 104

1.4.5. Renovación proteica 110

1.4.6. Ciclo de los aminoácidos 115

1.4.6.1. Eliminación urinaria de los aminoácidos 117

1.4.6.2. Síntesis de proteinas 118

1.4.6.3. Desaminación de los aminoácidos y formación de urea 122

1.4.6.4. Oxidación de los aminoácidos desaminados 125

1.4.6.5. Gluconeogénesis y cetogénesis . . . 128

1.4.7. Control hormonal del metabolismo proteico 129

2. REPERCUSIONES ORGANICAS DE LA ACTUACION QUIRURGICA 132

2.1. ESQUEMA GENERAL 134

2.2. RESPUESTA DEL ORGANISMO A LA AGRESION . . . 138

2.2.1. Estímulos desencadenantes y su transmisión 139

2.2.2. Respuesta endocrina 142

2.2.3. Consecuencias metabólicas 154

2.3. RESPUESTA DEL ORGANISMO AL AYUNO 161

3. NUTRICION Y CIRUGIA 165

3.1. ESTADO NUTRICIONAL 166

3.1.1. Importancia del estado nutritivo 167

3.1.2. Valoración del estado nutricional de un paciente 172

3.1.2.1. Historia clínica 173

3.1.2.2. Parámetros antropométricos 174

3.1.2.3. Parámetros bioquímicos 184

3.1.2.4. Parámetros inmunológicos 198

3.1.2.5. Indices pronósticos 201

3.1.3. La desnutrición en los pacientes quirúrgicos 203

3.2. NUTRICION DEL PACIENTE QUIRURGICO 209

3.2.1. Requerimientos nutritivos 210

3.2.2. Forma de administración de los nutrient. 219

3.3. NUTRICION PARENTERAL 225

3.3.1. Notas históricas y conceptuales 226

3.3.2. Indicaciones de la nutrición parenteral . 229

3.3.3. Nutrientes empleados en nutrición parenteral 233

3.3.3.1. Carbohidratos 234

3.3.3.2. Alcoholes 240

3.3.3.3. Lípidos 247

3.3.3.4. Nutrientes plásticos 249

3.3.4. Vías de administración de la alimentación parenteral.Ventajas e inconvenientes . . 253

3.4. NUTRICION PARENTERAL PERIFERICA HIPOCALORICA (N.P.P.H.) 258

3.4.1. Desarrollo del concepto "terapia de ahorro proteico" 259

3.4.2. Mezclas empleadas y su fundamento bioquímico 263

3.4.3. Indicaciones de la N.P.P.H. 271

3.4.4. Contraindicaciones 277

3.4.5. Realización práctica de la nutrición. Complicaciones 279

III. NUESTRA CASUISTICA 283

1. MATERIAL 284

2. METODOS 288

2.1. DISEÑO DE LOS GRUPOS Y DEL PLAN EXPERIMENTAL 289

2.2. COMPARACION DE LOS GRUPOS 301

2.2.1. Criterios de Homogeneidad 302

2.2.2. Valoración de las respuestas 306

2.2.2.1. Datos antropométricos 307

2.2.2.2. Datos analíticos 317

2.2.2.3. Datos clínicos 330

2.2.3. Método estadístico 331

2.2.3.1. Caracteres cuantitativos 332

2.2.3.2. Caracteres cualitativos 337

3. RESULTADOS 340

3.1. DATOS DE HOMOGENEIDAD 341

3.2. DATOS DE VALORACION Y SU CONTRASTE ESTADISTICO 345

3.3. TABLAS DE RESULTADOS 361

3.4. GRAFICAS 388

4. DISCUSION 434

IV. CONCLUSIONES 452

V. BIBLIOGRAFIA 456

I. INTRODUCCION

En los pacientes sometidos a cirugia del tracto digestivo se unen a menudo dos circunstancias que pueden conducir hacia una desnutrición más o menos severa: un metabolismo postagresión y un periodo de ayuno, en ocasiones prolongado.

El acto quirúrgico supone para el organismo una agresión por la combinación de diferentes estímulos nocivos (miedo, ansiedad, medicación anestésica, daño textural, pérdidas hemáticas, transfusiones, etc.). Ante esta agresión el organismo reacciona, como un todo unitario que es, elaborando una respuesta fisiológica que comporta una serie de alteraciones endocrinas y metabólicas cuyo objeto es conservar la integridad del medio interno, la homeostasis (Vara Lopez, 1977).

La respuesta endocrina se caracteriza por el aumento de la producción de hormonas catabólicas y de stress que movilizarán las proteinas, glúcidos y lípidos orgánicos para lograr un aporte energético celular suficiente y cubrir las necesidades de reparación y defensa. Si a esta situación se añade un nulo o muy deficiente ingreso de nutrientes la contribución de los sustratos de reserva a la cobertura de las necesidades aumentadas habrá de ser muy grande.

Desde hace varias décadas contamos con un arsenal terapeutico adecuado para suministrar los requerimientos plásticos y energéticos en aquellas situaciones en las que nos enfrentamos a una agresión inicial intensa o a la aparición de complicaciones posteriores. Nos estamos refiriendo a la"Nutrición parenteral", que gracias al impulso de autores americanos como Dudrick y cols. (1968, 1969) o europeos como Wretlind (1968) ha cobrado un gran interés para la asistencia a pacientes desnutridos, hipercatabólicos o simplemente aquellos en los que el uso del tubo digestivo no es recomendable o no es posible durante un periodo de tiempo prolongado.

La gran prevalencia actual de los estados de desnutrición en los pacientes quirúrgicos (Bistrian y cols., 1974; Hill y cols., 1977; Symreng y cols., 1983) y la gran trascendencia que esto tiene sobre su evolución (Mullen y cols., 1979; Seltzer y cols., 1979; Buzby y cols., 1980; Warlnold y cols., 1983) pueden llevarnos a plantear una serie de interrogantes.

¿ Necesitamos la alimentación parenteral unicamente en casos extremos ?

¿ Seria útil su empleo en todos aquellos pacientes agredidos que sufren un periodo catabólico inicial ?

¿ Podemos evitar o paliar esta depleción de reservas nutritivas y, por consiguiente, acelerar el proceso de recuperación ?

¿ Sería descabellado pensar que los pacientes bien nutridos desde el inicio de la agresión desarrollarían menos complicaciones ?

La cirugia moderada no parece tener graves consecuencias sobre la mayoria de los pacientes (Carswell, 1975). Aquellos que se encuentran en buen estado nutritivo preoperatorio y no sufren complicaciones postoperatorias soportan bien las altraciones de la respuesta metabólica al "stress" y el corto periodo de unos pocos dias con aporte calórico-proteico insuficiente (Arcelus Imaz, 1984).

Sin embargo el organismo en situación de postagresión y sin aporte nutritivo habrá de degradar necesariamente sus proteinas, no solo para contribuir a cubrir los requerimientos energéticos, sino también para obtener de ellas la glucosa que precisan obligatoriamente órganos como el cerebro (Owen y cols., 1969; Dietze y cols., 1976). Esto puede tener graves consecuencias pues no existen reservas proteicas endógenas; cada proteina cumple una misión determinada, que se verá

restringida si descienden sus niveles (Bässler, 1980 a).

Como han demostrado diversos estudios (Niklas, 1958; Munro, 1975; Kinney y cols., 1978) estas pérdidas proteicas agudas afectan cronológicamente en primer lugar y de forma más intensa a los sistemas proteicos viscerales de vida media corta, pudiendo aparecer, por tanto, una notable afectación de la función hepática y de diversos procesos de absorción, transporte y defensa.

De ahí surge la necesidad de planificar una nutrición para aquellos pacientes bien nutridos que sufren una agresión de mediana intensidad y no pueden ser alimentados por via oral durante 4 ó 6 dias, en los que lógicamente, no está indicada una nutrición parenteral total. La terapia nutricional de estos pacientes debería evitar o compensar de la mejor forma posible las pérdidas proteicas de instauración aguda que se producen con una máxima frecuencia en el periodo postoperatorio, reuniendo además las características de ser económica, fácil de utilizar y con una baja tasa de complicaciones.

Despues de diversos intentos de nutrición con aminoácidos administrados por venas periféricas (Blackburn y cols., 1973) con resultados no muy brillantes, ha surgido en los últimos años el concepto de "Nutrición Pa-

renteral Periférica Hipocalórica" que, basada en el suministro de aminoácidos e hidratos de carbono en forma de polialcoholes a bajas dosis por via periférica, ha demostrado conseguir un importante ahorro protsico y una mejora en la síntesis proteica visceral (Löhlein y cols., 1979, 1981; Dölp y Ahmefeld, 1980; Culebras y cols., 1984).

En el presente trabajo hemos utilizado la Nutrición Parenteral Periférica Hipocalórica en pacientes sometidos a cirugía electiva no tumoral del tracto digestivo con el fin de valorar si su uso produce una mejora de parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos sin ocasionar al paciente complicaciones importantes o una gran necesidad de cuidados por parte del personal asistencial. Para ello se programó un estudio prospectivo a dos niveles: uno con pacientes sometidos a cirugia del árbol biliar con un periodo de terapia de cuatro dias y otro con pacientes algo más catabólicos sometidos a cirugia gástrica, con un periodo de terapia de seis dias.

De los resultados obtenidos esperamos obtener conclusiones que nos permitan establecer el grado de eficacia y seguridad de la nutrición parenteral periférica hipo-

calórica en pacientes quirúrgicos. Naturalmente esta terapia no pretende sustituir a la nutrición parenteral total sino, más bien, cubrir un vacio existente en la terapeutica: El mantenimiento de los pacientes en los que las soluciones hidroelectrolíticas con glucosa son insuficientes para conservar las proteinas corporales y la nutrición completa por via venosa resulta una táctica demasiado agresiva y costosa.

II. FUNDAMENTACION TEORICA

1. METABOLISMO ENERGETICO-PROTEICO

1.1. CONCEPTO DE METABOLISMO Y BIOENERGETICA

Se conoce como metabolismo al conjunto de procesos químicos con los cuales el organismo recupera los materiales consumidos (asimilación) y logra energía de la degradación de compuestos químicos elevados (desasimilación).

El organismo es un sistema metabólico en constante estado de renovación o cambio, en el que alternan las degradaciones y las síntesis, conservándose en un equilibrio funcional o dinámico (Polonovski, 1952).

Podemos dividir el conjunto de reacciones metabólicas en dos fases: Anabolismo y catabolismo. El anabolismo es el metabolismo de signo positivo o constructivo, de asimilación y de elaboración. El catabolismo es, por el contrario, el metabolismo de signo negativo o destructivo, en el que se verifican procesos de degradación y eliminación (Moore, 1959).

A nivel celular el anabolismo consiste en la sintesis enzimática de componentes moleculares relativamente grandes, por ejemplo, polisacáridos, ácidos nucleicos, proteinas y lípidos, a partir de moléculas precursoras sencillas. Esto conlleva la admisión de energía. El catabolismo es la degradación enzimática, en su mayor parte mediante reacciones de oxidación, de moleculas nu-

tritivas relativamente grandes (carbohidratos, lípidos y proteinas), procedentes del entorno de la célula o de sus propios depósitos de reserva, hasta transformarlas en una seria de moléculas más simples y menores, por ejemplo, ácido láctico, ácido acético, agua, anhídrido carbónico, amoniaco o urea. Se acompaña de liberación de la energía inherente a la compleja estructura de las grandes moléculas orgánicas, la cual es conservada en forma de energía de enlace del fosfato al trifosfato de adenosina (ATP). El anabolismo y el catabolismo tienen lugar de modo concurrente, son dos procesos simultaneos e interdependientes (Lehninger, 1972).

El organismo en situación anabólica recibe el suministro energético de los hidratos de carbono y los lípidos. La función plástica, de mantenimiento o de neoformación tisular, se ve cubierta por las proteinas. En fase catabólica, la incapacidad de un abastecimiento energético suficiente por los hidratos de carbono y los lípidos provoca la anulación de la función plástica específica de las proteinas. Se lleva a cabo un proceso de degradación tisular para suministrar energía. El suministro energético en esta situación se ve cubierto por los tres principios inmediatos (Moore, 1959).

El almacenamiento de energía en el organismo se rea-

liza mediante la transformación de difosfato de adenosina (ADP) en trifosfato de adenosina (ATP), rico en energía. La adicción del grupo fosfato al ADP requiere un gasto de 8.000 a 10.000 calorías por mol, que es la cantidad de energía que almacena cada mol de ATP y que se libera al degradarse éste en ADP. En el organismo animal la energía para "recargar" el ADP, es decir, para transformarlo en ATP, proviene de la metabolización de las sustancias alimenticias (Karlson, 1973).

1.2. METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

1.2.1. Estructura química de los carbohidratos

Los hidratos de carbono, azúcares o glúcidos son polihidroxialdheidos o polihidroxicetonas, producto de la oxidación de alcoholes polivalentes, constituidos por carbono, hidrógeno y oxígeno en la proporción $C_n(H_2O)_n$.

Según la complejidad de la molécula se clasifican en:

- Monosacáridos: Constituidos por un solo azucar de tres a siete átomos de carbono. El monosacárido más abundante es el azucar de seis átomos de carbono, D-glucosa (dextrosa), que es la molécula combustible más importante para la mayor parte de los organismos y es tambien la unidad estructural básica o precursora de los polisacáridos más abundantes. Son también hexosas la fructosa (levulosa) y la galactosa.

- Oligosacáridos: Contienen de dos a diez unidades de monosacáridos, unidos mediante enlaces glucosídicos. En este grupo los más importantes son los disacáridos, formados por la unión de dos moléculas de monosacáridos. Entre ellos se encuentran la sacarosa (glucosa y fructosa), la maltosa (dos moléculas de glucosa) y la lactosa (glucosa y galactosa).

- Polisacáridos: Constituidos por cadenas muy largas de unidades monosacáridas, que pueden ser lineales o ra

mificadas. Los más abundantes en la naturaleza son los polímeros de la glucosa como el almidón y el glucógeno, polisacáridos de reserva de las plantas y los animales, respectivamente, y la celulosa, componente estructural extracelular predominante en los tejidos fibrosos y leñosos de las plantas (Lehninger, 1972).

1.2.2. Importancia biológica

En la naturaleza, las plantas verdes sintetizan hidratos de carbono a partir del agua y del anhídrido carbónico y en los alimentos se encuentran bajo las tres formas descritas: mono, oligo y polisacáridos.

Los glúcidos constituyen la fuente energética biológica más simple, menos cara y más facilmente asimilable para el organismo. La glucosa es el azucar utilizado por la célula y constituye para ciertos órganos y tejidos, como los glóbulos rojos y blancos, médula del riñón, médula ósea, sistema retículo endotelial y tejido nervioso, en especial el cerebro, la fuente energética fundamental (Polonovski, 1952).

Por otro lado, los glúcidos forman parte de las cubiertas celulares y sustancia intersticial de los tejidos, constituyendo los glucolípidos, particularmente los cerebrósidos y gangliosidos, las glucoproteinas y los mucopolisacáridos ácidos, como el ácido hialurónico y la condroitina. También forman parte de la estructura de los ácidos nucleicos: base nitrogenada, azucar de cinco átomos de carbono y ácido fosfórico (Lehninger, 1972).

Paradójicamente, no son imprescindibles en la alimentación, dado que los monosacáridos que necesita el orga

nismo pueden ser sintetizados a partir de precursores derivados de aminoácidos o del glicerol por la via del ciclo de Cori (Foster y Mehuert, 1977).

Los requerimientos endógenos basales de glucosa oscilan entre 100 y 200 gramos diarios (Moore, 1959).

1.2.3. Ingreso de los glúcidos en el organismo

Los hidratos de carbono pueden llegar al organismo por vía enteral o por vía parenteral.

En condiciones normales procedan de la alimentación. En el tubo digestivo los disacáridos y ciertos polisacáridos, como el almidón y el glucógeno, son atacados por diversas enzimas del grupo de las carbohidrasas hasta transformarlos en los monosacáridos constituyentes. La absorción de monosacáridos se realiza en los tramos altos del intestino delgado, mediante un proceso activo que conlleva el consumo de energía, con intervención del ATP y el sodio. Al colon no llegan monosacáridos ni disacáridos, sino celulosa y otros polisacáridos vegetales no digeridos, que forman parte del bolo fecal (Foster y Mehuert, 1977; Karlson, 1973).

El ingreso de carbohidratos por vía parenteral se realiza con fines terapéuticos y se estudiará detalladamente más adelante. Difiere de la vía digestiva en que los azúcares pasan directamente al torrente circulatorio y, por tanto, se han de aportar en forma de moléculas pequeñas (monosacáridos y, excepcionalmente, disacáridos) (García Aranguez y Vara Thorbeck, C., 1984 a).

La glucosa del torrente sanguineo penetra en la célula, pero no entra en la maquinaria metabólica sin un re

quisito previo, su transformación en glucosa-6-fosfato. Esta reacción de fosforilación, catalizada por una hexoquinasa denominada glucoquinasa, requiere energía, que al igual que el fosfato es cedida por el ATP, que se transforma en ADP.

Otros monosacáridos, como la fructosa y la galactosa, pueden originar glucosa-6-fosfato y en este caso intervienen enzimas adicionales como la fructoquinasa y la galactoquinasa.

La fosforilación de monosacáridos es un proceso casi totalmente irreversible, salvo en las células hepáticas y en las del epitelio de los túbulos renales y del intestino, donde se encuentran fosfatasas específicas capaces de invertir la reacción. Por tanto, en la mayor parte de las células la fosforilación asegura la captación del monosacárido (Guyton, 1971).

La glucosa-6-fosfato, además de volver a glucosa libre, puede seguir dos caminos diferentes:

- Almacenamiento en forma de glucógeno.
- Utilización en el metabolismo energético.

1.2.4. Almacenamiento de la glucosa.- El glucógeno

En condiciones fisiológicas, en contraste con las importantes proporciones de proteinas, grasas y agua del organismo, la cantidad total de carbohidratos es muy pequeña, ya que oscila alrededor de 500 gramos en el hombre y 400 en la mujer. No obstante, se renuevan rápidamente ya que, como mínimo, 250 gramos de glucosa pasan cada día por las venas suprahepáticas y generalmente el aporte alimenticio reconstruye tres veces por día las reservas.

La glucosa la podemos encontrar en el organismo como tal o en forma metabolicamente activa, es decir, unida a un radical fosfato. La glucosa como tal se distribuye principalmente en el plasma y líquido intersticial (15 gramos), en los glóbulos rojos (5 gramos) y en el hígado (6 gramos). La glucosa unida a un radical fosfato (glucosa-6-fosfato y glucosa-1-fosfato) se encuentran en pequeña cantidad en los glóbulos rojos, en el músculo estriado, en el miocardio y en el cerebro.

La mayor parte de las reservas de carbohidratos del organismo se encuentran en forma de glucógeno, en el hígado y en el músculo. En el primer órgano existen , en condiciones normales, de 75 a 100 gramos y en el segundo de 125 a 400 gramos. En el resto de los tejidos, incluido el sistema nervioso central, no se encuentra más del

1% del total. Es de resaltar que la reserva cerebral, en ausencia de otro aporte energético, no permite más de 20 minutos de supervivencia (Vara López, 1962).

El glucógeno es un polímero ramificado de la glucosa, que puede alcanzar pesos moleculares muy elevados, entre uno y 30 millones (Espinós Pérez et al., 1978). Casi todo se encuentra precipitado y formando gránulos sólidos. Esta transformación de los monosacáridos en un compuesto precipitado de gran peso molecular permite almacenar un mayor número de carbohidratos sin que varíe demasiado la presión osmótica intracelular (Guyton, 1971). No obstante su almacenaje se ve limitado en el organismo por razones de orden biofísico, ya que cada gramo de glucógeno necesita rodearse de tres o cuatro gramos de agua para mantener la isoosmolaridad de los tejidos (Foster y Mehuert, 1977).

La síntesis de glucógeno o glucogenogénesis se realiza en el hígado y en el músculo a partir de la glucosa-6-fosfato. En primer lugar el enzima fosfoglucomutasa cataliza la translocación intramolecular del fosfato, formándose glucosa-1-fosfato. La fase posterior es la condensación con el trifosfato de uridina y subsiguiente formación de la uridindifosfoglucosa, como paso previo a la incorporación de la molécula de glucosa al po-

límero. Esta reacción es estimulada por la glucógeno-sintetasa y seguramente favorecida por la insulina. La forma de almacenamiento definitiva, el glucógeno, puede compararse a un árbol con ramas en las que las moléculas de glucosa se agregan sucesivamente, enlazándose el C_1 de una molécula con el C_4 de la siguiente (Karlson, 1973).

La degradación del glucógeno o glucogenolisis es catalizada por el enzima fosforilasa. La adrenalina y el glucagón pueden activar la fosforilasa a través del AMP cíclico celular, dando lugar a la reacción de fosforilación, que va sustrayendo una a una las moléculas de glucosa del polímero. Así se obtiene glucosa-1-fosfato, en equilibrio con la glucosa-6-fosfato. Esta última molécula es el primer paso para la utilización de la glucosa en el metabolismo energético. En determinadas células, como las hepáticas, las del túbulo renal y las de la mucosa intestinal, existe una fosfatasa específica capaz de separar el fosfato de la glucosa-6-fosfato; entonces la glucosa puede atravesar las membranas y pasar a la sangre para su utilización por los demás tejidos. En el músculo, donde existen las mayores reservas de glucógeno, no hay fosfatasa capaz de desfosforilar la glucosa-6-fosfato y ésta es enteramente utilizada en su metabolismo (Guyton, 1971).

Dado que la reserva glucogénica del músculo se emplea exclusivamente para su función local y que la reserva general del organismo no suele sobrepasar los 400 gramos, en situaciones de gran requerimiento o de cese del aporte exógeno de nutrientes las reservas de carbohidratos se agotarán en las primeras horas. Por el contrario el remanente de carbohidratos ingeridos, no utilizados ni almacenados como tales, ingresaran en la vía del metabolismo de los lípidos y, una vez convertidos en grasas, serán almacenados como la fuente calórica de reserva más importante del organismo (García Aranguez y Vara Thorbeck, C., 1984 a).

1.2.5. Utilización de la glucosa en el metabolismo energético

1.2.5.1. Glucolisis anaerobia (Vía de Embden-Meyerhof)

Es la primera etapa de la utilización de la glucosa por las células; a través de ella cada molécula de glucosa se transforma en dos de ácido pirúvico.

En primer lugar la glucosa-6-fosfato es transformada con la cooperación de una mutasa específica en fructosa -6-fosfato. Seguidamente tiene lugar la fosforilación de este producto intermedio en fructosa-1,6-difosfato y la molécula de seis átomos de carbono es escindida en dos compuestos, cada uno de ellos con tres átomos de carbono, la dihidroxiacetonafosfato y el gliceraldehido -3-fosfato. Puesto que solo el segundo de estos productos puede ser degradado en las reacciones posteriores de la glucolisis, la dihidroxiacetonafosfato se convierte en gliceraldehido-3-fosfato; de este modo, cada molécula de glucosa dará lugar a dos moléculas del mismo (Lehninger, 1972).

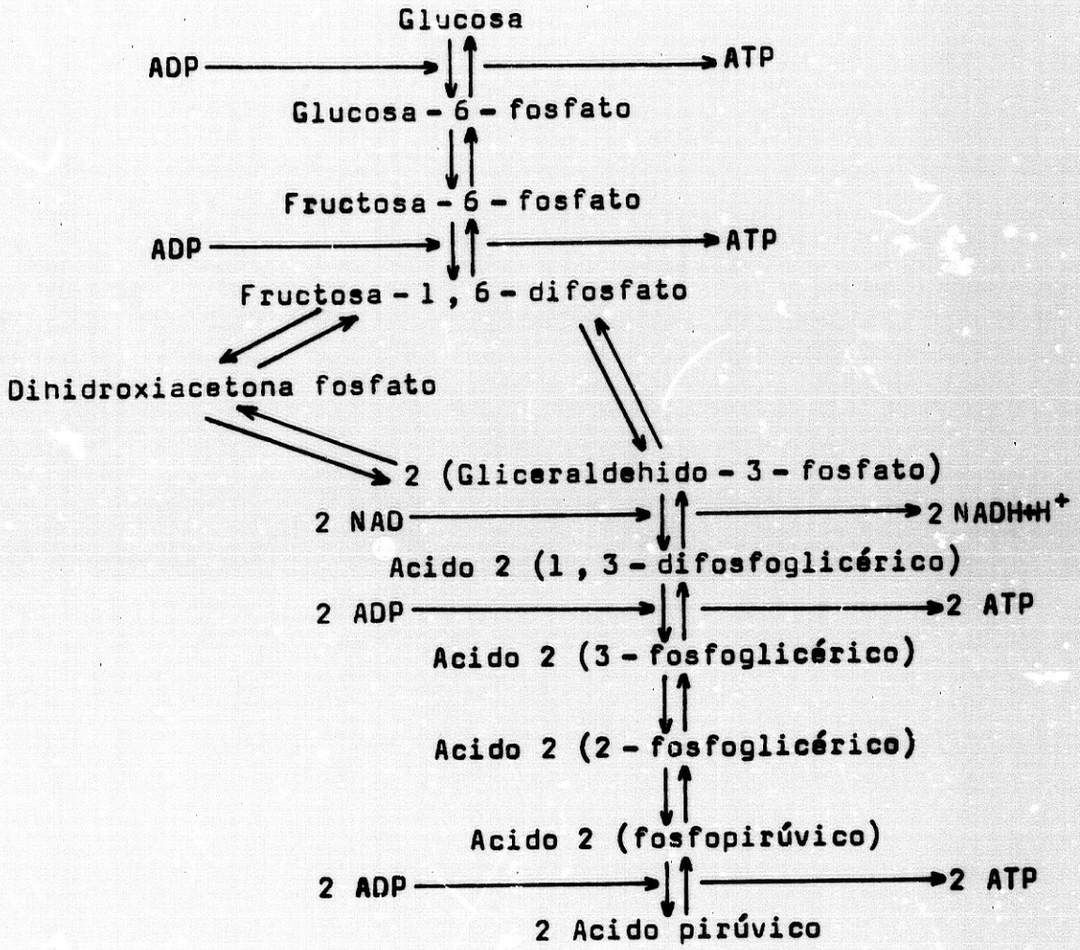
El gliceraldehido-3-fosfato sufre ahora una fosforilación y una oxidación, catalizada por el enzima gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa, que origina el ácido 1,3-difosfoglicérico. El agente oxidante es el coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) que acepta electrones del grupo aldehido y se reduce transformándose

en NADH + H^+. La energía de esta fase oxidativa es incorporada en el enlace fosfato de la posición 1.

