



ABRIR CAPÍTULO II

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

1.- El estado nutricional

Los organismos vivos, desde un punto de vista metabólico, constituyen complejas "máquinas", capaces de extraer de su entorno los materiales necesarios para la conservación de su integridad y la realización de múltiples funciones, imprescindibles para el mantenimiento de la vitalidad. Cuando la unidad orgánica pierde la capacidad de llevar a efecto este intercambio con su medio ambiente, sobreviene la muerte. Podría afirmarse que " el aspecto básico y fundamental del fisiologismo humano, radica en mantener una reserva proteica suficiente como para atender la variedad de funciones que regulan los mecanismos homeostáticos del medio interno".

Un estado nutricional óptimo, resultante de una situación idónea de los diversos componentes de la masa celular corporal, implica la correcta funcionalidad del organismo, lo que le permitirá una defensa ideal del huésped frente al estrés y a los agentes invasores.

De forma abstracta, resulta viable dividir nuestro organismo en compartimentos, independientemente de su estructura anatómica; en cierto sentido, sería una anatomía química basada no en la forma, sino en la distribución y en las cantidades. En base a estos asertos, es posible distinguir tres grandes compartimentos corporales:

- Agua corporal y cationes intercambiables
- Masa celular corporal (MCC)
- Tejido adiposo

Prescindiendo del compartimento hidroelectrolítico, y en un intento de cuantificar las reservas proteico-energéticas, el organismo está constituido por diversos componentes cada uno de los

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

cuales contribuye al peso corporal total y a la composición orgánica normal. En la Fig. III-1 se esquematiza la composición corporal y la equivalencia energética en el hombre ideal.

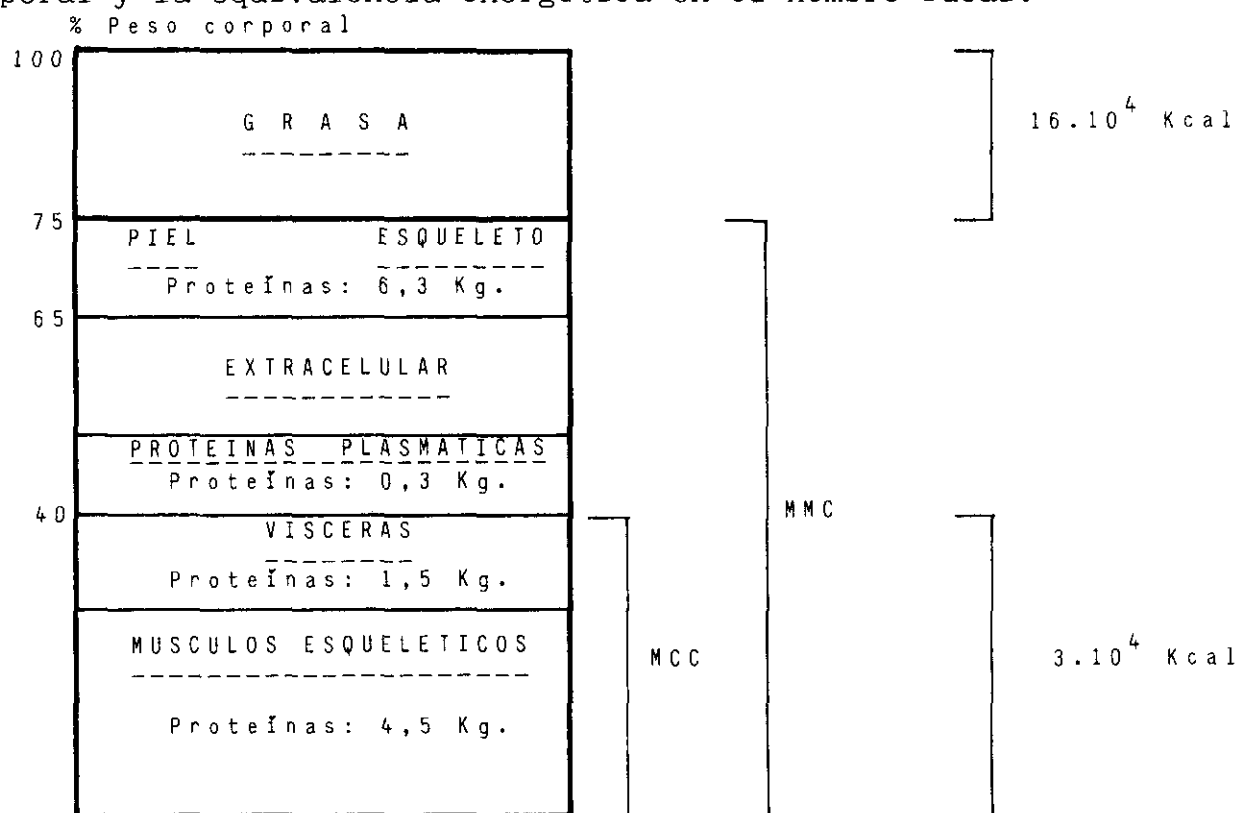


Fig.- III-1. Composición corporal y equivalencia energética.

El concepto masa magra corporal (MMC), traducción del término inglés "lean body mass" (LBM), expresa la cuantificación de los tejidos corporales no grasos (incluyendo el peso del esqueleto, del agua extracelular y de los tejidos de sostén), obtenida al sustraer del peso corporal total el contenido graso del mismo.

La masa celular corporal se encuentra constituida por el conjunto de tejidos ricos en potasio, que consumen oxígeno y de metabolismo más activo; desde el punto de vista anatómico está formada por el tejido muscular y los diversos órganos parenquima

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tosos (cerebro, corazón, hígado, riñones e intestino); funcionalmente, la masa celular corporal (MCC) se divide en dos compartimentos proteicos: Proteína muscular y proteína visceral. Entendiendo la primera como la proteína funcional contenida en las fibras musculares y la segunda como el contenido proteico propio de las vísceras parenquimatosas (el estado de la proteína visceral guarda relación con la inmunidad mediada por células).

El tejido adiposo, o grasa corporal, puede considerarse como un acúmulo de triglicéridos exento de agua. De todos los compartimentos que integran la composición corporal es el que más variabilidad cuantitativa presenta dentro de los márgenes de la normalidad (sexo, estatura, edad, desarrollo muscular...). Su importancia estriba, básicamente, en cumplir la misión de reserva energética, pudiendo almacenar hasta 140.000 Kcal..

El análisis de la representación esquemática de la composición corporal (Fig.III-1) y de la magnitud del combustible almacenado, disponible para la unidad orgánica cuando la dieta es insuficiente o cuando los requerimientos energéticos se incrementan (traumatismo, infección...), nos permite observar:

- a) La escasa aportación energética de los glúcidos (glucógeno hepático y muscular) en situaciones de gran consumo orgánico, dadas sus limitadas reservas.
- b) Las mayores reservas energéticas se encuentran en el tejido adiposo (160.000 Kcal.) y en los músculos esqueléticos (30.000 Kcal.).
- c) La proteína corporal se encuentra distribuida entre distintos compartimentos: Piel, esqueleto, plasma, vísceras y músculos esqueléticos.
- d) La masa celular corporal (MCC), constituida por tejidos de activo metabolismo, constituye de modo aproximado el 50% de la

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

masa magra corporal (MMC), o peso corporal sin grasa, que contiene la proteína y representa cerca de un 75% del peso corporal total.

Cuando las necesidades energéticas superan el aporte exógeno, el déficit es cubierto por el músculo esquelético, los órganos viscerales y la grasa. La proteína del músculo esquelético puede servir como fuente de aminoácidos, destinados a la producción de energía y biosíntesis de proteínas en los órganos viscerales durante la semiinanición y la lesión. Si las pérdidas proteicas, ante una mayor demanda energética, son elevadas, puede producirse una "disfunción" dado que no existen "depósitos de proteínas" como tales, aunque de mínimas consecuencias en la respuesta a corto plazo (7 días) a la lesión leve o moderada.

Ante el hecho de mucha menor cantidad de proteína en los tejidos viscerales, la pérdida -incluso leve- de estas proteínas puede tener un gran impacto sobre las funciones vitales. El tejido adiposo va a constituir el mayor depósito energético, conteniendo un exceso superior a las 150.000 Kcal. almacenadas.

La semiinanición que resulta de la anorexia inducida por la enfermedad, o de la alteración -relacionada con la enfermedad- de la función digestiva, es causa de pérdida de peso a partir de la grasa corporal y el músculo esquelético del organismo. Aunque la seroalbúmina y la función inmunitaria (proteínas viscerales) se conserven, se reducirán el peso corporal (grasa y músculo), el pliegue cutáneo bicipital (grasa) y la circunferencia muscular del brazo (músculo esquelético); cuando la condición es grave se denominará "marasmo del adulto" (ver páginas posteriores).

En esta situación del estado nutricional, ante la posible agregación de un estrés lesional y/o infección se abocará a un incre

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

mento de las pérdidas de proteínas musculares y viscerales, conducente a la hipoalbuminemia y la anergia (Bistrian 1975^{43...}, 1977^{45...}). Cuando esto ocurre en un paciente marasmático con un estrés discreto (operaciones quirúrgicas de agresividad moderada del tipo cirugía abdominal) o con una infección (neumonía...), puede aparecer rápidamente un síndrome parecido al "kwashiorkor del adulto" (ver páginas posteriores), que bien podría ser denominado "desnutrición hipoalbuminémica"; situación a la que también podría llegar un paciente previamente bien nutrido, que sufriese un estrés de elevada intensidad (grandes quemaduras) o en estado séptico prolongado.

El síndrome de desnutrición hipoalbuminémica supondría las mismas consecuencias clínicas, con respecto a la sepsis y la mortalidad, que el kwashiorkor del adulto, aunque dichos pacientes no estarían desnutridos según diversos criterios antropométricos (índice peso/altura, grosor del pliegue cutáneo o circunferencia de los músculos del brazo).

En la Fig. III-2 se expresa gráficamente la hipotética evolución comentada.

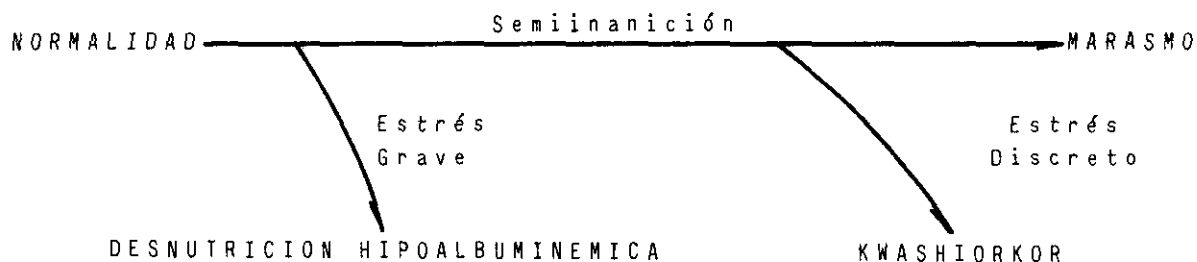


Fig.- III-2. Fisiopatología de la desnutrición hospitalaria.

La diferente pérdida de tejidos a partir de la grasa, músculo esquelético y órganos viscerales, en esta triada de condiciones

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

explicaría el hallazgo clínico de que la pérdida de peso por semiinanición no conduce al aumento de la mortalidad hasta que alcanza cotas de gravedad (>40%) (Lawson 1965)^{2 8 3...}, mientras que una pérdida de peso del 25% puede resultar letal en situación de semiinanición con lesión (Kinney 1978)^{2 5 4...}; este hecho explica además, la preservación mucho mejor de la función inmunitaria en el marasmo del adulto (Bistrian 1977)^{4 6...}. El principal objetivo de identificar al individuo marasmático, no es que sea una condición "per se" especialmente grave, sino la posibilidad de una rápida presentación de kwashiorkor del adulto.

2. La desnutrición

Caldwell (1982)^{6 2...} consideró a la desnutrición como " un estado patológico que resulta del consumo inadecuado de uno o más nutrientes esenciales, y que se manifiesta o descubre clínicamente por pruebas bioquímicas de laboratorio y antropométricas" Es decir, la desnutrición supondrá un trastorno de la composición corporal, originada por una deprivación aguda o crónica, absoluta o relativa de los diferentes nutrientes.

En esta línea de pensamiento, Sitges Serra (1986)^{4 1 7} entiende la desnutrición "como un trastorno de la composición corporal caracterizada por exceso de agua extracelular, déficit de potasio y déficit de masa muscular, asociado frecuentemente con disminución del tejido graso e hipoproteïnemia, que interfiere con la respuesta normal del huésped frente a su enfermedad y su trata-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

miento". Es decir, la desnutrición sería un trastorno peculiar, metabólico, de la composición corporal que implica un riesgo.

La mayor parte de los requerimientos nutritivos del organismo son empleados en la formación de energía y en la síntesis de proteínas imprescindibles para la vida. Unos requerimientos superiores a la normalidad y/o una captación o disponibilidad de energía inferiores a estas necesidades, conducen a un estado deficitario en energía; en 24-48 horas se agotan los depósitos glucogénicos hepático y muscular, mientras que los de grasa duran varias semanas. Pero, cada vez son catabolizadas, con fines energéticas, una mayor cantidad de proteínas, eminentemente de origen muscular sin soslayar las de raigambre visceral. Ante una deficiencia prolongada y grave, se decrecienta la síntesis orgánica de los enzimas, las hormonas polipeptídicas, de las proteínas de transporte y de los componentes del sistema inmunitario. De este modo, la desnutrición resultante sería una combinación de deficiencias de proteínas y energía, que en la actualidad se denomina DESNUTRICION PROTEICO-ENERGETICA (DPE), concepto que no intenta describir un determinado síndrome clínico, sino que abarca todo el espectro de una afección patológica, cuyas formas más graves reciben el nombre de: Marasmo (desnutrición crónica con predominio de la deficiencia energética), Kwashiorkor (desnutrición aguda con predominio de la deficiencia proteica), Desnutrición mixta o kwashiorkor marasmático y Estados carenciales. Cada uno de los cuales poseen unas características clínicas, bioquímicas e inmunológicas individualizadas, con patogénesis propia.

a) Marasmo (tipo M, código ICDA 268.0)

El marasmo se produce por un déficit total en la ingesta (ayuno prolongado o semiayuno), en la utilización de los alimentos o por ambos. La ingesta proteica es proporcional a la de calorías

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

pero existe un aporte global deficitario (senectud, enfermedad crónica, resecciones del tracto digestivo...) (Alastrue 1982)^{2..}

A la unidad orgánica no le queda otra solución que la de utilizar sus depósitos energéticos de reserva -grasa y tejido muscular- manteniendo la proteína visceral y la inmunocompetencia, es decir, un deterioro compensador de la masa celular corporal (MCC).

La emaciación, debida al consumo de grasa y músculo, es generalizada pero resulta más evidente en aquellas zonas donde estos tejidos dan a la figura humana su configuración redondeada:

La piel se adelgaza, tornándose seca, flácida, inelástica, pálida y fría, con tendencia a la cianosis "ad frigore"; a menudo, existen zonas pigmentadas, de un color marronáceo, con más frecuencia en la cara. Hiperqueratosis perifolicular que aparece principalmente en las superficies de extensión de las extremidades. El pelo es seco, quebradizo y se cae con facilidad.

Con relativa probabilidad existen aclorhidria y diarrea (en fases terminales). Constatándose bradicardia, presiones sistólica y diastólica bajas, presión venosa disminuida, reducción del gasto cardiaco y del tamaño cardiaco. Se encuentran menoscabadas la frecuencia respiratoria, la capacidad vital pulmonar, el volumen minuto respiratorio y la eficiencia. El sistema endocrino se afecta de modo desigual: Disminución de la STH, sin alteraciones de la TSH y ACTH, al igual que los corticosteroides; la atrofia gonadal induce la pérdida de la libido y amenorrea en las mujeres, siendo la hipotermia contribuyente a la muerte.

La capacidad intelectual se mantiene, pero se observan cambios de la personalidad con incapacidad de concentración, irritabilidad y apatía; mientras que se reduce la capacidad de trabajo (atrofia muscular, descompensación cardiorespiratoria, anemia...)

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

La pérdida de peso corporal total (PCT) puede llegar hasta un 50%, con participación del músculo esquelético, del tejido adiposo, de la piel, del hígado y del intestino; en consecuencia, se deteriora la MCC (masa celular corporal).

El agua corporal total aumenta, el agua extracelular se conserva y el agua intracelular disminuye, con la consiguiente disminución de la relación agua intracelular (AI)/ agua corporal total (ACT); en la evaluación puede resultar útil el cociente agua extracelular (AEC)/agua intracelular (AIC) (Elwyn 1975)^{145...}. El índice sodio corporal total (Na_e)/potasio corporal total (K_e) tiende a incrementarse, alcanzando valores de 2,5 cuando aproximadamente se ha perdido el 45% del peso corporal total. El AE supone en estas circunstancias un 35-40% del PCT.

Las proteínas plasmáticas suelen mantenerse virtualmente normales hasta fases relativamente avanzadas, por lo que los edemas de declive, a veces detectables, no guardarían relación con una supuesta hipoalbuminemia.

Algunos ejemplos de procesos patológicos que conducen a este tipo de desnutrición serían: Estenosis esofágicas, pancreatitis crónicas, anorexia nerviosa o paraneoplásica...

b) Kwashiorkor (tipo K, código ICDA 267.0)

El kwashiorkor se presenta en individuos que ingieren suficiente cantidad de calorías, especialmente en forma de hidratos de carbono, con un mínimo aporte proteico. Pacientes hospitalizados por definición desnutridos, aunque en un porcentaje muy elevado de los mismos se presente un peso corporal normal (e incluso sobrepeso u obesidad) y no serán diagnosticados hasta entrar en un protocolo clínico de detección y valoración del estado nutricional.

La enfermedad crónica depleciona los depósitos corporales has-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

ta una caquexia extrema (tipo M), a expensas de mantener la proteína visceral, la albúmina sérica y el estado inmunitario. Por otra parte, la desnutrición aguda tipo K consume la proteína visceral y la seroalbúmina, a pesar de tener unas reservas que no utiliza en esos momentos, provocando aún con obesidad edemas extracelulares, ascitis y, en su conjunto, una desnutrición aguda.

Las lesiones de la piel consisten en descamaciones sobre los puntos de presión y entre las piernas, con despigmentación en las razas de piel morena e hiperpigmentación en los individuos de piel blanca, a menudo en la frente. Las alteraciones del pelo son similares a las del marasmo y, con frecuencia, más marcadas. En general, la grasa subcutánea se conserva bien, aunque habitualmente coexisten atrofia muscular y edema subyacentes.

La anorexia está presente, y el hígado, en general, se encuentra agrandado e infiltrado por grasa. Ocasionalmente, pueden objetivarse disfunciones pancreática e intestinal, así como hipogonadismo y ginecomastia.

Resultan síntomas psíquicos notorios la apatía y la irritabilidad.

Analíticamente, se detecta anemia ferropénica, con depresión de la inmunidad mediada por células y del recuento linfocitario (Bistrian 1976)^{44...}, sin que parezca afectarse la inmunidad humoral (Law 1974^{280...}, Bistrian 1975^{43...}). Las alteraciones del sistema linfocítico T han sido demostradas por medio de pruebas de reactividad cutánea retardada frente a antígenos primarios y secundarios, de reducción de las respuestas "in vitro" de los linfocitos frente a la PHA. La alteración de la subpoblación linfocítica B produjo disminución de la respuesta de la IgG a la prueba clave con hemocianina.

La albúmina plasmática y otras proteínas de transporte (preal-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

búmina, transferrina...) se encuentran en dinteles bajos, con disminución de la capacidad total plasmática de transporte del hierro.

Al principio, la pérdida de peso corporal total no es muy aparente por el secuestro de agua y la presencia de unos depósitos de grasa prácticamente intactos; a medida que avanza el proceso la pérdida de peso corporal total es rápida y debida fundamentalmente a la fusión de las masas musculares. La MCC se decrementa, por afectación tanto de la proteína muscular como de la proteína visceral.

Existe una expansión del agua extracelular (AE) con edemas (terceros espacios funcionales o anatómicos), disminución de la relación agua intracelular (AI)/agua corporal total (ACT) y aumento del índice sodio corporal total (Na_e)/potasio corporal total (K_e).

El trastorno composicional de la desnutrición tipo K en los estados de estrés, es secundario a las alteraciones neuroendocrinas propias de estas situaciones. Circunstancias clínicas en las que es posible observar este tipo de desnutrición serían: Los politraumatismos, las quemaduras extensas, las complicaciones quirúrgicas, las infecciones graves en pacientes quirúrgicos (peritonitis por dehiscencias de suturas, heridas múltiples por arma de fuego...).

c) Desnutrición mixta (código ICDA 269.9)

Resulta el tipo de desnutrición más frecuente, pues difícilmente se hallará un tipo M o K. Se observa en pacientes marasmáticos que sufren algún tipo de estrés, siendo la forma de desnutrición más grave, dado que el trastorno composicional afecta a todos los compartimentos, conllevando una profunda alteración de las respuestas cardiovasculares y metabólicas.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Ejemplos de este tipo de desnutrición serían las complicaciones de las intervenciones quirúrgicas por cáncer esofágico o gástrico, las colectomías en casos de colitis ulcerosas, los traumatismos o las infecciones graves en pacientes previamente mal nutridos (alcohólicos y ancianos principalmente).

d) Estados carenciales

Entendidos en el sentido de los déficits aislados de un elemento nutriente en particular, que a menudo complican o forman parte integral de la desnutrición global, o pueden aparecer en el transcurso de un programa de terapéutica nutricional.

*Las hipotéticas implicaciones del estado nutricional de los pacientes quirúrgicos en su morbilidad y mortalidad, hacen plantear tres cuestiones básicas y fundamentales:

- A) ¿ Realmente tienen importancia clínica "valores disminuidos" de los parámetros nutricionales, índices del estado nutricional de los pacientes ingresados en servicios quirúrgicos?.
- B) ¿ Refleja la elevada frecuencia de estos "valores bajos" nutricionales una subsecuente prevalencia alta de desnutrición proteico-energética en este tipo de pacientes?.
- C) ¿ Con qué frecuencia se produce desnutrición en las salas quirúrgicas, y en qué pacientes quirúrgicos es, en especial, probable que aparezca desnutrición?.

- A) ¿ Realmente tienen importancia clínica "valores disminuidos" de los parámetros nutricionales, índices del estado nutricional de los pacientes ingresados en servicios quirúrgicos?...

La definición de "valores bajos" nutricionales varía según el autor y el centro hospitalario donde se ha realizado el estu-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

dio. Estos diferentes criterios permiten explicar las grandes variaciones observadas en los diferentes datos publicados, mayores porcentajes de "valores bajos" en las estadísticas de Bistrian (1974)^{4 2 . . .} y Mullen (1979)^{3 3 4 . .} comparados con los publicados por Jourdan (1978)^{2 3 9 . .} y Warnold (1979)^{4 6 2 . .}.

Por otra parte, el porcentaje de "valores bajos" se expresa además, en dos formas diferentes: Como resultado de un marcador único (Kammerling 1978^{2 4 3 . .}, Meakins 1979^{3 1 9 . .}), o bien como porcentaje de uno o varios valores anormales en una batería de marcadores (Bistrian 1974^{4 2 . . .}, Jourdan 1978^{2 3 9 . .}, Mullen 1979^{3 3 4 . .}, Warnold 1979^{4 6 2 . .}, Seltzer 1979^{4 0 3 . .}).

Por último, es preciso valorar el momento en que se efectuó la evaluación del estado nutricional: Cuando los pacientes eran ingresados en el hospital (Jourdan 1978^{2 3 9 . .}, Kammerling 1978^{2 4 3 . .}, Meakins 1979^{3 1 9 . .}, Mullen 1979^{3 3 4 . .}, Seltzer 1979^{4 0 3 .}; Warnold 1979^{4 6 2 . .}), en contraste con estudios anteriores (Bollet 1973^{5 0 . . .}, Bistrian 1974^{4 2 . . .}, Hill 1977^{2 0 8 . .}) que analizaron toda la población quirúrgica hospitalizada en un determinado momento; por ende, estos estudios incluían además la DPE (desnutrición proteico-energética) que aparecía mientras el paciente permanecía en el hospital.

En dos estudios realizados por Hill (1977^{2 0 8 . .}, 1977^{2 0 9 . .}) en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal, se demostró que "valores bajos" de los índices del estado nutricional con más frecuencia se correlacionaban con la cirugía mayor, y que la desnutrición se agravaba aún más en los pacientes que permanecían un tiempo superior a siete días tras la cirugía mayor. Basándose en los resultados de las mediciones antropométricas y bioquímicas, los autores llegaron a la conclusión de que, en gran parte, la desnutrición se desarrollaba en el hospital.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Se sugirió que podría predecirse la morbilidad y mortalidad operatorias por medio de la determinación preoperatoria de los marcadores nutricionales y que, por tanto, se podría mejorar con la instauración de un adecuado apoyo nutritivo pre y postoperatorio. En 1936, Studley^{4 3 9 . . .} demostró que, pacientes operados de úlcera péptica crónica, la pérdida preoperatoria de más del 20% del peso corporal total se asociaba con una considerable mortalidad. Estudios posteriores en pacientes quirúrgicos, con solamente moderada pérdida del peso corporal, no consiguieron determinar una relación significativa entre este marcador nutricional (peso corporal total) y el pronóstico quirúrgico (Mullen 1979^{3 3 5 .}, Hill 1981^{2 1 3 . . .}). Sin embargo, Walesby (1970)^{4 5 8 . . .} encontró que una masa celular corporal (MCC), estimada por medio del potasio orgánico total (K_e), inferior al 95% del valor esperado, incrementaba significativamente la mortalidad y la duración de la estancia postoperatoria en el hospital de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

En 1979, Mullen^{3 3 5 . . .} en un estudio que comprendía 162 pacientes quirúrgicos sucesivos, de cirugía programada, utilizando el método del análisis discriminante y un procedimiento de regresión escalonada computarizada, para identificar el rendimiento individual de las variables predictivas más importantes, identificó cuatro marcadores nutritivos definitivos: Albúmina sérica, Transferrina, Pliegue cutáneo tricipital y Prueba de la hipersensibilidad cutánea retardada. La combinación de estos cuatro parámetros (antropométricos, bioquímicos e inmunológicos) le permitió elaborar y definir un INDICE PRONOSTICO NUTRITIVO (IPN), que permitiría predecir, con una aproximación variable, la evolución de un paciente determinado:

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

$$\text{IPN} = 158 - (16,6 \times \text{Alb.}) - (0,78 \times \text{Pl.ct.tri.}) - (0,2 \times \text{Tr.}) \\ - (5,8 \times \text{Re.hip.ret.})$$

IPN se expresa en forma de %

Alb.= Albúmina sérica en gr%

Pl.ct.tri.= Pliegue cutáneo tricipital en mm.

Tr.= Transferrina en mgr%

Re.hip.ret.= Reacción de hipersensibilidad cutánea retardada

(0=anergia, 1=<5mm, 2=>5mm.)

La valoración del IPN, resultado obtenido de las diferencias y expresado en forma de %, sería la siguiente: Pacientes de alto riesgo IPN superior al 50%. Pacientes de riesgo intermedio IPN comprendido entre 40-49%. Pacientes de bajo riesgo IPN inferior al 40%.

El índice pronóstico de Mullen (IPN) presenta el inconveniente de trabajar con varios factores de error, sobre todo concernientes a las pruebas cutáneas y a la medición del pliegue cutáneo tricipital; si bien, en diversas casuísticas (Mullen 1979^{335..}, Buzby 1980^{61...}) los resultados fueron bastante satisfactorios, con una gran correlación entre el pronóstico esperado y el real de la cirugía.

En resumen, se podría afirmar que no existen parámetros nutricionales realmente fidedignos "per se" sólo para valorar el estado nutritivo de un paciente, si bien algunas valoraciones inmunológicas y bioquímicas tendrían un significado pronóstico real, mientras queda por demostrar en forma convincente el valor pronóstico de las pruebas antropométricas.

B) ¿ Refleja la elevada frecuencia de estos "valores bajos" nu-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tricionales una subsecuente prevalencia alta de desnutrición proteico-energética en este tipo de pacientes?...

El peso corporal total, el área muscular del brazo y la circunferencia muscular del brazo se correlacionan razonablemente, y muy de cerca, con el nitrógeno total del organismo (Collins 1977)^{70...}; tal y como fué descrito y analizado por el mismo autor posteriormente (Collins 1979)^{71...}, la antropometría resultaba fiable para la valoración del estado de nutrición proteica en grandes grupos de sujetos (superior a la centena de individuos), pero la magnitud de la variación mostrada la hace inadecuada, como única medición, para una evaluación individual. De otro lado, la antropometría no parecía segura para estudiar los cambios del nitrógeno corporal de casos individuales en periodos cortos de tiempo (Collins 1979)^{71...}, aunque puede resultar útil en determinados grupos de pacientes, compuestos por más de diez individuos.

La masa corporal libre de grasa, masa magra corporal (MMC), puede ser calculada con la simple medición del grosor del pliegue cutáneo (Durnin 1974)^{139...}, y el resultado tiene estrecha correlación ($r=0,85$) con el potasio total del organismo (K_e), así como con el nitrógeno orgánico total ($r=0,91$), como demostraran Walesby (1979)^{458...} y Hill (1978)^{210...} respectivamente. No obstante, es requisito imprescindible la medición, al menos, de tres pliegues cutáneos, ya que la correlación es escasa cuando únicamente se cuantifica el pliegue tricipital (con la masa celular corporal) (Steen 1977)^{430...} o incluso puede no existir (Collins 1977^{70...}, Barac-Nieto 1978^{25...}).

En adultos que muestran una amplia gama de condiciones nutritivas, la seroalbúmina se correlaciona estrechamente con la masa celular corporal (MCC), con $r=0,77$ (Barac-Nieto 1978)^{25...}.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Se ha demostrado que la pérdida de peso corporal en pacientes quirúrgicos se correlaciona con la seroalbúmina y la transferri-
na séricas, al igual que con la prealbúmina y la proteína ligada
al retinol (Young 1978)^{482..}, aunque estas últimas correlaciones
no resultaron muy intensas ($r=0,33-0,41$). No obstante, resulta
poco probable que los dinteles de proteínas séricas puedan refle-
jar fielmente el estado nutricional en las situaciones de estrés
agudo (sepsis...), dado que los niveles de proteínas séricas, en
general, se encuentran decrementados en tales circunstancias.

C) ¿ Con qué frecuencia se produce desnutrición en las salas qui-
rúrgicas, y en qué pacientes quirúrgicos es, en especial, proba-
ble que aparezca desnutrición?...

Desde que Cuthbertson, en 1936^{86...}, puso por vez primera
especial énfasis en las consecuencias que sobre los depósitos
energético-proteicos del organismo tenían los vectores de la res-
puesta endocrino-metabólica a la agresión quirúrgica, un enorme
conjunto de estudios se han orientado no sólo a conocer más en
profundidad dichos fenómenos, sino también a buscar soluciones
terapéuticas que prevengan las complicaciones postoperatorias de-
rivadas, en gran medida, de la depleción en los recursos enrgéti-
co-proteicos del paciente (Bollet 1973^{50...}, Bristian 1974^{42...},
Hill 1977^{209..}, Willcuts 1977^{469..}, Adrio 1980^{1....}, Celaya 1983^{65...},
Mobarhan 1987^{327..}, Altes 1988^{6....}).

La etiología de la desnutrición hospitalaria, independien-
temente de problemas nutricionales secundarios (alcoholismo, ci-
rrosis, senectud...), tiene su raigambre en el proceso patológi-
co que obliga al ingreso hospitalario. Pueden deslindarse cinco
causas principales de desnutrición "en el hospital":

1.- Situación previa y prolongada de ayuno o semiayuno.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

2.- Incremento, no compensado, de los requerimiento nutricionales impuesto por la enfermedad de base.

3.- Prescripción exhaustiva de soluciones intravenosas no calóricas (sueros salinos, sueros glucosados de baja concentración) en pacientes que hubieran precisado, al cabo de un cierto tiempo un mayor aporte de nutrientes, ya sea por desatención o incapacidad profesionales.

4.- Por pérdidas extraordinarias resultantes de posibles complicaciones del tratamiento médico y/o quirúrgico del proceso patológico de base.

5.- Desaprovechamiento de los nutrientes aportados, ya sea por ser administrados por una vía improcedente o mal utilizada.

De un modo pragmático y sintetizador, las numerosas causas que conducen a un estado de desnutrición hospitalaria podrían resumirse en cuatro grandes apartados:

I.- AUMENTO DEL RITMO METABOLICO

- Cirugía mayor
- Traumatismos
- Neoplasias
- Sepsis

II.- AUMENTO DE LAS PERDIDAS ORGANICAS

- Vómitos
- Diarreas
- Fístulas
- Hemorragias
- Obstrucciones intestinales

III.- DISMINUCION DE LA INGESTA

- Anorexia paraneoplásica
- Anorexia cardiaca
- Dolor y dispesia

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

- Desnutrición de origen hospitalario
- Traumatismos

IV.- MALABSORCION POSTOPERATORIA

- Esofaguectomías
- Gastrectomías subtotal o total
- Resección del ileon terminal
- Síndrome de "intestino corto".

En el primer grupo (aumento del ritmo metabólico) los tumores constituyen el exponente fundamental, al ejercer un efecto competitivo, en el plano metabólico, con el huésped. El crecimiento tumoral impone un ritmo energético y una hiperutilización de aminoácidos que se traducen en un aumento del gasto metabólico en reposo, y en una sustracción de las reservas proteicas del paciente (Drexel 1966^{138...}, Warnozd 1978^{463...}). Al margen de los efectos deletéreos asociados a la enfermedad neoplásica (anorexia, saciedad precoz, afectación del tracto digestivo por el tumor y/o metástasis, tratamientos antineoplásicos radioterápicos y/o quimioterápicos, intervenciones de cirugía mayor...), que abocarán a la caquexia neoplásica.

En cuanto al aumento de las pérdidas orgánicas, éstas se manifiestan, fundamentalmente, en los vómitos, las diarreas y en las hemorragias, por cualquier proceso patológico que conduzca a dicha situación (neoplasias, enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, hemorragias digestivas altas y/o bajas, crisis de oclusión intestinal...).

La disminución o restricción de la ingesta alimenticia por dolor, dificultades del tránsito digestivo, malformaciones congénitas, afectaciones neurológicas..., se presenta en una amplia variedad de enfermedades, muchas de ellas tributarias de trata-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

miento quirúrgico.

Por último, a veces la propia Cirugía es la responsable de crear las condiciones favorables para el desarrollo de diversos estados nutricionales deficitarios (Lawrence 1977)^{282..}. Las pérdidas por fístulas, quemaduras, abscesos y pancreatitis conllevan una depleción general calórico-proteica.

Las resecciones esofágicas se acompañan, en muchos casos, de una dificultad en la absorción de las grasas, situación a la que se llega casi siempre tras las resecciones del ileon terminal.