En reacciones sucesivas el ácido-1,3-difosfoglicérico se desprende de los grupos fosfato y llega a transformarse en ácido pirúvico (Figura 1).

En condiciones anaeróbicas el ácido pirúvico es reducido a ácido láctico a expensas de los electrones inicialmente cedidos por el gliceraldehido-3-fosfato y transportados por el nicotinamida adenin dinucleótido reducido (NADH). La reacción es catalizada por el enzima láctico deshidrogenasa y permite que tenga lugar la reoxidación del NADH, que luego podrá intervenir de nuevo en la oxidación del gliceraldehido-3-fosfato (Karlson, 1973).

Este método anaerobio de obtención de energía a partir de la glucosa es insuficiente, ya que si se tiene en cuenta que la fosforilación de la glucosa hasta fructosa-1,6-difosfato consume dos moléculas de ATP y que en los pasos hasta ácido pirúvico se forman cuatro, la ganancia neta de ATP a lo largo de toda la glucolisis es de dos moléculas por cada una de glucosa. Con ello se obtienen de 16.000 a 20.000 calorías, que equivalen a 1/17 parte de la cantidad de energía producida en la degradación oxidativa (Meyerhof, 1930).



Reacción global:

$$\text{Glucosa} + 2\ \text{ADP} + 2\ PO_4^{---} + 2\ \text{NAD} \longrightarrow 2\ \text{Acido pirúvico} + 2\ \text{ATP} + 2\ \text{NADH} + H^+$$

Figura 1 REACCIONES QUIMICAS DE LA GLUCOLISIS

1.2.5.2. Degradación oxidativa (Ciclo de Krebs o de los ácidos tricarboxílicos)

Por esta vía la glucosa puede ser metabolizada hasta anhídrido carbónico y agua. El proceso se inicia con el paso de ácido pirúvico a acetil-coenzima A por la acción del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa. Esta reacción necesita para llevarse a cabo la presencia de otros enzimas o cofactores como el pirofosfato de tiamina, el flavín adenin dinucleótido y el ácido lipoico. Estos enzimas decarboxilan y deshidrogenan el ácido pirúvico para unir el grupo acetilo al coenzima A, el cual está compuesto de ATP, ácido pantoténico y beta-mercaptoetilamina (Foster y Mehuert, 1977).

En la transformación del ácido pirúvico y el coenzima A en acetil-coenzima A se desprende una molécula de bióxido de carbono y dos átomos de hidrógeno. En este momento no hay formación de trifosfato de adenosina, pero la oxidación posterior de los dos átomos de hidrógeno libera energía suficiente para sintetizar tres moléculas de ATP (Guyton, 1971).

La existencia de acetil-coenzima A es de primerísima importancia biológica, pues constituye el punto de enlace de las vías metabólicas comunes de carbohidratos, gra

sas y algunas proteinas y, además, es el punto de partida para la síntesis de alguno de estos compuestos, fundamentalmente, colesterol, ácidos grasos y acetil-colina (Lynen y Ochoa, 1953).

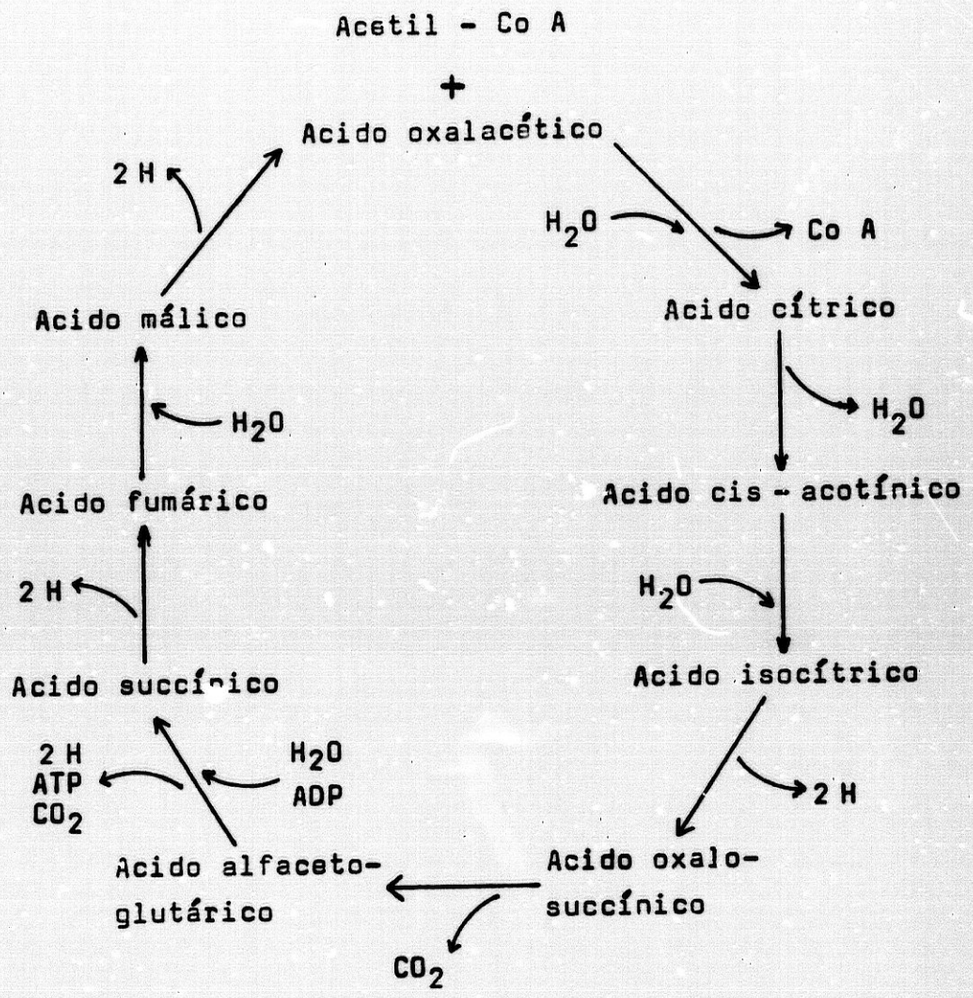
El ciclo de Krebs propiamente dicho comienza con la combinación de ácido oxalacético, un ácido de cuatro átomos de carbono, con el acetil-coenzima A, que posee dos átomos de carbono, para formar el ácido cítrico, un ácido tricarboxílico de seis átomos de carbono. Se libera coenzima A, que puede emplearse de nuevo para formar acetil-coenzima A con ácido pirúvico. En sucesivas reacciones se fija agua y se libera bióxido de carbono y átomos de hidrógeno, dando como producto final nuevamente ácido oxalacético, de forma que el ciclo puede repetirse una y otra vez.

En la figura 2 se esquematizan las distintas reacciones químicas que integran el ciclo de Krebs, las sustancias que se añaden y las resultantes. En la parte inferior de la figura se halla un resumen del ciclo con sus resultados globales: Por cada molécula de glucosa inicial, ingresan en el ciclo dos moléculas de acetil-coenzima A y seis de agua; estos cuerpos son desdoblados hasta la producción de cuatro moléculas de bióxido de carbono y 16 átomos de hidrógeno. También dos moléculas

de ADP se transforman en ATP (Guyton, 1971; Karlson, 1973).

A pesar de las complicadas reacciones vistas hasta ahora, la obtención de energía en forma de ATP ha sido pobre. Casi el 90% del ATP final se obtendrá de la oxidación de los átomos de hidrógeno. Esto se logra mediante un sistema transportador de elctrones que transforma los átomos de hidrógeno en hidrogeniones y el oxígeno disuelto en iones hidroxilo. La unión de estos iones produce agua y se liberan enormes cantidades de energía con la que se elabora trifosfato de adenosina (Tres moléculas por cada dos átomos de hidrógeno) (Krebs, 1943).

Durante la degradación de la glucosa (glucolisis y ciclo de Krebs) se liberan 24 átomos de hidrógeno. 20 de ellos se oxidan y dan lugar a la formación de 30 moléculas de ATP. Los otros cuatro no siguen el ciclo completo y sólo originan cuatro moléculas de ATP. Si sumamos las dos moléculas obtenidas durante la glucolisis y las otras dos obtenidas en el ciclo de Krebs resulta un total de 38 moléculas de ATP. Ya que se necesitan de 8.000 a 10.000 calorías para la fosforilación de cada molécula de ADP, las 38 de ATP representan una energía almacenada superior a las 300.000 calorías (Lynen y Ochoa, 1953).



Reacción global por molécula de glucosa:

$$2 \text{ Acetil - Co A} + 6\ H_2O + 2 \text{ ADP} \rightarrow 4\ CO_2 + 16\ H + 2 \text{ Co A} + 2 \text{ ATP}$$

Figura 2 REACCIONES QUIMICAS DEL CICLO DE KREBS

1.2.5.3. Ciclo de las pentosas (Vía del fosfogluconato)

Una vía adicional para la oxidación de los carbohidratos la constituye el denominado ciclo de las pentosas, también llamado shunt de la hexosa monofosfato. Se trata de una vía complementaria que se lleva a cabo fundamentalmente en el hígado, tejido adiposo, suprarrenales, testículos y glándula mamaria durante la lactancia, siendo incapaces de realizarla el músculo estriado y el cerebro (Foster y Mehuert, 1977).

Hasta el 30% de la glucosa empleada por el hígado puede descomponerse y oxidarse en el ciclo del fosfogluconato, obteniendose energía sin necesidad de emplear los fermentos del ciclo de Krebs. Esto constituye un mecanismo accesorio bastante valioso en caso de existir alguna anomalía en los sistemas enzimáticos celulares.

La vía del fosfogluconato es un proceso cíclico en el cual una molécula de glucosa es metabolizada por cada revolución del ciclo. La reacción neta es la conversión de la molécula de glucosa, más seis moléculas de agua, en seis moléculas de bioxido de carbono y 24 átomos de hidrógeno (Guyton, 1971).

Esta vía no es fuente importante de energía, siendo

su función primordial, en la mayor parte de las células, la de obtener capacidad de reducción en el citoplasma extramitocondrial, en forma de NADPH (Nicotinamida adenin dinucleótido fosfato reducido), que es un coenzima fundamental para la síntesis de ácidos grasos y hormonas esteroideas. Una segunda función de la vía del fosfogluconato es la producción de pentosas, en especial D-ribosa que se emplea en la síntesis de ácidos nucleicos (Lehninger, 1972).

1.2.6. Regulación del metabolismo de los hidratos de carbono

En el sujeto normal la glucemia varia escasamente dentro de unos límites fisiológicos. Las fluctuaciones inducidas por el ayuno, el ejercicio o la ingesta de carbohidratos se compensan por mecanismos antihipoglúcemicos, como son la glucogenolisis hepática o la neoglucogénesis y otros antihiperglucémicos como la gluconeogénesis hepática y muscular, la eliminación renal o la conversión de glucosa en lípidos y proteinas.

Estos procesos son regulados por la acción de diversas hormonas (Guyton, 1971):

- Insulina.- Secretada por las células beta del páncreas es la principal responsable de la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono. Favorece el paso de glucosa a través de la membrana de las células musculares y adiposas. En el hígado favorece la síntesis de glucógeno (al igual que en el músculo) e inhibe la glucogenolisis y la neoglucogénesis, posiblemente a traves de una disminución del AMP - cíclico en el hepatocito. Por todo ello la insulina disminuye la glucamia aumentando la utilización de glucosa en el músculo y tejido adiposo y disminuyendo la formación hepática de la misma.

- Glucagón.- Polipéptido producido por las células al-

fa del páncreas cuyo principal efecto fisiológico es el hiperglucemiante, provocado por la liberación de glucosa en el hígado (glucogenolisis y neoglucogénesis).

- Catecolaminas.- Son hiperglucemiantes pues acentúan la glucogenolisis hepática y muscular, favorecen la neoglucogénesis al activar el catabolismo proteico e inhiben la utilización periférica de la glucosa.

- Glucocorticoides.- Al igual que las catecolaminas favorecen la neoglucogénesis e inhiben las acciones de la insulina a nivel del tejido muscular y adiposo.

- Hormona del crecimiento.- Es hiperglucemiante pues activa la lipolisis y los ácidos grasos seran utilizados como fuente energética primordial, disminuyendo el consumo de glucosa.

- Hormonas tiroideas.- Incrementan la glucogenolisis y reducen el consumo periférico de glucosa.

1.3. METABOLISMO DE LOS LIPIDOS

1.3.1. Propiedades químicas y biológicas de los lípidos

Los lípidos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias que se caracterizan por el hecho de ser insolubles en agua y solubles en los llamados disolventes de las grasas (éter, benceno, cloroformo, etc.). Contienen ácidos grasos en su molécula o estan combinados con un ácido graso en su estado natural.

Burton (1976) los clasifica en tres grupos:

- Lípidos simples: Son ésteres de ácidos grasos con diversos alcoholes. Dentro de este grupo se encuentran los glicéridos o grasas neutras, que son ésteres de ácidos grasos con glicerol y los ésteres de colesterol, formados por la combinación de ácidos grasos y colesterol.

- Lípidos compuestos: Son ésteres de ácidos grasos y un alcohol que se combinan con otros grupos químicos. Los más importantes son los fosfolípidos, en los que los radicales ácidos son sustituidos por ácido fosfórico y una base nitrogenada.

- Lípidos derivados: Proceden de los compuestos de los dos primeros grupos por hidrólisis. Entre ellos podemos incluir los ácidos grasos (butírico, oleico, palmítico, esteárico, linoleico, etc.), los alcoholes (glicerol) y los esteroles (colesterol, ergosterol, sitosterol).

Entre las funciones biológicas generales de los lípidos podemos destacar las siguientes (Kruth, 1973):

- Son las sustancias que más energia proporcionan (9 cal / gr.) y constituyen la fuente de reserva energética más importante del organismo.

- Forman parte de las estructuras celulares, especialmente de las membranas.

- Sirven de aislante térmico y protegen al organismo contra la desecación.

- Transportan y almacenan sustancias liposolubles.

- Algunos tienen importantes actividades biológicas pues son vitaminas (A y D), hormonas, prostaglandinas, etc.

A continuación describiremos de una forma más detallada los compuestos lipídicos de mayor significación biológica: los ácidos grasos, las grasas neutras, el colesterol y los fosfolípidos.

Acidos grasos

Los ácidos grasos son ácidos orgánicos naturales, ge

neralmente de número par de carbonos, que se distribuyen a lo largo de una cadena hidrocarbonada, con una función carboxílica en un extremo, que les permite formar sales y ésteres. Pueden ser:

- Saturados: Sin dobles enlaces en la cadena hidrocarbonada. Los puede sintetizar el organismo. Forman el 30 % de la grasa de procedencia animal. Son saturados los ácidos acético, butírico, palmítico y esteárico.

- Moncinsaturados: Contienen un doble enlace en la molécul.. También los puede sintetizar el organismo. Estan muy distribuidos en la naturaleza (el 40 % de toda la grasa natural). El principal representante es el ácido oleico, de 18 átomos de carbono.

- Poliinsaturados o polietilénicos: No los puede sintetizar el organismo, por lo que se necesita un aporte exógeno (ácidos grasos esenciales). Abundan en las grasas de procedencia vegetal. Se consideran esenciales el ácido linoleico (18 C y dos dobles enlaces), el ácido linolénico (18 C y tres dobles enlaces) y el ácido araquidónico (20 C y cuatro dobles enlaces). De los tres el más importante es el linoleico, pues el araquidónico se puede sintetizar en ciertas estructuras orgánicas a partir del linoleico y la carencia de linolénico no comporta

alteraciones destacables (Cadwel,1973).

Aunque en la mayor parte de las células y tejidos solo aparecen trazas de ácidos grasos en estado libre, éstos constituyen los sillares de construcción de varias clases de lípidos, entre los que figuran las grasas neutras, los fosfolípidos y los ésteres del colesterol (Lehninger, 1972).

En cuanto a las funciones de los ácidos grasos citaremos las recogidas por Narbona Calvo (1984): Los ácidos grasos en general, y en particular los esnciales, cumplen una función fundamentalmente energética, pero además son importantes para la formación de la membrana celular y metabolismo de las mitocondrias. Protegen contra la acción de las radiaciones ionizantes. El ácido linoleico, por intermedio del ácido araquidónico, interviene en la síntesis de las prostaglandinas. Por último los ácidos grasos insaturados son hipocolesteremiantes, protegiendo de la arteriosclerosis.

Glicéridos o grasas neutras

Estan formados por la esterificación del glicerol con ácidos grasos. El glicerol es un trialcohol que puede fijar uno, dos o tres ácidos grasos, dando respecti-

vamente monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos. Segun que fije ácidos grasos iguales o distintos se tratará de glicéridos sencillos o mixtos.

Las grasas naturales son generalmente mezclas de triglicéridos, compuestos por ácidos grasos distintos. Su punto de fusión depende de los ácidos grasos en ellas contenidos. Las grasas sólidas a temperatura ambiente estan formadas principalmente por ácidos grasos insaturados, mientras que en los aceites predominan los saturados (Burton, 1976).

Los triglicéridos constituyen la principal forma de almacenamiento de los lípidos, del 90 al 95 % del peso de las células grasas del tejido adiposo lo integran triglicéridos casi puros. El empleo de estos para obtención de energia es tan importante como el de los carbohidratos. Teniendo en cuenta que del 30 al 50 % de los hidratos de carbono ingeridos se transforman en triglicéridos y se almacenan y metabolizan como tales, se puede calcular que del total de energia consumida por las células, entre el 65 y el 75 % proviene de los triglicéridos (Guyton, 1971).

Cada uno de los componentes de los glicéridos tiene unas funciones específicas. Ya se han expuesto las de

los ácidos grasos. El glicerol por su lado, es poco importante como fuente energética y destaca como transportador de ácidos grasos. Es capaz de originar glucosa, entrando en la via de la neoglucogénesis mediante su transformación en el hígado en gliceraldehido-3-fosfato. Su nivel plasmático es índice de la intensidad de la lipolisis (Narbona Calvo, 1984).

Colesterol

Forma parte del grupo de los esteroles, derivados del nucleo perhidrociclopentanofenantreno que contienen un grupo hidroxilo alcoholico en C_3 y una cadena alifática ramificada, de ocho o más átomos de carbono en C_{17}. Se presenta en forma de alcohol libre o formando ésteres con ácidos grasos de cadena larga (Lehninger, 1972).

El colesterol se encuentra ampliamente distribuido en el organismo animal, especialmente en el tejido nervioso, sangre y bilis. Solo lo contienen los alimentos de origen animal, aunque el cuerpo humano no depende de su administración exógena puesto que se sintetiza en el hígado a partir de acetil-coenzima A, en cantidad inversamente proporcional a la ingesta. La síntesis y la degradación del colesterol ocurren de forma simultánea y continuada, permaneciendo bastante constantes los nive-

les en los diversos tejidos. La excreción se realiza mediante la conversión en sales biliares o en esteroles neutros (Burton, 1976).

El colesterol es el precursor de las sales biliares, de los esteroides adrenales y de las hormonas sexuales. En la piel sirve como precursor de la vitamina D. Facilita la absorción de los ácidos grasos libres en el intestino y su transporte en la sangre, formando ésteres de colesterol. Forma parte de la estructura de la membrana celular, junto a fosfolípidos y proteinas (Guyton, 1971, Kruth, 1973).

Fosfolípidos

Los tres tipos de fosfolípidos de mayor importancia biológica son las lecitinas, las cefalinas y las esfingomielinas. Los dos primeros se denominan fosfoglicéridos y estan compuestos de glicerol, dos ácidos grasos, ácido fosfórico y una base nitrogenada, colina en el caso de la lecitina (fosfoglicérido de colina) y etanolamina en el caso de la cefalina (fosfoglicérido de etanolamina). Los esfingolípidos estan formados por un amino alcohol insaturado de cadena larga, la esfingosina, un ácido graso, ácido fosfórico y una base nitrogenada, que en el caso de la esfingomielina es la colina (Leh-

ninger, 1972).

Guyton (1971) señala que más del 90 % de los fosfolípidos que llegan a la sangre provienen de las células hepáticas, aunque tambien se originan cantidades bastante grandes de fosfolípidos en la mucosa intestinal.

Este mismo autor describe diversas funciones de estos compuestos. Los fosfolípidos contribuyen al transporte de ácidos grasos a través de la mucosa intestinal. La tromboplastina, necesaria para iniciar la coagulación probablemente sea una cefalina. La esfingomielina se encuentra en gran cantidad en el sistema nervioso, rodeando a las fibras nerviosas a las que les sirve de aislante. Cuando ciertas reacciones tisulares necesitan radicales fosfato, éstos son cedidos por fosfolípidos. Tal vez el papel más importante de estas sustancias sea la formación de elementos estructurales de las membranas y las organelas celulares.

1.3.2. Digestión y absorción

El principal sitio de digestión y absorción de las grasas es el intestino delgado. Los triglicéridos son hidrolizados por las lipasas, entre las que la pancreática es la más importante, descomponiendose en glicerol y ácidos grasos, o en monoglicéridos y ácidos grasos (Guyton, 1971).

La presencia de bilis es esencial para la normal digestión y absorción de los lípidos. Las sales biliares reducen la tensión superficial de los grandes glóbulos de las grasas no hidrolizadas en diminutos glóbulos. Esto aumenta la superficie de las moléculas grasas expuesta a la acción de la lipasa pancreática. Además las sales biliares facilitan la disolución de los glicéridos parcialmente hidrolizados y de los ácidos grasos libres en el medio acuoso, haciendo posible su absorción por las células de la mucosa. La bilis es tambien responsable de la solubilización de las vitaminas liposolubles y es esencial para su normal absorción (Burton, 1976).

Los fosfolípidos y el colesterol difunden facilmente sin digestión enzimática, aunque para el colesterol la capacidad de absorción es limitada (Karlson, 1973).

Los ácidos grasos más solubles y el glicerol pueden

pasar a la circulación portal y por esta vía llegar al hígado. Sin embargo la mayor parte de los ácidos grasos y los monoglicéridos son transformados nuevamente en triglicéridos por las células de la mucosa intestinal. Estos triglicéridos se unen al colesterol y los fosfolípidos absorbidos, a pequeñas cantidades de fosfolípidos sintetizados en la mucosa y a una proteina específica (apolipoproteina C)para constituir los quilomicrones, que pasan a la linfa en forma de pequeñas gotitas. Los quilomicrones son llevados a lo largo del conducto torácico hasta la unión de las venas subclavia y yugular izquierdas, donde son vertidos a la sangre (Guyton, 1971).

1.3.3. Transporte de lípidos en la sangre

1.3.3.1. Las lipoproteinas

Los lípidos plasmáticos no son suficientemente solubles en agua como para poder circular libres en el plasma y por ello lo hacen formando parte de complejos macromoleculares en los que el lípido va unido a una proteina específica (apolipoproteina). Tales complejos se denominan lipoproteinas. El colesterol, los triglicéridos y los fosfolípidos son transportados de esta forma en el torrente sanguíneo.

Por procedimientos de electroforesis y de ultracentrifugación se diferencian cuatro tipos de lipoproteinas (Espinos Perez, 1978). Uno de ellos, los quilomicrones, solo se encuentran en la sangre tras la ingesta de comidas grasas y son los encargados de transportar los lípidos desde el intestino al hígado y a los tejidos de reserva (Soler Argilaga,1974). Los otros tres tipos, prebeta-, beta- y alfalipoproteinas, estan continuamente presentes en sangre y representan el 95 % de los lípidos plasmáticos en los intervalos entre comidas. Su tasa plasmática es de unos 700 mgr / 100 ml., correspondiendo 160 mgr a los triglicéridos, 160 a los fosfolípidos, 180 al colesterol y unos 200 mgr. a las proteinas (Guyton, 1971). Se encargan del transporte de lípidos del hígado a los tejidos (Soler Argilaga, 1974).

Quilomicrones

Como vimos anteriormente se sintetizan en las células de la mucosa intestinal en el periodo absortivo y son vehiculizados por el sistema linfático hasta el torrente sanguíneo, alcanzando su máxima concentración en sangre a las 4-5 horas de la ingesta de grasas (Espinos Perez, 1978). Son las lipoproteinas de mayor tamaño y menor densidad, puen estan constituidas casi exclusivamente por triglicéridos, siendo el componente proteico muy escaso (cuadro 1). Su presencia en plasma en cantidad elevada confiere al mismo un aspecto lechoso.

La desaparición de los quilomicrones de la sangre se produce por dos mecanismos (Guyton, 1971):

a) Hidrólisis de los triglicéridos por el sistema enzimático de la lipoproteinlipasa, también denominado "factor aclarante del plasma". Los triglicéridos son desdoblados por este sistema en glicerol y ácidos grasos. El glicerol es metabolizado, principalmente en el hígado y el riñón, mientras que los ácidos grasos son utilizados en los tejidos. La lipoproteinlipasa está presente en los endotelios y en las membranas celulares y se activaria por la presencia de quilomicrones en la sangre, por la heparina y por la insulina (Espinos Perez, 1978).

b) Absorción del quilomicrón entero por las células hepáticas con posterior metabolización de los lípidos componentes.

Prebetalipoproteinas

Denominadas también lipoproteinas de densidad muy baja (VLDL). Su tamaño es inferior al de los quilomicrones y superior al del resto de las lipoproteinas, mientras que su densidad es superior a la de los quilomicrones e inferior a la de las restantes. Su componente lipídico principal son los triglicéridos, aunque contienen una pequeña proporción de colesterol. Los triglicéridos transportados en estas lipoproteinas son los procedentes de la síntesis hepática a partir de ácidos grasos y glicerol (triglicéridos endógenos).

Betalipoproteinas

Se denominan lipoproteinas de baja densidad (LDL). Su componente lipídico principal es el colesterol y, en menor proporción triglicéridos endógenos. Esta lipoproteina transporta dos tercios de la cantidad total de colesterol del plasma. Se sintetizan en el torrente circulatorio, por transformación de las VLDL.

Alfalipoproteinas

Son las lipoproteinas de alta densidad (HDL). La mitad de su peso corresponde a la proteina. El contenido lipídico principal son los fosfolípidos y en menor proporción el colesterol. Su papel preciso en el transporte de las grasas no ha sido aún completamente dilucidado (Burton, 1976).

En el cuadro 1 se recogen las caracteristicas principales de los distintos tipos de lipoproteinas.

	Quilomicrones	Prebeta	Beta	Alfa
Densidad	Menos de 0'95	0'950-1'006	1'006-1'063	1'063-1'210
Triqliceridos	80 - 95 %	50 - 80 %	10 %	5 - 8 %
Colesterol	2 - 12 %	10 - 24 %	45 %	18 %
Fosfolípidos	3 - 15 %	10 - 25 %	22 %	30 %
Apolipoproteina	Menos del 1 %	2 - 13 %	20 - 25 %	50 %

CUADRO 1 DENSIDAD Y COMPOSICION DE LAS LIPOPROTEINAS

(Tomado de Espinós Pérez el al., 1978)

1.3.3.2. Los ácidos grasos libres

Siempre se encuentran en la sangre pequeñas cantidades de ácidos grasos libres, que se denominan ácidos grasos no esterificados (NEFA). Proceden de la hidrólisis de los triglicéridos de las lipoproteinas por la lipoproteinlipasa y de la lipolisis de los triglicéridos de los depósitos grasos por la lipasa tisular.

Los ácidos grasos no esterificados son transportados en la sangre por la albúmina. En condiciones normales, una molécula de albúmina se combina con tres de ácido graso pero a veces, en situaciones de gran requerimiento, pueden llegar a 30 los ácidos grasos unidos a una sola molécula de albúmina.

La tasa plasmática normal de NEFA es de 15 mgr / 100 ml. Su rápida renovación (vida media de 1-3 minutos) hace que representen la forma más importante de transporte de lípidos en sangre. Los estados en que aumenta el consumo de grasa para la obtención de energia celular se acompañan de una elevación de los ácidos grasos libres en plasma, alcanzándose cifras de hasta diez veces las normales. Esta situación se presenta en la inanición y la diabetes, cuando el cuerpo carece de carbohidratos o no puede utilizarlos debidamente para la obten

ción de energia (Guyton, 1971).

Los ácidos grasos constituyen la forma metabolizable inmediata de los lípidos. Son equivalentes a la glucosa de los hidratos de carbono o a los aminoácidos de las proteinas. Su captación se produce sobre todo en las células de los tejidos hepático, adiposo y muscular (Narbona Calvo, 1984).

1.3.4. Síntesis y almacenamiento de las grasas

La síntesis de grasas o lipogénesis se realiza en periodos de exceso de aporte de energia, fundamentalmente en dos tejidos: el adiposo y el hepático.

El tejido adiposo está constituido por fibroblastos modificados, capaces de almacenar del 80 al 95 % de su peso de triglicéridos casi puros (Guyton, 1971). Se distribuye bajo la piel, por la cavidad peritoneal (grasa mesentérica y epiploica), alrededor de los riñones y ovarios y entremezclada con los músculos. La grasa subcutanea es la más lábil y la que primero se utiliza en casos de deprivación dietética (Burton, 1976). Las células hepáticas, además de triglicéridos, contienen grandes cantidades de fosfolípidos y colesterol, cuya síntesis efectúa constantemente el hígado (Guyton, 1971).

Los triglicéridos endógenos se forman a expensas de ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos se obtienen de las grasas de la ingesta o bien se sintetizan a partir de la glucosa o, en menor proporción, a partir de ciertos aminoácidos. El glicerol procede del fosfogliceraldehido, producto intermediario de la glicolisis (Espinós Pérez et al. 1978).

La síntesis de ácidos grasos a expensas de carbohidratos o proteinas se realiza cuando los ingresos de es

tos principios inmediatos son superiores a los requerimientos orgánicos. Para ello la glucosa y los aminoácidos desaminados se han de transformar en acetil-coenzima A.

Hay dos rutas para la conversión de acetil-coenzima A en ácidos grasos:

a) Dos moléculas de acetil-coenzima A se condensan en una de acetoacetil-coenzima A; por sucesivas reducciones y nuevas condensaciones con acetil-coenzima A se forman las largas cadenas de los ácidos grasos. Esta vía, que sería en esencia la inversa de la desintegración normal de los ácidos grasos, tiene lugar en las mitocondrias.

b) Se inicia con la fijación de CO_2 a una molécula de acetil-coenzima A, formandose así malonil-coenzima A, con desprendimiento del CO_2. Por incorporación de nuevas unidades de malonil-coenzima A se irá constituyendo la cadena del ácido graso. Esta segunda vía es cuantitativamente más importante y se realiza en el citoplasma extramitocondrial (Burton, 1976).

El ácido palmítico es el producto final normal de la síntesis de ácidos grasos citoplasmáticos. Puede prolon

garse mediante dos tipos diferentes de sistemas enzimáticos: el de las mitocondrias y el del retículo endoplásmico. La actuación de una oxigenasa específica, localizada en la fracción microsómica, permite introducir dobles enlaces en la cadena (Lehninger, 1972).

La reacción global de síntesis del ácido palmítico (tomada del mismo autor) es como sigue:

$$8\ \text{Acetil-Co A} + 14\ \text{NADPH} + 14\ H^{+} + 7\ \text{ATP} \longrightarrow$$

$$\text{Acido palmítico} + 8\ \text{Co A} + 14\ \text{NADP} + 7\ \text{ADP} + 7\ \text{P} + 6\ H_2O$$

El NADPH requerido procede de la oxidación de la glucosa por la vía del fosfogluconato. Un total de siete moléculas de glucosa se han de metabolizar para obtener las 14 de NADPH.

Una vez sintetizados los ácidos grasos se combinan con alfa-fosfoglicerato para formar los triglicéridos o grasas neutras. Todo el proceso está controlado en gran parte por la concentración de alfa-fosfoglicerato. Esta sustancia deriva del fosfogliceraldehido, que es un metabolito intermediario de la glucolisis. Cuando no se dispone de carbohidratos para formar alfa-glicerofosfato, el equilibrio entre ácidos grasos y triglicéridos se desplaza en el sentido de hacer que los triglicéri-

dos se desintegren en ácidos grasos. Estos darán lugar a acetil-coenzima A, que se utilizará como fuente energética. En la figura 3 se esquematiza el proceso de síntesis de triglicéridos.

La lipogénesis requiere siempre la presencia de glucosa, no sólo porque a partir de ella se pueden obtener ácidos grasos, sino también porque es la fuente de glicerol y de NADPH. Cuando el organismo carece de insulina, la glucosa no penetra en las células y éstas no pueden sintetizar grasas.

La importancia de las grasas como forma de conservar la energía del exceso de carbohidratos (y también de proteinas) ingeridos es doble. Por una parte las células del organismo solo pueden almacenar pequeñas cantidades de hidratos de carbono en forma de glucógeno. Por otra, la cantidad de energía acumulada en un gramo de glucógeno (Guyton, 1971).

Cuando esta energía es requerida se produce la hidrólisis de los triglicéridos, liberandose glicerol y ácidos grasos. El glicerol se transforma en el hígado en gliceraldehido e ingresa en el ciclo del fosfogluconato o bien se transforma en glicerofosfato, que puede utilizarse en la neoglucogénesis para formar glucosa o en la

síntesis de nuevos triglicéridos. Los ácidos grasos serán oxidados con la consiguiente liberación de energía (Kruh, 1973).

Los enzimas responsables de la hidrólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo son la lipasa intracelular hormonosensible y la monogliceridasa (Soler Argilaga, 1974).

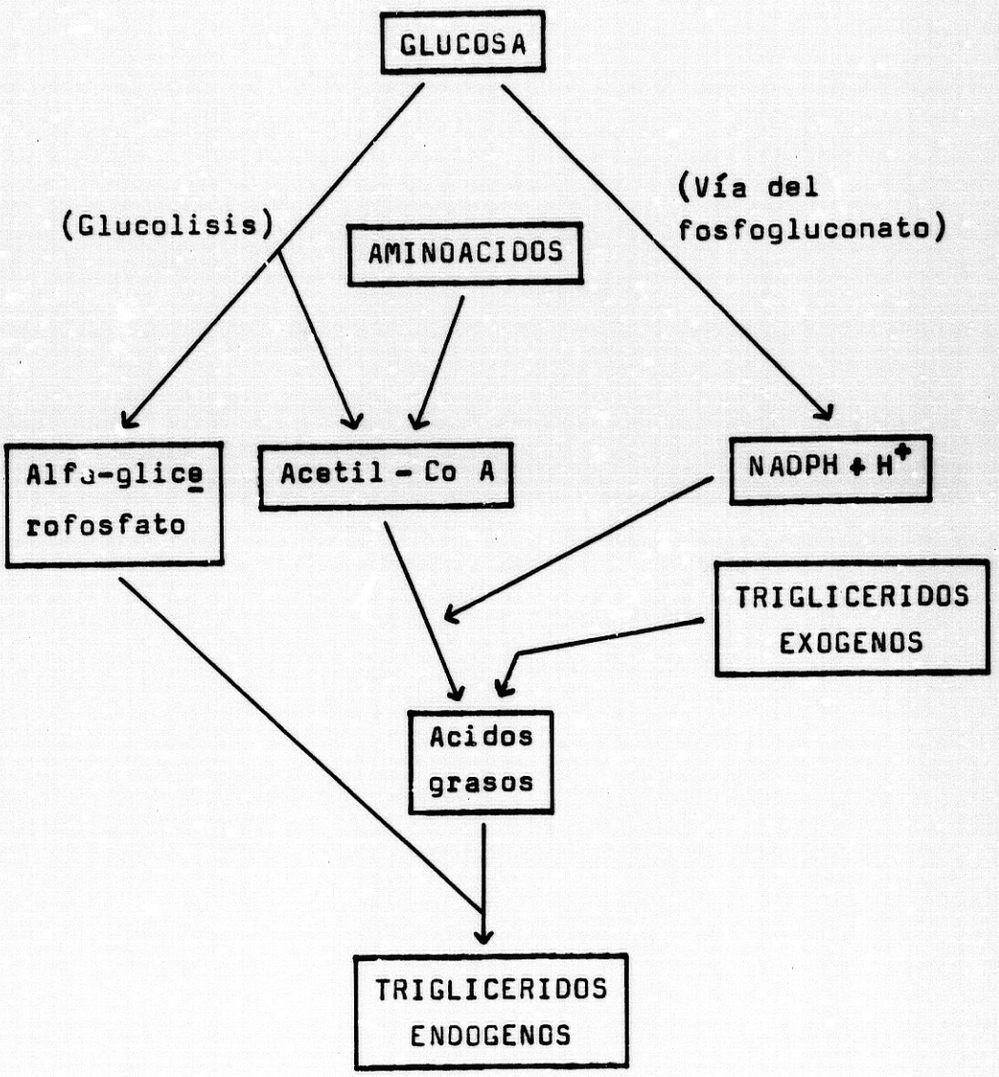


Figura 3 SINTESIS DE TRIGLICERIDOS A PARTIR DE GLUCOSA, AMINOACIDOS Y GRASAS EXOGENAS (Esquema modificado de Guyton, 1971)

1.3.5. Obtención de energía a partir de los ácidos grasos

Los ácidos grasos son utilizados en el metabolismo energético cuando las necesidades calóricas son elevadas (trabajo muscular, fase postagresión) o cuando las células carecen de glucosa (ayuno, diabetes). Estos ácidos grasos proceden de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo o bien de los triglicéridos de las lipoproteinas. Su degradación se efectúa sobre todo en el hígado, pero también en el pulmón, riñón, tejido adiposo, sistema retículo endotelial y músculos. Sigue fundamentalmente el mecanismo de la beta-oxidación, si bien algunos lo hacen por omega-oxidación (Soler Argilaga, 1974).

La beta-oxidación se efectúa en las mitocondrias y sólo es posible en aerobiosis. Siguiendo a Lehninger (1972) distinguiremos en ella cinco etapas:

a) Activación y penetrción de los ácidos grasos en el interior de las mitocondrias.- El ácido graso se esterifica con coenzima A, a expensas de ATP y sufre una inclusión intramitocondrial.

b) Primera etapa de deshidrogenación.- La molécula de ácido graso-coenzima A pierde dos átomos de hidrógeno a nivel de los carbonos alfa y beta, es decir, dos y tres formandose entre ellos un doble enlace. Los átomos de

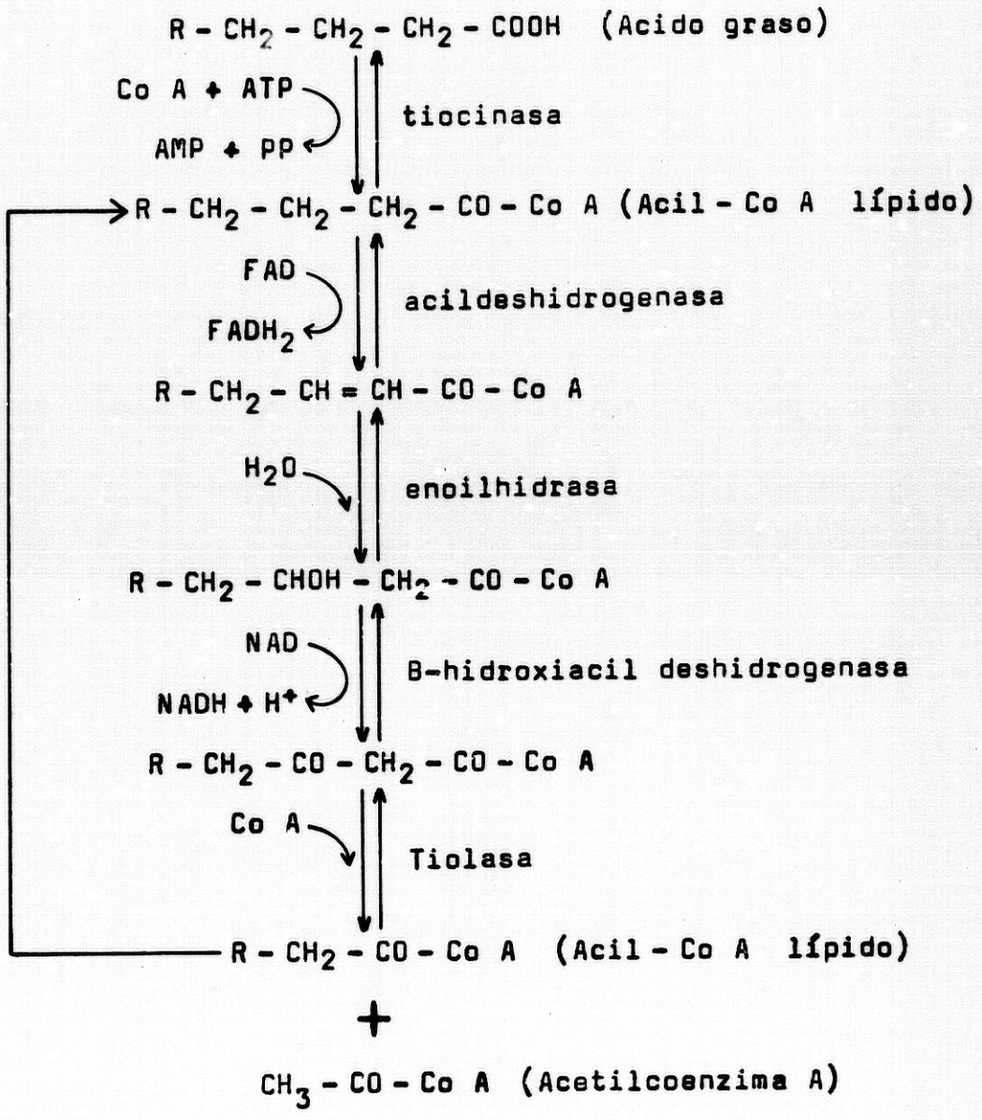
hidrógeno se fijan a una flavoproteína (FAD) y más tarde serán oxidados.

c) Etapa de hidratación.- Consiste en la adición de una molécula de agua al doble enlace; un átomo de hidrógeno se fija al carbono alfa y el grupo hidroxilo lo hace al carbono beta.

d) Segunda etapa de deshidrogenación.- La molécula cede otros dos átomos de hidrógeno, uno del carbono beta y otro del radical hidroxilo. Estos hidrógenos se combinan con NAD y también serán oxidados.

e) Etapa de ruptura tiolítica.- Por interación con una molécula de coenzima A se rompe la unión entre los carbonos alfa y beta, liberándose una molécula de acetil-coenzima A y un éster de coenzima A con un ácido graso cuya cadena se ha acortado en dos átomos de carbono.

La nueva combinación ácido graso - coenzima A ingresa nuevamente en el ciclo hasta desprenderse otra molécula de acetil-coenzima A. El proceso se repite, una y otra vez, hasta que toda la molécula de ácido graso pasa a acetil-coenzima A. Asi por ejemplo, una molécula de ácido palmítico (16 carbonos) dará lugar a ocho de acetil-coenzima A (Figura 4).



Reacción global para el ácido palmítico (ya activado):

Palmitoil - Co A + 7 Co A + 7 FAD + 7 NAD + 7 H_2O

↓

8 Acetil - Co A + 7 $FADH_2$ + 7 NADH + 7 H^+

Figura 4 BETA - OXIDACION DE LOS ACIDOS GRASOS

El acetil-coenzima A se metaboliza en el ciclo de Krebs, desdoblándose en bióxido de carbono y átomos de hidrógeno (Figura 2).

El balance energético, considerando la oxidación del ácido palmítico,es como sigue:

En cada vuelta de la secuencia de oxidación se liberan una molécula de $FADH_2$ y otra de $NADH + H^+$. Para convertir una molécula de ácido palmítico en ocho de acetil-coenzima A serán necesarias siete vueltas con lo que se obtendran siete moléculas de cada uno de los coenzimas reducidos (Figura 4). Estos se oxidarán en la cadena respiratoria produciéndose dos moléculas de ATP por cada par de hidrógenos fijados por la flavoproteina y tres por cada par fijado por el NAD. De lo anterior se deduce que se formarán un total de 35 moléculas de ATP.

El acetil-coenzima A al incorporarse al ciclo de Krebs también liberará energía. Así las ocho moléculas darán lugar a 96 de ATP.

Puesto que se necesita una molécula de ATP para activar el ácido palmítico libre, el rendimiento neto de ATP es de 130 moléculas (35 + 96 - 1).

1.3.6. Cetogénesis

Más del 50 % del desdoblamiento inicial de ácidos grasos tiene lugar en el hígado. Sin embargo, el hígado no puede utilizar todo el acetil-coenzima A que produce y combina dos moléculas del mismo para formar ácido acetoacético. Esta sustancia, que es liposoluble, pasa a la sangre y llega a los tejidos, donde se transforma de nuevo en acetil-coenzima A para su utilización en el metabolismo energético.

En condiciones normales la tasa plasmática de ácido acetoacético es de 3 mg/100 ml. Pese a ello la cantidad del mismo transportada es muy grande, debido a la facilidad con que difunde a través de las membranas celulares.

La utilización tisular del ácido acetoacético está regulada por dos factores: la presencia de ADP y la actividad de la liasa del citrato (enzima de limitación de velocidad del ciclo de Krebs, responsable del desdoblamiento del ácido acetoacético).

Cuando no se metabolizan carbohidratos (inanición, dieta exclusivamente grasa, diabetes, fase postagresión) se estimula la liberación de ácidos grasos de los depósitos tisulares y se forma en el hígado gran cantidad de ácido acetoacético. Este no se puede metabolizar --

pues la falta de intermediarios de la glucolisis disminuye la actividad de la liasa del citrato. Como consecuencia, el ácido acetoacético y dos derivados suyos: el ácido betahidroxibutírico y la acetona se acumulan en grandes cantidades (hasta 30 veces su tasa plasmática normal), originando una acidosis metabólica. Las tres sustancias se denominan cuerpos cetónicos y la situación, cetosis (Guyton, 1971).

1.3.7. Factores reguladores del metabolismo lipídico

El metabolismo de los lípidos está regulado por factores de tipo endocrino, metabólico y neurológico. Expondremos un resumen de los recogidos por Guyton (1971) y Soler Argilaga (1974).

- Glucocorticoides.- Actuan directamente sobre las células adiposas aumentando la liberación de ácidos grasos; tienen poder cetogénico. La ausencia de glucocorticoides reduce la movilización y utilización de las grasas.

- Corticotropina (ACTH).- Produce un efecto muy similar al de los glucocorticoides; además estimula la secreción de los mismos.

- Catecolaminas.- Actuando sobre receptores de las membranas de las células del tejido adiposo estimulan el sistema de la adenilciclasa. Este favorece la formación de AMP - cíclico (adenosínmonofosfato cíclico), el cual hace de sgundo mensajero y activa la lipasa hormonosensible, provocando la hidrólisis de los triglicéridos. Así se liberan ácidos grasos que pueden ser utilizados en el metabolismo energético.

- Hormonas tiroideas.- Disminuyen la destrucción del AMP - cíclico en las células adiposas inhibiendo las fos

fodiesterasas responsables; con ello se sensibiliza el tejido adiposo a las catecolaminas.

- Hormona del crecimiento.- Al igual que las anteriores tiene una acción lipomovilizadora.

- Glucagón.- En una primera fase provoca un descenso de los ácidos grasos libres, debido al aumento de la tasa de glucosa en sangre. Tras la fase hiperglucémica se pone de manifiesto su acción adipoquinética.

- Sistema nervioso simpático.- Ejerce sus efectos de movilización de los depósitos grasos mediante la secreción de catecolaminas.

- Disponibilidad de hidratos de carbono.- La presencia de glucosa favorece la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo y disminuye la velocidad de oxidación de los ácidos grasns a nivel del músculo.

- Insulina.- Esta hormona disminuye la lipolisis y favorece la lipogénesis. Esto lo lleva a cabo, por un lado, aumentando la penetración y utilizando la glucosa por las células y, por otro, facilitando el paso de los ácidos grasos libres a través de la membrana celular.

1.4. METABOLISMO DE LAS PROTEINAS

1.4.1. Estructura química de las proteinas. Los aminoácidos.

Las proteinas son sustancias de molécula muy grande (peso molecular de 10.000 a varios millones). En su composición elemental interviene constantemente el carbono, el oxígeno, el hidrógeno y el nitrógeno. Casi todas las proteinas contienen además azufre y fósforo y muchas contienen otros elementos. El nitrógeno es el que se encuentra en una proporción mas fija, aproximadamente el 16 % del peso (Lopez Garcia, 1974).

Estos elementos se combinan para formar unas unidades moleculares, los aminoácidos, que serán los sillares de construcción de las proteinas. Todos los aminoácidos hallados en las proteinas (excepto la prolina y la hidroxiprolina) presentan en común el poseer un grupo carboxilo (- COOH) y un grupo amino (- NH_2) no sustituidos en el carbono alfa (alfa- aminoácidos). Además cada aminoácido posee un grupo R característico . Los grupos R son las"letras" del alfabeto molecular de la estructura proteica (Lehninger, 1972).

Las proteinas están compuestas fundamentalmente por 19 aminoácidos (cuadros 2 y 3), que son clasificados por Espinós Pérez y cols. (1978) en seis grupos:

a) Aminoácidos neutros.- Glicina (glicocola), alanina, serina, treonina, valina, leucina e isoleucina.

b) Aminoácidos ácidos o monoaminodicarboxílicos.- Acido aspártico y ácido glutámico.

c) Aminoácidos básicos o diaminomonocarboxílicos.- Lisina, arginina e histidina.

d) Aminoácidos heterocíclicos saturados.- Prolina e hidroxiprolina

e) Aminoácidos azufrados.- Cisteina y metionina.

f) Aminoácidos aromáticos.- Fenilalanina, tirosina y triptófano.

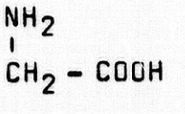
Dentro de los aminoácidos neutros se puede individualizar el subgrupo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA): valina, leucina e isoleucina. Los tres poseen caracteristicas comunes que los diferencian del resto, aumentan en plasma durante periodos de inanición breves (Adibi, 1976) y tienen un importante papel en la regulación del metabolismo de las proteinas carbohidratos, grasas y aminoácidos (Adibi, 1980).

Ocho de los 19 aminoácidos no pueden ser sintetizados por el organismo humano y han de ser suministrados por la dieta. Se denominan aminoácidos esenciales

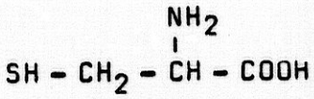
y son: valina, lisina, leucina, isoleucina, metionina, treonina, fenilalanina y triptófano (Rose, 1957). Otros aminoácidos, concretamente dos, solo son esenciales durante el crecimiento, pues no se sintetizan en cantidad suficiente. Se denominan aminoácidos semiesenciales y son : arginina e histidina (Snyderman et al., 1959; Holt et al., 1960).