La esteatorrea es un síntoma-signo acompañante de las gastrectomías totales, y que se manifiesta también por una malabsorción de las vitaminas liposolubles, con las consecuencias clínicas que de ello se derivan.

Las resecciones gástricas conducen, con cierta frecuencia, a una anemia megaloblástica por déficit de cianocobalamina, así como a una sideropenia a largo plazo. De igual forma, han sido descritos numerosos casos de deficiencia de ácido ascórbico tras vagotomías.

Las pérdidas de electrolitos acompañan a las fístulas biliares externas, de igual forma que el déficit de magnesio es bastante común en los drenajes biliares externos mantenidos de forma prolongada.

La Cirugía mayor o de alto riesgo, comporta graves trastornos hidroelectrolíticos, sobre todo en el periodo postoperatorio inmediato.

El déficit de zinc se presenta frecuentemente en los síndromes de malabsorción postquirúrgica, así como en las pancreatitis (Pullan 1959)^{379..}, cirrosis (Vallee 1956)^{453..} y otras situaciones asociadas al estrés (Cuthbertson 1972)^{87..}. De forma paralela, cada vez se van diagnosticando y conociendo cuadros derivados de

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

deficiencias en otros oligoelementos, tales como el selenio, el cromo, o como los que se producen a consecuencia de amplias resecciones intestinales.

Desde un punto de vista patogénico, la fisiopatología de la desnutrición del paciente quirúrgico reviste una singular importancia, puesto que a su estado nutricional deficitario previo se añadirá el factor estresante de la agresión quirúrgica: Un sujeto normal que sufre una agresión severa, experimenta una rápida depleción de sus depósitos glucogénicos hepático y muscular (véase apartado 3.1. Alteraciones del metabolismo glicídico, pg. 193) y un desvío inmediato de sus reservas proteicas, viscerales y esqueléticas, hacia la producción de energía a través del proceso neoglucogénico (véase apartado 3.3. Alteraciones del metabolismo proteico, pg. 274), mientras que se produce un consumo acelerado de las reservas grasas (véase apartado 3.2. Alteraciones del metabolismo lipídico, pg. 226).

Este fenómeno metabólico, secundario a la agresión quirúrgica, por la rapidez con que se desencadena conduce a una situación hipoalbuminémica, acompañada de afectación del sistema inmunitario (depleción de la proteína visceral) y deterioro de la proteína muscular, que no llega a traducirse en valores anormalmente patológicos de los distintos parámetros antropométricos (Lawson 1965)^{2 8 3 . . .}; situación orgánica que se ha dado en llamar "desnutrición hipoalbuminémica" (véase pg. 501), con apenas trascendencia clínica cuando dicho sujeto normal ha sido sometido a un estrés moderado, pero adquiriendo una enorme importancia en el paciente politraumatizado, en el quemado de gran extensión o en el séptico.

Sin embargo, en el individuo que por las razones impuestas por el proceso patológico de base ha mantenido un estado de semiayu-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

no, situación tan frecuente en Cirugía,, experimentará una pérdida de peso corporal a partir de sus depósitos grasos y protei-
cos, puesta de manifiesto por el deterioro de los parámetros an-
tropométricos (pliegue cutáneo tricipital, perímetro braquial,
área muscular del brazo, relación peso/talla...). En los casos
extremos dicha situación se denomina marasmo (véase pg. 503), y
en ella las cifras de albúmina sérica (vida media bastante pro-
longada) y los parámetros inmunológicos pueden hallarse preserva-
dos (Bistrian 1977)^{46...}. Sin embargo, la adición del factor
traumático, aunque sea de magnitud moderada (cirugía electiva),
conduce al paciente a una afectación supletoria de su proteína
visceral, traducida en un grave descenso de los dinteles de sero-
albúmina y en un marcado deterioro de su capacidad inmunológica,
situación nutricional conocida por kwashiorkor (véase pg. 505).
Evolución del estado nutricional que se expone gráficamente en
la Fig. III-2 (pg. 501).

Por todo lo cual, queda suficientemente demostrada la im-
portancia básica y fundamental que el estado nutricional del pa-
ciente quirúrgico tendrá sobre morbilidad, mortalidad y "restitu-
tio ad integrum" de la unidad orgánica.

En la tabla III-1 se esquematizan los procesos patológicos,
quirúrgicos o complicaciones médicas de los mismos, subsidiarios
de atención y soporte nutricional en el paciente hospitalizado.

* soporte nutricional necesario en menos del 25% de los casos

** soporte nutricional necesario en el 25-75% de los casos

*** soporte nutricional necesario en más del 75% de los casos

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

PROCESOS PATOLOGICOS SUBSIDIARIOS DE SOPORTE NUTRICIONAL

- Neoplasia esofágica **
- Estenosis benigna esofágica **
- Achalasia *
- Neoplasia gástrica **
- Estenosis pilórica *
- Pancreatitis aguda compl. ***
- Pancreatectomía céf. o to.***
- Enfermedad de Crohn **
- Fístula enterocutánea ***
- Resección intestinal masiva ***
- Enteritis actínica **
- Colectomía total (col.ulc.) ***
- Abscesos intraabdominales **
- Reintervenciones **
- Quemaduras con más del 30% de superficie corporal ***
- Insuficiencia renal aguda ***
- Anorexia nerviosa ***
- Politraumatizados: UCI ***
- Fracturas del cuello del fémur **
- Cistectomía total (Bricker) **
- Laringuectomía total ***
- Accidentes cerebrovasculares **
- Comas ***
- Traumatismos craneoencefálicos graves ***
- Tétanos ***
- Infecciones grav. tej. blan. *
- Tuberculosis **
- Fiebre origen desconocido *
- Neumonía necrotizante **
- Empiema pulmonar **
- Abscesos pulmonares **
- Meningitis *
- Linfomas estadio IV **
- Fístulas linfáticas ***

Tabla III-1.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Como puede ser observado en la tabla III-1, las enfermedades del aparato digestivo requieren, con elevada frecuencia, una atención y soporte nutricional. En parte debido a estadíos de desnutrición proteico-energética originada en los departamentos de cirugía gastrointestinal.

Los pacientes sometidos a cirugía digestiva mayor electiva (gastrectomía parcial, resección intestinal, exéresis del recto.) que no reciben un aporte nutritivo específico durante el periodo postoperatorio, se desnutrirán en el transcurso del postoperatorio inmediato con las consecuencias que ello implica. En estos pacientes es preciso analizar dos importantes interrogantes cuantitativas: 1ª ¿Cuál es la magnitud de la ingesta espontánea de alimentos ?. 2ª ¿Cuál es la magnitud y la duración de la fase catabólica, en relación con la ingesta nutritiva ?...

Si a pacientes que padecen complicaciones quirúrgicas (fístulas enterocutáneas, peritonitis, politraumatismos, grandes quemaduras...) no se les administra un intenso aporte nutritivo, desarrollarán balances nitrogenados negativos, en el rango de 13-20 gramos de nitrógeno/día (Lawson 1965^{283...}, Wilmore 1979^{473...}), equivalentes a 390-600 grs. de músculo húmedo, con resultado de una marcada desnutrición, que incluso pueda poner en peligro la supervivencia.

En diversos estudios realizados en pacientes sometidos a dietas habituales postoperatorias (Isaksson 1960^{225...}, Solem 1963^{423...}, Hessel-Wara 1978^{206...}, Hackett 1979^{188...}, Hoover 1980^{220...}) se detectó que la pérdida promedio de peso corporal total durante el periodo postoperatorio, fué muy similar con oscilaciones entre 3,6-3,9 Kgs/10 días. Estudios simultáneos del balance nitrogenado, corregidos para las pérdidas fecales y urinarias de nitrógeno, revelaron un balance negativo y acumulativo de nitró-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

geno, que oscilaba entre 65-91 grs., equivalentes a 2-2,7 Kgs. de tejido muscular (Isaksson 1960^{2 2 5...}, Solem 1963^{4 2 3...}, Hoover 1980^{2 2 0...}).

Collins, en 1980^{7 2...}, estimó la pérdida nitrogenada por medio del análisis de la activación de neutrones, en pacientes sometidos a amputaciones rectales abdominoperineales, encontrando que, dos semanas después del acto quirúrgico, las pérdidas nitrogenadas totales se cifraban en unos 150 grs.

Los pacientes con dieta hospitalaria tradicional, no presentan balance nitrogenado positivo hasta, por lo menos, dieciseis días después de una intervención de gastrectomía parcial. Por otro lado, grupos de pacientes a los que se había suministrado dietas enriquecidas en proteínas, se hacían "anabólicos" después de casi doce días (Isaksson 1960)^{2 2 5...}; resultados idénticos se obtuvieron en estudios similares efectuados a largo plazo (Harbitz 1959^{1 9 2...}, Solem 1963^{4 2 3...}).

Las conclusiones a las que condujeron estos estudios referidos fueron: a) Después de cirugía gastrointestinal, si no se suministra tratamiento nutricional específico se producirán en los pacientes diversos grados de desnutrición. b) En el momento del alta hospitalaria, la mayoría de los pacientes se encuentran en fase de catabolismo. c) Las medidas nutricionales, sencillas o sofisticadas, pueden mejorar considerablemente la situación nutricional, que conduzca a una situación anabólica anterior al alta hospitalaria.

Conclusiones que, a su vez, plantearon una serie de nuevos interrogantes: 1º ¿ Resultará "positivo" para el paciente una mejora del aporte nutritivo, al contrarestar la desnutrición proteico-calórica ?. 2º ¿ La repleción nutritiva mejora especialmente el bienestar del paciente ?. 3º ¿ Se reducirá la astenia postope

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

ratoria, acelerándose la recuperación de la masa muscular y acortándose la convalecencia postoperatoria ?...

Estos interrogantes resultan difíciles de contestar de una forma categórica, precisándose estudios de variadas patologías, y con una proyección longitudinal. Young (1980)^{4,8,3} realizó un estudio de estas características en cirugía colorectal.

Merece especial atención, entre otras razones por no aparecer reseñados en la tabla III-1 los pacientes correspondientes, la cirugía cardiovascular. Los pacientes cardiológicos pueden presentar la denominada caquexia cardíaca, que puede condicionar a los mismos, tras ser sometidos a cirugía cardíaca, a una serie de problemas agravados por la desnutrición: Ventilación mecánica prolongada, aparición precoz de úlceras por decúbito, aumento en la incidencia y gravedad de infecciones, mala cicatrización de las heridas...

La denominada caquexia cardíaca puede ser debida, en general, a dos factores causales: 1) Anorexia cardíaca (véase pg. 514) provocada por un aumento de la presión venosa central (PVC), lo que conlleva un éstasis hepático con hipertensión portal subyacente, congestionante de la mucosa gástrica y enlentecedora del vaciamiento gástrico; uniéndose a ello, una debilidad muscular por desequilibrio hidroelectrolítico (diuréticos, dietas exentas de sodio poco apetitosas, escasa ingesta oral por mala respuesta psicológica frente a la enfermedad crónica...). 2) Situación de hipercatabolismo con taquicardias, taquipneas, hipertermia, diaforesis...; con un aumento concomitante de la demanda metabólica a nivel de ciertos tejidos (aparato respiratorio y miocardio hipertrofiado, con incremento de la actividad simpaticomimética resultante de niveles plasmáticos elevados de actecolaminas).

Aun cuando, tras intervenciones quirúrgicas cardíacas se pue-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

de suministrar alimentación oral desde el primer día postoperatorio, Manners (1974)^{299..} y Walesby (1979)^{458..} en estudios sobre pacientes sometidos a by-pass cardiopulmonar, encontraron unas cifras promedio bajas (700 Kcal/día) en la ingesta energética, así como ingestas proteicas de casi 27 grs./día.

En 1977, Hesso^{205..} examinó cuidadosamente la ingesta alimenticia de los pacientes ingresados en un servicio de cirugía del aparato locomotor, detectando una ingesta energética inferior al metabolismo basal en el 55% de los casos, y menor al valor estándar (metabolismo basal + 30%, según Randall (1971)^{382..}) de los pacientes prostrados en cama.

Por todo ello, resultaría justo concluir que muchos pacientes quirúrgicos se desnutren durante su hospitalización. Con frecuencia, este hecho carece de importancia dado que muchos de los casos abandonarán el hospital sin mayores complicaciones. No obstante, incluso durante un periodo postoperatorio no complicado, el mantenimiento de una nutrición insuficiente conduce a una pérdida de peso corporal total comprendida entre 3-4 Kgs., desnutrición proteico-energética innecesaria, ya que podría ser corregida por la aplicación de las medidas dietéticas oportunas.

Un tratamiento nutricional de los pacientes que desarrollan complicaciones postoperatorias importantes y graves resulta un problema singularmente serio, que precisa de un aporte nutritivo insoslayable.

Mullen (1980)^{336..} y Steffe (1980)^{431..} tras meticulosos estudios, afirmaron rotundamente que la desnutrición proteico-energética afectaba de modo negativo la morbilidad y mortalidad hospitalarias del paciente quirúrgico, al resultar directamente responsable de:

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

- Hipoproteinemia e hipoalbuminemia
- Cicatrización defectuosa de las heridas
- Incremento en la incidencia de dehiscencias de sutura
- Edemas generalizados
- Retardo en la consolidación del callo de fractura
- Hipotonía intestinal
- Alteración de enzimas responsables de la absorción
- Alteración de la eritropoyesis
- Atrofia muscular y úlceras por decúbito
- Oliguria con tendencia a la uremia
- Disminución de la capacidad de respuesta inmune
- Aumento de la frecuencia de infecciones postoperatorias

La complicación más grave, y a su vez más frecuente, que se deriva de la desnutrición proteico-energética, es un aumento de las complicaciones sépticas postoperatorias; a pesar de las estrictas normas de asepsia vigentes en la actualidad, de un exquisito refinamiento técnico quirúrgico y de la utilización de antibióticos altamente sofisticados. Como una consecuencia, lógica, de la capacidad de respuesta inmune comprometida negativamente.

En la actualidad, resulta un tema incuestionable que " la respuesta inmunitaria idónea implica, de modo insoslayable, un perfecto estado nutricional".

3. Desnutrición proteico-energética y respuesta inmunitaria

Durante las últimas décadas ha cobrado un inusitado inte-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

rés el estado nutricional del paciente, como factor influyente en la integridad cuantitativa-cualitativa del sistema inmunitario del organismo; un estado nutricional óptimo es fundamental para la buena salud y bienestar del ser humano.

En un estudio de las defensas naturales orgánicas frente a una agresión externa, será preciso tener en consideración todos y cada uno de los factores que concurren a cada lado de la contienda fisiológica, constituyendo un factor fundamental la integridad del sistema inmunitario del huésped. De esta integridad dependerá, en buena medida, su pronóstico evolutivo.

Puesto que todas las partes de nuestra economía dependen, en último término, de una provisión adecuada y suficiente de nutrientes, no sería de extrañar que el sistema inmunitario pudiera "fallar" en los pacientes malnutridos. La hipotética relación entre desnutrición y alteración inmune fué intuita hace ya décadas.

Ya en 1968, Philips^{370..} señaló como la mayor parte de niños desnutridos^{279..} fallecían a consecuencia de infecciones.

Law 1973^{279..}, Belghiti 1978^{350..}, Champault 1979^{890..}, Youinou 1981^{481..} y otros muchos autores refirieron en sus estudios, la estrecha relación existente entre desnutrición y alteraciones en la competencia inmune, especialmente cuando ésta se valoraba mediante las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada. Este hecho, llevó a algunos investigadores (Copeland 1976^{770..}, Blackburn 1977^{470..}, Chandra 1980^{1000..}...) a considerar a los tests cutáneos como un parámetro más del estado nutricional.

Al respecto, podría comentarse que aunque parece existir una relación entre desnutrición y alteración de la inmunocompetencia puede demostrarse que si bien todos los pacientes con grave afectación de su estado nutricional presentan algún grado de disfun-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

ción inmunológica, no todos los casos con alteración de la respuesta inmune, objetivada en los tests cutáneos, presentan unos estados nutricionales deficitarios. Ello debido a ser múltiples las causas capaces de modificar la respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada, especialmente en los pacientes quirúrgicos. Resulta claro que en algunas poblaciones de pacientes quirúrgicos, como puedan ser los portadores de neoplasias del tracto digestivo, la desnutrición es una circunstancia predominante y, por tanto, en ellos la relación entre anergia-desnutrición podría resultar mucho más estrecha (Jaurrieta 1981)^{2 3 2 . .}. En otras poblaciones quirúrgicas, neoplasias de pulmón o cardiópatas, se presentarán otros condicionantes responsables de la anergia y, quizás, la relación anergia-desnutrición no resulte tan estrecha. Un claro ejemplo de lo anterior, se obtiene en los pacientes politraumatizados, en su mayoría jóvenes y con buen estado nutricional, que a las pocas horas del traumatismo ya presentan anergia a los tests cutáneos; cuando todavía su estado nutricional de deteriorarse de forma importante, en el trauma "per se" y la posible administración de corticosteroides se encontrarían los orígenes de su estado anérgico.

Un hecho clave en las investigaciones sobre la relación desnutrición proteico-energética y reactividad inmunológica, lo constituyó el hallazgo de que los problemas inherentes a la malnutrición proteico-energética (MPE) presentes en la mayoría de los niños de países subdesarrollados, eran superponibles y no diferían significativamente de los detectados en pacientes internados en los centros hospitalarios de los países ricos e industrializados (Bristian 1977)^{4 5 . . .}, resultando que el binomio malnutrición-infección era algo indisociable en la mente del clínico. Con un cierto sentido profético, hace más de cien años Graves

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

escribió: " Cuando la alimentación no es suficiente, o el alimento es inadecuado o incompleto, hay predisposición en el hombre para enfermar, debido al efecto debilitante en el sistema ".