Además de los citados existen otros aminoácidos que son poco frecuentes en las proteinas y han sido aislados de los hidrolizados de unos cuantos tipos especiales de proteinas; entre ellos se hallan la 5- hidroxilisina, la desmosina, la isodesmosina y la 3- metilhistidina, que forma parte de la actina y la miosina musculares (Johnson y cols, 1967). Se conocen tambien unos 150 aminoácidos más, que se encuentran en diferentes células y tejidos de forma libre o combinada pero nunca en las proteinas; son ejemplos la beta- alanina, la citrulina, la ornitina, y el ácido gamma- aminobutírico.

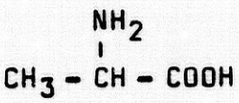
Con la única excepción de la glicocola, todos los aminoácidos de las proteinas tienen actividad óptica, es decir, pueden hacer girar el plano de la luz polarizada. Según la dirección en que se desvia dicho plano hablaremos de esteroisómeros D o L (dextro o levo-



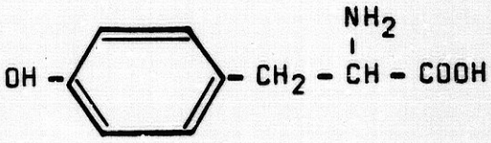
Glicocola



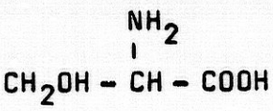
Cisteina



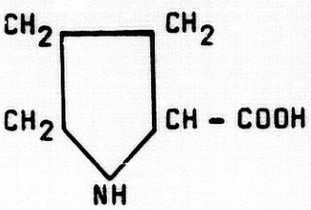
Alanina



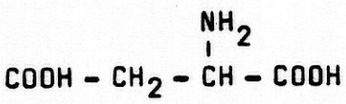
Tirosina



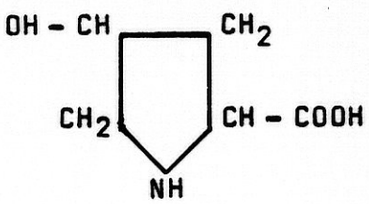
Serina



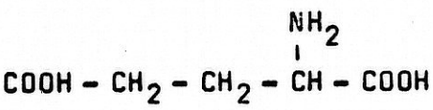
Prolina



Acido aspártico

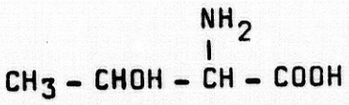


Hidroxiprolina

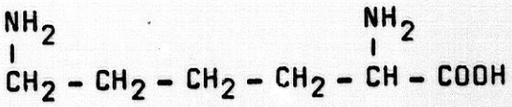


Acido glutámico

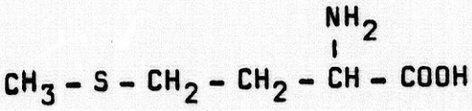
Cuadro 2 AMINOACIDOS NO ESENCIALES



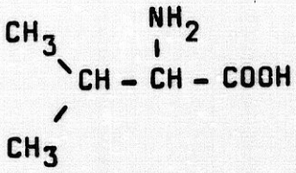
Treonina



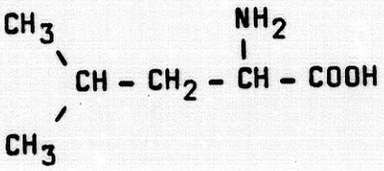
Lisina



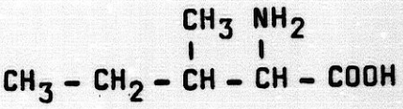
Metionina



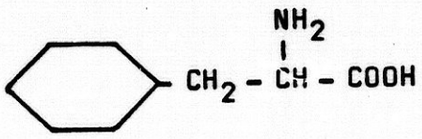
Valina



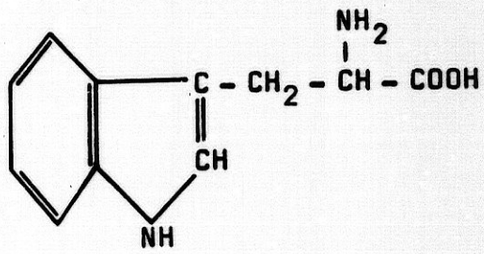
Leucina



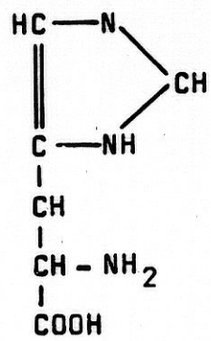
Isoleucina



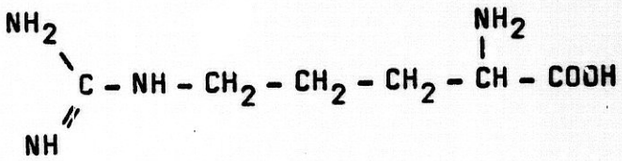
Fenilalanina



Triptófano



Histidina



Arginina

Cuadro 3 AMINOACIDOS ESENCIALES Y SEMIESENCIALES

rrotatorios). Para la síntesis proteica el organismo solo puede utilizar los L- aminoácidos, sin embargo, el propio organismo es capaz de convertir las formas D de la metionina y de la fenilalanina en formas L (Vara Thorbeck, C y Garcia Aranguez, 1976).

La unión de dos o más aminoácidos mediante un enlace peptídico (CO - NH) da lugar a los péptidos. Dos aminoácidos forman un dipéptido, tres un tripéptido, ocho un octapéptido, etc. La unión de más de 15 aminoácidos constituye un polipéptido y más de 100 aminoácidos se considera ya una proteina (Karlson, 1973).

La cadena de aminoácidos, en una secuencia determinada para cada proteina, unidos por enlaces peptídicos y más raramente por enlaces disulfuro (- S - S -) u otros constituye la denominada estructura primaria de la proteina. Por lo general, esta cadena se dispone espacialmente en forma helicoidal (estructura secundaria) y las vueltas de la hélice mantienen una relativa fijeza gracias a la existencia de puentes de hidrógeno. La hélice formada por la cadena de aminoácidos se pliega de forma diferente para cada proteina (estructura terciaria y en esta disposición espacial intervienen enlaces disulfuro y otras uniones. El acoplamiento de varias cadenas, para formar macromoléculas, en las cua

les cada subunidad conserva una cierta individualidad, constituye la estructura cuaternaria (Lehninger, 1972).

1.4.2. Tipos de proteinas y sus propiedades biológicas

Las proteinas simples se dividen según su conformación (resultado de la estructura secundaria y la terciaria) en globulares y fibrosas. Existen además otras proteinas que se combinan con sustancias no proteínicas y se denominan conjugadas.

a) Proteinas globulares

Estan constituidas por cadenas polipeptídicas plegadas que adoptan una forma globular o elíptica compacta. En general, son solubles en agua o soluciones salinas y difunden con facilidad. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- Prealbúmina.- La prealbúmina transportadora de tiroxina es una proteina de peso molecular cercano a los 55.000, que se encarga del transporte de tiroxina y de proteina ligada al retinol. Su tasa plasmática normal oscila entre 15 y 40 mgr/100 ml y disminuye en las enfermedades hepáticas y en la malnutrición (Putnam, 1975). Su vida media es de 2 dias (Ingenbleek et al., 1975).

- Albúmina.- Es el componente principal (55 - 60 %)

de las proteinas del plasma humano. Se sintetiza en el hígado y tiene un peso molecular de 69.000. Mantiene la presión oncótica del plasma y sirve para el transporte de iones como Ca^{++} , Cu^{++} y Zn^{++} ,sustancias orgánicas como la bilirrubina, los ácidos grasos, el ácido úrico y la vitamina C, medicamentos como la aureomicina y la cloromicetina, colorantes como el rojo congo y el fenol y hormonas como la triyodotironina y la tiroxina. Su rango de normalidad se encuentra entre 3´5 y 5´5 gr / 100 ml, descendiendo en la cirrosis hepática, nefrosis, reacciones inflamatorias, enteropatia con pérdida de proteinas, quemaduras extensas (Sandoz y Kawerau, 1966), en la desnutrición y en las situaciones de stress (Rothschild y cols., 1972). Por último, una hemodilución puede ser asimismo causa desencadenante de una hipoalbuminemia (De Oca, Fakih y cols., 1984). La vida media de la albúmina es de unos 20 dias (Rothschild y cols., 1972).

- Globulinas.- Constituyen un grupo de proteinas que, como la albúmina, existen en grandes cantidades en plasma, aunque tambien se hallan presentes ampliamente dentro de las células (Guyton, 1971). Mediante técnicas electroforéticas se diferencian varias fracciones de globulinas: alfa 1, alfa 2, beta y gamma. La inmunoelectroforesis ha permitido la individualización

de las numerosas proteinas que componen este grupo. En el se encuentran la mayoria de los factores de la coagulación y fibrinolisis, los componentes del complemento, las inmunoglobulinas, y la porción proteica de las lipoproteinas y muchas proteinas transportadoras (Putnam, 1975). Los productos conjugados de las globulinas constituyen la mayor parte de los enzimas celulares (Guyton, 1971). A continuación se detallan algunas propiedades biológicas de aquellas globulinas de mayor interés para nosotros:

Alfa - 1 - antitripsina: Es una alfa - 1 - globulina de peso molecular 54.000, inhibidor de diversas proteasas (tripsina, quimotripsina, elastasa, colagenasa), cuyo margen de variación normal es de 200 a 400 mgr / 100 ml. Se ha comprobado un aumento de sus niveles plasmáticos, además de durante el embarazo, la lesión hepática o las enfermedades inflamatorias en las situaciones de stress postquirúrgico (Lennert y Hupe, 1973). Su vida media es de 4 a 7 dias (Dionigi y cols., 1986).

Ceruloplasmina: Globulina situada en la banda inter alfa, de peso molecular 132.000, que transporta el 98 % del cobre plasmático. Su concentración plasmática, en condiciones normales varia entre 20 y 60 mgr / 100 ml. Disminuye en la enfermedad de Wilson y aumenta en

enfermedades inflamatorias e infecciosas, en algunas neoplasias y en el embarazo (Sandoz y Kawerau, 1966). Su vida media es de 4'5 dias (Dionigi y cols., 1986).

Proteina ligada al retinol (RBP): Se trata de una alfa-2-globulina, de peso molecular 21.000, que se encarga del transporte de la vitamina A . Su concentración normal en plasma es de 3 a 6 mgr/100 ml y disminuye en la malnutrición, en las enfermedades hepáticas y ante un déficit de vitamina A (Putnam, 1975). Su vida media es muy corta, 12 horas (Ingenbleek y cols., 1975).

Haptoglobina: Es otra alfa-2-globulina, de mayor peso molecular (86.000) que se encarga del transporte de hemoglobina. Sus niveles plasmáticos varian entre 100 y 380 mgr/100 ml, aumentando en la fase aguda post agresión (Löhlein, 1981, De Oca y cols., 1982). Tiene una vida media de 4 dias (Kult y Treuilein, 1977).

Transferrina: Es una beta-globulina con un peso molecular de 76.500, cuya misión es el transporte de hierro. Cifras de 200 a 400 mgr/100 ml de plasma se consideran normales y aumentan en el embarazo y en los déficit de hierro; se encuentra descendida en la hemocromatosis, nefrosis, tumores y procesos inflamatorios (

Putnam, 1975). Tambien bajan sus niveles en los estados de malnutrición; tiene una vida media de 7 - 8 dias (Ingenbleek, 1975).

Fibronectina: Beta globulina de peso molecular 440.000 que interviene en funciones del sistema retículo - endotelial. Sus cifras normales (entre 25 y 40 mgr / 100 ml) descienden en la desnutrición y en general, en todos los procesos que cursen con baja de defensas. Tiene una vida media de 15 a 20 horas (Dionigi y cols., 1986).

Fibrinógeno: Beta - globulina de peso molecular 340.000, que interviene fundamentalmente en la coagulación sanguínea. Su concentración normal oscila entre 200 y 450 mgr / 100 ml y desciende en general en las hepatopatias (Sandoz y Kawerau, 1966). Esta proteina tiene conformación fibrilar aunque, como las proteinas globulares es soluble en las disoluciones acuosas salinas (Lehninger, 1972). Su vida media es de 2´5 dias (Dionigi y cols ., 1986).

Inmunoglobulinas: Son cinco gamma - globulinas (A,D,E, G,M,) de peso molecular comprendido entre 150.000 (Ig G) y 900.000 (Ig M) con funciones de anticuerpo y cuya vida media oscila entre 5´1 dias de la Ig M o 5´7 dias de la Ig A hasta los 21 dias de la Ig M (Kult y Treutlein,

1977).

b) Proteinas fibrosas

Estan constituidas por cadenas polipeptídicas ordenadas de modo paralelo a lo largo de un eje, formando fibras o láminas largas. Son materiales fisicamente resistentes, insolubles en el agua o em las disoluciones salinas diluidas. Constituyen las principales proteinas estructurales del cuerpo, con capacidad para alargarse y adaptarse (Guyton, 1971). Las más importantes son:

- Colágena.- Es la proteina estructural básica del tejido conectivo, tendones, cartílagos y huesos.

- Elastina.- Constituye la fibras elásticas de tendones, arterias y tejido conectivo.

- Queratina.- Proteina estructural de pelos y uñas.

- Miosina y actina.- Proteinas contráctiles que constituyen los filamentos estacionarios y móviles respectivamente, de las miofibrillas del músculo (Lehninger, 1972).

c) Proteinas conjugadas

Además de las proteinas simples, globulares y fibrosas, muchas proteinas están combinadas con sustancias no proteicas, formando las proteinas conjugadas. Incluyen las siguientes (Guyton, 1971):

- Nucleoproteinas.- Son combinaciones de proteinas simples y ácido nucleico. Las nucleoproteinas de desoxirribosa son los constituyentes principales de los genes; las nucleoproteinas de la ribosa llevan a cabo funciones enzimáticas en el citoplasma necesarias para la síntesis de proteinas.

- Mucoproteinas.- Contienen grandes cantidades de polisacáridos complejos. Forman parte del moco, muy resistente a la destrucción química y con importantes papeles en la fisiología gástrica.

- Lipoproteinas.- Son proteinas (apolipoproteinas) unidas a lípidos, facilitando el transporte de estos en sangre.

- Cromoproteinas.- Son proteinas que contienen agentes coloreados. Las más representativas son:

Hemoglobina: Es un cromoproteido hemínico cuyo peso molecular es de 68.000. Se halla formado por cuatro cadenas polipeptídicas (globina), a cada una de las cuales se une un grupo hem. Se encuentra en los hematies y su misión es el transporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Las cifras normales en gr/100ml de sangre son de 14 a 18 en el hombre y de 12 a 16 en la mujer.

Citocromos: Intervienen en la transferencia electrónica de las cadenas respiratorias.

- Fosfoproteinas: Contienen fósforo en su molécula. La caseína de la leche es una fosfoproteina.

- Metaloproteinas.- Contienen hierro (ferritina), cobre (tiroxina- oxidasa), cinc (alcohol - deshidrogenasa) u otros metales.

Resumen de las funciones biológicas de las proteinas

- Las proteinas forman la materia contráctil de los músculos y transforman la energía química en trabajo.

- Participan en la formación de enzimas, interviniendo así en numerosas reacciones metabólicas.

- Aseguran el mantenimiento de la presión oncótica del plasma.

- Constituyen el revestimiento exterior del organismo y la estructuras de sostén.

- Fijando azúcares producen moco protector.

- Intervienen en la coagulación sanguínea y en la defensa del organismo.

- Son vehículos de transporte en sangre de muchas sustancias.

- Tienen además un papel energético, ya que la degradación de los aminoácidos libera energía, fundamentalmente a través del ciclo de Krebs. Pueden contribuir a la formación de glucosa (neoglucogénesis) y en periodos de elevado aporte proteico a la formación de lípidos (neolipogénesis).

- Hemos de añadir que hormonas como la insulina, el glucagón, oxitocina, vasopresina, corticotropina, somatotropina, prolactina, paratohormona, tirocalcitonina y otras tienen estructura peptídica (proteohormonas).

1.4.3. Funciones metabólicas de los aminoácidos

Todos los aminoácidos participan en unas funciones metabólicas comunes, que se pueden resumir en tres (Felk, 1980):

- Se utilizan para la síntesis de enzimas, proteinas estructurales y de transporte y proteinas del sistema inmunitario.

- Entran a formar parte de las proteohormonas.

- Sirven como fuente calórica cuando otros donantes de energía no están disponibles.

Junto a ellas, muchos aminoácidos tienen funciones bioquímicas específicas:

- La histidina se convierte en histamina por descarboxilación. Favorece la formación de hemoglobina y del ácido nucleico. Es esencial en la uremia.

- La tirosina y la fenilalanina son precursoras de las catecolaminas y las hormonas tiroideas.

- Los aminoácidos azufrados ceden grupos sulfhidrilo para los procesos de desintoxicación.

- La glicina es imprescindible para la síntesis de porfirinas (grupo "hem"), purinas, ácidos nucleicos, ácido hipúrico, glucation, creatinina, etc. Se acopla a los ácidos biliares para la formación del ácido glicocólico y al ácido benzoico, salicílico y otros para su desintoxicación (Felk, 1.980).

- El ácido glutámico y el ácido aspártico participan en reacciones de transaminación (Dolif y Jürgens, 1970)

- La ornitina y la fenilalanina son precursoras de las catecolaminas y las hormonas tiroideas.

- La histidina se convierte en histamina por descarboxilación. Favorece la formación de hemoglobina y del ácido nucleico; es esencial en la uremia.

- El triptófano contribuye al mantenimiento de la capacidad reproductiva, a la formación de pigmento ocular y a la síntesis de ácido nicotínico, serotonina y melatonina.

- La lisina favorece el crecimiento en longitud y la formación ósea,estimula las mitosis y el apetito y mantiene la función genital femenina (Espinos Perez y cols. 1978).

- La metionina tiene acción protectora del hígado, evitando el depósito graso en las células hepáticas después de algunas intoxicaciones. Esto lo haría mediante la cesión de grupos metilo para la formación de colina y, subsiguientemente, de fosfolípidos (Lopez Garcia, 1974). Estimula la hemopoyesis y es indispensable para una óptima cicatrización (Bravo Bravo, 1984).

- Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), en particular la leucina, estimulan la síntesis proteica y disminuyen la degradación proteica en el músculo, inhiben la oxidación de la glucosa en los tejidos, estimulan la secreción de insulina por el pancreas, inhiben la captación tisular de otros aminoácidos y proporcionan precursores para la síntesis de colesterol y ácidos grasos en el tejido adiposo (Adibi, 1980 y 1984).

1.4.4. Requerimientos proteicos y de aminoácidos

El establecimiento del mínimo proteico depende, en primer lugar, del tipo de proteinas que se suministren, ya que es necesario el aporte de los aminoácidos indispensables, en la proporción adecuada para la síntesis de las proteinas corporales.

Se conoce como"valor biológico de una proteina" a la proporción de nitrógeno absorbido que es retenido por el organismo para mantener el estado nutritivo o favorecer el crecimiento. El valor biológico de las proteinas de los alimentos depende de la composición de aminoácidos.

Existen proteinas de alto valor biológico, como son las de origen animal, cuyo coeficiente de utilización es del 97 % y otras de bajo valor biológico, como las de origen vegetal, cuyo coeficiente de utilización varia entre el 60 y el 80 %, debido a que en ellas faltan o existen en cantidad insuficiente alguno de los aminoácidos indispensables. Esta deficiencia de las proteinas puede subsanarse administrando simultáneamente dos o más proteinas incompletas, pero cuyos defectos se complementen, de forma que la mezcla de ellas contengan todos los aminoácidos necesarios (Lopez Garcia, 1974).

Un segundo factor que influye en el valor de una pro

teina es su grado de digestibilidad. Cuando se administran proteinas por via digestiva puede ocurrir que moléculas proteicas no digeridad o fragmentos polipeptídicos parcialmente hidrolizados no se absorban y se eliminen sin contribuir a la nutrición del individuo (Burton, 1976).

En 1965 un comité mixto de expertos de la F.A.O (Food and Agriculture Organization) y la O.M.S (Organización Mundial de la Salud) concedió gran importancia a la relación E / T de una proteina (gramos de aminoácidos esenciales / gramos de nitrógeno total). Las proteinas de gran valor biológico tienen una relación E / T de aproximadamente tres, mientras que las que lo tienen menor de dos, se consideran de escaso valor. Son proteinas de gran valor biológico, las del huevo o las de la leche humana, cuya composición de aminoácidos se utiliza de referencia frecuentemente. En el cuadro 4 se recogen los requerimientos diarios de proteinas, según este grupo de expertos.

Burton (1976) considera seguro para un adulto sano, con adecuado aporte calórico, normalmente vigoroso y que viva en un clima templado, un aporte de 0'8 gramos de proteinas por Kilogramo de peso y dia.

Edad	Gramos de proteina de referencia° (x Kg de peso corporal / día)
Lactantes	
0 - 3 meses	2'3
3 - 6 "	1'8
6 - 9 "	1'5
9 - 12 "	1'2
Niños	
1 - 3 años	0'7 - 1'06
4 - 6 "	0'65 - 0'97
7 - 9 "	0'62 - 0'92
10 - 12 "	0'58 - 0'86
13 - 15 "	0'56 - 0'84
16 - 19 "	0'51 - 0'77
Adultos	
	0'47 - 0'71°°

° La proteina de referencia tiene un valor biológico semejante al de las proteinas del huevo o la leche. El aporte de proteinas de menor valor biológico debe aumentarse en consecuencia.

°° La ración diaria deberá aumentar en 6 gramos a partir del segundo trimestre del embarazo y en 15 durante la lactancia.

Cuadro 4 REQUERIMIENTOS DIARIOS DE PROTEINAS (FAO / OMS , 1965)

Rose (1957) estableció las necesidades mínimas diarias de los ocho aminoácidos esenciales, así como la cantidad de nitrógeno y calorias que han de acompañar a éstos para que el organismo pueda sintetizar los aminoácidos no esenciales y, posteriormente, las proteinas. En el cuadro 5 se muestran los requerimientos de aminoácidos esenciales calculados por este autor.

Aminoácido	Necesidad mínima (gramos / día)	Aporte recomendado° (gramos / día)
L-Fenilalanina	1'1	2'2
L-Metionina	1'1	2'2
L-Leucina	1'1	2'2
L-Valina	0'8	1'6
L-Lisina	0'8	1'6
L-Isoleucina	0'7	1'4
L-Treonina	0'5	1
L-Triptófano	0'25	0'5

°Para el adulto y si el aporte nitrogenado es suficiente para la formación de los aminoácidos no esenciales.

Cuadro 5 REQUERIMIENTOS DIARIOS DE AMINOACIDOS ESENCIALES (Rose, 1957)

1.4.5. Renovación proteica

Las proteinas de la dieta son mezcladas en la luz intestinal con las proteinas endógenas que provienen de los enzimas digestivos y de la descamación de la pared intestinal y todad ellas son hidrolizadas a aminoácidos y péptidos de bajo peso molecular. La mayor parte de ambos compuestos pasa al interior de las células de la mucosa intestinal; los péptidos son hidrolizados aquí a aminoácidos. Aunque algunos aminoácidos son utilizados en las células de la mucosa intestinal para la síntesis proteica o son desaminados, la mayor proporción pasa a sangre portal y al hígado.

El hígado liberará a la circulación sistémica los aminoácidos provenientes del tubo digestivo, que, junto con los procedentes de la degradación de las proteinas tisulares y los administrados por via parenteral, en su caso, formarán el "pool" de aminoácidos libres, que intervendrá, entre otras cosas, en la renovación de las proteinas corporales (Figura 5).

Las proteinas administradas por vía intravenosa solo son utilizadas despues de su degradación en aminoácidos requeriendo para ello de seis a doce días y constituyendo, por tanto, una nutrición proteica retardada (Bravo Bravo, 1984).

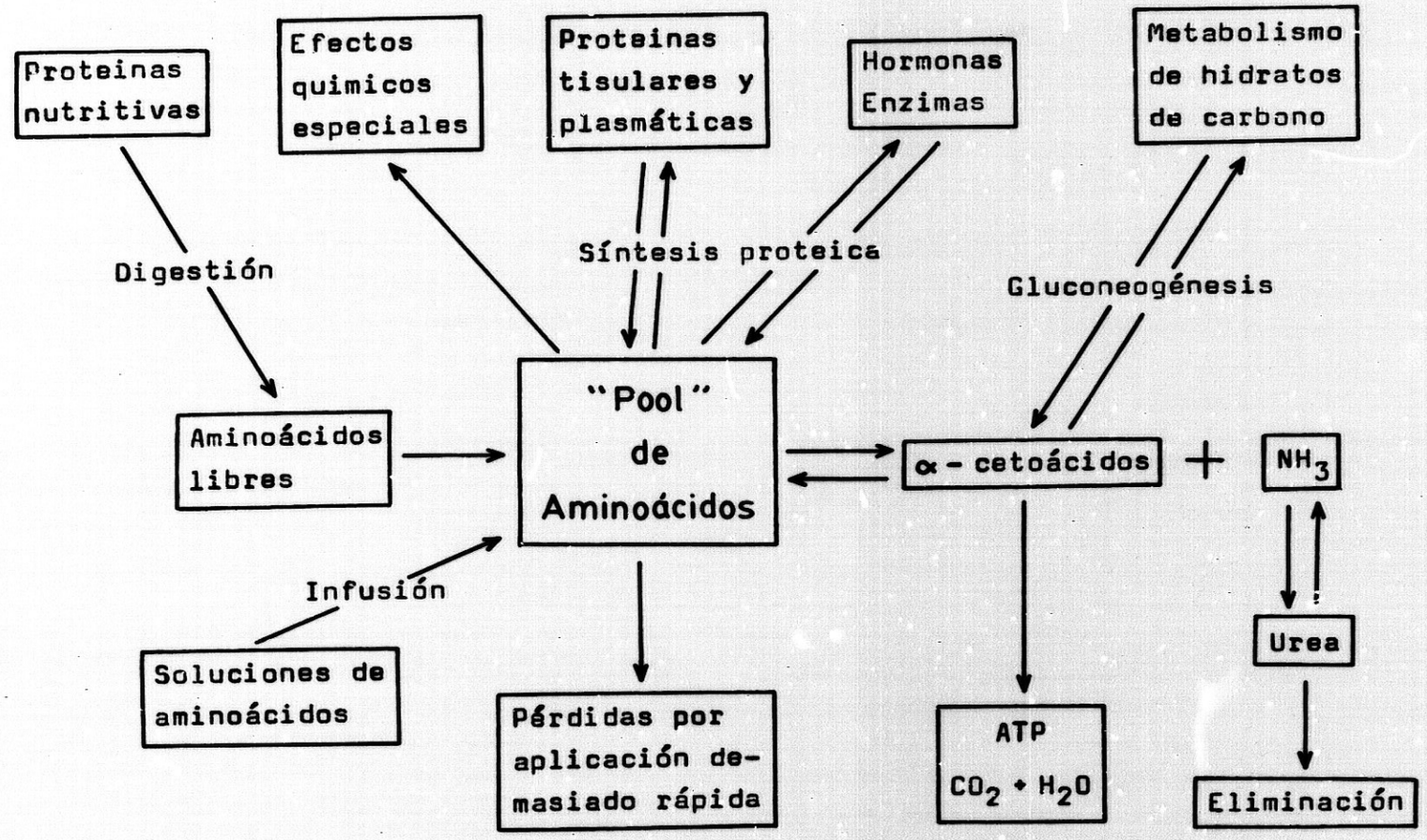


Figura 5 PARTICIPACION METABOLICA DEL "POOL DE AMINOACIDOS LIBRES" (Fekl, 1980)

En el varón sano, de 70 Kg de peso, la masa proteica representa unos 10'3 Kg, de los que 6'1 corresponden a proteina muscular y 4'2 a proteina visceral (proteina contenida en las vísceras y en la sangre); en la mujer sana, de 60 Kg de peso, el total de proteinas serian 7' 1 Kg, de los cuales 3'8 estarian contenidos en la musculatura y 3'3 constituirian la proteina visceral (Moore y Brennan, 1975). Suele existir una relación constante entre las proteinas plasmáticas y las tisulares de 1 a 33, incluso en la desnutrición proteica avanzada (Guyton, 1971).

Todas las proteinas del organismo van a terminar sufriendo una hidrólisis, más o menos rápida, que conducirá a la liberación de aminoácidos; éstos participarán de las funciones propias del "pool" de los aminoácidos (Figura 5).

La renovación de la masa proteica total del organismo se hace a un ritmo de unos 300 gramos diarios en el adulto, siempre que se suministren de 70 a 90 gramos para reponer las pérdidas obligatórias (San Pietro y col. 1953). Esto supone una alta tasa de reutilización de los aminoácidos, en particular los esenciales (Munro, 1975).

Todas las proteinas corporales no se renuevan a la misma velocidad; mientras que las proteinas musculares tienen una vida media aproximada de 32 dias (Niklas y cols., 1958) las proteinas viscerales en general, tienen un "turn-over" más rápido (ver apartado 1.4.2.). Así el músculo, que posee la mayor fracción proteica del organismo, solo participa con un 1 % en el recambio diario de aminoácidos; sin embargo, el hígado y el tracto intestinal, representando únicamente el 16 % de las proteinas corporales, participan con un 60 % en dicho recambio (Blackburn y cols., 1977).

1.4.6. Ciclo de los aminoácidos

La mayor parte de los aminoácidos del organismo se hallan formando proteinas, tan solo de 90 a 120 gramos se encuentran en forma libre. La concentración de aminoácidos es más grande en los tejidos que en el plasma, pues las células corporales absorben rápidamente el exceso de aminoácidos que llega a la sangre, manteniendo su concentración entre 35 y 60 mgr por 100 ml. Su rápida renovación permite al organismo transportar grandes cantidades de proteinas en forma de aminoácidos (Guyton, 1971).

Se denomina "pool" de aminoácidos al conjunto de aminoácidos libres existentes en la sangre y los tejidos. Representan tan solo el 1 % de todos los aminoácidos de nuestro organismo y no se trata de un compartimento fijo, sino en continua renovación, que se surte básicamente de los aminoácidos que se aportan exógenamente (con las proteinas de la dieta o bien mediante infusión parenteral) y de los aminoácidos provenientes de la degradación proteica. Estos aminoácidos pueden eliminarse por la orina, intervenir en reacciones químicas específicas (reseñadas en el apartado 1.4.3.), utilizarse para la síntesis proteica o bien sufrir una desaminación que les permitirá oxidarse para obtener energía y transformarse en hidratos de carbono o lípidos (Ver esquema de Fekl, figura 5).

1.4.6.1. Eliminación urinaria de los aminoácidos

Los aminoácidos se filtran a través del glomérulo, pero son reabsorbidos en el túbulo proximal por un mecanismo de transporte activo, evitándose así su pérdida con la orina. Sin embargo, como ocurre con otros sistemas de transporte, existe un límite superior para la velocidad con que se puede reabsorber cada tipo de aminoácido (máximo tubular). Por tanto, cuando uno de ellos alcanza una concentración muy alta en sangre, la cantidad que excede de dicho límite (umbral renal) se elimina por la orina.

En condiciones normales la eliminación urinaria diaria de aminoácidos es insignificante (Guyton, 1971). No obstante existe un aminoácido, la 3-metil-histidina, que se halla presente fundamentalmente a nivel de las proteinas musculares y que, liberado por la degradación proteica, no es reutilizado ni metabolizado, eliminándose de una forma rápida y completa por la orina, a razón de unos 27-40 mgr diarios dependiendo de la masa muscular (Young y Munro, 1978).

1.4.6.2. Síntesis de proteinas

La síntesis de proteinas ocurre en todas las células del organismo, dependiendo las características funcionales de cada célula de los tipos de proteinas que es capaz de fabricar. Estos tipos y, por tanto, las funciones celulares estan sometidos a un control genético.

El ritmo de síntesis no es igual en todas las células: es rápido en los lugares de regeneración celular rápida (epitelio intestinal y tejido hematopoyético), en los de secrección de proteinas (pancreas e hígado) o en los de actividad intracelular intensa (riñón), sin embargo, es lento en los lugares de regeneración celular lenta (músculo) y aún más lento en los de regeneración nula (tejido nervioso) (Bravo Bravo, 1984).

El hígado fabrica la mayor parte de las proteinas plasmáticas y puede hacerlo con gran rapidez (hasta cuatro gramos por hora). El tejido linfoideo y otras células del sistema retículo endotelial son el origen del resto, fundamentalmente globulinas gamma (Guyton, 1971).

Son dos los procesos químicos implicados en la síntesis proteica:

a) Síntesis de aminoácidos

Ya vimos que existia una serie de aminoácidos esenciales, cuya presencia era indispensable en la alimentación y otros no esenciales que, aunque tambien son necesarios para la síntesis proteica, no es obligatorio su aporte exógeno, pues lo puede sintetizar el organismo.

Un paso fundamental para la síntesis de aminoácidos es la formación de ácido glutámico a partir de amoniaco y ácido alfa-cetoglutárico, pues se trata de la ruta primaria, si no la única, de formación de grupos alfa-amino a partir del amoniaco. La transaminación de los alfa-cetoácidos con el ácido glutámico, como donador de grupo amino, constituye la senda principal de introducción de grupos alfa-aminos en la biosíntesis de la mayoria de los aminoácidos. (Lehinger, 1972). Así por ejemplo la alanina y el ácido aspártico se forman por transaminación del ácido pirúvico y del ácido oxalacético, respectivamente. Laserina se obtiene por transaminación, tambien con ácido glutámico, de un derivado del ácido 3-fosfoglicérido.

Las reacciones de transaminación son catalizadas por transaminasas, fermentos derivados de la piridoxina. En ausencia de esta vitamina no hay síntesis de aminoáci-

dos esenciales y la de proteinas se altera (Guyton, 1971).

Algunos aminoácidos no esenciales se obtienen a partir de otros esenciales, como es el caso de la tirosina, de la fenilalanina, la cisteina, en cambio se puede obtener de un aminoácido esencial, la metionina, o de uno no esencial, la serina.

La serina es tambien precursor de la glicina, precisando la transformación la concurrencia del ácido fólico (Lehninger, 1972), si bien se ha demostrado que la glicina es capaz, a la inversa, de ser precursor de la serina (Jürgens y Dolif, 1974).

b) Formación de proteinas a partir de aminoácidos

Es un proceso complejo que describiremos muy esquemáticamente. Se inicia con la"activación" de los aminoácidos con trifosfato de adenosina para formar compuestos ricos en energía de monofosfato de adenosina con aminoácido.

El aminoácido activado se combina con el llamado RNA de transferencia (específico para cada aminoácido), liberandose el monofosfato de adenosina.

El complejo aminoácido - RNA de transferencia entra en contacto con el RNA mensajero, que es una réplica complementaria de una de las tiras de DNA que constituye el gen, en un determinado lugar, según la secuencia de bases de uno y otro. Esto hace que los aminoácidos se situen en un orden preestablecido.

Los aminoácidos sucesivos en la cadena se combinan entre sí, por medio de enlaces peptídicos, creandose así la proteina. La energía para el enlace es cedida por trifosfato de guanina, sustancia con fosfato rico en energía, semejante al ATP.

1.4.6.3. Desaminación de los aminoácidos y formación de urea

La desaminación es un paso previo para la utilización de los aminoácidos en el metabolismo energetico o para su transformación en otros principios inmediatos. Conlleva la liberación de amoniaco, que ingresará en el ciclo de la urea. Todo este proceso se realizará casi exclusivamente an el hígado y se produce en tres etapas (Lehninger, 1972):

a) Transaminación del grupo amino al alfa - cetoglutarato

El grupo alfa - amino del aminoácido es transferido a un alfa - cetoácido (piruvato, alfa - cetoglutarato u oxalacetato), originándose un nuevo alfa - aminoácido (alanina, ácido glutámico o ácido aspártico, respectivamente), reacción que es catalizada por transaminasas específicas, necesitando la presencia de fosfato de piridoxal (derivado de la vitamina B_6), como coenzima.

Cualquiera que sea la ruta de transaminación, el alfa - cetoglutarato es el aceptor final de los grupos amino de los demás aminoácidos, mediante la siguiente reacción:

Alfa - aminoácido + Acido alfa - cetoglutárico $\rightleftharpoons$

Alfa - cetoácido + Acido glutámico

b) Desaminación oxidativa del ácido glutámico

Como hemos visto, los grupos amino recogidos de los diversos aminoácidos aparecen en último término en forma de grupos alfa - amino del ácido glutámico. El glutamato experimenta una desaminación oxidativa rápida, catalizada por la glutamato - deshidrogenasa y descarga así en forma de amoniaco (NH_3) los grupos amino recogidos de los demás aminoácidos. La reacción es como se detalla a continuación:

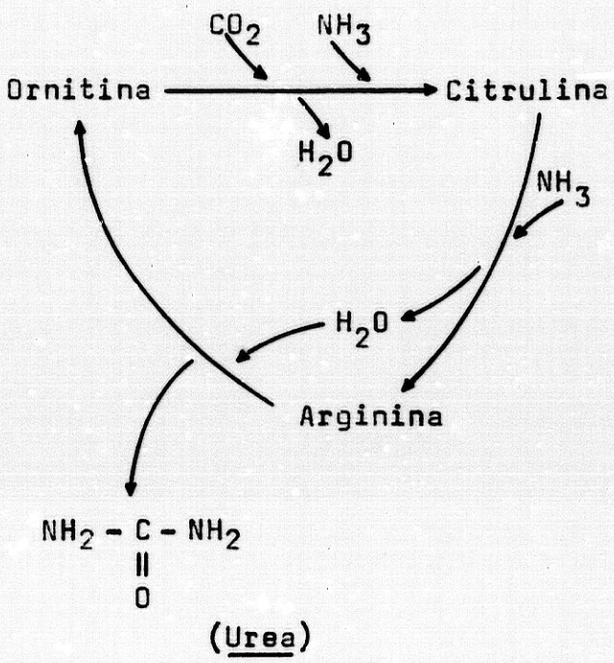
Acido glutámico + NAD + H_2O $\rightleftharpoons$

Alfa - cetoglutarato + NH_3 + NADH + H^+

c) Formación de la urea

Se realiza en el hígado mediante el ciclo de la urea descrito por Krebs en 1950. Penetran en este ciclo dos grupos amino que proceden inicialmente de la desaminación de los alfa - cetoácidos y junto con una molécula de dióxido de carbono forman arginina a partir de ornitina. La actuación del enzima argininasa provoca una hidrolisis irreversible de la arginina para formar urea,

regenerando ornitina, con lo que se cierra el ciclo:



(Urea)

La urea es una molécula neutra, soluble en el agua, que se excreta con la orina. Tan solo puede ser degradada, liberando amoniaco, por las ureasas bacterianas en la luz intestinal.

El hígado fabrica prácticamente toda la urea del organismo. Si falla esta función el amoniaco se acumula en la sangre, causando toxicidad cerebral (coma hepático).

1.4.6.4. Oxidación de aminoácidos desaminados

Los cetoácidos obtenidos de la desaminación de los aminoácidos pueden ser oxidados y utilizados en el metabolismo energético, mediante su transformación en sustancias capaces de ingresar en el ciclo de Krebs.

Los aminoácidos pueden entrar en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos por cinco rutas diferentes (Fig.6):

a) Ruta que conduce a acetil - coenzima A.- Es la más importante pues diez aminoácidos ingresan en el ciclo como acetil - coenzima A, si bien, cinco lo hacen vía piruvato (alanina, cisteina, glicina, serina y treonina) y cinco vía acetoacetil - coenzima A (fenilalanina, tirosina, leucina, lisina y triptófano)

b) Ruta del alfa - cetoglutarato.- Los esqueletos carbonados de aminoácidos como arginina, histidina, ácido glutámico y prolina entran en el ciclo de Krebs por la vía del alfa - cetoglutarato, cuyo precursor inmediato es el ácido glutámico.

c) Ruta del succinato.- Utilizada por la metionina, la isoleucina y la valina.

d) Ruta del fumarato.- Cuatro de los cinco átomos de carbono de la fenilalanina y la tirosina que no ingresan en el ciclo por la via del acetoacetil - coenzima A lo hacen en forma de fumarato.

e) Ruta del oxalacetato.- Es la via de entrada del ácido aspártico al ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

En los mamíferos el catabolismo de los aminoácidos tiene lugar, en su mayor parte, en el hígado y, en menor grado, en el riñón y el músculo esquelético. Muchos de los productos intermedios de la oxidación de los aminoácidos desempeñan otras funciones en la célula, particularmente como precursores esenciales de diversos componentes celulares.

En general, la oxidación de un gramo de proteina proporciona la misma cantidad de trifosfato de adenosina que la oxidación de un gramo de glucosa.

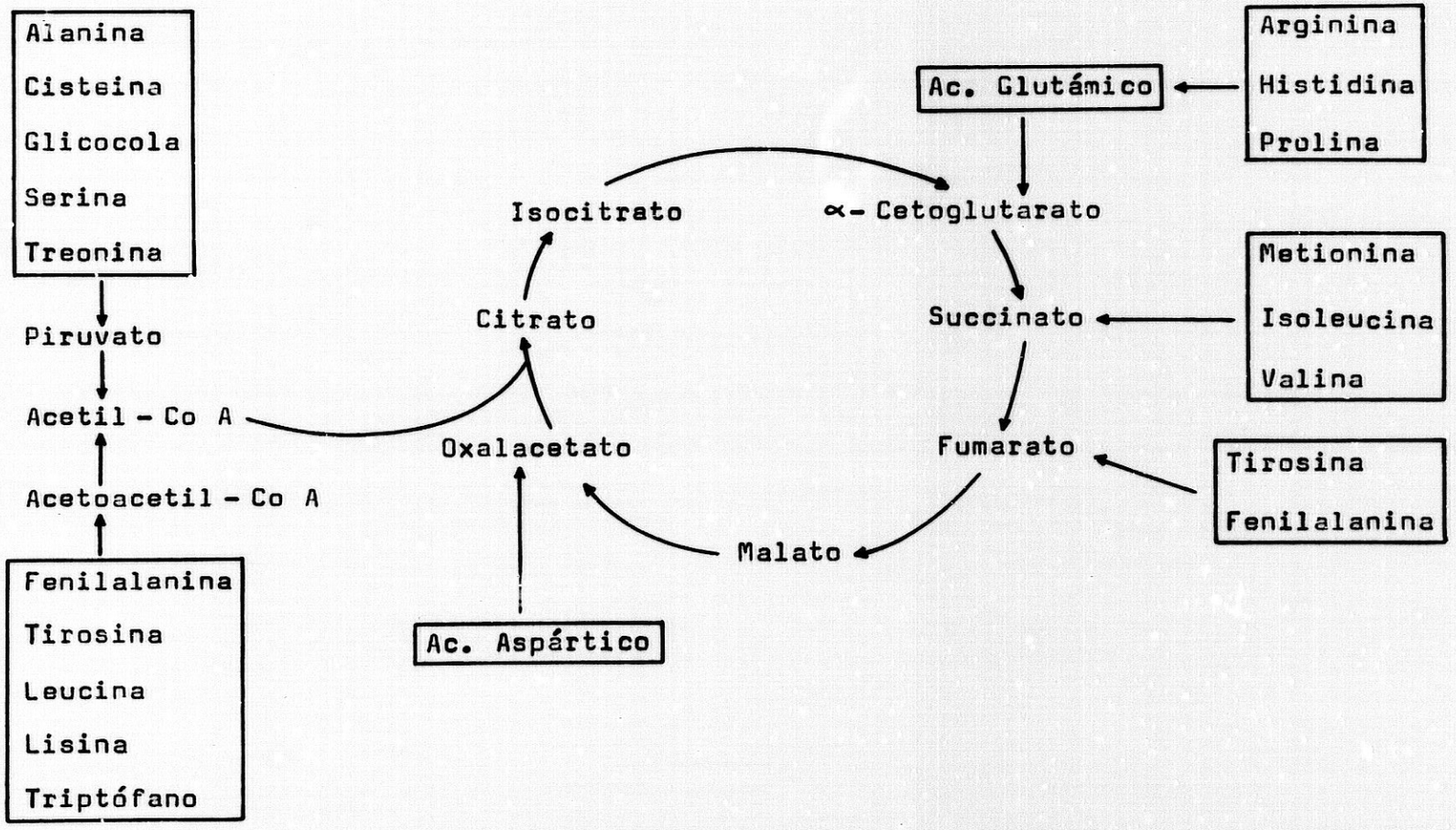


Figura 6 VIAS DE INGRESO DE LOS AMINOACIDOS EN EL CICLO DE KREBS

1.4.6.5. Gluconeogénesis y cetogénesis

La mayoria de los aminoácidos pueden transformarse en glucosa y se denominan por ello glucogénicos. Algunos lo hacen por la via del ácido pirúvico y otros a traves de intermediarios del ciclo de Krebs, que tambien pueden convertirse en piruvato. La neoglucogénesis a partir del ácido pirúvico es catalizada por la piruvato-carboxilasa y es estimulada por el exceso de acetil-coenzima A y de ATP. La alanina y la treonina son los precursores más importantes de la neoglucogénesis (Felig y cols., 1970).

En los animales superiores no es posible la síntesis neta de glucosa a expensas de acetil-coenzima A y por tanto los aminoácidos que se transforman exclusivamente en esta sustancia no serán glucogénicos (ver figura 6). Sin embargo podrán transformarse en ácidos grasos por polimerización del acetil-coenzima A o formar ácido acetoacético, por lo que se denominan cetogénicos. Todos los aminoácidos que pueden llegar a glucosa son tambien cetogénicos pues la glucosa puede rendir acetil-coenzima A.

1.4.7. Control hormonal del metabolismo proteico

- Hormona del crecimiento.- Acelera la síntesis de proteinas celulares a expensas de aminoácidos circulantes. Este efecto podria depender, en parte, de la lipomovilización que produce la hormona, lo que disminuiria la oxidación de los aminoácidos.

- Insulina.- Aumenta el transporte de aminoácidos al interior de las células, lo que posibilita la síntesis proteica. Este efecto es mas acusado a nivel de órganos periféricos y asi la presencia de insulina favorece más la síntesis de proteina muscular que la de proteina visceral (Löhlein, 1981). Su acción introductora de glucosa en las células reduce la utilización de los aminoácidos con fines energéticos y, por tanto, favorece tambien la síntesis proteica.

- Glucocorticoides.- Producen un desdoblamiento de las proteinas en casi tòdos los tejidos, aumentando la concentración plasmática de aminoácidos y favoreciendo la síntesis proteica hepática.

- Testosterona.- La hormona sexual masculina aumenta el depósito de proteinas en los tejidos, sobre todo para las proteinas contráctiles del músculo.

- Tiroxina.- Esta hormona acelera el metabolismo de todas las células, por lo que afecta indirectamente al metabolismo proteínico. Si los carbohidratos y las grasas no cubren las necesidades energéticas, la tiroxina provoca un desdoblamiento de proteinas para producir energía. Por el contrario, si hay bastantes grasas y carbohidratos, y aumentan los aminoácidos circulantes, el efecto de la tiroxina será un aumento de la síntesis proteica.

2. REPERCUSIONES ORGANICAS DE LA ACTUACION QUIRURGICA

2.1. ESQUEMA GENERAL

El acto quirúrgico, al igual que los traumatismos, las infecciones o las quemaduras, si reviste cierta importancia, supondrá para el organismo una agresión capaz de perturbar su medio interno. Ya en el siglo XIX el fisiólogo francés Claude Bernard señalaba la importancia de su mantenimiento: "La constancia del medio interno es la condición para una existencia libre e independiente."

Ante toda agresión, tanto física como psíquica, el organismo reacciona elaborando una respuesta que comporta una serie de alteraciones endocrinas y metabólicas, cuyo objeto es conservar la integridad del medio interno.

La reacción orgánica a la agresión fué denominada por Cannon (1921) "reacción de urgencia" y fue Cuthbertson (1930 y 1936) quien primero determinó la naturaleza de la respuesta metabólica. Selye (1936), lo describe como "sindrome general de adaptación" y a Moore (1959, 1975) debemos gran parte de los conocimientos actuales sobre la reacción endocrino-metabólica postraumática.

Se puede dividir la reacción en varias fases:

a) Fase aguda

Es la fase de agresión o "ebb phase" (Cuthbertson, 1979). Se desarrolla únicamente en traumas o intervenciones quirúrgicas largas, dura varias horas y en ella tiene prioridad el mantenimiento de las funciones vitales. Está dominada por las catecolaminas.

b) Fase intermedia

Es la fase postagresión o "flow phase" de Cuthbertson. Para Vara Lopez (1977), que la denomina "fase de reacción", es la más importante y a ella nos referiremos al hablar, en general, de la respuesta del organismo a la agresión.La duración de esta fase depende de la intensidad del trauma, siendo por término medio, de tres a cinco dias para una intervención quirúrgica electiva libre de complicaciones (Belda Poujoulet, 1984 a). Los cambios hormonales, presididos por la secrección de las hormonas de alarma y supervivencia (catecolaminas, ACTH, glucocorticoides, aldosterona, etc) originan alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, aumento de la excrección de nitrógeno ureico, incremento del consumo de oxígeno y un metabolismo acelerado (Garcia de Lorenzo y Grande, 1985).

c) Fase de reparación

Vara Lopez (1977) la divide en tres etapas:

- Fase de crisis o retirada corticoidea.- Suele durar del tercer al séptimo dia. Se normaliza la producción de las hormonas del "stess" y el balance nitrogenado tiende a positivarse, cesando la fase catabólica si el aporte de nutrientes es correcto.

- Fase anabólica.- Se inicia a los ocho o diez dias del postoperatorio y persiste de dos a seis semanas. Aumenta la excrección de hormonas anabolizantes como la insulina y se inicia la síntesis proteica.

- Fase de depósito de grasa.- Suele durar varios meses y se caracteriza por el progresivo aumento de peso corporal y el acúmulo de grasa en el organismo.

Pero el enfermo quirúrgico no solo debe adaptarse a la situación de "stress" sino que, en la mayoria de los casos, ha de adaptarse a una situación de ayuno que puede prolongarse durante varios dias. La respuesta metabólica a la inanición es un patrón integrado de cambios hormonales, destinado a mantener los niveles de glucemia para satisfacer los requerimientos de órganos como el cerebro y minimizar la pérdida de proteinas totales

del organismo (Kinney, 1985).

Tambien se estudiarán estos cambios más detalladamente en un próximo apartado.

2.2. RESPUESTA DEL ORGANISMO A LA AGRESION

2.2.1. Estímulos desencadenantes y su transmisión

Existen diversos estímulos capaces de poner en marcha la reacción endocrino-metabólica postraumática. Entre ellos se encuentran (Vara López):

a) La lesión textural.- Puede ser consecuencia de la cirugía, quemaduras, traumatismos, etc. Las células lesionadas y las adyacentes, mal oxigenadas, liberan productos proteicos, enzimas y electrolitos (potasio).

b) La reducción de la volemia.- Puede deberse a hemorragia, deshidratación o secuestro de líquidos en el tercer espacio. Provoca un déficit en la perfusión y aporte de oxígeno a órganos vitales (encéfalo, riñón).

c) La infección.- Actúa, al menos, por tres mecanismos distintos: aumento de la temperatura corporal, pérdida de agua y electrolitos y acción de las endo y exotoxinas de los agentes infecciosos.

d) Factores psíquicos.- El miedo, la ansiedad, el dolor, el aislamiento, el insomnio, la falta de afecto.

e) Diversas terapeuticas.- Algunos agentes anestésicos actuan sobre glándulas endocrinas, otros tienen acción tóxica sobre determinados órganos. La sangre conservada es rica en potasio y deficitaria en 2,3 difosfoglicerato, trifosfato de adenosina y glucosa, además contiene

acúmulos plaquetarios, causantes de microembolias pulmonares.