Como se ha expuesto en párrafos anteriores, la desnutrición clásicamente ha sido asociada con una disminución de las defensas del huésped, lo que, con elevada probabilidad, reflejaría un sistema inmune deteriorado.

La investigación de las interrelaciones existentes entre nutrición e inmunidad es una labor complicada, ya que ambas son fenómenos complejos que implican múltiples componentes actuando recíprocamente. Por ende, los datos obtenidos de los estudios clínicos deben ser cuidadosamente interpretados, dada la gran cantidad de variables implicadas:

- Factores biológicos
Edad y sexo.
- Factores políticos
Condicionantes de la disponibilidad y distribución de los alimentos.
- Factores sanitarios
Funcionamiento de los servicios sanitarios.
- Factores socioeconómicos
Determinantes de la cantidad y calidad de los alimentos, en base a la capacidad adquisitiva.
- Factores culturales
Determinantes de los hábitos alimentarios.
- Enfermedades intercurrentes
- Dificultades para la cuantificación exacta del grado de malnutrición
- Dificultades para la valoración precisa de la respuesta inmune (naturaleza, dosis y vía de administración del antígeno.)

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Todo lo cual hace que, los problemas nutricionales sean, con frecuencia complicados y se presenten en forma de un mosaico de deficiencias, suficiencias o excesos de uno o más nutrientes. Ante tal evento, resultaría sumamente interesante la experimentación animal, en la que los factores implicados serían más fácilmente controlables, merced a la utilización de sistemas experimentales correctamente definidos, en donde los datos obtenidos permitiesen una mejor interpretación.

Como se exponía con anterioridad, los estados de semiaayuno prolongado conducen a una depleción de la grasa corporal y de la proteína muscular (véase pg. 500), con relativa preservación de la proteína visceral y, por tanto, de la función inmunitaria. La adición de un factor estresante (cirugía, traumatismos, infecciones...) a estos estadios nutricionales, inducirá una desnutrición de tipo kwashiorkor (véase pg. 501). Situación similar, desde un punto de vista clínico, experimentará un sujeto sano bien nutrido, que sufra un grave estrés, con afectación de su proteína visceral y, por ende, de su sistema inmunitario.

Alteraciones nutricionales preoperatorias, van a afectar negativamente el normal desarrollo fisiopatológico de la respuesta orgánica frente a la agresión. Aun cuando existen escasos datos en la literatura científica sobre la influencia de la desnutrición proteico-energética (DPE) sobre las proteínas reactantes de fase aguda (véase pg. 325), parece que éstas resultan decrementadas en circunstancias tan adversas para la unidad orgánica.

John y Miller^{2 3 5 . .} demostraron cómo la presencia de un balance nitrogenado positivo en el medio de perfusión de hígado aislado de rata, inducido por la adición de aminoácidos y determinadas hormonas al mismo, incrementaba la síntesis de proteínas reactantes.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tes de fase aguda.

En un extenso estudio clínico, Dominioni (1983)^{134..} demostró cómo la intensidad de la respuesta aguda se halla en dependencia no sólo del tipo de intervención efectuada, sino también del estado nutricional previo de los pacientes; de modo tal que la desnutrición proteico-calórica previa, reduce la intensidad de dicha respuesta, en lo que a la elevación de determinadas proteínas reactantes de fase aguda, positivas, o a la depresión de las negativas se refiere.

De Oca (1982)^{116..} y Sánchez (1983)^{393..} ratificaron dichos hallazgos, estudiando ratas sometidas a un estrés inflamatorio. En las que las elevaciones de haptoglobina y C3 resultaban ser significativamente menos intensas en los animales desnutridos, con respecto a los normonutridos.

Estos mismos autores (De Oca 1982^{117..}, Zornoza 1982^{485..}) estudiaron la respuesta proteica aguda (reactantes de fase aguda) en una serie de pacientes neoplásicos sometidos a diversas intervencciones quirúrgicas (gastrectomías subtotal o total, esofaguectomías, resecciones colorectales...), valorando diversas proteínas reactantes de fase aguda (haptoglobina, α -1-ácido glicoproteína, α -1-antitripsina, ceruloplasmina, α -lipoproteína y C3) positivas, así como dos proteínas reactantes de fase aguda negativas (transferrina y α -2 macroglobulina). Observando y comprobando que, a excepción de la α -1-lipoproteína y la ceruloplasmina, apenas modificadas, todas las proteínas reactantes positivas experimentaban aumentos más marcados entre la población enferma normonutrida, en comparación con los pacientes desnutridos; a la inversa de lo que ocurría con la transferrina y la α -2 macroglobulina, cuyos descensos postoperatorios eran menos marcados en situaciones de desnutrición proteico-energética (DPE). Reseñando

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

que, tanto las tasas de haptoglobina como las de α -1-antitripsina, presentaban valores basales preoperatorios significativamente superiores en los pacientes desnutridos, en comparación con los normonutridos.

El significado biológico de estos hallazgos resulta difícil de esclarecer. La función teleológica de este grupo de proteínas, reactantes de fase aguda, apunta hacia una defensa del organismo ante situaciones de alarma (recuérdese su función antiproteásica en el foco inflamatorio) y, es de suponer, que en situaciones es tresantes la unidad orgánica precise de dichas proteínas, de for ma más o menos inmediata. Su cuantía en plasma, tras la actuación del agente agresor (cirugía, inflamación, traumatismo, infección...), dependerá del "pool" de aminoácidos necesarios para su biosíntesis y, éste a su vez, del aporte nutricional.

Tras este análisis de los resultados, quedaría suficientemente justificada una respuesta aguda positiva más marcada en la pobla ción sin desnutrición proteico-energética. Por otra parte, los mecanismos compensatorios entre los reactantes positivos y negativos, tales como la α -1-antitripsina y la α -2 macroglobulina, en el foco inflamatorio explicarían que el descenso de estos últimos fuera proporcional al ascenso de los primeros, y en dependencia con el estado nutricional previo. Los autores del trabajo apuntaron que, los niveles elevados de haptoglobina y alfa-1-an titripsina, detectados en los pacientes desnutridos, podrían ser atribuidos a un estadiaje tumoral más avanzado en aquellos enfer mos.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

3.1. Alteraciones anatomopatológicas de los órganos linfoides

Mucho antes de saber que el timo es un órgano clave en la respuesta inmunitaria, se sabía que el estado nutricional tenía claras influencias sobre el desarrollo del mismo (Simon 1845)⁴¹³.

En 1976, Bell^{37...} demostró, en un modelo experimental, que la desnutrición proteico-calórica (DPC) estaba asociada con una depleción generalizada de los tejidos linfáticos orgánicos y que resultaba proporcionalmente mayor cuanto mayor era la pérdida de peso corporal total. Además, los estudios histológicos revelaban una reducción en el tamaño de los folículos linfáticos esplénicos en tanto que los linfocitos de los manguitos periarteriolas, se mostraban marcadamente resistentes a la depleción por malnutrición proteico-energética (MPE).

A nivel tímico, en pacientes desnutridos (DPE) pueden apreciarse depleción linfocítica, así como de las áreas T del bazo y de los ganglios linfáticos (Keusch 1980)^{253...}. Las pruebas "in vitro" demostraron que, los pacientes con malnutrición proteico-energética (MPE), presentaban un número total de linfocitos T inferior al encontrado en la población sana. Por el contrario, el recuento de células nulas estaba aumentado y la cuantificación de linfocitos B se encontraba dentro de la normalidad (Keusch 1980^{253...}, Chandra 1983^{104...}).

Concomitantemente y, tal vez, como una de las posibles causas de la depresión linfocitaria, se encuentran lesiones anatomopatológicas a nivel del tejido linfoide periférico, o centros linfáticos secundarios. El exámen histológico de los ganglios linfáticos de los pacientes aquejados de DPE, constata lesiones claras tanto cualitativas como cuantitativas de los mismos: a) Reduc-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

ción de la actividad de los centros germinativos, así como de su número total (bursodependientes). b) Disminución de la población linfocitaria en las zonas paracorticales y periarteriolas (timodependientes). c) Atrofia de las zonas paracorticales (timodependientes). d) Histiocitosis de los senos (Douglas 1976)^{135..}.

Se han descrito, asimismo, lesiones similares a nivel del tejido linfoide del tracto gastrointestinal (faringe, intestino delgado...) donde se aprecia una disminución del tejido linfático a nivel de adenoides y placas de Peyer (Smythe 1971)^{422..}.

En niños con desnutrición proteico-energética (DPE), afectados, a su vez, de procesos infecciosos intercurrentes, Purtilo (1975)^{380..} observó lesiones atróficas importantes a nivel tímico en un 83% de los casos; comprobando histológicamente una pérdida de la demarcación corticomedular, depleción linfocitaria, crecimiento de los corpúsculos de Hassal e incremento de la proliferación fibrovascular.

3.2. Alteraciones de la inmunidad inespecífica

La barrera cutáneo-mucosa orgánica, puede y debe ser considerada como un componente "local" de la inmunidad humoral inespecífica (véase pg. 445). La capa más externa de la piel constituye una cobertura continua, producto final del metabolismo proteico, que no resulta ni remodelable ni reutilizable, por lo que las consecuencias de la DPC no son apreciables en la superficie corporal.

Sin embargo, debido indirectamente a las alteraciones en la biosíntesis y maduración de las proteínas fibrosas, en la DPC se pueden observar dermatitis descamativas, dermatitis pigmentadas, denudación y escasa cicatrización; a consecuencia de las cuales se producen lesiones dérmicas sin solución de continuidad, favo-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

recedoras de contaminación por gérmenes patógenos de la superficie corporal: Estafilococos y enterobacterias (Keusch 1980)²⁵³. La MPE (malnutrición proteico-energética) altera, igualmente, las propiedades y grosor de las mucosas intestinales, lo que facilitaría su invasión a partir de las bacterias saprofíticas de la flora intestinal (Schneider 1972)³⁹⁷.

El fenómeno de la fagocitosis, es uno de los más interesantes dentro de la respuesta inmunológica, a la vez que uno de los menos conocidos en su mecanismo fisiológico íntimo. La función fagocítica comprende diversas etapas (véase pg. 450): Quimiotaxis, vacuolización, degranulación de los lisosomas dentro del fagosoma y acción bioquímica de los enzimas lisosomiales sobre la bacteria o cuerpo extraño. Fases en las que participarán tanto los componentes del sistema PMN como los del sistema MNF (véase pg. 446).

Numerosas investigaciones han demostrado que la función fagocitaria se encuentra comprometida en los pacientes afectados de desnutrición proteico-energética (DPE). Merced a la utilización de técnicas "in vivo", rebuck window, Freyre (1973)¹⁶¹ y Kulapongs (1977)²⁷³ constataron, en niños con MPE, un decremento en la migración de los monocitos, con aumento de la quimiotaxis de los PMN; "in vitro", la quimiotaxis de los polimorfonucleares (PMN) podía encontrarse ligeramente descendida, pero transcurrido cierto tiempo (30'-60'), que fué cuando se estudió "in vivo", ésta parecía normalizarse (Schopfer 1976)³⁹⁹. Estas alteraciones iniciales de la migración celular, podrían elevar la susceptibilidad a la infección en el huésped.

Gray (1964)¹⁸² y Felsenfeld (1977)¹⁴⁸ experimentalmente comprobaron cómo la población de monocitos en exudados inflamatorios, se hallaba notablemente afectada, cuantitativa y cualita-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tivamente, en animales desnutridos. Similares resultados, pero con preservación de la población PMN, se observaron tras escarificaciones cutáneas en niños afectados de DPC (Freyre 1973^{161..}, Kulapongs 1977^{273..}). Douglas (1977)^{136..} refirió anomalías de la quimiotaxis monocítica, frente a *Escherichia coli*, en los pacientes desnutridos; tras la instauración de una paute de renutrición se detectaba una normalización de la quimiotaxis de los monocitos.

En estudios sobre la incorporación de I^{131} , de P^{32} y oro coloidal a los macrófagos, a través de la fagocitosis de dichos elementos, de animales de experimentación sometidos a restricción proteico-calórica (o simplemente proteica), Dionigi (1977)^{132..} constató una afectación de dicho proceso, fagocítico y de vacuolización, que consiguió hacer reversible mediante la instauración de programas de nutrición parenteral.

Una vez fagocitada la partícula extraña (elemento artificial, bacteria...) se produce una descarga enzimática por medio de una función de las membranas lisosómicas y el fagosoma, con la consiguiente cadena de reacciones bioquímicas (incremento del consumo de oxígeno, aumento de la glicólisis, liberación de la vía de las pentosas, elevación de la biosíntesis del RNA y del ATP) con un descenso coetáneo del pH y una hiperactividad de determinadas enzimas (mieloperoxidasa, superóxidodismutasa, NADPH-oxidasa..) con la subsiguiente producción de H_2O_2 y radicales superóxidos.

Yoshida (1967)^{480..} estudiando el contenido de metabolitos intermediarios en los PMN de pacientes desnutridos, encontró un decremento del oxalacetato, piruvato y lactato, cuando la situación desnutricional era intensa, mientras que en los estadios de DPE moderada, sólo se observaba un descenso del lactato, dato corroborado por Shousha (1972)^{409..} posteriormente. Así mismo, disminuyó la producción de ATP, reduciéndose el cociente entre las

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

concentraciones de ATP y AMP frente a las tasas de ADP (ATP+AMP/ADP), en los casos de desnutrición intensa. En las situaciones de desnutrición, la proporción de ciertas enzimas intracelulares (mieloperoxidasa, NADH-oxidasa, ácido 6-fosfogluconodehidrogenasa, piruvatoquinasa...) puede verse alterada negativamente (Yoshida 1967^{480...}, Munson 1974^{338...}, Schopfer 1976^{399...}).

Shousha (1972)^{409...} detectó, en pacientes afectos de DPC, afectación en el funcionalismo de los PMN, cuantificada a través de la reducción del nitro azul tetrazolio (proceso que requiere la activación de la NADPH-oxidasa), con la consecuente producción de inones H^+ y la precipitación de aquel compuesto químico. Aunque cuando el reconocimiento de las bacterias opsonizadas y fagocitadas por parte de los PMN y de los componentes MNF parece no estar alterada en los estudios "in vitro", llevados a cabo en pacientes con MPE (malnutrición proteico-energética) (Cooper 1974^{73...}, Schopfer 1976^{399...}, Douglas 1977^{136...}, Chandra 1983^{103...}), la microscopia electrónica ha puesto en evidencia que, los PMN y mononucleares fagocíticos, si bien parecen presentar una secuencia funcional normal (formación de vacuolas fagocíticas, fusión del fagolisosoma y desgranulación) (Douglas 1977)^{136...}, pueden objetivarse defectos del metabolismo oxidativo y en la glicólisis postfagocítica (Selvaraj 1972^{404...}, Jose 1975^{238...}, Schopfer 1976^{399...}, Douglas 1977^{136...}, Kensch 1977^{251...}), a consecuencia de lo que puede derivarse una reducción de la actividad bactericida intracelular. La alteración de la capacidad bactericida varía de unos pacientes a otros; en algunos, especialmente los que presentan una infección concomitante, la actividad bactericida puede hallarse muy alterada (Selvaraj 1972^{404...}, Jose 1975^{238...}, Schopfer 1976^{399...}, Kensch 1977^{251...}). No obstante, el defecto parece ser más cuantitativo que cualitativo (Kensch 1977)^{251...}.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

El sistema del complemento ofrece aspectos fisiopatogénicos distintos de su clásica ligazón con la reacción antígeno-anticuerpo (véase pg. 455). En efecto, determinadas fracciones del complemento poseen propiedades específicas, que les otorgan un papel muy importante en la reacción del huésped frente a la invasión por gérmenes: Así, las fracciones C3B y C3D facilitan la opsonización por los polimorfonucleares (PMN) y los macrófagos, en tanto que la fracción C5 influye, en el mismo sentido, ante una invasión fúngica. El complejo C1423 estimula la fagocitosis y la adherencia inmune. Por su parte, C3A, C5A y C567 estimulan la quimiotaxis de los PMN, monocitos y eosinófilos; mientras que los dos primeros contribuyen a aumentar la respuesta inflamatoria, a través del estímulo sobre las células cebadas, liberadoras de aminas biógenas.

El sistema del complemento se encuentra invariablemente alterado en la desnutrición proteico-energética (DPE) (Chandra 1983)^{104..}. Si bien las concentraciones de los componentes del complemento consiedrados como "reactantes de fase aguda" se incrementan llamativamente en los huéspedes infectados, en los casos de DPE la globalidad de los componentes del sistema, con excepción del C4, se encuenran reducidos. Sirisinha (1973)^{415..} en un extenso estudio demostró la afectación de todos los componentes del sistema del complemento, a excepción del C4, en los estadios de DPE, lo que, en principio, sugeriría una activación de la vía alternativa de la properdina en estos estados nutricionales. Como parte de estas alteraciones en el sistema del complemento, la función opsónica del plasma estaría igualmente reducida (Chandra 1983)^{104..}.

Los niveles de C3 se detectaron decrementados en diversos estudios realizados en niños desnutridos, desnutrición del tipo

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

kwashiorkor (Chandra 1972^{91...}, Ratnakar 1972^{383...}, Coovadia 1974^{74...}, Neumann 1975^{346...}, Newmann 1977^{353...}), con retorno a la normalidad tras instaurarse programas de renutrición (Dionigi 1977)^{132...}.