Para que el organismo quede informado de la lesión y se inicie la respuesta endocrino-metabólica es necesario que los diferentes estímulos alcancen los centros nerviosos corticales. Esto puede hacerse utilizando dos vías de transmisión distintas:

a) Nerviosa.- A través de nervios aferentes, los estímulos originados en la zona traumatizada alcanzan la región supratalámica e, incluso, niveles cerebrales más altos (Hume y Egdahl, 1959).

b) Humoral.- Menos conocida en la actualidad. Se han sugerido diversos mediadores: prostaglandinas (Wilmore, 1976), las llamadas "hormonas de la herida", que podrían ser glicopéptidos (Clowes y cols., 1983) o pirógenos del tipo de la interleukina 1 (Baracos, 1983).

Por una u otra vía, los diferentes estímulos alcanzarían las estructuras supratalámicas, neutralizando la acción inhibidora y reguladora que la formación reticular y límbica ejerce sobre los centros hipotalámicos, lo que origina una serie de importantes cambios hormonales.

2.2.2. Respuesta endocrina

El "stress" estimula la respuesta de diversas hormonas de adaptación. Tiene un papel preponderante en esta respuesta la secrección de catecolaminas por la médula suprarrenal, corticosteroides por la corteza suprarrenal y adrenocorticotropina por la hipófisis anterior (Axelrod y Reisine, 1984).

A continuación se describen las variaciones, efectos e interacciones de las diferentes hormonas implicadas en la reacción postraumática **(según Moore, 1959).**

a) Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Presenta una brusca elevación y ulterior caida a niveles normales a las pocas horas de la agresión (Cooper 1962). Existe un factor hipotalámico liberador de corticotropina (CRF), que se produce en gran cantidad al cesar la inhibición de los sistemas reticular y límbico sobre los centros hipotalámicos (Vara López, 1977). El CRF a través del sistema vascular porta-hipofisario alcanza la adenohipófisis, estimulando la secrección de ACTH.

Las catecolaminas y otras hormonas, como el péptido vasoactivo intestinal y la arginina vasopresina tambien estimulan la secrección de corticotropina, mientras que

los corticosteroides y la somatostatina la inhiben (Axelrod y Reisine, 1984).

La ACTH secretada estimula la síntesis de corticosteroides en la corteza suprarrenal.

b) Glucocorticoides

Se producen en la capa fascicular de la corteza suprarrenal, a expensas del colesterol y bajo el estímulo de la ACTH.

Entre ellos el más importante es la hidrocortisona o cortisol cuyos niveles plasmáticos aumentan en un plazo de una a cuatro horas (Garcia de Lorenzo y Grande, 1985), alcanzandose cifras de hasta tres veces y media por encima de lo normal despues de un trauma operatorio moderado, realizado bajo anestesia general que descendiendo hasta la normalidad a las 24 - 48 horas de la agresión si no hay ninguna complicación (Vara López, 1977).

La mayor parte del cortisol es vehiculizado en la sangre por una alfa - globulina, constituyendo la transcortina, la cual alcanza los diversos órganos y tejidos penetrando en el protoplasma de las células efectoras.

Sus acciones fundamentales son:

- Aumento de la neoglucogénesis (a partir de proteinas y lípidos).- A nivel hepático estimulan los enzimas necesarios para la conversión de aminoácidos en glucosa. Esto conlleva un aumento del glucógeno hepático y de la glucemia.

- Inhibición de la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos.

- Disminución del contenido proteico del organismo.- Se incrementa el catabolismo proteico muscular y disminuye la síntesis hepática. Ello se traduce por un balance de nitrógeno negativo.

- Aumento de la lipolisis y de la utilización de los ácidos grasos libres como fuente energética.

- Diuresis hídrica.- Por aumento del filtrado glomerular y, sobre todo, por disminución de la reabsorción tubular. Su acción es antagónica a la de la hormona antidiurética.

- Elevación de la presión arterial.- La hidrocortisona aumenta la reactividad de la pared vascular a las cate-

colaminas.

- Acción antiflogística y antialérgica.

- Modificaciones del cuadro hemático.- Aumenta el número de leucocitos y plaquetas y disminuyen los eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas.

c) Aldosterona

Despues de una agresión traumática se produce un hiperaldosteronismo transitorio, no sólo debido a un incremento en la secrección por parte de la corteza suprarrenal, sino tambien a una disminución de su destrucción hepática (Moore, 1959).

Estudios recientes de Schezpezeel (1979) han demostrado que existe correlación entre la elevación de la renina y el cortisol y la de la aldosterona, pero no entre la de ésta y la ACTH o las catecolaminas.

La aldosterona circula en la sangre unida en su mayor parte a la albúmina.

Su acción principal se ejerce sobre el túbulo distal del riñón, reteniendo sodio y eliminando potasio e

hidrogeniones. Igual acción ejerce la aldosterona sobre las glándulas sudoríparas y sobre el intestino. Como consecuencia de todo ello aparece una hipersodemia con hipopotasemia y una alcalosis metabólica.

La retención de sodio implica la retención de agua, con lo que aumenta el volumen plasmático. La aldosterona , además produce una vasoconstricción y aumenta la reactividad del vaso a las catecolaminas.

d) Catecolaminas

Las aminas presoras (adrenalina y noradrenalina) son sintetizadas a partir de fenilalanina en las células cromafines de la médula suprarrenal, almacenandose en gránulos citoplasmáticos específicos.

Diversos estímulos originan la liberación de catecolaminas a la sangre, siendo las primeras hormonas que se secretan ante una agresión, como demostraron los trabajos de Cannon (1921) o Selye (1936). Estos estímulos actuan a través del sistema nervioso simpático y el hipotálamo. Cuando la situación de stress se prolonga se producen cambios en la actividad de enzimas que intervienen en la biosíntesis de las catecolaminas como la tirosina hidroxilasa o la dopamina beta-hidroxilasa ;

estos cambios en la actividad enzimática son regulados en grados diversos por los glucocorticoides, el ACTH y la actividad neuronal (Axelrod y Reisine, 1984). Las catecolaminas vertidas al torrente circulatorio solo actuan sobre determinadas células efectoras, denominadas células "blanco" o "diana". Ahora bien, estas hormonas no penetran directamente en el protoplasma celular, sino que precisan de un intermediario: el sistema adenil ciclasa.

La noradrenalina estimula los receptores alfa produciendo vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

La adrenalina actúa tanto sobre receptores alfa como beta, originando vasoconstricción cutánea, vasodilatación coronaria con aumento del rendimiento cardiaco y relajación de la musculatura lisa.

Ambas hormonas, pero sobre todo la adrenalina, tienen los siguientes efectos metabólicos:

- Incrementan el metabolismo basal

- Activan la glucogenolisis.- El glucógeno hepático y muscular se transforma en glucosa

- Originan hiperglucemia.-Por elaumento de la glucogenolisis, por inhibición de la secrección de insulina, acompañada de disminución de la sensibilidad a la misma de los tejidos periféricos y por estímulo de la producción de glucagón.

- Tienen una acción lipolítica.- Por activación de las lipasas texturales, que excinden los triglicéridos, liberando ácidos grasos y glicerol.

- Provocan hiperkaliemia.- Por trastornos en la permeabilidad de la membrana celular.

- Ocasionan hiperlactacidemia.- Ante el aumento del metabolismo basal, parte de la energía se consigue, al no existir oxígeno suficiente, mediante el metabolismo anaeróbio de los hidratos de carbono, con la consiguiente formación de ácido láctico.

e) Hormona antidiurética (ADH)

Se segrega como consecuencia de la acción de diversos estímulos (stress, cambios de osmolaridad sanguínea) sobre el hipotálamo y, a través del mismo, sobre el lóbulo posterior de la hipófisis.

Con los niveles elevados de ADH el epitelio de los túbulos distales y los conductos colectores del riñón se vuelven muy permeables al agua. Ello permite que ésta sea reabsorbida y devuelta a la circulación. Por tanto la diuresis disminuye y aumenta la osmolaridad urinaria.

f) Hormona del crecimiento (STH)

En la fase de progresión la adenohipófisis aumenta la liberación de STH.

Se trata de una hormona de efectos mixtos, por un lado es hiperlipemiante y antagoniza los efectos periféricos de la insulina como las hormonas catabolizantes; además puede presentar cierto caracter anabolizante al desviar algunos compuestos nitrogenados de bajo peso molecular hacia la síntesis proteica y favorecer la utilización de las grasas por los tejidos periféricos (Belda Pouloulet, 1984 a).

g) Glucagón

En el paciente traumatizado, la liberación de glucagón por las células alfa del páncreas se produce, no solamente por el aumento de catecolaminas, sino tambien a

través de la ACTH (Liddell y cols., 1979).

Sus efectos, antagonistas a los de la insulina, son:

- Bloqueo de la síntesis de glucógeno.

- Aumento de la glucogenolisis, con el consiguiente agotamiento del glucógeno y aumento de la neoglucogenesis.

- Inhibición de la elevación de los niveles séricos de insulina inducida por los hidratos de carbono y los aminoácidos.

- Estímulo de la proteolisis y de la neoglucogénesis proteica, fundamentalmente a nivel hepático; no parece, por el contrario, participar en la liberación de aminoácidos por el músculo estriado.

- Estímulo de la lipolisis con liberación de ácidos grasos libres.

- Facilitación de la liberación de catecolaminas.

h) Insulina

Durante el acto quirúrgico u otra agresión se suprime la secreción de insulina por acción de la noradrenalina, lo que provoca una hiperglucemia. La duración de esta fase de hipoinsulinemia se limita a cuatro o cinco horas postinicio de la intervención y se continua con otra fase de aumento de la secreción insulínica mediada por mecanismos betadrenérgicos (Wilmore, 1976). Sin embargo, la elevación de la insulina no se sigue de la normalización de la glucemia, es decir existe una "resistencia a la insulina", que se explica por la elevación de las hormonas contrareguladoras y antagonistas como el cortisol, el glucagón o las catecolaminas (Black, 1982).

En cirugia no complicada, esta situación, tambien conocida como "pseudodiabetes postagresión", se mantiene de cinco a siete dias (Howard, 1955).

La insulina facilita la penetración de la glucosa en la célula, favoreciendo el acúmulo de glucógeno en el hígado y en el músculo estriado. Igualmente favorece la entrada de los aminoácidos en las células musculares, estimulando aquí la síntesis proteica. Los niveles altos de insulina suprimen la lipolisis y, por tanto, la liberación de ácidos grasos. Al faltar esta se eleva la glucemia, aumenta la concentración de aminoácidos plas-

máticos y se activa la lipolisis, incrementandose la oxidación de los ácidos grasos (Cahill, 1971).

2.2.3. Consecuencias metabólicas

La mayor parte de las hormonas que presentan concentraciones elevadas tras la agresión (catecolaminas, cortisol, glucagón) tienen un efecto predominantemente catabólico, que no se ve contrarestado por un aumento compensador de la insulina, de caracter anabolizante. La hormona del crecimiento presenta una doble actividad pues, es catabólica con respecto al metabolismo de los lípidos y carbohidratos, pero estimula la síntesis proteica.

a) Alteraciones del metabolismo de los carbohidratos

En la fase postraumática se produce:

- Glucogenolisis.- Tras la agresión el organismo utiliza como fuente energética, en primer lugar, sus reservas de carbohidratos, para lo cual transforma en glucosa el glucógeno hepático y muscular. En ello intervienen las catecolaminas y el glucagón que, activando las fosforilasas, producen glucogenolisis rápida (Guyton, 1971).

Estas reservas son escasas y se agotán en un periodo de ocho a dieciseis horas (Garcia Aranguez y Vara Thorbeck, C.,1984 a).

- Neoglucogénesis.- Una vez agotadas las reservas de glucógeno, el hígado producirá glucosa a partir de precursores tricarboxílicos como el ácido láctico y el ácido pirúvico, resultantes de la glicolisis anaerobia, el glicerol, constituyente de los triglicéridos que se libera en la lipolisis, o la elanina, aminoácido procedente de la degradación proteica (Owen y cols., 1969). Todos estos procesos se ven favorecidos por las catecolaminas, los glucocorticoides y el glucagón (Gomez Valverde, 1984).

- Hiperglucemia.- El incremento en la producción de glucosa, y el efecto reducido de la insulina sobre su transporte a los tejidos, principalmente al músculo, implica un aumento de la glucosa en sangre, asegurando el abastecimiento de órganos que la precisan de forma obligada independientemente de la insulina, como sistema nervioso central, riñones, eritrocitos y sistema retículo histiocitario (Dietze y cols., 1976).

- No utilización hepática de la glucosa.- En la fase postagresión el hígado no acepta glucosa, obteniendo la mayor parte de su energia a partir de la oxidación de los ácidos grasos (Bässler, 1980).

- Aumento del shunt pentosa - fosfato.- En el metabolismo del stress aumenta la oxidación de la glucosa a traves de la via de las pentosas (Wannemacher y cols., 1980).

b) Alteraciones del metabolismo lipídico

En esta fase el metabolismo de los lípidos se caracteriza por:

- Movilización de los depósitos grasos.- Los glucocorticoides, las catecolaminas y el glucagón estimulan la lipolisis, favoreciendo la escisión de los triglicéridos en glicerol y ácidos grasos. De esta forma aumenta la tasa de ácidos grasos libres (NEFA) que se mantiene elevada al estar bloqueada la reesterificación por la poca actividad insulínica (Küntscher y cols., 1982).

- Utilización de los ácidos grasos libres como fuente energética.- Los ácidos grasos mediante su oxidación a través del ciclo de Krebs, se convierten en la fuente casi exclusiva de energía en la periferia (músculo) y la mayoria de los sistemas viscerales (sobre todo el hígado). Despues de un trauma de mediana intensidad se oxidan al dia entre 250 y 500 gramos de grasa, lo que suministra al organismo de 2000 a 4500 calorias (Vara

Lopez, 1977).

- Cetogénesis.- El hígado no puede metabolizar todo el acetil - coenzima A obtenido del desdoblamiento de los ácidos grasos y lo transforma en ácido acetoacético. La constelación hormonal de la fase inmediata postagresión no permite un buen aprovechamiento extrahepático de los cuerpos cetónicos, lo que provoca un aumento de sus niveles plasmáticos (Tweedle y cols., 1975).

c) Alteraciones del metabolismo proteico

Son las siguientes:

- Incremento de la síntesis proteica.- Despues de un trauma u operación hay un incremento en la síntesis proteica, sobre todo a nivel hepático. Este aumento solo es significativo cuando el aporte nutritivo es adecuado a la situación (Clague y cols., 1983).

- Incremento de la degradación proteica.- Diversos estudios, como los de Young y Hill (1978) o Clague y cols. (1983), han demostrado que existe en esta fase una mayor destrucción proteica, sobre todo en el músculo. Con ello se conseguiria proporcionar al organismo, en forma de aminoácidos, sustratos para la neoglucogénesis, para

el metabolismo energético y para la síntesis de otras proteinas más importantes en estos momentos (Bravo Bravo, 1984).

- Pérdida neta de proteinas.- Los estudios de Cuthbertson (1930) ya contaban el aumento de la excrección urinaria de nitrógeno en los pacientes traumatizados, lo que condiciona un balance nitrogenado negativo, sobre todo si el aporte proteico exógeno es insuficiente. Esto se debe a que la degradación de proteinas es superior a la síntesis (Young y Hill, 1978). Vara Lopez señala como en los dos primeros dias de un postoperatorio se pierden de 12 a 15 gramos diarios de nitrógeno por orina y en seis o siete dias se han eliminado unos 40-50 gramos; con ello se han proporcionado al organismo unas 1000 calorias y se han perdido de 1 a 1´5 kilogramos de músculo. Junto al nitrógeno se elimina gran cantidad de sulfuro, fósforo, potasio, magnesio y creatinina (Kinney, 1985). Si en la situación de stress el aporte nutricional no es adecuado ocurrirá una importante pérdida proteica, tanto muscular como visceral. A corto plazo, la pérdida de proteina muscular tiene mínima consecuencias, pero dado que la proteina visceral es más escasa, una pérdida, incluso leve, tendrá un gran impacto sobre las funciones vitales (Kinney y cols., 1978).

- Traslado de la síntesis proteica desde el tejido muscular a las vísceras, fundamentalmente el hígado.- En un intento de preservar las proteinas funcionalmente más importantes y más escasas (las proteinas viscerales) el organismo, merced al déficit insulínico existente, frena la incorporación de aminoácidos al músculo para que se utilicen preferentemente a nivel hepático (Georgieff, 1983).

- Aumento de los niveles de proteinas "reactantes de fase aguda".- Entre ellas se encuentran la ceruloplasmina, la alfa-1-glicoproteina, la alfa-1-antitripsina el fibrinógeno, la proteina C reactiva y el factor C3 (De Oca y cols., 1984).

2.3. RESPUESTA DEL ORGANISMO AL AYUNO

El ayuno se define como el cese completo del aporte alimenticio durante, al menos, 16 horas (Belda Poujoulet, 1984 a).

La respuesta metabólica a la inanición es un patrón integrado de cambios en los sustratos y hormonas, destinado a mantener niveles satisfactorios de glucosa para satisfacer los requerimientos de órganos como el cerebro y a minimizar la pérdida de las proteinas totales del organismo (Kinney, 1984).

Siguiendo a Felig (1979), consideramos la respuesta normal a la inanición en tres fases sucesivas:

a) La fase postabsorción.- Se caracteriza por el desdoblamiento del glucógeno hepático, lo que permite el mantenimiento de la glucemia, ya que el cerebro y algunos tejidos glucolíticos estan utilizando aproximadamente 150 ó 200 gramos de glucosa diarios. La mayoria de los requerimientos de combustible por otros tejidos se satisfacen con la movilización de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo. A medida que se agota el glucógeno hepático se ha de aumentar la neoglucogénesis con el fin de satisfacer las necesidades imprescindibles de glucosa en los tejidos. Al principio, esto se hace por aumento de sustratos glucogénicos, como el pi-

ruvato, lactato, glicerol, alanina y otros aminoácidos.

b) Inanición de corta duración.- Aquella que dura de tres a diez dias. Los niveles bajos de insulina y la preponderancia cuantitativa del glucagón originan neoglucogénesis a partir de aminoácidos, en su mayor parte provenientes del músculo; así aumentan en sangre los niveles de aminoácidos ramificados (Adibi, 1976) y se comprueba una mayor excrección urinaria de nitrógeno.La caida de la insulina estimula la lipolisis y la captación hepática de ácidos grasos, con el consiguiente aumento de la cetogénesis; hay una mayor utilización de los lípidos por el corazón y los músculos. El gasto de energia en reposo y la excrección de nitrógeno urinario tienden a disminuir después de varios dias de ayuno con el fin de preservar la masa proteica corporal.

c) Inanición prolongada.- Se considera como tal aquella que dura más de dos semanas. Los fenómenos metabólicos que acontecen son adaptaciones críticas para conservar las proteinas del organismo. El aumento de los niveles de cuerpos cetónicos, que no pueden rendir glucosa, obliga a tejidos como el cerebro a adaptarse a utilizar cetonas como combustible; con ello se reducen los requerimientos de glucosa y se reduce el flujo de aminoá-

cidos desde el músculo al hígado para la neoglucogénesis (Owen y cols., 1969). El consumo de energia en reposo y la excrección de nitrógeno alcanzan niveles extremadamente bajos (2 - 4 gr / dia) despues de aproximadamente 4 semanas de ayuno. Se ha planteado que los niveles elevados de cetonas en la sangre pueden no solamente proporcionar sustrato energético para el cerebro y otros tejidos, sino que pueden proporcionar al músculo una señal de ahorro de proteinas. Si el ayuno se prolonga, el consumo de proteinas origina debilidad muscular con ventilación pulmonar ineficaz y una pérdida de respuesta inmunológica, falleciendo el paciente generalmente por una infección respiratoria. El sustrato cuya depleción limita la supervivencia, no es la grasa ni el hidrato de carbono, sino la proteina corporal.

3. NUTRICION Y CIRUGIA

3.1. ESTADO NUTRICIONAL

3.1.1. Importancia del estado nutritivo

El mantenimiento de un estado nutritivo adecuado es esencial para la conservaciém de la salud y para el restablecimiento de la misma, cuando ésta ha sido alterada como consecuencia de los traumatismos accidentales y de las diversas enfermedades susceptibles de un tratamiento quirúrgico (Arcelus Imaz, 1984).

Se ha sugerido que se puede predecir la morbilidad y mortalidad operatoria por medio de la determinación de diversos marcadores nutricionales. Ya Studley (1936) demostraba en pacientes operados de úlcera péptica que la pérdida preoperatoria de mas del 20 % del peso se asociaba con una considerable mortalidad. Numerosos estudios más recientes confirman que la desnutrición es un importante factor de riesgo en la cirugia. Así, por ejemplo, diversos autores como Seltrer y cols. (1979), Mullen, Gertner y cols. (1979) o Buzby y cols. (1980) comprueban como la hipoalbuminemia ensombrece extraordinariamente el pronóstico del paciente. Otros, como Harvey y cols. (1978) o el mismo Mullen (1979) establecen una estrecha relación entre marcadores nutricionales del tipo de la transferrina sérica o las pruebas de hipersensibilidad retardada y resultados de la cirugia. Symreng y cols. (1983) encuentran 5'5 veces más complicaciones en los pacientes que se operan malnutridos. Warnold y cols. (1984) observan que la malnutrición aumenta la estancia

hospitalaria y la frecuencia de complicaciones.

Por ello se acepta hoy dia que muchas complicaciones del postoperatorio, e incluso la muerte del paciente, pueden ser originadas por la desnutrición, más que por la propia enfermedad quirúrgica o el acto operatorio. De hecho Mullen y cols. (1980)comprueban como un adecuado soporte nutricional pre y postoperatorio reducen considerablemente la morbilidad y mortalidad de un grupo heterogéneo de población quirúrgica.

Se señalan a continuación los mecanismos recogidos por Arcelus Imaz (1984) a través de los cuales la desnutrición puede ejercer sus efectos desfavorables sobre la evolución del paciente:

- Retardo de la cicatrización de las heridas.- Provoca una mayor incidencia de dehiscencias de las heridas y las anastomosis digestivas.

- Persistencia de las fístulas entero - cutaneas.

- Afectación del transito gastrointestinal.- Dificultades yeyunales, edema de la boca anastomótica tras las resecciones intestinales.

-Atrofia de las estructuras exocrinas del páncreas, así como de la mucosa intestinal con proliferación bacteriana en intestino delgado.- Esto crea un círculo vicioso de situación de malabsorción e intolerancia a la lactosa.

- Disminución de la masa protoplásmica (masa celular corporal).- Simultáneamente se produce una expansión relativa del espacio extracelular, con tendencia a la retención de agua y sodio, lo que acentua la hipoalbuminemia por hemodilución. Ello facilita la formación de edemas.

- Alteración del sistema inmunitario.- Hay una mayor incidencia y gravedad de las infecciones quirúrgicas, sobre todo por gérmenes Gram negativos y Cándidas. Clínica y experimentalmente se ha demostrado que la deprivación proteica condiciona una disminución de la inmunidad celular, que se comprueba mediante las intradermoreacciones y la prueba de transferencia linfocitaria frente a la fitohematoglutinina. Esto se asocia a la inmunodepresión que, ya de por sí, produce el acto quirúrgico.

- Considerable disminución de la masa de hematies circulantes con descenso del valor hematocrito.- Se condiciona así una menor tolerancia a las pérdidas hemáticas, porque los mecanismos de compensación están ya funcionan-

do al límite de sus posibilidades.

- Mayor tendencia a la aparición de complicaciones respiratorias.- La debilidad de la musculatura provoca una hiperventilación pulmonar que, unida a la facilidad de edematización, conduce a un acumulo de secrecciones bronquiales. Por otra parte el déficit inmunológico existente hace que estas secreciones se infecten con facilidad. Hay pues en estos enfermos gran propensión a las infecciones respiratorias.

3.1.2. Valoración del estado nutricional de un paciente

3.1.2.1. Historia clínica

La valoración nutricional del enfermo comienza por una correcta historia clinica donde se recogen datos de interés, como son los síntomas que afecten a los procesos normales de alimentación: dolor abdominal, diarreas o vómitos, alergias alimenticias, trastornos de la deglución o masticación, intolerancia o aversiones a determinados alimentos, aberraciones nutritivas relacionados con estados psicóticos, etc. Se buscarán los posibles signos o síntomas relacionados con carencias nutricionales: disminución de la agudeza visual, glositis, queilitis, caida del cabello, uñas quebradizas, etc.

Es importante hacer referencia al grado de actividad del sujeto para poder estimar sus pérdidas energéticas. Se deben recoger antecedentes relativos e intervenciones sobre el aparato digestivo, consumo de alcohol, tabaco, drogas y medicaciones.

Como datos fundamentales en la anamnesis se considerarán el peso usual del enfermo, la pérdida reciente de peso, y el espacio de tiempo durante el cual ha tenido lugar dicha pérdida de peso. Con todos estos datos y con un examen fisico podemos hacernos una idea bastante aproximada del estado nutricional del enfermo.

3.1.2.2. Parametros antropométricos

Se pueden medir diversos compartimentos:

a) Masa corporal total

Existen varios parámetros que hacen referencia a la masa corporal total:

- Peso y talla

El peso y la estatura son fáciles de medir con exactitud cuando el paciente se puede mantener en bipedestación, aunque es más complicado cuando éste se encuentra postrado en cama. El peso obtenido se compara con valores estandar para la población estudiada (en relación con la talla). Se ha demostrado que existe un grado de desnutrición significativo cuando la relación peso / estatura es menor del 85 % del valor medio de la población (Bistrian y cols., 1977). Existen limitaciones en el uso del peso como índice del estado nutricional pues muchos estados patológicos causan retención extracelular de agua (edemas, ascitis), que aumenta el peso corporal.