En un estudio experimental realizado en ratas, Sánchez Domingo (1983)^{393...} comprobó unos niveles de C3 significativamente inferiores en las camadas desnutridas frente al grupo control eu nutrido. Tras someter a todo el grupo, objeto del estudio, a un estrés inflamatorio observó una significativa elevación de dicho parámetro en ambos grupos; si bien, el incremento fué mayor en las ratas que no padecían desnutrición previa. En tal sentido, cabría decir que el C3 se comportó como una proteína "reactante de fase aguda".

3.3. Alteraciones de la inmunidad específica

Diversos estudios, realizados en niños desnutridos, permitieron comprobar cómo los estados de desnutrición proteico-calórica (DPC) se acompañaban de un bajo recuento en las cifras de linfocitos circulantes; seguidos de una recuperación, en el plazo de 7-20 días, tras instaurarse una pauta de renutrición (Chandra 1974^{93...}, Ferguson 1975^{149...}, Kulapongs 1977^{274...}). Bristian (1975)^{43...} demostró, en adultos hospitalizados desnutridos, una disminución del número total de linfocitos T circulantes.

Aun cuando no son muy numerosos los estudios que permitan hablar sobre las variaciones de las diferentes subpoblaciones linfocitarias en los estados de desnutrición, diversos autores han centrado sus investigaciones al respecto:

Chandra (1979)^{98...} determinó una disminución de los linfocitos facilitadores (helper) con elevación de los linfocitos T globa-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

les en niños hindúes desnutridos. Mediante la utilización de anticuerpos monoclonales, este mismo autor (Chandra 1982)^{102..} puso de manifiesto alteraciones en las subpoblaciones linfocitarias en pacientes afectados de desnutrición proteico-calórica; apreciándose una marcada alteración cuantitativa y cualitativa de los linfocitos OKT4⁺ (helper), mientras que la subpoblación OKT8⁺ (supresores) presentaban variaciones menos llamativas. De Oca, en 1984^{119..}, obtuvo resultados parejos en un grupo de 80 pacientes neoplásicos frente al grupo control.

En 1973, Jose y colaboradores^{237..} encontraron modificaciones en la actividad de los linfocitos NK ("natural killer" o asesinos) frente a células tumorales, manipulando los diferentes aminoácidos y las proporciones proteicas de la dieta. De modo que, la deprivación proteica disminuía la capacidad citotóxica de los linfocitos NK; de la misma forma actuaba la deprivación de leucina. Mientras que la restricción de arginina, histidina y lisina, tan sólo provocaba una mínima influencia en la capacidad citotóxica de los linfocitos NK frente a las células tumorales.

Una de las funciones de los linfocitos T que ha demostrado tener mayor grado de sensibilidad en los diversos estados de desnutrición, es su capacidad linfoproliferativa blastogénica, frente a diversos mitógenos (fitohemaglutinina, concavalina A...) o diferentes antígenos (toxoides tetánicos, estreptolisina S, carbohidratos específicos del estreptococo...).

La mayoría de las investigaciones demostraron una afectación importante de dicha función linfoblástica en los estados de DPC (Smythe 1971^{422..}, Chandra 1972^{91..}, Law 1973^{279..}, Dionigi 1976^{131..}, Keilmann 1976^{248..}, Bistrián 1977^{45..}, Neumann 1977^{347..}, De Oca 1983^{118..}). En la mayoría de los estudios se utilizó la estimulación con fitohemaglutinina (PHA), midiendo la in-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

corporación de timidina tritiada, fiel reflejo de la síntesis de DNA a nivel intracelular; otros autores, emplearon los cultivos linfocitos -factor estimulante- de alta fiabilidad, pero menos potentes.

Law (1973)^{279..} demostró, en pacientes hospitalizados, que la inmunidad celular específica determinada a través de los índices de transformación linfocitaria frente a la PHA, se hallaba deprimida en los estados de desnutrición; hallándose, del mismo modo, que el tratamiento nutricional (nutrición parenteral) era capaz de mejorar la inmunocompetencia (Law 1973^{279..}, Copeland 1976⁷⁷).

En niños afectos de DPE, se comprobó que sus linfocitos respondían escasamente a los agentes mitogénicos; en especial, cuando los cultivos celulares se realizaban en sueros autólogos. Los sueros o plasmas procedentes de pacientes malnutridos, con frecuencia presentaron factores inhibidores de la blastogénesis linfocitaria (Heyworth 1975)^{207..}, así como ausencia de elementos estimulantes de la proliferación celular (Beatty 1979)^{300..}.

Contrariamente, Meakins (1977)^{318..} no encontró diferencias en las respuestas linfocíticas frente a mitógenos, en enfermos con diversas situaciones clínicas (anergia, sepsis, traumatismo...).

En estudios experimentales con ratas, mantenidas en dieta libre de proteínas durante seis semanas, Law (1974)^{281..} comprobó una menor incorporación de timidina tritiada por parte de los linfocitos enfrentados a la PHA, defecto que mejoraba significativamente tras la instauración de una dieta proteica adecuada. Las implicaciones de estas investigaciones, de cara al paciente al paciente quirúrgico, fueron exhaustivamente revisadas por el autor (Law 1974)^{280..}.

Células esplénicas procedentes de ratas y ratones alimentados con dietas deplecionadas en proteínas, mostraron que la res-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

puesta a la PHA era tan buena, o mejor, que la de las células es plénicas procedentes de animales normoalimentados (Cooper 1974^{73...}, Fernandes 1976^{150...}, Ota 1977^{362...}). En contraste, Aschkenasy (1975)^{12...} apuntó que ratas alimentadas con dietas libres de proteínas, manifestaban una peor respuesta "in vivo" a la PHA

Clásicamente, se ha tenido en menor consideración el estudio de las linfoquinas, a la hora de correlacionar la inmunodepresión celular con los estadios de desnutrición. No obstante, Gautam (1973)^{170...} aportó una producción disminuida de MIF (factor inhibidor de la emigración) en camadas de ratas desnutridas, estudio no corroborado por Kramer (1975)^{265...} en cobayas. Cerdos guineanos sometidos, crónicamente, a una dieta pobre en proteínas, presentaron una mejor capacidad en la producción del MIF en respuesta a un antígeno específico, en comparación con el grupo control bien alimentado (Kramer 1976^{266...}, 1977^{267...}). Por todo lo cual, en el momento actual, la relación entre las distintas linfoquinas conocidas (cuantía y acción fisiológica) por una parte y los estados nutricionales por la otra, queda sujeta a controversia; debiendo ser objeto de futuras investigaciones, tanto clínicas como experimentales.

En 1970, Woodruff^{478...} demostró un descenso en la síntesis del interferón en ratas desnutridas, inoculadas con el virus de Newcastle, en comparación con un grupo control.

La inmunidad celular es una función de los linfocitos T específicamente sensibilizados, en colaboración con macrófagos no específicos. Cuando linfocitos T de un donante inmunocompetente se inyectan en un huésped, no genéticamente idéntico, que ha sido convertido en inmunoincompetente por medios químicos o por irradiación, los linfocitos injertados (implantados) reconocen y llevan a cabo una respuesta inmunitaria contra los antígenos de

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

histocompatibilidad del receptor, extraños a los mismos. A este fenómeno inmunológico se le denomina "reacción de injerto contra el huésped" (GVH graft-versus-host), dado que el receptor es incapaz de rechazar a los linfocitos injertados, por lo que éstos últimos "rechazan" a su receptor.

En estudios independientes, Cooper (1974)^{73...} y Bell (1975)^{36.} hallaron que células esplénicas procedentes de ratones con DPC demostraban una reacción GVH netamente superior, en comparación con la reactividad GVH producida por células esplénicas procedentes de ratones que habían sido alimentados con normalidad. Por otro lado, células procedentes de ganglios linfáticos, placas de Peyer y timo de ratones con DPC, mostraban un incremento de la reacción de GVH; el aumento más marcado en la respuesta, ocurría en los órganos linfáticos primarios, que en condiciones de normalidad poseen una reactividad mínima.

La reactividad GVH, es una función de las poblaciones linfocíticas T, resistentes a los corticosteroides, productores de linfólisis; por lo que la mejoría de la misma bien podría ser el resultado de una selectiva linfólisis de células T no reactivas, secundaria a la elevación de los corticoides adrenales, con enriquecimiento secundario de la subpoblación T reactiva. Con anterioridad, Bell (1976)^{37...} había demostrado que, existía un cierto grado de hipersecreción adrenal en ratones alimentados con dietas débiles en proteínas, y que ello contribuiría a reducir el número de células linfoides en diversos órganos. Sin embargo, dado que la adrenalectomía resulta inoperante para disminuir la mejoría de la reactividad GVH de las células esplénicas procedentes de camadas con DPC, resultaría bastante improbable que el mecanismo único etiopatogénico fuese la selección linfocítica, llevada a cabo por los corticoides.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

McFarlane (1973)^{312...} y Cooper (1974)^{73...} observaron que la inmunocompetencia de los linfocitos T podía ser mantenida, e incluso mejorada, bajo condiciones de deprivación proteica crónica moderada: El rechazo del aloinjerto de piel parecía estar inalterado en ratas con DPC, y acelerado en ratones con idéntico déficit nutricional. En opinión de Sousa (1973)^{425...} dado que los linfocitos periarteriulares esplénicos resultan marcadamente resistentes a la DPC, y que éstos forman parte del "pool" de células linfocitarias T recirculantes, ello podría explicar la mejoría de la reactividad GVH asociada a las células esplénicas de ratones portadores de DPC.

Las pruebas de hipersensibilidad dérmica retardada, o test cutáneos de sensibilidad retardada, han adquirido un gran interés clínico en la valoración y seguimiento de los diversos estados nutricionales.

Dichas pruebas de reactividad frente a diversos antígenos (estreptoquinasa, estrptodornasa, tricofitina, candidina, PPD, dinitroclorobenceno, dinitrofluorobenceno...) reflejan no sólo el brazo aferente de la inmunidad celular (procesamiento antigénico), sino también el brazo eferente (reconocimiento antigénico, producción de linfoquinas, quimiotaxis e interacción con el antígeno), manifestándose con la formación de un eritema e induración cutánea.

Resultando unas pruebas útiles, en cuanto a sensibilidad al estado nutricional del individuo, resultan inespecíficas por cuanto engloban la mayor parte de las fases de la cascada inmunológica celular, incluyendo los posibles factores bloqueadores o inhibidores de dicha respuesta orgánica.

Good (1976)^{180...} realizó pruebas de hipersensibilidad dérmica retardada en cerdos guineanos y ratas con deficiencias proteicas

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Los cerdos guineanos sometidos a una dieta moderadamente baja en proteínas (6-9%), presentaban una reacción dérmica positiva, con induración normal pero menor eritema. Animales de la misma raza, pero sometidos a dietas severamente deficientes en proteínas (inferior al 3%), presentaron reacciones dérmicas negativas. Resultados parejos obtuvo en las series realizadas con roedores.

De modo similar, Copeland (1976)^{77...} halló que, ratas alimentadas con dietas normales presentaban una reacción dérmica positiva al PPD (derivado proteico purificado), mientras dietas elevadas en carbohidratos y exentas de proteínas hacían perder la positividad de las reacciones, tras cinco semanas de deprivación proteica; una reversión hacia la positividad ocurrió cuando las ratas fueron nuevamente alimentadas con una dieta normal. En contraste, las pruebas cutáneas no revertieron a la positividad si los animales deplecionados de proteínas eran alimentados con una dieta a base de aminoácidos sintéticos suplementados con vitaminas y minerales, pero carente de carbohidratos y grasas. Por ende, ratas normoalimentadas con reactividad positiva frente al derivado proteico purificado (PPD), sometidas al régimen dietético de aminoácidos sintéticos, se convirtieron en reactantes negativas a este antígeno tras cuatro semanas; lo que sugeriría que no solamente los aminoácidos serían suficientes para mantener, o reestablecer la inmunocompetencia.

Todos estos estudios, así como otros realizados en modelos experimentales murinos, demostraron que animales sometidos a regímenes nutricionales restrictivos (bajos en proteínas o en aportes proteico-calóricos) presentaban, o manifestaban, deficiencias en la inmunidad mediada por células. Ciertamente, la naturaleza y extensión de las alteraciones inmunológicas, en gran parte, dependería de la duración, el grado y el tipo específico de

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

deprivación nutricional.

Numerosos han sido los estudios que han permitido relacionar, en el ser humano, los estados de desnutrición con las alteraciones de las respuestas cutáneas a diferentes antígenos (Chandra 1972^{91...}, Law 1973^{279...}, Neumann 1975^{346...}, Ziegler 1975^{484...}, Keilmann 1976^{248...}, Sinha 1976^{414...}, Meakins 1977^{318...}, Smith 1977^{421...}, Jaurrieta 1983^{233...}).

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada han sido ampliamente estudiadas en pacientes desnutridos, habiéndose encontrado alteraciones tanto en las reacciones a los antígenos de recuerdo como a la sensibilización primaria (dinitroclorobenceno o DNCB), siendo estos hallazgos consecuencia de los efectos que, sobre las células T, provoca la DPC. La extensión de la alteración inmunológica está en relación con la gravedad del problema nutricional y, resulta reversible con una adecuada rehabilitación nutricional (Jose 1975^{238...}, Chandra 1977^{97...}, Keusch 1980^{253...}, Chandra 1983^{104...}).

Belghioti (1978)^{35...} en un estudio sobre 120 pacientes, divididos en dos grupos, encontró que la mortalidad por causas infecciosas era del 50% en los pacientes anérgicos y, solamente del 4% en los sujetos relativamente anérgicos o con reactividad normal. En ambos grupos, el porcentaje de casos con uno o más criterios de desnutrición, era significativamente superior en los pacientes anérgicos que en aquellos otros con una anergia relativa o de reactividad normal.

Champault (1980)^{90...} en investigaciones sobre un grupo de 320 pacientes quirúrgicos, subdivididos en tres grupos, halló en los casos considerados como bien nutridos que la anergia estaba presente en un 15-30%, mientras que en los desnutridos el porcentaje ascendía al 70-80%. Tras someter a los pacientes anérgicos a

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

nutrición parenteral, observó que al cabo de 15-60 días la respuesta era positiva a los diversos tests cutáneos. Sobre una tasa de mortalidad global, frente a la infección, del 44% (39% en anérgicos y 5% en anérgicos relativos o normoreactivos) la muerte por sepsis de pacientes anérgicos, a los que se les sometió a nutrición parenteral, fué inferior a la observada en aquellos que no recibieron este tipo de tratamiento nutricional; demostrándose que la alimentación intravenosa modificaba el estado nutricional, la respuesta inmune y el pronóstico de los pacientes calificados de anérgicos.

García Sabrido (1983)^{169..} aportó que, mientras en la población saludable el porcentaje de anergias era de un 3,5%, en los pacientes desnutridos ascendía hasta un 27%; cuando al estado de desnutrición se asociaba determinada patología intercurrente (neoplasias), el porcentaje se incrementaba aún más.

En los estudios de Belghioti (1978)^{35...} , se determinó que el índice de eliminación de creatinina con respecto al peso, resultaba ser un parámetro nutricional que se correlacionaba fuertemente con las respuestas a las pruebas cutáneas.

En trabajos independientes, Bistran (1975)^{43...} había demostrado en adultos hospitalizados desnutridos que existía un elevado porcentaje de anergias cutáneas frente a la candidina y el DNCB, asociadas a una disminución del número total de linfocitos circulantes. El auténtico mérito de este autor, reside en haber llamado la atención acerca de la estrecha correlación que se establecía entre el déficit inmunológico y los descensos en las cifras plasmáticas de albúmina y transferrina. Por ello, dedujo que la preservación de la inmunocompetencia dependía, fundamentalmente, de la proteína visceral (véase pg. 499) en la que genéricamente engloba las proteínas de las vísceras (hígado, pan

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

creas, cerebro...), cuya medición resultaba posible de un modo indirecto, al cuantificar las proteínas sintetizadas por el hígado (prealbúmina, albúmina, transferrina...) y cuya síntesis se encontraba modulada por diversos factores (Hensle 1978^{2 0 2 ..}, Solomon 1978^{4 2 4 ..}).

En 1976, Spanier^{4 2 7 ..} demostró que existían diferencias entre la masa celular corporal (MCC)(véase pg. 498) de los pacientes inmunocompetentes con respecto a los relativamente anérgicos (R.A.) y a los anérgicos (A.), utilizando exclusivamente este parámetro nutricional. Ulteriormente, Jaurrieta (1981)^{2 3 2 ..} corroboró estos hallazgos, aportando que, los pacientes inmunocompetentes, poseían una masa magra corporal (MMC)(véase pg. 498) mejor preservada que los casos de R.A. y A.

Este último autor (Jaurrieta 1981)^{2 3 2 ..}, en un estudio con pacientes inmunocompetentes "versus" pacientes R.A. y A. pudo determinar una serie de correlaciones entre diversos parámetros nutricionales y las pruebas de hipersensibilidad dérmica retardada.

El área muscular del brazo, que es un índice exclusivo de proteína muscular, demostró que ésta (proteína muscular) era superior en el grupo normoreactivo y grupo R.A. que en el grupo A., lo que indicaría que las reservas proteicas de los anérgicos(A) se encuentran muy reducidas, dato de gran importancia y singular relieve durante el postoperatorio, pues en esta circunstancia - de ayuno y estrés- es de esta fuente proteica de donde el organismo obtiene los aminoácidos necesarios, para llevar a cabo la biosíntesis de la proteína visceral.