- Porcentaje de pérdida de peso

Establece una relación entre el peso habitual o inicial del paciente y el que presenta en el momento de la evaluación.

$$\% \text{ Pérdida de peso} = \frac{\text{Peso habitual} - \text{Peso actual}}{\text{Peso habitual}} \times 100$$

Se considera que una pérdida reciente del 10 % del peso ya supone una desnutrición calórico proteica, que será grave si la pérdida es del 20 %. Ahora bien, mientras que en la situación de inanición exclusiva el 25 % del peso que se pierde corresponde a tejido magro, después de una lesión el porcentaje asciende al 50 % (Kinney y cols., 1978).

- Porcentaje de peso ideal

Relaciona el peso del paciente con el peso ideal que corresponde a su talla y sexo.

$$\% \text{ Peso ideal} = \frac{\text{Peso actual}}{\text{Peso ideal}} \times 100$$

El peso ideal se calcula mediante tablas, como la de la OMS (cuadro 6) o la del Metropolitan Life Insurance

ESTATURA (cm)	PESO (Kg): VARONES	PESO (Kg): MUJERES
140		44'9
141		45'4
142		45'9
143		46'4
144		47'0
145	51'9	47'5
146	52'4	48'0
147	52'9	48'6
148	53'5	49'2
149	54'0	49'8
150	54'5	50'4
151	55'0	51'0
152	55'6	51'5
153	56'1	52'0
154	56'6	52'5
155	57'2	53'1
156	57'9	53'7
157	58'6	54'3
158	59'3	54'9
159	59'9	55'5
160	60'5	56'2
161	61'1	56'9
162	61'7	57'6
163	62'3	58'3
164	62'9	58'9
165	63'5	59'5
166	64'0	60'1
167	64'6	60'7
168	65'2	61'4
169	65'9	62'1
170	66'6	
171	67'3	
172	68'0	
173	68'7	
174	69'4	
175	70'1	
176	70'8	
177	71'6	
178	72'4	
179	73'3	
180	74'2	
181	75'0	
182	75'8	
183	76'5	

Cuadro 6 PESO IDEAL SEGUN LA OMS (Jelliffe, 1968)

Co. (1959), que se realiza utilizando la fórmula:

Peso ideal (Kg) = B - (B - 52) x C

Siendo: B (Peso Broca) = Talla (cm) - 100

C (Hombres) = 0'2

C (Mujeres) = 0'4

Si el resultado oscila entre el 80 y 90 % la desnutrición será leve, entre el 70 y el 80 % moderada, y si es menor del 70 % será severa (Grant, 1980).

b) Masa corporal grasa

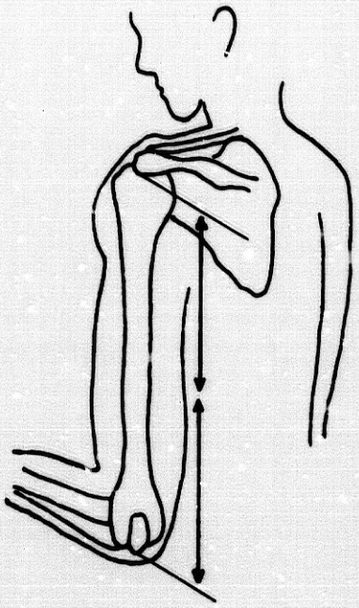
En desuso el cálculo del contenido de grasa del organismo mediante la densidad, por su gran complejidad y, dado que casi la mitad de la grasa corporal se encuentra en el tejido celular subcutáneo, la estimación de las reservas grasas se realiza hoy día midiendo el espesor de los pliegues cutáneos. A partir de ellos se puede calcular de forma aproximada la masa grasa corporal total.

- Pliegues cutáneos

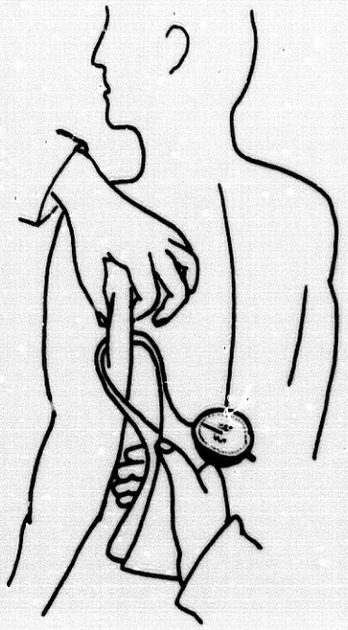
Su medición se realiza con un lipocalibre de presión

constante (tipo Harpender, Holtain o Lange). Se pueden utilizar los pliegues tricipital, subescapular, bicipital y suprailiaco, aunque los dos primeros son los más comunmente empleados, por ser los que mejor se correlacionan con la pérdida de peso (Bradfield y cols., 1979).

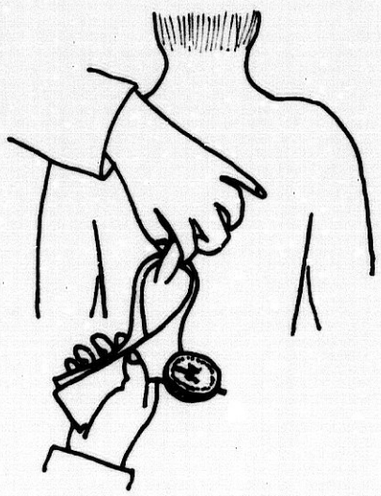
El pliegue tricipital (P.T.) se toma, segun técnica de Jelliffe (1968), con el sujeto de pie o sentado en el punto medio entre el acromion y el proceso olecraniano del brazo no dominante, generalmente el izquierdo (Figura 7 A). Se coge a este nivel el pliegue cutaneo (piel y tejido celular subcutáneo) entre los dedos índice y pulgar y se separa de la capa muscular subyacente; el calibrador se aplica 1 cm por debajo del punto de cogida, dejando que ejerza toda su presión y tomando entonces la lectura (Figura 7 B). Es importante que el brazo esté relajado y que no exista braquiedema. Para cuantificar el resultado es útil expresarlo en porcentaje de la normalidad respecto a los valores normales de la población, que en la estadística de Jelliffe (1968), realizada en Estados Unidos, son de 12'5 mm para el hombre y 16'5 para la mujer. La única estadística realizada en población española (Alastrué y cols., 1982) da valores algo superiores: 12'52 mm para el varon y 22'36 para la mujer. Se ha encontrado correlación entre el pliegue cutáneo tricipital, las pruebas de hi-



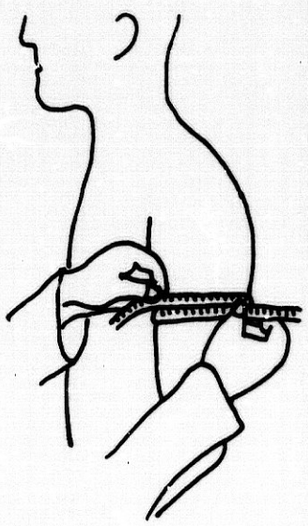
A) Determinación de la mitad del brazo



B) Medida del pliegue cutaneo tricipital



C) Medida del pliegue subescapular



D) Medida del perimetro del brazo

Figura 7 TOMA DE ALGUNOS PARAMETROS ANTROPOMETRICOS

persensibilidad retardada y diversas proteinas plasmáticas (Symreng y cols.; 1983).

El pliegue subescapular se obtiene 1 cm por debajo de la punta de la escápula, cogiendo el pellizco con una angulación de 45º (Figura 7 C).

Las mediciones deben ser realizadas siempre por el mismo observador y se deben repetir tres veces, utilizandose la media de los resultados. Dependiendo de las peculiaridades somáticas de los pacientes pueden encontrarse dificultades a la hora de hacer la determinación de los pliegues cutáneos. En sujetos ancianos donde la piel es laxa y los músculos subyacentes están relajados se corre el riesgo de incluir en el pellizco otros tejidos además de la piel y grasa. En personas muy obesas y con piel tersa es a veces dificil colocar las superficies cutáneas del pellizco en planos paralelos y la determinación no es válida (Culebras, 1982).

- Grasa corporal total (G.C.T.)

Se puede calcular mediante la fórmula de Lohman (tomada de Grant, 1980):

G.C.T. (Kg) = 0'135 x Peso (Kg) + 0'373 x Pliegue tricipital (mm) + 0'389 x Pliegue subescapular (mm) - 3'976

c) Masa corporal magra

Es el peso del organismo sin grasa e incluye prácticamente todas las proteinas corporales (Jaurrieta, 1983) Se puede estimar a partir de diversos parámetros antropométricos:

- Perímetro braquial (P.B.)

Es una medición inespecífica y sencilla. Se realiza con una cinta métrica flexible y dejando que el brazo cuelgue libremente. La cinta se aplicará en el punto medio entre el acromion y el olécranon sin que deprima los tejidos blandos (Figura 7 D).

Para evaluar el estado nutricional, el resultado, expresado en centimetros, se compara con las tablas existentes; las mas cercanas a nuestra población son las confecionadas por Alastrué y cols. (1982).

- Perimetro muscular del brazo(P.M.B.) y area muscular del brazo (A.M.B.)

Son dos parámetros equivalentes que se calculan con las fórmulas de Gurney y Jelliffe (1973):

$$P.M.B.\ (cm) = P.B.\ (cm) - 0'1 \times \ \times P.T.\ (mm)$$

$$A.M.B.\ (cm^2) = \frac{(P.M.B.(cm))^2}{4}$$

Estos mismos autores confeccionaron un normograma para el cálculo rápido de ambos parámetros. Se ha demostrado una estrecha correlación entre las estimaciones así obtenidas y las que se determinan por medio de tomografías (Heymsfield y cols., 1979), (Culebras, 1982).

Tanto el P.M.B. como el A.M.B. son valores referenciales relativos de la masa muscular, parte importante de la masa corporal. Los estándares en la población americana (Jelliffe, 1968) del P.M.B. son 25'3 cm para el varón y 23'2 para la mujer. En población española (Alastrué y cols., 1982) existen tablas de percentiles del A.M.B. segun edad y sexo. Se consideran estas medidas sensibles del estado de nutrición proteica, y tienen correlación con otras estimaciones del estado de las proteinas corporales, tales como la seroalbúmina (Bistrian y cols., 1976) y el porcentaje de pérdida de peso (Hill y cols., 1977). Tiene valor principalmente en los estados edematosos, donde los pesos son inexactos (Bistrian,

1985).

- Masa corporal magra total (M.C.M.)

Se puede calcular en función de la altura y el peso (Hume, 1966):

Varones: M.C.M. (Kg) = 0'32810 x Peso (Kg) ± 0'33920 x Altura (cm) - 29'5336

Mujeres: M.C.M. (Kg) = 0'29569 x Peso (Kg) ± Altura (cm) - 43'2933

Tambien se obtiene a partir del peso y la grasa corporal total, calculada mediante la fórmula de Lohman (Grant, 1980):

M.C.M (Kg) = Peso (Kg) - G.C.T. (Kg)

Los métodos antropométricos tienen un valor diagnóstico individual y permiten seguir la evolución; son irremplazables en presencia de una insuficiencia hepato-celular o renal que haga imposible la interpretación de los índices nutricionales biológicos (Bringer y cols. 1985).

3.1.2.3. Parámetros bioquímicos

Mediante pruebas de laboratorio se pueden evaluar diversos aspectos del estado nutricional:

a) Masa corporal magra

Se puede estimar por varios métodos:

- Medición del potasio (K) corporal total

Método desarrollado por Shizgal y cols. (1974) basado en la determinación de la masa corporal magra a partir del K^{40} intercambiable. Su elevado costo, así como las dificultades en la interpretación de los datos hace que dicha técnica quede relegada a muy pocos centros.

- Indice creatinina/altura (I.C.A.)

La creatinina es un producto del metabolismo de la creatina, que sólo se forma en el músculo. La creatinina no es metabolizada por el organismo y se elimina íntegramente por la orina. La cantidad excretada es directamente proporcional a la masa muscular.

El índice creatinina/altura, propuesto por Bis-

trian (1975) consiste en la relación entre la creatinina eliminada diariamente por el sujeto problema y la que le corresponderia eliminar a dicho individuo en función de su altura y sexo. Se considera como eliminación normal en el varón 23 mg de creatinina por Kg de peso ideal (correspondiente a su altura) en 24 horas, mientras que en la mujer esta cifra es de 18 mg.

$$\text{I.C.A.}(\%) = \frac{\text{Vol.orina(l/24h)} \times \text{Creat.urinaria(mg/l)}}{\text{Peso ideal(Kg)} \times 23 \text{ ó } 18\text{(mg/kg/24h)}} \times 100$$

La recogida de orina debe realizarse durante tres dias consecutivos, para compensar las oscilaciones en la eliminación urinaria de creatinina. Esta desciende con la edad, así como en los estados de desnutrición avanzada, en los que no se relaciona matemáticamente con la masa corporal magra. Aunque es un buen índice de esta masa, es insuficiente para seguir la evolución del estado proteico en un periodo breve de tiempo, como es la fase postoperatoria (Perrot, 1983).

Dado que el coeficiente de error puede ser alto se considera normal un I.C.A. de hasta el 80 %; Una eliminación entre el 60 y 80 % representa una moderada afectación de la proteina muscular, mientras que la depleción proteica será severa si la eliminación oscila en-

tre el 40 y el 50 % (De Oca, Fakih y col.,1984).

- Masa corporal magra total (a partir de la creatinina excretada)

Forbes (1976) encontró una excelente correlación entre la eliminación de creatinina y la masa corporal magra medida mediante el potasio intercambiable, concretada en esta ecuación:

$$M.C.M.(Kg) = 7'38 + 0'02908 \times \text{Creatinina (mg / 24 h)} \pm 0'0008$$

b) Proteina visceral

Los niveles de depleción de la proteina visceral se pueden estimar indirectamente a partir de la medición de diversas proteinas sintetizadas a nivel hepático con funciones fundamentalmente transportadoras. Las cifras bajas de dichas proteinas son indicativas de un déficit en la síntesis (por falta de sustratos) o un exceso do catabolismo.

Puesto que en un apartado anterior (1.4.2.) se describieron las características químicas y biológicas de las proteinas, aquí sólo detallaremos su significado co

mo parámetros para evaluar el estado nutritivo.

- Albúmina

Es la principal proteina del plasma. La síntesis hepática se reduce con el ayuno o la deprivación proteica, cayendo su catabolismo después de varios dias. La realimentación estimula rápidamente la síntesis. Los niveles de seroalbúmina bajan con el stress causado por cirugía, traumatismos, infección, etc., probablemente debido a la reducción de la síntesis, al aumento de la degradación y a la extravasación vascular (Rothschild y cols., 1972).

La seroalbúmina ha sido considerada el principal índice de la desnutrición proteica (Jelliffe, 1968), sirviendo como medida de referncia para otros indicadores. Tiene un gran valor pronóstico para la sepsis y muerte durante la hospitalización (Harvey y cols., 1978; Mullen y cols.,1979; Buzby y cols.,1980). Como inconvenientes presenta su falta de sensibilidad en las fases iniciales de la desnutrición por su vida media larga (20 dias) y los cambios de concentración relativos al stress o a la hemodilución (Bistrian y cols., 1975; De Oca, Fakih y col., 1984).

Se consideran normales valores por encima de 3'5 gr /100 ml; entre 3'5 y 3 la depleción proteica será discreta, entre 2'9 y 2'5, moderada y por debajo de 2'5 severa (Gloden, 1982).

- Transferrina

Por su vida media más corta (7 - 8 dias), la transferrina se ha mostrado más sensible, tanto como marcador de desnutrición, como para calibrar la recuperación. Hay una buena correlación entre los niveles de albúmina y transferrina (Bistrian y cols., 1975), aunque ésta última responde con más rapidez y puede reflejar mejor la gravedad (Mullen y cols., 1979). Tiene el inconveniente de que el déficit de hierro conlleva un aumento en las cifras de transferrina en sangre (Ingelbleeck y cols., 1975). Los valores por debajo de 200 mg / 100 ml se consideran indicadores de depleción proteica visceral (Schmoz y cols., 1985).

- Prealbúmina

La prealbúmina transportadora de tiroxina tiene una vida media de 2 dias. Se ha demostrado su sensibilidad y especificidad en la detección del estado de desnutrición, así como su pronta normalización tras la reple-

ción nutricional (Young y cols., 1979). Sus cifras normales se situan por encima de 15 mg / 100 ml, aunque hay autores como Bistrian (1985) que consideran que aun no se han establecido los estándares y su papel definitivos como marcador nutricional.

Tanto la prealbúmina como la transferrina son proteinas de las denominadas reactantes de fase aguda de carácter negativo por producirse un rápido descenso de sus niveles plasmáticos en situaciones de stress, aunque su comportamiento es inverso al de otras proteinas pues el descenso será más acusado cuanto mejor sea el estado nutricional del sujeto (De Oca, Fakih y col., 1984).

- Proteina ligada al retinol (R.B.P.)

Proteina que por su corta vida media (12 horas) y por su riqueza en triptófano, aminoácido que juega un papel clave en el control de la síntesis proteica, es muy sensible al aporte proteico inadecuado (Perrot, 1983). Sin embargo, su enorme variabilidad en las enfermedades orgánicas, especialmente en las renales, así como la dispersión de los valores encontrados en los estudios clínicos ponen en entre dicho su eficacia como parámetro nutricional (De Oca, Fakih y col., 1984). En

general son anormales cifras menores de 3 mg / 100 ml (Schmoz y cols., 1985).

- Otra proteinas

Existen una serie de proteinas reactantes de fase aguda positivas como la ceruloplasmina, la alfa - 1 - antitripsina, la alfa - 1 - glicoproteina, la haptoglobina, el fibrinógeno o el factor C3, cuyos niveles aumentan con el stress y han demostrado tener una relación con el estado nutricional en el sentido de una menor intensidad de la respuesta aguda en los sujetos desnutridos (De Oca y cols., 1982). No obstante su valor como parámetro nutricional está hoy en dia sujeto a estudio.

La colinesterasa, cuya vida media es de 24 horas, seria un índice de la masa funcionante hepática. Sus niveles normales se situan por encima de 55 mcmol / l en el hombre y de 42 en la mujer (Schmoz y cols., 1985).

c) Metabolismo proteico

Existen varios índices que, auque no definen por si solos el estado nutricional del enfermo, sirven para evaluar la situación del metabolismo proteico y, por tanto, si la nutrición es efectiva o el paciente camina ha

cia una desnutrición. Entre estos índices podemos citar:

- Eliminación de 3-metil-histidina

La 3-metil-histidina es un aminoácido derivado de la metilación de la histidina, que se halla presente fundamentalmente a nivel de la proteina miofibrilar (Johnson y cols., 1967). Liberada por la degradación proteica no es reutilizada ni metabolizada, excretandose completamente por la orina. La 3-metil-histidina urinaria es un buen índice del catabolismo proteico muscular, siendo la eliminación normal de 27 a 40 mg / 24 horas (Young y Munro, 1978). En las desnutriciones crónicas por ayuno prolongado la excreción de 3-metil-histidina esta baja, reflejando la relentización del catabolismo en músculo, mientras que las desnutriciones que se acompañan de un hipercatabolismo muscular, como la del postoperatorio, la excreción de este metabolito será muy alta (Richard y cols., 1985). Para una correcta interpretación de los resultados es necesario suprimir los alimentos ricos en metilhistidina y repetir la determinación durante varios dias seguidos (Bringer y clos., 1985).

- Indice catabólico (I.C.)

Ideado por Bistrian (1979) y basado en que en las situaciones de stress hay un aumento de la utilización de las proteinas como fuente enérgetica o en la neoglucogénesis, eliminandose el nitrógeno de las mismas en forma de urea. Teniendo en cuenta que en individuos con stress aproximadamente el 50 % del nitrógeno ingerido se transformará en urea y que, incluso en ausencia de proteinas en la dieta, se producirán diariamente 3 gr de nitrógeno ureico, se elabora la siguiente fórmula:

I.C. = Excreción N ureico en 24 h.
- (N aportado x 0'5 + 3)

Recordemos que:

Excreción N ureico (gr / 24h) = Urea urinaria (gr / l)
x Volumen orina (l / 24h) x 0'46

$$\text{N aportado (gr/24h)} = \frac{\text{Proteinas de la dieta (gr/24h)}}{6'25}$$

El resultado se interpretará:

I.C. = - 5 a 0 = Sin stress significativo
1 a 5 = Stress leve
6 a 8 = " moderado
Más de 8 = " grave

Este índice resultará útil para elegir el tipo de tratamiento nutritivo a seguir por un paciente.

- Balance nitrogenado (B.N.)

Es la diferencia entre el nitrógeno que se suministra con la dieta y el que se cataboliza. Se suele hacer un balance diario y otro acumulativo durante el periodo de tiempo de estudio. Su cálculo se basa en la fórmula de Lee (1980):

B.N. = N aportado - N catabolizado

$$\text{N aportado} = \frac{\text{Proteinas de la dieta (gr / 24h)}}{6'25}$$

N catabolizado = N eliminado por heces y sudor +
N no ureico eliminado por orina +
N ureico + N retenido o liberado

N eliminado por heces o sudor = 2 gr / 24h

N no ureico eliminado por orina = 2 gr / 24h

N ureico = Urea urinaria (gr / l) x Volumen orina (l / 24h) x 0'46

N retenido o liberado = [Urea plasmática dia "n + 1" (gr / l) - Urea plasmática dia "n" (gr/l)] x 0'28 x Peso (Kg)

En la práctica rutinaria se suelen usar fórmulas algo simplificadas, despreciando el nitrógeno que se retiene o libera en forma de urea plasmática, quedando la fórmula como sigue:

$$B.N. = \frac{\text{Proteinas de la dieta (gr)}}{6'25} - (\text{N ureico en 24h (gr)} \cdot 4)$$

El balance de nitrógeno no se correlaciona con el estado nutritivo del enfermo pero nos da una idea bastante exasta de la ganancia o pérdida neta de proteinas, pues se sabe que cada gramo de nitrógeno corresponde a 6'25 gr de proteina y a unos 30 gramos de masa muscúlar fresca. Constituye un método sencillo y eficaz para evaluar y ajustar en forma adecuada el tratamiento nutricional de los pacientes hospitalizados, en los que siempre se ha de intentar conseguir un balance nitrogenado positivo.

- Utilización neta de las proteinas (UNP)

Cálculo desarrollado por Benotti y Blackburn (1977) y que tiene una relación inversa con el índice catabólico de Bistrian.Nos da idea de la fracción del nitrógeno administrado que se utiliza para síntesis proteica y no

es catabolizado.

$$UNP\ (\%) = \frac{N_{AP} - (N_{CA} - N_{OB})}{N_{AP}} \times 100$$

Siendo:

N_{AP} = N aportado

N_{CA} = N catabolizado

N_{OB} = N eliminado obligatoriamente =
= 0'1 x Peso ideal (Kg)

Löhlein (1979) utiliza una modificación de esta fórmula para calcular la tasa de retención del nitrógeno suministrado a un grupo de enfermos. Para ello considera el nitrogeno eliminado obligatoriamente (N_{BAS}) el que elimina otro grupo en las mismas condiciones pero que no recibe aporte nitrogenado alguno.

d) Otros aspectos

También resulta útil para la valoración del estado nutritivo de un paciente la monitorización de los siguientes parámetros:

- Constantes vitales.- Pulso, tensión arterial, presión venosa central, temperatura, diuresis, balance de agua.

- Hemograma.- Los hematies, hemoglobina y hematocrito nos mostrarán la presencia de una anemia; El recuento de glóbulos blancos puede ayudar al diagnóstico de una infección.

- Actividad de protombina y tiempos de coagulación.-

Se alteran en caso de mal función hepática o déficit de vitamina K.

- Glucosa y urea plasmáticas.- Pueden elevarse en caso de intolerancia a los hidratos de carbono o las proteinas de la dieta.

- Ionograma.- Para controlar el equilibrio electrolítico. Se deben determinar: Na, Cl, K, Mg, Ca y P.

- Glucosa, urea y electrolitos en orina.- La presencia de glucosa en la orina no indicará su mal aprovechamiento. Las cifras de urea y electrolitos nos permitirán efectuar balances y cubrir las pérdidas.

- Oligoelementos.- Puede ocurrir déficit de alguno de ellos, los más importantes son el hierro y el cinc.

- Gases arteriales y pH.- Nos dan idea del estado del

equilibrio ácido - básico.

- Enzimas hepáticas.- Deshidrogenasa láctica y transaminasas pueden alterarse en el curso de una sobrealimentación con dextrosa hipertónica en pacientes con stress (hígado graso).

- Colesterol.- Ha demostrado ser un parámetro muy relacionado con la albúmina, aunque no es utilizable en casos de colestasis (Couard y col., 1972).

3.1.2.4. Parámetros inmunológicos

Durante los últimos años ha venido cobrando una especial importancia la medición de los parámetros inmunológicos, no sólo como reflejo indirecto del estado de repleción de proteina visceral sino como valor pronóstico. Entre ellos, los más difundidos son:

a) Recuento total de linfocitos

Se efectúa a partir de la fórmula leucocitaria mediante un sencillo cálculo porcentual:

$$\text{Linfocitos}(n^{o}/ml) = \frac{\text{Leucocitos}(n^{o}/ml) \times \text{Linfocitos}(\%)}{100}$$

La cifra normal de linfocitos es de 3000 a 1500 / ml de sangre aunque, en general, se acepta que un contaje por debajo de 1200 / ml es indicativo de depleción calórico - proteica (Bistrian y cols., 1977).

b) Inmunidad celular "in vivo"

Aunque tanto la capacidad de producir anticuerpos como la inmunidad celular están alteradas en la desnutrición esta última se afecta más precozmente y en forma más grave (Bistrian y cols., 1977).

La inmunidad celular se investiga "in vivo" mediante los tests cutáneos de hipersensibilidad retardada, con los que se pretende ver la reactividad del paciente frente a distintos antígenos. Los mas utilizados son cándida, trichophyton, tuberculina, estreptoquinasa-estreptodornasa, parotiditis, tétanos, difteria, próteus, etc. La prueba se realiza inyectando intradermicamente en la cara anterior del antebrazo 0'1 ml de solución de al menos, tres antígenos distintos y midiendo los resultados entre 24 y 48 horas después. Cada prueba se considera positiva si la induración es mayor de 5 mm. Un paciente se considera anérgico si no reacciona positivamente a ningún antígeno.