La evaluación de la proteína visceral, a través de la determinación de las proteínas plasmáticas totales, la albúmina y la capacidad de saturación de hierro, constató grandes diferencias entre los casos de inmunocompetencia (I.C.), los R.A y los A.. Aña

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

diendo a este compartimento proteico el colesterol, dado que su tasa plasmática se correlacionaba con la albúmina ($r=0,67$) y la capacidad de saturación del hierro ($r=0,76$). Así, los pacientes I.C. y R.A. mantenían una proteína visceral semejante, a excepción de la albúmina -algo menor en el grupo R.A.-, detectándose diferencia en las proteínas totales plasmáticas; lo cual, en opinión del autor, que la albuminemia constituiría, probablemente, el parámetro aislado más sensible y que mejor discerniría entre sí los tres grupos objeto del estudio, realzándose su valor como marcador nutricional (Bistrían 1975^{4 3 . . .}, Jaurrieta 1978^{2 3 1 . .}).

La proteína visceral de los pacientes I.C. y R.A. difería significativamente de los anérgicos, que mostraban descensos muy importantes de la totalidad de los parámetros proteicos estudiados.

La relación entre el porcentaje de pérdida de peso corporal total y proteína visceral resultó compleja: Por una parte, pudieron apreciarse casos de pérdida ponderal del 20-30% con proteína visceral conservada e inmunocompetencia; por otra, se detectaron casos de pérdidas ponderales del 10% con afectación de la proteína visceral e hipersensibilidad cutánea tipo R.A. o A., aun cuando dichos casos extremos no fueron muy frecuentes. En líneas generales, los casos I.C. habían perdido un promedio del 12% de su peso corporal habitual, lo cual era compatible con la preservación de la proteína visceral; mientras que los pacientes R.A., con una pérdida ponderal del 15%, mostraban ya indicios de afectación de su proteína visceral, con albuminemias en el límite inferior de la normalidad.

Estos resultados publicados por Jaurrieta, ponían de manifiesto una estrecha correlación entre la inmunodepresión y la mortalidad asociada, tal y como había sido definido por el grupo de Montreal (Meakins 1977^{3 1 8 . .}, Pietsch 1977^{3 7 1 . .}), pero implicando

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

clarísimamente a la desnutrición como factor acompañante y/o causante de dicha inmunodepresión.

Desde los clásicos estudios del grupo de Montreal (Meakins 1977^{318...}, Pietsch 1977^{371...}), en los que se demostrara el valor real de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada como factor pronóstico de sepsis y mortalidad postoperatoria, múltiples estudios han puesto de manifiesto como el estado nutricional se encuentra íntimamente relacionado con la reactividad cutánea a los antígenos de recuerdo y, por ende, al riesgo de complicaciones postquirúrgicas, especialmente infecciosas.

Los tests de inmunocompetencia pueden ser utilizados como un índice funcional del estado de nutrición y, así mismo, empleados como monitorizadores de la respuesta frente a una terapia nutricional (Pietsch 1977)^{371...}. Los índices de inmunocompetencia sirven para predecir la morbilidad infecciosa, de modo que un estado de anergia cutánea, así como las alteraciones en otras pruebas durante la fase preoperatoria, indican un riesgo elevado de sepsis y mortalidad postquirúrgica (Chandra 1983)^{104...}.

No obstante, debe tenerse presente que la desnutrición proteico-energética (DPE) no es la única causa de anergia adquirida en los pacientes hospitalizados. El cáncer, la quimioterapia, la radioterapia, la edad, la Cirugía, la anestesia, la uremia, las infecciones bacterianas y víricas, la insuficiencia hepática... pueden malograr la respuesta cutánea orgánica a los antígenos de recuerdo (Blackburn 1982)^{48...}, aunque con independencia de la causa etiopatogénica, esta disminución de la hipersensibilidad dérmica retardada se correlaciona estrechamente con un incremento de la sepsis y la mortalidad, opinión compartida por pléya de de autores (Pietsch 1977^{371...}, Belghioti 1978^{35...}, Champault 1980^{90...}, Chandra 1983^{104...}, Jaurrieta 1981^{232...}...).

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

La célula plasmática capaz de sintetizar anticuerpos (Ac), representa el estadio final de la diferenciación de los linfocitos B. El recuento de los mismos no suele modificarse en las situaciones de DPE; a su vez, la cuantificación de las Igs muestra, hasta la actualidad, resultados contradictorios.

La experimentación animal ha demostrado que una variable importante en la evaluación de la deprivación proteica crónica (DPC), sobre la producción de anticuerpos, es la naturaleza del estímulo antigénico empleado.

La respuesta de anticuerpos frente a antígenos T independientes (*Brucella abortus*) aparece, en general, inalterada por la DPC (Cooper 1974^{73...}, Law 1974^{281...}, Price 1977^{376...}). En contraste, diversos estudios (McFarlane 1973^{312...}, Cooper 1974^{73...}; Law 1974^{281...}, Fernandes 1976^{150...}, Price 1976^{375...}, 1977^{376...}) demostraron que, tanto el número de células productoras de anticuerpos como los títulos séricos de Ac se encontraban marcadamente reducidos en la DPC, inducida en ratones inmunizados con hemáties de carnero -SRBC (sheep red blood cells)-, antígeno T dependiente. Similares resultados se obtuvieron en camadas de ratones con DPC inmunizados con células linfoides alogénicas (Malave 1976)^{298...}.

La IgM, aloanticuerpo, de aquellos ratones afectos de DPC resultó en unos dinteles mayores o equivalentes que la observada en el grupo control, mientras que la IgG se encontraba notablemente reducida en los animales desnutridos. Dado que la producción de IgM es considerada como T independiente, mientras que la IgG requiere células linfocíticas "helper" (Klein 1974)^{258...}, dichos resultados proporcionaron una evidencia de que la DPC resultaba más "devastadora" para la respuesta de Ac frente a antígenos T dependientes.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Price (1977)^{376..} centrando sus investigaciones sobre los protocolos de inmunización, observó que los ratones del grupo control producían unos títulos elevados, superiores al grupo desnutrido, de Ac frente al toxoide tetánico, como respuesta a dosis altas y medias de dicho antígeno. Sin embargo, a dosis inferiores del mismo antígeno los ratones con DPC producían unos títulos de Ac, en respuesta primaria, superiores a los ratones normales; del mismo modo, los títulos de Ac tras inmunización secundaria de la camada DPC, con dosis altas de antígeno, alcanzaron dinteles normales. Los antígenos procedentes de bacterias Gram negativas y lipopolisacáridos como coadyuvantes, mejoraron la producción de Ac en los ratones afectados de DPC, lo que, según el autor, sugeriría que la capacidad de proliferación de los linfocitos B no resultaba interferida por la deprivación proteica.

En pacientes con DPE las regiones B de los ganglios linfáticos y del bazo se encuentran conservadas (véase pgs. 531-532); asimismo, en la sangre periférica de estos pacientes se encuentra una distribución normal de la población linfocítica B (Mugerwa 1971^{332..}, Cooper 1974^{73..}, Kensch 1978^{252..}). García Sabrido (1983)^{169..} hizo un estudio comparativo entre poblaciones linfocíticas B de sangres periféricas, procedentes de pacientes desnutridos en comparación con un grupo control, utilizando la técnica de las rosetas EAC, no pudiendo observar variaciones significativas.

Las mediciones de Igs séricas, llevadas a cabo por distintos autores (Keusch 1980^{253..}, Chandra 1983^{103..}, 1983^{104..}, García Sabrido 1983^{169..}) demostraron que sus dinteles se encontraban dentro de la normalidad o ligeramente elevados: La IgG puede estar normal (Keilmann 1976^{248..}, McMurray 1975^{314..}) o elevada (Chandra 1972^{91..}). La IgM tiende a estar elevada (Neumann 1975)

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

(Keilmann 1976)²⁴⁸. La IgA puede encontrarse normal (Neumann 1975)³⁴⁶, elevada (McMurray 1975)³¹⁴ o deprimida (Keilmann 1976)²⁴⁸. La IgE, relacionada con las reacciones de tipo anafiláctico, se puede encontrar elevada en situaciones de DPC, tal y como demostrara Newmann (1975)³⁵² en niños desnutridos.

Comentario independiente merece el comportamiento de la IgA, cuyos niveles séricos pueden estar disminuidos en las situaciones de DPC (Chandra 1983¹⁰³, 1983¹⁰⁴, Sirisinha 1975⁴¹⁶). Al ser la IgA una inmunoglobulina secretoria eliminada por la saliva, las lágrimas, las secreciones nasales y presente en las secreciones intestinales, resulta la molécula proteica responsable de los procesos de inmunidad local (inmunidad específica local). Sus variaciones durante el desarrollo de DPE, podría estar relacionadas con la presencia de lesiones ulcerosas a nivel del tracto digestivo consecuentes al ayuno, o bien con el desarrollo de infecciones gastrointestinales concomitantes, o producirse un incremento de la IgA monomérica, en vez de la IgA dimérica, dado que esta última no pudiera ser sintetizada ante la falta de estimulación antigénica que conlleva la ingesta alimenticia. En apoyo de esta última hipótesis, abogarían los hallazgos de Sirisinha (1976)⁴¹⁶ y de McMurray (1975)³¹⁴, que encontraron una relación inversa entre las concentraciones séricas de IgA y las cuantificadas en las mucosas nasal y salivar.

Los resultados hallados en la IgA serían superponibles, aunque en mucha menor proporción, a la IgM que, como es sabido, también se encuentra presente en las secreciones orgánicas, si bien debido a su gran Pm (peso molecular), la cuantía sería mucho menor.

3.4. Mecanismos etiopatogénicos

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

El mecanismo íntimo por el cual la restricción proteica reduce la formación de anticuerpos T dependientes resulta, hasta el momento actual, desconocido. Sin embargo, cálculos basados en el número de células productoras de anticuerpos (Ac) y en los títulos de Ac séricos, indican que, a pesar de existir menos células productoras de Ac en los bazos de los ratones con DPC -en comparación con las camadas normales-, la cantidad de Ac producidos no se encuentra disminuida en los animales con DPC (Cooper 1974^{73...}, Law 1974^{281...}, Price 1976^{375...}). Por lo cual, parecería verosímil que la restricción proteica alterase la regulación de la producción de Ac, a través de un efecto deletéreo sobre los linfocitos T "helper" y/o linfocitos T supresores.

Fernandes (1976)^{150...} estableció que, mientras la DPC deprimía la respuesta celular primaria de formación de "placas hemolíticas" a partir de muestras sanguíneas de los ratones enfrentadas a suero de carnero, ésta (DPC) tenía escaso efecto sobre la respuesta secundaria. Además, cuando células esplénicas sensibilizadas, procedentes de ratones con DPC o de ratones normales, eran inyectadas junto a hematíes de carnero (SRBC) en recipientes radiados letalmente, las células procedentes de ratones con DPC generaban una "placa" secundaria mayor que las células control; lo que sugería que un hipotético supresor de la actividad celular de la respuesta primaria, presente en el huésped DPC, resultaría ineficaz para la supresión de la respuesta inmune secundaria, cuando se transfería a los recipientes irradiados.

En un estudio anterior (McFarlane 1973)^{312...}, en el que se emplearon ratas con deficiencia proteica, se había mostrado que tanto la respuesta primaria como la respuesta secundaria celular en la formación de "placas hemolíticas" con SRBC se encontraban profundamente deprimidas en los animales desnutridos.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Por lo que resulta controvertida la relativa efectividad de la restricción proteica sobre la respuesta primaria versus respuesta secundaria. Es generalmente aceptado que, el estado nutricional durante las fases de reconocimiento e inducción de la respuesta inmune desempeña un importante papel.

En experimentación animal, Aschkenasy (1965)^{11...} trabajando con animales sometidos a deprivación proteica, comprobó unos niveles elevados de corticosterona unidos a linfopenia y atrofia tímica; animales de similares características nutricionales, a los que se les había practicado una adrenalectomía previa, mostraban una involución tímica mucho menos marcada, linfocitosis y una mayor supervivencia.

Posteriormente, McFarlane (1971)^{311...} demostró una mayor captación de $(1,2\text{ H}^3)$ -corticosterona del timo, bazo y tejido linfóide periférico de ratas desnutridas. En comentario del autor: "El timo postnatal posee dos poblaciones de timocitos morfológicamente similares, pero diferentes en propiedades inmunológicas de superficie. Una de estas poblaciones, 85-90% de las células tímicas, es cortisona dependiente y desaparece a las 48 horas de haber sido administrada esta hormona adrenal. La población restante, no lisada, resistente a la cortisona posee muchas propiedades de la población linfocítica T periférica. Parece que las células sensibles a la cortisona serían las precursoras de las resistentes y, estas últimas, al liberarse del timo anidarían en territorios timo-dependientes de los órganos linfoides periféricos, tornándose en células T maduras".

Estos hallazgos experimentales hicieron surgir la hipótesis de que un aumento de la fracción libre del cortisol plasmático fuese el origen de las alteraciones inmunológicas que acompa-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

ñaban a los estados de desnutrición proteico-energética (DPE).

Por otro lado, la hipoalbuminemia que acompaña a las situaciones de DPC lleva consigo una elevación de la fracción libre del cortisol plasmático, cuyas cifras en seres humanos desnutridos se encuentran incrementadas (Leonard 1964^{2 8 6...}, Alleyne 1966^{5...}), aunque dicha elevación pudiera estar inducida, asimismo, por el característico estrés de las circunstancias de ayuno, o por la asociación de un proceso infeccioso intercurrente.

Independientemente, Smythe (1971)^{4 2 2...} detectó valores altos de proteína C reactiva en más del 40% de pacientes afectados de DPC, a su vez Mortensen (1975)^{3 3 0...} demostró la inhibición de la formación de rosetas, a cargo de linfocitos T, ejercida por la proteína C reactiva, al combinarse ésta con los linfocitos.

En conclusión, podría afirmarse que: Aun cuando la mayor parte de las investigaciones y estudios sobre las posibles interrelaciones entre el estado nutricional y el sistema inmunitario han sido realizadas en niños malnutridos de países subdesarrollados, está claro que un gran número de pacientes hospitalizados en países desarrollados sufren malnutrición, en general, a consecuencia de procesos patológicos debilitantes. Del mismo modo, una carencia de la ingesta oral de alimentos a consecuencia de disfunciones del sistema nervioso central, estadíos postoperatorios, enfermedades gastrointestinales... abocan en una situación de malnutrición.

La malnutrición característicamente produce atrofia del timo, bazo, médula ósea y tejidos linfoides (Mugerwa 1971)^{3 3 2...}; compatibles con los defectos reportados de la inmunidad mediada por células. El timo y áreas timodependientes de los ganglios linfáticos son las más severamente deplecionadas de los tejidos

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

linfoideos; sin embargo, en los ganglios linfáticos, la reducción de los centros germinales y folículos primarios unida a la aparente disminución del tamaño de las amígdalas, indicaría que las áreas timoindependientes (B dependientes) también se encontrarían influenciadas hacia la depleción, inducida por la DPC (Smythe 1971^{4 2 2 . . .}, Neumann 1975^{3 4 6 . . .}, Schopfer 1976^{4 0 0 . . .}, Katz 1977^{2 4 6 . . .}).

Mientras que los niveles de C4 del sistema del complemento (inmunidad inespecífica humoral) se encuentran usualmente normales, el reto de los componentes del complemento están reducidos en las situaciones de DPE (Sirisinha 1973^{4 1 5 . . .}, Neumann 1975^{3 4 6 . . .}). Los bajos niveles de estos componentes pudieran ser debidos a una disminución de su biosíntesis o a una activación del sistema del complemento, lo que causaría un mayor consumo de los mismos "in vivo"; este último hipotético mecanismo, podría resultar verídico ya que determinadas sustancias con actividad anticomplementaria han sido detectadas en los sueros de pacientes aquejados de DPC (Chandra 1975)^{9 4 . . .}.

El número total de linfocitos circulantes en sangre periférica, de niños con DPC, puede encontrarse normal o moderadamente reducido (Smythe 1971^{4 2 2 . . .}, Chandra 1974^{9 3 . . .}, Neumann 1975^{3 4 6 . . .}; Schopfer 1976^{4 0 0 . . .}). El número absoluto y la proporción de células T en pacientes DPC están moderadamente reducidos, retornando a la normalidad tras unos cuantos días de repleción nutricional (Chandra 1974^{9 3 . . .}, Schopfer 1976^{4 0 0 . . .}). La proporción de linfocitos B es equivalente o ligeramente superior a los valores control normales; no obstante, en un estudio efectuado en niños con kwashiorkor, el número absoluto de células B se encontraba ligeramente reducido (Bang 1975^{2 3 . . .}, Schopfer 1976^{4 0 0 . . .}).

Estudios de estimulación mitogénica "in vitro", soportan

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

la conclusión de que la inmunidad celular específica está significativamente menoscabada; la respuesta frente a la PHA (fitohemaglutinina), incorporación de timidina tritiada, de transformación blástica se halla reducida en los pacientes con DPC (Glefh_uysen 1971^{175..}, Sellmeyer 1972^{402..}, Neumann 1975^{346..}, Schopfer 1976^{400..}).

Menoscabo de la inmunidad celular también ha sido demostrado "in vivo", a través de los resultados de pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada usando antígenos ubicuos (cándida, tricofitina, estreptococo) de modo prioritario, frente a otro tipo de antígenos (dinitroclorobenceno (DNCB) y hemocianina de la punta de lapa (KLH)), constatándose una menor reactividad (Chandra 1972^{91..}, Edelman 1973^{140..}, Work 1973^{479..}, Neumann 1975^{346..}, Schopfer 1976^{400..}).

El severo deterioro de la inmunidad celular específica, asociado a la DPC, ha sido comparado con el observado en los estados de inmunodeficiencia primaria (Neumann 1975)^{346..}. Inmunidad defectuosa, infecciones intercurrentes y malnutrición, coexistiendo en un círculo vicioso y perpetuado por una ingesta alimenticia inadecuada, con balances nitrogenado y energético negativos.

En general, las tres grandes inmunoglobulinas (Igs) se encuentran dentro de los rangos de la normalidad en los pacientes con DPC; sin embargo, existen estudios en que se objetivan elevaciones de alguna de ellas (McFarlane 1970^{310..}, Chandra 1972^{91..}, Neumann 1975^{346..}). La IgA secretoria, de saliva y secreciones nasofaríngeas, en pacientes DPC puede estar reducida, en respuesta a la inmunización con virus atenuados del sarampión y de la poliomielitis (Chandra 1975^{94..}, Sirisinha 1975^{416..}).

La respuesta de anticuerpos séricos, ha resultado disminui

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

da frente a ciertos antígenos (Fiebre amarilla, tifus y difteria); al contrario, aumentada, frente a otra batería de antígenos (Sarampión, poliomielitis, viruela, hemocianina de la punta de la lapa (KLH)) (Reddy 1964^{3 8 4...}, Brown 1966^{5 6...}, Rosen 1971^{3 9 1...}, Faulk 1974^{1 4 7...}, Neumann 1975^{3 4 6...}). En pacientes con respuesta de anticuerpos subnormal, la terapia nutricional causó rápida recuperación de la producción fisiológica de Ac (Mathews 1972)^{3 0 2...}. La terapéutica antimicrobiana y nutricional también redujo a sus valores normales los niveles elevados de Igs, interpretados como resultado de infecciones concomitantes (Neumann 1975)^{3 4 6...}.

Como se apuntaba en párrafos precedentes, uno de los aspectos más importantes, e interesantes, de las interrelaciones existentes entre el estado nutricional y el sistema inmunitario, lo constituye el papel que la reposición proteico-energética puede ejercer sobre la modificación del deterioro de los diferentes parámetros inmunológicos valorables.

La repleción nutricional, proteico-energética, de animales con deficiencia proteica se ha pronunciado como un efecto de controversia, sobre la garantía de las respuestas inmunitarias.

Law (1974)^{2 8 1...} estableció que las ratas con DPC presentaban una respuesta de "formación de placas hemolíticas" frente a SRBC deficiente o escasa; sin embargo, la repleción nutricional durante los dos días previos a la inmunización, tenía como resultado una mejor y significativa respuesta "formadora de placas hemolíticas" en las ratas replecionadas, en comparación con el grupo control normal. Cuando las ratas DPC se replecionaban en los dos días siguientes a la inmunización, mostraban una mejoría incompleta de su capacidad hemolítica.

Price (1976)^{3 7 5...} obtuvo resultados diferentes, utilizando un

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

modelo experimental de ratones con DPC. En su estudio la repleción nutricional se inició cinco días antes de la inmunización, lo que no consiguió mejorar la respuesta de anticuerpos; los títulos séricos de Ac contra antígenos T dependientes y T independientes resultaron tan bajos en los ratones replecionados como en aquellos otros que se habían mantenido en DPC.

Diversos factores pudieron contribuir a la dicotomía de resultados en los dos estudios referidos: Los diferentes modelos experimentales utilizados, las variaciones críticas del potencial inmunológico, el estado nutricional de los animales ... que bien pudieran afectar profundamente los resultados.

En una investigación sobre los efectos de una moderada DPC sobre la inmunocompetencia de pacientes adultos sin enfermedades malignas, antes y después de repleción nutricional por medio de nutrición parenteral, Law (1973)²⁷⁹ observó que los niveles séricos de Igs no mostraron cambios significativos entre los pacientes malnutridos (albúmina sérica inferior a 3,2 gr%) y entre los pacientes sin malnutrición clínicamente detectable. Sin embargo, las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada, a antígenos primarios y secundarios, estuvieron reducidas en los malnutridos, al igual que la capacidad de los linfocitos de sangre periférica en responder a la PHA y a los mitógenos de la fitolacca (PWM), es decir la capacidad de blastogénesis. El anticuerpo po primario IgM, como respuesta a la hemocianina de la punta de lapa (KLH), se encontró del mismo modo deteriorado en los pacientes malnutridos. En la segunda parte del estudio, la repleción nutricional por medio de nutrición parenteral, se demostró una mejoría de la hipersensibilidad cutánea retardada, de la proliferación linfocítica reactiva a mitógenos y de los títulos de anticuerpos anti-KLH.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Los autores enfatizaban en que, la sepsis detectable en pacientes tratados con nutrición parenteral era el resultado de unas resistencias del huésped deterioradas, lo que conllevaba una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas en los pacientes malnutridos y que, este aumento de susceptibilidad se reduciría con la repleción nutricional intravenosa. En consecuencia, la sepsis no constituiría una contraindicación para efectuar una cateterización venosa central, al objeto de suministrar nutrición parenteral, que mejoraría la resistencia del huésped combatiéndose la infección.

Es un hecho conocido, desde hace mucho tiempo, que la malnutrición constituye frecuentemente una complicación, primaria o secundaria, en la evolución de la enfermedad neoplásica. El proceso maligno puede actuar sobre el estado nutricional del paciente a través de una, o más, de las tres vías siguientes (Bozzetti 1982)^{54...}: a) Efectos sistémicos de la neoplasia "per se" (anorexia, incremento del metabolismo energético (Warnold 1978)⁴⁶¹). b) Efectos locales de la neoplasia (interferencias con la deglución, con el transito alimenticio...). c) Efectos de los tratamientos antineoplásicos (Cirugía, quimioterapia, radioterapia). La inmunocompetencia, en líneas generales, ha sido asociada con respuestas terapéuticas más favorables y con periodos de supervivencia más prolongados (Eilber 1970¹⁴¹..., Hersh 1971²⁰³..., Bosworth 1975⁵¹...).

En esta línea de pensamiento, aparente asociación entre inmunocompetencia y evolución del proceso neoplásico, Copeland (1976)⁷⁶... investigó tanto si la terapéutica oncológica causaba inmunodepresión, como resultado de la malnutrición inducida por el tratamiento, como si la repleción nutricional con alimentación intravenosa podría prevenir el deterioro del sistema inmunitario y

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

,posiblemente, mejorar la respuesta terapéutica. Estudiando los efectos de la quimioterapia, la radioterapia y/o cirugía sobre pacientes neoplásicos que recibían concomitantemente nutrición parenteral, llegó a las siguientes conclusiones: La alimentación intravenosa fué firmemente responsable de la repleción nutritiva y, con probabilidad, uno de los factores responsables asociados con el retorno a la positividad de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada. El mantenimiento de la inmunocompetencia resultaba decisivo para la resistencia del huésped frente a la infección de los pacientes neoplásicos, especialmente durante los diversos tratamientos protocolizados de quimioterapia o radioterapia (la posible radiación del timo o de la médula ósea de los huesos largos, lo que daría lugar a una reducción en el número o en la funcionalidad de los linfocitos T circulantes, máximos responsable de los procesos de inmunidad mediados por células). Además, la reactividad inmunitaria contra antígenos asociados al tumor, podría ser un factor determinante en el control del crecimiento tumoral. En consecuencia, la repleción nutricional por nutrición parenteral resultaba sumamente importante, no sólo para el mantenimiento del estado nutricional frente a una terapéutica antineoplásica intensa, sino también como una ayuda inestimable para el retorno o el mantenimiento de la inmunocompetencia.

Diversos estudios posteriores ratificaron y corroboraron los asertos de Copeland: En pacientes neoplásicos sometidos a diversas intervenciones quirúrgicas (Copeland 1981^{78...}, Smale 1981^{418...}, Müller 1982^{337...}), que recibieron radioterapia (Copeland 1981^{78...}, Holm 1978^{219...}) o fueron subsidiarios de quimioterapia (Isell 1978^{226...}, Copeland 1982^{79...}).

En el momento actual, puede afirmarse que la nutrición pa-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

renteral, como método terapéutico de repleción nutricional, permite el restablecimiento, al menos en parte, de un estado de inmunocompetencia. En base a: Una restitución del número de linfocitos T, tras un periodo de 7-29 días de realimentación (Chandra^{93...}; Ferguson 1975^{149...}, Kulapongs 1977^{274...}, De Oca 1984^{119...}). Una mejor respuesta linfoproliferativa frente a diversos agentes mitogénicos (Law 1973^{279...}, Dionigi 1977^{132...}, Neumann 1977^{347...}).

Los tests cutáneos de hipersensibilidad retardada, constituyen hoy en día el parámetro de control y seguimiento, de la interrelación estado nutricional-sistema inmunitario, más utilizados en los medios hospitalarios. Ampliamente utilizados en pacientes sometidos a nutrición parenteral, permiten corroborar una clara reversibilidad de los estados de hipoergia y mejoría de los estados de anergia.

Resulta evidente que, el conocimiento de las relaciones entre el estado nutricional y los diferentes aspectos de la inmunocompetencia se encuentran aún en su FASE INICIAL. No obstante, los investigadores han establecido claramente que, las interrelaciones entre inmunidad y nutrición resultan de vital importancia y, por tanto, campo merecedor de investigaciones intensivas.

4. Elementos nutrientes y respuesta inmunitaria

4.1. Lípidos

La posibilidad de que los componentes lipídicos de la dieta pudieran tener influencia en las defensas inmunológicas del huésped, fué primeramente sugerido por Dewey & Nuzum (1914)^{125...}, al demostrar los efectos secundarios inmunosupresores de las inyecciones de colesterol, en cerdos guineanos y conejos, que se

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

achacó a un menoscabo de la función fagocítica de los granulocitos circulantes.

Estudios subsecuentes dieron lugar a diversas informaciones concernientes a los distintos efectos desarrollados por el colesterol, los lípidos totales, los ácidos grasos saturados y poliinsaturados, sobre la reactividad inmunitaria del huésped y sus defensas inespecíficas contra las infecciones. Virtualmente, no existe apenas información disponible sobre el efecto de los fosfolípidos dietéticos sobre las funciones inmunes; sin embargo, la metilación de los fosfolípidos celulares es estimulada por las lecitinas, Igs y proteínas quimiotácticas (Hirata 1980)^{214..}. Estas producen la translocación de los fosfolípidos, desde la parte interna a la externa de las membranas celulares. Proceso que facilitaría la mitogénesis de los linfocitos, la quimiotaxis en los neutrófilos y la liberación de histamina a partir de las células cebadas (mastocitos) y de los granulocitos basófilos.

Las alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular estarían causadas no solamente por la translocación de los fosfolípidos, sino también por diferencias en las cantidades de colesterol o de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), presentes en la doble capa lipídica. Estos lípidos podrían, en consecuencia, influir en las funciones inmunes merced a variaciones de la permeabilidad a nivel de la membrana celular.

En adición a los efectos inmunológicos de los nutrientes lipídicos, bien cuando se consumen con la dieta o son inyectados parenteralmente en elevadas dosis, algunos lípidos pueden ser utilizados como "adyuvantes" si se combinan con los antígenos administrados (Reynolds 1980)^{385..}. Las micelas lipídicas artificiales, sintetizadas en el laboratorio, también pueden desplegar un potencial valor inmunogénico; si diversos tipos de antígenos son

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

incluidos entre sus espacios laminares internos. Estas micelas antigénicas pueden ser empleadas, a través de inoculación, en un intento de introducir antígenos, o fármacos, en el interior del protoplasma de células individuales del organismo. Las células receptoras del huésped serían capaces, mediante fagocitosis, de absorber las micelas antigénicas, o farmacológicas.

Las alteraciones en el contenido de grasa corporal total han recibido una relativa escasa atención, en términos de un impacto específico sobre las diversas funciones del sistema inmune:

a) Resistencia del huésped

Hedgecock (1955)^{198...} demostró que, la utilización de aceite de coconut (aceite vegetal saturado) como única fuente de grasas en la dieta, aumentaba la resistencia de ratones a la tuberculosis experimental.

En el extremo opuesto, Newberne (1966)^{348...} aportó que, perros sabuesos con obesidad desarrollaban encefalitis, de severidad creciente, cuando eran inoculados con el virus del "moquillo", al ser comparados con las reacciones de camadas normonutridas o ligeramente desnutridas; en los tres grupos de sabuesos, no se detectaron diferencias con respecto a las respuestas séricas de la IgG ante la infección. Fiser (1972)^{154...} encontró que induciendo experimentalmente, por inoculación del virus de la hepatitis canina, una noxa patógena a cachorros de sabueso alimentados con dietas de alto contenido lipídico, éstos desarrollaban la enfermedad de una forma más severa y prolongada que los grupos de control (camadas procedentes de idénticos progenitores).

Nuevas incertidumbres, acerca del papel de los lípidos dietéticos, se presentaron tras el estudio de Schole (1978)^{398...} en el que una sustitución isocalórica de los glúcidos alimentarios por grasas, llevada a cabo en ratas, condujo a una elevación de la

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

supervivencia tras su inoculación con diversos gérmenes (*Pasteurella multocida*), decremento de los porcentajes de infección secundaria a la exposición a *Fasciola hepática*, junto a una baja incidencia de tumoraciones hepáticas tras la administración de dimetilaminoazobenceno.

En investigaciones con ratones genéticamente obesos (C57BL/6J (ob/ob)), que muestran una variedad de anormalidades inmunológicas inductoras de infección, Chandra (1980)¹⁰¹ observó un menor tamaño de los órganos tímico y esplénico, con menor contenido de células monocíticas. Aun cuando el número de células esplénicas productoras de IgG estaba disminuido, éstas mostraban un discreto incremento de la anticuerpo-dependencia en la citotoxicidad mediada por células, y un marcado aumento del número de las células NK ("natural killer"), como se aseveraba por los estudios con Cr⁵¹.

b) Funcionalidad del sistema retículo endotelial

Diversos grupos demostraron que la concentración de lípidos en el suero puede influenciar la capacidad de las células del sistema retículo endotelial (SRE) para aclarar ciertas sustancias de la sangre.

La inyección intravenosa de metil-palmitato en ratones, causó un defecto en la capacidad de las células de Küpffer para realizar funciones fagocíticas (Di Luzio 1964)¹²⁹; un estímulo antigénico con SRBC no se siguió de la normal producción de anticuerpos hemaglutinantes.

Berkin (1968)³⁸ reportó que la perfusión intravenosa de etil estearato a ratones, inhibía el aclaramiento de carbón coloidal a partir del SRE; mientras que las inyecciones de trioleato de glicerol elevaban los valores del aclaramiento. Por el contrario, la ingesta oral de estos mismos compuestos lipídicos o de aceite

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

de oliva, causaba deterioro de la función de aclaramiento del SRE que perduraba durante 1 ó 2 días.

c) Efectos celulares

La infusión intravenosa, a sujetos sanos, de una emulsión de aceite de semilla de soja produce una inhibición de las respuestas espontáneas, en actividad y quimiotaxis, de los neutrófilos que es correlacionable con la dosificación y persiste durante un día; cambios similares pueden ser inducidos por la adición "in vitro" del mismo tipo de aceite a suspensiones de neutrófilos aislados (Nordenström 1979)^{3 5 6...}.

En 1976, Wardle^{4 6 0} sugirió que los ácidos grasos pudieran alterar la distribución de los grupos receptores de membrana, sobre las superficies de los linfocitos, por acciones que implicarían inducción enzimática, síntesis de prostaglandinas o, simplemente, por sus propiedades detergentes. Otras posibilidades incluirían la incorporación "ipso facto" de colesterol y ácidos grasos con diferentes grados de insaturación a la doble capa lipídica de la membrana celular externa; ya que, las cadenas carbonadas de los ácidos grasos estructuran una desviación angular a nivel de cada doble enlace insaturado, por lo que su inserción en la doble estructura lipídica requerirá un espacio mayor que el precisado por las cadenas rectas de los ácidos grasos saturados. La inserción de las cadenas de los ácidos grasos poliinsaturados, podría dar lugar por lo tanto a alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular, así como variaciones en la capacidad de las zonas receptoras, que deben translocarse durante el "coronamiento" linfocítico, proceso que requiere la participación de la membrana linfocitaria.

Investigaciones sobre las capacidades quimiotáctica, fagocítica y bactericida de neutrófilos humanos incubados "in vitro"

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

con albúmina y diferentes ácidos grasos, permitieron a Hawley (1976)¹⁹⁶ llegar a las siguientes conclusiones: Si el ácido palmitico (C16:0) era adicionado en altas concentraciones, causaba casi un completo cese de la quimiotaxis y una moderada inhibición de la fagocitosis y actividad bactericida; menores concentraciones solamente producían una modesta inhibición de la actividad quimiotáctica. Elevadas concentraciones de ácido oleico (C18:1) inducían una pequeña disminución de la fagocitosis y discreto descenso de la quimiotaxis. Ambos ácidos grasos producían cambios estructurales en los neutrófilos incubados, visualizables microscópicamente, lo que sugería que, tanto las superficies de las membranas de los neutrófilos así como las de los linfocitos, podrían ser "influenciadas" por la variedad y la concentración del ácido graso, considerado individualmente en su medio circundante.

4.1.1. Ácidos grasos poliinsaturados

El concepto de que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) considerados individualmente, pudieran tener distintas influencias sobre las funciones inmunes, se confirmó por diversas observaciones que remarcaron y consolidaron la importancia de la estructura física individual de los PUFA. La presencia de enlaces insaturados sería, tal vez, el factor esencial: Los estudios con el ácido oleico (C18:1), que posee un sólo doble enlace, permitieron deslindar netamente sus efectos sobre la inmunidad de la desplegada por ácidos grasos saturados, con una longitud de cadena comprendida entre 12-18 átomos de carbono. El aumento del número de enlaces dobles, en una sola molécula de ácido graso, producía una progresiva mayor impactación sobre las funciones inmunitarias, como se ejemplificaba por estudios con el ácido linoleico (C18:2), el ácido linolénico (C18:3) y el araquidónico (C20:4)

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

a) Efectos sobre los tejidos linfoides

Mertin (1977)^{323..} demostró que la administración de ácido linoleico (C18:2) a ratones CBA, oral o subcutáneamente, causaba una pérdida ponderal del timo y adenomegalias periféricas. El SRE de estos roedores mostraba una capacidad mejorada para el aclaramiento de carbón coloidal.