Numerosos estudios como los de Meakins y cols., (1977) o Johnson y cols., (1979) han demostrado que la anergia cutánea es un factor de riesgo importante y significativo para la sepsis y mortalidad en los pacientes hospitalizados. Como inconvenientes hay que destacar los múltiples errores técnicos y de interpretación de los resultados.

c) Inmunidad celular "in vitro"

Se han ensayado pruebas de funcionalismo linfocitario como el test de transformación linfoblástica frente

a Fitohemaglutinina, así como la quimiotaxis neutrófila y la fagocitosis. En todas ellas se ha demostrado una buena relación con el estado nutricional (De Oca, Fakih y col., 1984).

d) Otros parámetros inmunológicos

Se pueden citar la cuantificación de inmunoglobulinas, de escaso valor para De Oca y cols.,(1982), y la del factor C3.

Aunque existe una estrecha relación entre el estado nutritivo, la respuesta inmune y la infección (Law y cols., 1974) hay que tener en cuenta que otros factores como la misma cirugía, la radioterápia, los tratamientos citostáticos o las complicaciones intercurrentes pueden causar anergia sin alteración del estado nutritivo (Meakins y cols., 1979). En este sentido son interesantes los estudios de Gierhake y cols.(1975) que demostraron los efectos inmunosupresivos causados por diferentes operaciones y como estos podian ser limitados en gran medida con el uso de una correcta nutrición postoperatoria.

3.1.2.5. Indices pronósticos

Basados en la combinación de parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos, permiten predecir de forma aproximada la evolución del enfermo.

El más utilizado es el Indice Pronostico Nutricional (I.P.N.) de Mullen, Buzby y cols. (1979), que elaboraron la siguiente fórmula para predecir la mortalidad y morbilidad quirúrgicas:

$$I.P.N.(\%) = 158 - 16'6(Alb.) - 0'78(P.T.) - 0'2(T.F.) - 5'8(H.R.)$$

Donde:

I.P.N. = Riesgo de que ocurra una complicación en un paciente

Alb. = Nivel de albumina en suero (gr / 100 ml)

P.T. = Pliegue tricipital (mm)

T.F. = Transferrina sérica (mg / 100 ml)

H.R. = Hipersensibilidad retardada, graduada como 0 (no reactivo), 1 (induración menor de 5 mm) y 2 (induración mayor de 5 mm)

Según el I.P.N los pacientes son clasificados como de alto riesgo (I.P.N. $\geq$ 50 %), riesgo intermedio (I.P.N. = 40 - 49 %), o bajo riesgo ($<$ 40 %).

Buzby y cols. (1980) usando este índice encuentra una gran relación entre el pronóstico esperado y el real de la cirugía.

3.1.3. La desnutrición en los pacientes quirúrgicos

Se podria definir la desnutrición como "aquel estado en el que el déficit nutritivo tiene repercusiones claras sobre el enfermo" (Jaurrieta, 1983).

La denominada"desnutrición proteico - calórica"no es patrimonio exclusivo de zonas subdesarrolladas. Cada vez mas se reconoce que la desnutrición grave puede existir en los pacientes de grandes hospitales de los paises industrializados y que algunos de los casos más graves se producen como consecuencia de enfermedades quirurgicas, lesicnes traumáticas o complicaciones post operatorias.

Diversos estudios han demostrado la alta prevalencia de la malnutrición en los hospitales. Asi por ejemplo Hill y cols. (1977) encuentran que un 26 % de los pacientes quirúrgicos de un hospital docente inglés estaban hipoalbúminemicos. El 45 % de los pacientes médicos (Bistrian y cols., 1976) y el 54 % de los quirúrgicos (Bistrian y cols., 1974) de un hospital docente municipal en Boston estaban hipoalbuminémicos. En una clínica alemana, utilizando una combinación de parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos, Gofferje y cols. (1979) encuentran que el 51'2 % de los pacientes estaban desnutridos. Con metodologia semejante, Symreng y cols. (1983) comprueba como el 28 % de los pacientes

que se operan electivamente lo hacen malnutridos, subiendo la tasa al 52 % si se trata de procesos malignos.

En el paciente quirúrgico las necesidades nutritivas habitualmente se encuentran por encima de valores normales, mientras que la captación y disponibilidad de energia se encuentran por debajo de estos requerimientos. Como vimos en un capitulo anterior la adaptación orgánica al stress y a la inanición conlleva un consumo de las proteinas corporales. De este modo, la desnutrición resultante es una combinación de deficiencias de proteinas y energía, por lo que actualmente se denomina desnutrición proteico - energética (McLaren, 1985).

Segun el predominio de uno u otro déficit se describen tres tipos de desnutrición:

- Marasmo (inanición caquexica).- Predomina la deficiencia energética. Se produce por una falta de ingesta o utilización de los alimentos, lo que ocasiona una gran pérdida de pesoa expensas, sobre todo, del músculo esquelético y el tejido adiposo, mientras que las proteinas plasmáticas permanecen virtualmente normales (Mclaren, 1985). Clínicamente hay una disminución del

porcentaje de peso con respecto al ideal, de la circunferencia muscular del brazo y del índice creatinina/estatura, como traducción de la pérdida de proteinas estructurales, y una reducción del pliegue cutaneo tricipital por depleción de los depósitos grasos(Fekl y Löhlein, 1982). Aunque la seroalbúmina y la inmunidad celular (Proteina visceral) se conservan, cualquier agresión, por discreta que sea, puede ocasionar hipoalbuminemia y anergia (Bistrian, 1977).

- Kwashiorkor (consumición visceral aguda).- En este tipo de desnutrición lo que predomina es el déficit proteico. Se produce generalmente por un catabolismo acelerado, como ocurre tras traumatismos, cirugia, sepsis, etc. La pérdida proteica aguda afecta primariamente a los sistemas viscerales, con mayor repercusión sobre los de vida media corta (Niklas y cols., 1958); Por consiguiente puede aparecer una notable afectación de la función hepática, así como trastornos de los más diversos procesos de absorción, transporte y defensa (Munro, 1975). El paciente en estas condiciones no presenta aspecto de malnutrido, siendo normales las mediciones antropométricas; sin embargo las proteinas viscerales como la albúmina, transferrina o prealbúmina mostrarán niveles bajos y ocurrirá una anergia (Bistrian y col., 1977; Fekl y Löhlein, 1982). Ello explica la gravedad de la situación y el hecho de que, mientras la pérdida

de peso por semiinanición (marasmo) no aumenta la mortalidad hasta que es muy grave (40 % o más), una pérdida de peso del 25 % en situación de semiinanición más lesión puede ser letal (Kinney y cols., 1978). El stress grave puede provocar un importante déficit proteico, aunque el paciente presente un buen estado de nutrición previo (Kinney, 1985).

- Kwashiorkor marásmico.- Forma intermedia de frecuente presentación en que se asocia el deficit calórico con el proteico. Se produce una disminución de peso, masa muscular y grasa, asi como los niveles de proteinas viscerales. Seria el caso de pacientes en semiinanición que sufren un traumatismo, una operación quirúrgica o una infección, originandose entonces rápidamente una gran consumición proteica. Como vimos antes, esto entraña un gran riesgo para su vida.

En el paciente quirúrgico los factores etiológicos de la desnutrición suelen ser múltiples:

- Aporte insuficiente de nutrientes.- Puede deberse a la necesidad de colocar en reposo el tubo digestivo y al uso prolongado de soluciones glucosadas como única nutrición. Otras veces la causa de la insuficiencia ali

mentaria es la falta de apetito, las dietas restrictivas o poco apetecibles, trastornos psíquicos, procedimientos diagnósticos o terapeuticos que interfieren la alimentación normal, etc.

- Pérdidas anormales.- Vómitos, aspiración gástrica o intestinal, fístulas, diarreas, albuminuria, grandes quemaduras, pérdidas hemáticas, etc.

- Aumento de los requerimientos.- Debido a fiebre, situaciones de hipercatabolismo postoperatorio o postraumático, hipertiroidismo, procesos neoplásicos, etc.

3.2. NUTRICION DEL PACIENTE QUIRURGICO

3.2.1. Requerimientos nutritivos

Una vez constatada en la bibliografia la alta incidencia de desnutrición en los pacientes quirúrgicos (Bistrian y cols., 1974; Hill y cols., 1977; Symreng y cols., 1983; etc) y las repercusiones que ésta tiene sobre su evolución (Harvey y cols., 1978; Mullen, Geztnez y cols., 1979; Buzby y cols., 1980; etc) se hace necesario adoptar una serie de medidas dirigidas a evitar la situación o a corregirla si ya se ha producido.

En primer lugar se debe intentar reducir la fase catabólica minimizando la agresión mediante una buena técnica quirúrgica y anestésica, evitando la infección,etc (Vara Lopez, 1977).

Además se debe instaurar precozmente, incluso en ocasiones antes de la intervención, un soporte nutricional adaptado a los requerimientos.

A continuación se detallan las necesidades de los principales nutrientes, con especial referencia al paciente quirúrgico.

a) Sustratos nitrogenados

En los estudios dietéticos de Calloway y Spector (1954), en sujetos normales, la retención de nitrógeno

se producía solamente cuando se administraban calorias no proteicas en cantidad suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas estimadas. Sin embargo, trabajos recientes (Blackburn y cols., 1973) demostraron que la infusión de aminoácidos solos producia un ahorro significativo de proteinas, e incluso un balance nitrogenado positivo. Greenberg y cols. (1976) demostraron que el paciente postoperatorio que recibia una infusión hipocalórica, el principal factor determinante en el balance nitrogenado era la cantidad de aminoácidos infundidos.

Habiendo reconocido el papel dominante de los aminoácidos en promover la retención de nitrógeno, se plantea la duda de cuanto se necesita. Al respecto se pueden consultar los cuadros 4: Requerimientos proteicos (FAO/OMS, 1965) y 5: Requerimientos de aminoácidos (Rose, 1957). Anderson y cols. (1974) en un estudio en que se infundieron cantidades graduadas, demostraron que cuando la composición era equilibrada, los aminoácidos administrados por via intravenosa eran tan eficaces como las proteinas orales para promover un balance nitrogenado positivo y que 1 gr / Kg de peso corporal era suficiente para tal fin.

b) Sustratos energéticos

Estudios ya clásicos como los de Gamble (1947) demostraron que la glucosa reducia la excrección de nitrógeno, en los sujetos en ayunas. Este efecto ahorrador de proteinas era del 50 % con le administración de 150 gr de glucosa diarios. Con esta cantidad se cubririan los requerimientos endógenos de glucosa (Cahill y Owen, 1968).

En el paciente lesionado está aumentado el consumo de oxigeno, lo que revela una velocidad metabólica elevada, mientras que el cociente respiratorio está bajo, lo que indica que en tales pacientes la principal fuente de energía es la grasa (Kinney y cols., 1978). Es casi general la aceptación en la actualidad de que el paciente traumático, séptico o quemado necesita las g grasas como fuente energética ya que las sigue oxidando en grandes cantidades aunque reciba todas sus calorias no proteicas en forma de glucosa (Wolfe y cols.,1979, Askanazi y cols., 1980).

De lo expuesto y de numerosos estudios como los de Collins y cols. (1978) o Macfie y cols. (1981) se deduce que la mezcla de glucosa y grasa es la que mejor cubre las necesidades calóricas del organismo.

La siguiente interrogante es la de la ingesta calóri

ca optima. Un poco en desuso la administración de gran cantidad de calorias (4000 - 5000 cal / dia) a los pacientes traumaticos y sépticos, desde los trabajos de Jeejeebhoy (1976) que demostraron que al aumentar las calorias por encima de 40 cal / Kg de peso no aumentaba apreciablemente el balance nitrogenado. Segun estas observaciones en el hombre de 70 Kg las necesidades se cubririan con 2800 cal / dia.

Normalmente se suelen calcular las necesidades en relación con el peso y la situación del paciente. Asi si las necesidades basales son 24 cal / Kg de peso / dia, se le suma un 10 % si se trata del periodo postoperatorio sin complicaciones, un 20 - 30 % en los politraumatizados, del 15 al 50 % en las infecciones importantes y de un 40 hasta un 100 % en los grandes quemados. Si se desea obtener un efecto anabólico se puede agregar otro 50 % más sobre el total, siempre teniendo en cuenta de no contabilizar las proteinas o sus precursores en el cómputo energético (Belda Poujoulet y cols., 1981).

c) Agua y electrolitos

Es indudable la importancia de la sustitución de líquido y electrolitos para mejorar la perfusión de los tejidos y mantener el medio interno. Por otra parte,

ya que el potasio, magnesio y fósforo son los principales iones intracelulares, son importantes en el mantenimiento de la función celular y en la repleción de nutrientes de las células de los sujetos desnutridos (Jeejeebhoy, 1985).

Vara Thorbeck, C. y Garcia Aranguez (1976) estan de acuerdo con otros autores en que los requerimientos electrolíticos (sobre todo de sodio, potasio y cloro) deben calcularse en función del balance diario y de los niveles séricos. En general las necesidades diarias se verian cubiertas, segun estos autores, con 100 - 120 mEq de potasio, 75 - 100 mEq de sodio y cloro, 10 - 30 mEq de calcio, 5 - 15 mEq de fósforo y 5 - mEq de magnesio. No obstante Solassol y cols. (1973) aconsejaron la administración de 100 mEq de magnésio y 50 mEq de calcio diarios. El potasio, como ya se apuntó , es necesario en las células para reacciones de síntesis, requiriendose un mínimo de 5 mEq por cada gramo de nitrógeno administrado (Belda Poujoult, 1984 b).

Aunque la mayoria de los autores piensan que el aporte de agua debe hacerse en función de las necesidades clínicas, el grupo de Solassol (1973) considera adecuado suministrar 30 - 40 ml por Kilo de peso y dia

d) Oligoelementos

Son minerales que estan presentes en el tejido vivo en concentraciones muy pequeñas. Los más indispensables son el hierro, cobre, zinc, manganeso, flúor, iodo, cobalto, cromo, estaño, molibdeno, selenio, silicio, niquel y vanadio.

Los oligoelementos ingresan en condiciones normales con los alimentos. Aunque el organismo posee generalmente importantes reservas, el uso de nutriciones artificiales prolongadas ha destacado la necesidad de su aporte, pues su déficit puede producir alteraciones graves.

Su dosificación exasta no es del todo conocida, en el cuadro 7 se recoge la propuesta por Joyeux y Astrac (1980).

e) Vitaminas

Son compuestos orgánicos existentes en los alimentos naturales, en su forma definitiva o como precursores transformables, que son indispensables en pequeñísimas cantidades. Actuan como sustancias reguladoras, tomando parte como coenzimas, de los procesos metabólicos orgá-

nicos. Salvo excepciones, no son sintetizadas en cantidad suficiente por el organismo.

Se clasifican en dos grupos:

- Vitaminas liposolubles: A (retinol), D, E (tocoferol) y K. No se excretan en orina y tienden a almacenarse en muy pequeñas cantidades. Pueden dar cuadros patológicos tanto por exceso como por defecto.

- Vitaminas hidrosolubles: Complejo vitamínico B y vitamina C (ácido ascórbico). Se eliminan facilmente por la orina y no existen cuadros por sobredosificación.

Las reservas de vitaminas del complejo B se agotan en una semana, mientras que las de A, D y C duran un mes. No estan muy claros los requerimientos diarios, sobre todo cuando se administran parenteralmente. Jeejeebhoy (1985) recomienda los suplementos reflejados en el cuadro 8.

Oligoelementos	Necesidades diarias
Hierro	0'24 mg / Kg de peso
Cobre	0'04 "
Zinc	0'22 "
Manganeso	0'07 "
Fluor	0'01 "
Iodo	2'85 mcg / Kg de peso
Cobalto	0'08 "

CUADRO 7 REQUERIMIENTOS MEDIOS DE LOS OLIGOELEMENTOS INDISPENSABLES (Joyeux y Astruc, 1980)

Vitaminas	Necesidades diarias
A(Retinol)	2.500 UI
D	0-200 UI
E(Tocoferol)	70-80 UI
K	1'4 mg
Tiamina	3 mg
Riboflavina	3 mg
Pantotenato	12 mg
Niacinamida	42 mg
Piridoxina	7'5 mg
Acido ascórbico	180 mg
Acido fólico	1'5 mcg
Cianocobalamina	8 mg
Biotina	0'3 mg

CUADRO 8 SUPLEMENTOS RECOMENDADOS DE VITAMINAS (Jeejeebhoy, 1985)

3.2.2. Forma de administración de los nutrientes

Existen tres modalidades básicas de alimentación: la oral, la enteral y la parenteral. Puede tambien instaurarse una alimentación combinada, normalmente asociando la oral o la enteral con la parenteral, ya sea como complemento o como forma de transición.

a) Alimentación oral

El método más sencillo y menos agresivo para proporcionar un adecuado aporte nutritivo es llevar a su punto óptimo la ingesta oral espontanea. Sin embargo, esta forma de alimentación no es adecuada cuando el paciente no puede deglutir (estados comatosos, trastornos neuromusculares), cuando está alterado el funcionalismo gastrointestinal (ileo paralítico, dificultad en el vaciamiento gástrico, obstrucción intestinal) o cuando es recomendable el reposo del tubo digestivo (anastomosis digestivas, fístulas, enfermedades inflamatorias).

Diversas circunstancias pueden limitar su uso: falta de colaboración del paciente (por trastornos síquicos, para llamar la atención), anorexia (secundaria a dolor, alteraciones del gusto, ansiedad o depresión, preferencias alimentarias específicas, metabolitos como el lactato o las cetonas, fármacos de efectos anorexígenos), procedimientos diagnósticos o terapeuticos, dietas res-

trictivas poco apetecibles, etc.

En estudios sobre la ingesta voluntaria en pacientes quirúrgicos, Hackett y cols. (1979) encontraron que tras cirugía mayor (colorrectal), la ingesta oral de alimentos comenzaba en un promedio de 4 - 7 días después de la operación y que pocos pacientes consumían más de 1000 Kcal./día en la primera semana. Estos pacientes, sin ninguna complicación postoperatoria ingerían menos de la mitad de sus requerimientos energéticos durante las dos primeras semanas postoperatorias.

En el paciente que ingiere una cantidad sustancial de volumen líquido y algún alimento sólido, a menudo se puede manipular la dieta para mejorar la ingesta total de calorías y proteinas. Esto es posible realizarlo atendiendo las preferencias alimentarias del paciente, alterando la frecuencia y tamaño de las comidas, evitando al máximo el ayuno para maniobras diagnósticas y terapeuticas, utilizando suplementos dietéticos (proteicos o calóricos) que se pueden ingerir entre comidas o bien agregarlos a las mismas y, como último recurso, sustituyendo las comidas normales por fórmulas definidas, de sabor agradable y fácil asimilación (Bothe y cols, 1985).

En cualquier caso es necesario llevar un registro completo de ingresos y pérdidas, así como de las calorías y proteinas ingeridas diariamente. Además debe incluir el control del peso, el balance nitrogenado y las determinaciones bioquímicas apropiadas. La imposibilidad de lograr los objetivos terapeuticos por medio de la ingesta voluntaria puede inducir al clínico a plantear un medio más eficaz de alimentación (Geller y col. 1979).

b) Alimentación enteral

Consiste en el ingreso de los nutrientes en la vía digestiva directamente a nivel del estómago o del intestino delgado. De este concepto se deduce la necesidad del empleo de sondas para su administración y la supresión de las etapas bucal y esofágica de la digestión, por lo que no existirá fase cefálica de estimulación de la secreción gástrica, masticación, salivación, regulación térmica ni deglución.

En general, la terapeutica enteral se debe plantear en todo paciente que requiere aporte nutritivo complementario y que tiene una función adecuada del intestino delgado para la absorción de los nutrientes (Yeung y cols., 1979).

Bothe y cols. (1985) establecen tres criterios básicos para la alimentación por sonda:

Primero.- La ingesta espontanea de nutrientes ha de ser insuficiente.

Segundo.- Es deseable el uso del tubo digestivo (no existen fístulas, enfermedades inflamatorias u otros procesos que lo contraindiquen).

Tercero.- Que el conducto gastrointestinal sea funcionante (no obstante, si la disfunción es a nivel gástrico se puede evitar pasando la sonda hasta la parte proximal del intestino delgado).

La terapeutica enteral se puede administrar a través de una sonda nasoentérica o de una enterostomía, ya sea faringea (Joyeux y Astruc, 1980), gástrica o yeyunal. Las gastrostomías y las yeyunostomías son las enterostomías más útiles. Recientemente ha cobrado gran auge la yeyunostomía con cateter y aguja (Yeung y cols., 1979) por su fácil realización y su utilidad tras cirugía gastroesofágica.

c) Alimentación parenteral

Consiste en la administración de nutrientes directamente en una vena. Sus indicaciones se resumen en la célebre frase de Stanley Dudrick: "Paciente que no pueda, no deba o no quiera comer normalmente" (Dudrick y cols. 1968).

Merece mayor atención por nuestra parte y se le dedica el capítulo siguiente.

3.3. NUTRICION PARENTERAL

3.3.1. Notas históricas y conceptuales

El gran desarrollo de las terapeuticas médicas y quirúrgicas a permitido la supervivencia de pacientes que fallecían en épocas pasadas. Pero estos pacientes, con enfermedades graves, a menudo son incapaces de comer o absorber una dieta oral por lo que la desnutrición se convierte en un factor de riesgo que limita su capacidad de recuperación. En esta situación adquiere importancia la necesidad de suministrar nutrientes soslayando el tubo digestivo enfermo. La evolución de la nutrición parenteral nos permite en la actualidad lograr este objetivo.

Aunque los intentos de suministrar nutrientes por vía venosa se remontan a varios siglos atrás, no hay hasta comienzos de este siglo una investigación concluyente al respecto y solo a partir de los años sesenta el grupo de Departamento de Cirugía de la Universidad de Pensilvania, dirigido por Dudrick, logra sistematizar el empleo de la alimentación por vía parenteral, fruto de los cual son sus ya clásicos trabajos (Dudrick y cols., 1968 y 1969). Dado que en Norteamérica la FDA (Food and Drug Administration) prohibió el uso de las emulsiones grasas, estos autores cubrían los requerimientos de principios inmediatos sólo con glucosa y aminoácidos, concepto que hoy se conoce como "Hiperalimentación Parenteral". En Europa se desarrolló y generali-

zó antes la utilización de las grasas junto con la glucosa como fuente energética, en gran parte gracias a los estudios del investigador sueco Wretlind que establece la terminologia "Alimentación completa por via parenteral" (Wretlind, 1968).

Además de la alimentación parenteral concebida para suministrar todos los nutrientes necesarios: "Nutrición parenteral total" o para completar unos ingresos digestivos insuficientes: "Nutrición parenteral suplementaria" (Wretlind, 1972) se trabaja hoy en otras terápias encaminadas exclusivamente a evitar las pérdidas agudas de proteinas viscerales que se producen en situaciones de "stress" (postoperatorio). Son los conceptos de "Terapia de ahorro proteico" (Blackburn y cols., 1973), "Nutrición básica" (Ahnefeld y Dölp, 1977) y, el más reciente, "Nutrición parenteral periférica hipocalórica" (Löhlein y cols., 1979).

En el presente capítulo se efectuará una breve revisión de algunos aspectos generales de la nutrición parenteral: indicaciones, nutrientes empleados, vias de administración y complicaciones. En el próximo se estudiará con mayor amplitud la llamada "Nutrición parenteral periférica hipocalórica" por ser el tema de nuestro trabajo.

3.3.2. Indicaciones de la nutrición parenteral

Son indicaciones para la nutrición intravenosa completa, en general, todas las situaciones donde no pueda ser mantenida una adecuada alimentación oral (Wretlind, 1972).

De Oca, Hernandez y cols. (1984) y otros autores señalan las siguientes indicaciones concretas:

a) Cirugía

- Pre y postoperatorio de pacientes desnutridos.

- Cirugía radical del cancer.

- Anulación profiláctica del tracto digestivo superior a cinco días (enteroanastomosis problemáticas, por ejemplo).

- Complicaciones que precisen reintervención o prolongación del reposo gastrointestinal (fístulas, hemorragias digestivas, íleo paralítico, etc.).

b) Situaciones hipercatabólicas

- Politraumatismos.

- Grandes quemados.

- Sepsis.

c) Situaciones en que la ingesta oral o enteral es imposible

- Malformaciones del aparato digestivo.

- Obstrucción en el tracto digestivo de cualquier etiología.

- Tétanos (Hiotakis y Feischl, 1969).

d) Situaciones en las que es conveniente el reposo digestivo

- Fístulas.

- Hemorragias digestivas altas.

- Pancreatitis.

- Enfermedades inflamatorias.

e) Situaciones en que estan aumentadas las pérdidas por el tubo digestivo

- Enfermedades inflamatorias.

- Sindromes de malabsorción.

- Síndromes de intestino corto.

f) Cancer

- Cuando un paciente desnutrido vaya a ser sometido a

tratamiento oncológico (cirugía, quimioterapia o radioterapia) y se espere una respuesta positiva.

- Cuando el tratamiento vaya a durar más de diez días y la ingesta oral no rebase las 1000 calorías, aunque el paciente no padezca desnutrición previa.

- Secuelas del tratamiento oncológico que cursen con síndromes predisponentes a la desnutrición, como la enteritis postradiación (Culebras, 1983).

g) Pediatría (Harries, 1971)

- Diarreas prolongadas.

- Cirugía gastrointestinal en el neonato (generalmente por malformaciones).

- Neonatos de muy bajo peso.

- Enterocolitis necrotizante.

- Mismas indicaciones que en los adultos (trauma, quemaduras, sepsis, etc.).

3.3.3. Nutrientes empleados en nutrición parenteral