Erickson (1980)^{146..} encontró que, un aumento en la concentración de PUFA en la dieta suministrada a ratones en crecimiento, conducía al cabo de cierto tiempo a una disminución en los pesos del timo y el bazo.

En estudios sobre la posible capacidad timolítica de los PUFA, Meade (1979)^{317..} constató que los ácidos grasos capaces de ser metabolizados a ácido araquidónico (C20:4) eran los que poseían una mayor capacidad timolítica. Este PUFA inducía una timolisis de igual intensidad en ratones "intactos" que en aquellos sometidos a adrenalectomías; este efecto timolítico, debido al ácido araquidónico, era posible bloquearlo con la utilización de fármacos inhibidores de su conversión a prostaglandinas.

Con anterioridad, Stuart (1960)^{438..} había aportado que las inyecciones de diversos lípidos, para el estudio "in vivo" de sus actuaciones sobre el SRE, producían efectos dispares: El aceite de oliva o el trioleato de glicerol mejoraban, de modo marcado, el aclaramiento de carbón coloidal, mientras que el monooleato de glicerol no presentó ningún efecto. Tanto el etilestearato como el etiloleato se mostraron altamente inhibidores del SRE a altas concentraciones.

b) Respuestas humorales

La deficiencia de PUFA esenciales puede desplegar acciones deletéreas.

De Wille (1979)^{126..} alimentó a ratones, durante 28 días, con

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

dietas carentes de PUFA esenciales. Aun cuando no se detectaron alteraciones evidentes del aspecto externo o del crecimiento, las respuestas de IgG e IgM tras la administración de SRBC, resultaron inhibidas, con aparente disminución de las células esplénicas productoras de placas hemolíticas. Una segunda inoculación con SRBC, 28 días después de la primera, demostró una memoria de respuesta reducida en los animales deficitarios. Inmunizaciones con lipopolisacárido (LPS), antígeno T independiente, también condujo a una mermada formación de placas hemolíticas, por menor número de células esplénicas. La totalidad de las funciones inmunitarias deprimidas reversionaron hacia la normalidad al 7º día de reinstaurar una dieta con PUFA esenciales.

Erickson (1980)^{146..} alimentando a ratones con dietas ricas en PUFA, comprobó que las concentraciones de IgG₁ e IgG₂ se elevaban, mientras que la IgA e IgM no variaban; datos comparados con el grupo control.

c) Inmunidad mediada por células

Aun cuando la actividad "natural killer" de las células esplénicas no disminuyó en ratas alimentadas con dietas especiales, conteniendo un 20% de PUFA, se presentó una supresión casi total de la respuesta linfoproliferativa de células esplénicas frente a la PHA; una deficiencia paulatinamente mayor de los PUFA intensificaba estas respuestas (Krause 1980)^{269..}.

Otras evidencias del papel de los PUFA en las funciones inmunitarias mediadas por células, provienen de los comportamientos experimentales, mediante la producción de encefalomiелitis alérgicas y supervivencia de injertos cutáneos.

Dado que la mielina contiene, relativamente, altas cantidades de PUFA, Clausen (1967)^{66...} utilizó camadas de ratas que habían sido gestadas y criadas con dietas deficientes en PUFA, con el

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

fin de determinar si su susceptibilidad a la inducción experimental de encefalomiелitis alérgica resultaba alterada. Este proceso inmunológico, la alergia, se produjo merced a la inyección subcutánea de un homogeneizado de cerebro de cerdos guineanos en adyuvante completo de Freund. Las ratas deficitarias en PUFA demostraron mayor susceptibilidad que el grupo de ratas control, alimentadas con dietas normales.

Para comprobar el efecto contrario, Selivonchick (1975)⁴⁰¹ estudió ratas preñadas y sus respectivas progenes, administrándolas ya fuese una dieta pobre en grasas (grupo control) o una dieta baja en grasas pero suplementada con ácido linoleico. La inducción experimental de encefalomiелitis alérgica, ocurría más fácilmente en las ratas engendradas y criadas con dieta baja en grasa, pareciendo, por tanto, que los suplementos de ácido linoleico ejercían un papel protector.

En 1978, Weston⁶⁸ también observó que, las ratas alimentadas con dietas deficientes en PUFA, desarrollaban una alta incidencia de encefalomiелitis alérgica, superior a los controles.

Contrariamente, Levine (1980)²⁸⁷ atribuía algunas alteraciones en la severidad de la encefalomiелitis alérgica, a la atrofia tímica y al estrés inespecífico, más que a la disponibilidad de los PUFA.

El primero en demostrar que los aloinjertos de piel supervivían doblemente, con respecto al grupo control, si se adicionaba a dieta ácido linoleico (durante 15 días tras la realización del injerto) fué Ring (1974)³⁸⁶, en un modelo experimental con ratas blancas tipo Sprague-Dawley.

En diversos estudios consecutivos, Mertin (1976)³²¹ mediante la inyección subcutánea (tres veces por semana) de 20 ug de ácido linoleico a ratonas CBA, consiguió prolongar la supervivencia

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

de injertos cutáneos, a pesar de una fuerte barrera de histoincompatibilidad, así como bloquear la susceptibilidad de las ratonas a la encefalomiелitis alérgica experimental. La administración dietética del ácido linoleico también conseguía prolongar la viabilidad de los aloinjertos cutáneos, mientras que las deficiencias de PUFA la acortaba.

De modo semejante, Meade (1976)^{316..} comprobó que la prescripción de PUFA por vía subcutánea mejoraba la tolerancia de los aloinjertos cutáneos, especialmente el ácido linoleico, en camadas de ratones, a la vez que inhibía la respuesta citotóxica de las células esplénicas alogénicas. En el sentir de este autor, la inoculación de PUFA daba lugar a un aumento en los pesos del bazo y ganglios linfáticos, disminución del número de células esplénicas con el antígeno de superficie Thy-1.2 y, de modo eventual, conducía a cambios degenerativo-destructivos intraesplénicos.

Revisando los efectos de los PUFA sobre la prolongación de injertos cutáneos, Hughes (1975)^{221..} había subrayado la importancia crítica de la dosificación, la composición y la ruta de administración de los PUFA, con respecto al grado de diferencias de histocompatibilidad.

Mediante la infusión directa en el duodeno, en ratones, de ácido linoleico o ácido oleico, Frost (1978)^{164..} fué incapaz de detectar alguna diferencia en las tasas de flujo linfático a nivel del conducto torácico, o en el número o en la reactividad de los linfocitos intraductales frente a la PHA o al concavalina (ConA). Inyecciones subcutáneas de ácido linoleico (Martin 1976)^{322..} habían producido una inhibición de la respuesta linfoproliferativa frente al mitógeno PHA o al antígeno PPD (derivado proteico purificado), en dosis antigénicas.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

En estudios sobre pacientes a los que se les había realizado un trasplante renal, con órgano procedente de cadáveres, Uldall (1975)^{451..} y Mc Hugh (1977)^{313..} utilizando el método doble ciego administraron un exceso dietético de PUFA en el 50% de los casos, mientras que el resto recibió un placebo de ácido oleico. Todas otras medidas conducentes a inmunosupresión fueron estandarizadas, en un intento de dar uniformidad a los dos grupos. La funcionalidad del riñón trasplantado se mostró superior en los pacientes alimentados con PUFA, durante un periodo de 3 ó 4 semanas, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos al cabo de seis meses; las complicaciones resultaron equivalentes en la totalidad de los casos incluidos en el estudio.

d) Efectos celulares aislados

Un reducido número de estudios sugirieron que los PUFA podrían afectar "in vitro" las funciones macrofágicas.

La movilidad electroforética de macrófagos humanos se vió alterada por la adición "in vitro" de PUFA (Mertin 1974)^{320..}, en contraste, la adición de ácido linoleico o ácido araquidónico a medios "in vitro" que contenían macrófagos y PPD, ralentizador de la movilidad macrofágica, era capaz de inhibir la acción del PPD.

Field (1974)^{153..} comprobó con células macrófagas procedentes de enfermos de esclerosis múltiple, que la movilidad de los macrófagos estimulada con tiroglobulina resultó decrementada en un 90% tras la adición de ácido linoleico.

Strunk (1979)^{437..} demostró que la adición de emulsiones de un aceite de soja "in vitro" a macrófagos peritoneales, de cerdos guineanos, disminuía su capacidad expansiva sobre cristal, así como la de formar típicos "rizos", la de fagocitar partículas de látex, organismos levaduriformes o la IgG recubridora de SRBC.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Field (1974)^{152..} añadiendo ácido linoleico a macrófagos y linfocitos, observó que éste inhibía los efectos que sobre la movilidad celular producía el PPD, en un intervalo de breves segundos. En estudios de este mismo autor (Field 1974),¹⁵³ se constató que las células linfocíticas de pacientes aquejados de esclerosis múltiple resultaban mucho más sensibles a la acción inhibidora del ácido linoleico (dosis de 0,08 mg/ml) que las procedentes de personas normales. Ulteriormente, Utermohlen (1980)⁴⁵² corregiría mediante la administración de linoleato, en forma de aceite de alazor, las alteraciones del poder aglutinante de los linfocitos de este tipo de pacientes frente al antígeno sarampionoso o a la ConA, como ocurre en los linfocitos normales (Utermohlen 1980)^{452..}

En 1977, Frost^{162..} halló que los PUFA resultaban tóxicos si se añadían directamente a los cultivos de linfocitos "in vitro", alertando que una adición de PUFA a medios de cultivo linfocítico debía ser tomada en cuenta al momento de valorar y explicar los resultados obtenidos, cuestionando, por tanto, las conclusiones de estudios anteriores.

De modo similar, Tonkin (1978)^{446..} encontró que cuando los PUFA eran ligados a albúmina, como sucede en condiciones fisiológicas, no inhibían la transformación linfocítica; argumentando que la adición de PUFA disueltos en alcohol, a los medios "in vitro", era un proceder antifisiológico.

Otros estudios (Uldall 1975)^{451..} habían sugerido que las condiciones del cultivo celular resultaban de la mayor importancia. La incubación de linfocitos humanos con ácido oleico o linoleico alteraría la relación de ácidos insaturados/saturados de los fosfolípidos de la membrana celular, lo que daría lugar a una mejora de la actividad "natural killer" celular (McHugh 1977)^{313..}

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

En investigaciones sobre la transformación blástica de linfocitos, Offner (1974)³⁵⁸ estudió la incorporación mio-(2-H³) inositol al fosfatidilinositol de linfocitos humanos, inducida por PPD o PHA y en presencia de ácido linoleico, ácido araquidónico o ácido oleico (a concentraciones de 0,08mg/ml) o de prostaglandinas E₁ y E₂. Aun cuando todos los compuestos resultaron inhibidores, la mayor tasa de inhibición en la incorporación, ya fuese por el mitógeno (PHA) o por el antígeno (PPD), la desplegaron los ácidos linoleico y araquidónico. En un estudio subsecuente, adicionaron la misma cantidad de ácido linoleico a linfocitos de individuos normales, observando un incremento del porcentaje de los linfocitos T, así como de su capacidad para la formación de rosetas (más numerosas y precoces).

Smith (1976)⁴²⁰ incubó tanto sangre humana como linfocitos esplénicos de rata con ácidos grasos libres "in vitro", estudiando los efectos mitogénicos con PHA (0,1-0,2 uM); el ácido linoleico presentó un carácter supresivo, mientras que el ácido heptadecanoico (C17:0) resultó marcadamente supresor.

Un régimen de alimentación a base de dietas deficientes en PUFA esenciales, condujo a Frost (1978)¹⁶⁴ a la conclusión de que se podría alterar, de modo marcado, el contenido en PUFA de los linfocitos, pero sus respuestas mitogénicas celulares resultaban muy escasamente afectadas.

Kelly (1979)²⁴⁹ aportó que un suplemento de ácido araquidónico (0,1-5 ug/ml) complementado con suero fetal de ternera, mejoraba la incorporación de timidina a leucocitos humanos estimulados con PHA. En contraste, Di Luzio (1972)¹³⁰ había puesto de manifiesto que concentraciones de 240 ug de ácidos oleico, linoleico o araquidónico, disueltos en alcohol, se mostraron inhibidores de la misma (al respecto ver pg.572, Frost 1977-Tonkin 78)

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Klausner (1979)^{255..} centró sus investigaciones sobre la subpoblación linfocítica B, valorando la reacción "coronal" o "coronamiento" de los receptores superficiales de Igs de los linfocitos B de ratón. La presencia de ácidos grasos insaturados (concentración de 2-4 M/lt) en su forma enantiomérica -cis, inhibía el coronamiento linfocitario, mientras que la forma -trans, ya se tratase de ácidos grasos saturados o insaturados, no presentaba poder inhibidor. Este efecto de inhibición se hacía reversible en presencia de iones calcio, pero irreversible ante iones magnesio. Lo cual sugería que un "calcio-eslabón" unidor de proteínas, servía de anclador intramembranoso para inmovilizar receptores eslabón cruzados y, que los ácidos grasos insaturados -cis podrían penetrar en los dominios lipídicos asociados con las proteínas ancladas, interrumpiendo su encadenamiento al esqueleto celular.

4.1.2. Colesterol

La inmensa mayoría, por no decir la totalidad, de los estudios concernientes a los posibles efectos sobre la respuesta inmunitaria del colesterol, han sido llevados a cabo en estados de hipercolesterolemias; estados alcanzados tanto por la manipulación de dietas experimentales, como por la infusión directa de colesterol en animales de experimentación.

a) Resistencia del huésped

Inyecciones de colesterol prolongaron la supervivencia de cerdos guineanos sometidos a infecciones agudas con bacilos tuberculosos, altamente virulentos, pero resultaron ineficaces durante procesos de tuberculosis crónica o en infecciones causadas por cepas menos virulentas (Shope 1928)^{408..}.

Fisher (1973)^{155..} encontró que, hipercolesterolemias crónicas inducidas experimentalmente, ni aumentaban ni disminuían la capa

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

cidad de ciertos monos (m. Rhesus) para superar con buenos resultados una infección neumocócica inducida.

Klurfeld (1979)^{259...} afirmó que, concentraciones crecientes del colesterol plasmático podrían presentar efectos deletéreos sobre la resistencia del huésped. Una tasa alta de colesterol, conseguida a través de una dieta aterogénica, causaba en ratas normalmente resistentes una elevada susceptibilidad a la tuberculosis (Costello 1962)^{82...}.

En ratones hipercolesteronémicos, por manipulación dietética, que fueron inoculados con un virus humano cardiotrópico (Coxsackie B5), los títulos virales aumentaron y persistieron elevados en tejidos aórticos, junto a lesiones al mismo nivel y de cardiomiolisis, comparados con el grupo control infectado por el mismo virus (Campbell 1978)^{64...}.

Kos (1979)^{263...} corroboró los hallazgos de Campbell (1978), observando además que, la capacidad de las infecciones producidas por el *Corynebacterium parvum* para inhibir la formación del fibrosarcoma inducido, resultaba reducida en los ratones con hipercolesterolemia. Igualmente se encontró disminuía la resistencia frente a otros tipos de tumores inducidos (Krause 1980)²⁶⁹.

b) Efectos sobre los tejidos linfoides

No existen suficientes datos que permitan establecer una asociación directa entre hipercolesterolemia y alteraciones histológicas de los distintos tejidos linfoides. Sin embargo, macrófagos peritoneales procedentes de conejos hipercolesterolémicos mostraron un elevado contenido de colesterol y de ésteres del colesterol, semejando alguno de ellos células espumosas (Kar 1978)^{245...}. A pesar de estos cambios, los macrófagos eran capaces de amortiguar la capacidad destructiva del bacilo tuberculoso, como pudo comprobar en sus clásicas investigaciones Jaffe (1925)^{229...}.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

c) Inmunidad humoral

La inducción de un estado de hipercolesterosis, con medidas dietéticas apropiadas, condujo a variedad de hallazgos divergentes en cuanto a posibles alteraciones de la inmunidad humoral se refiere.

Fiser (1973)^{155..} en monos (m. Rhesus) hipercolesterolémicos detectó un despliegue de anticuerpos hemaglutinantes dentro de la normalidad, tras su inmunización primaria con ovoalbúmina; pero los títulos de Ac hemaglutinantes decrecían notoriamente cuando se procedió a una inmunización potenciada (ovoalbúmina en adyuvante de Freund).

En estudios con conejos hipercolesterolémicos, Klurfeld (1979)^{259..} comprobó unos títulos de Ac tras inmunización con vacuna tifoidea, superiores al grupo control; por el contrario, las tasas de hemaglutininas y precipitinas se decrementaban al ser inoculados con ovoalbúmina en adyuvante de Freund.

Kos (1979)^{263..} detectó, en ratones afectados de hipercolesterosis, una menor respuesta de hemaglutininas, en comparación con el grupo control, tras su inoculación con SRBC.

d) Inmunidad mediada por células

Las investigaciones con monos hipercolesterolémicos, demostraron un incremento en las pruebas de hipersensibilidad dérmica retardada, como respuesta al PPD contenido en adyuvante completo de Freund (Fiser 1973)^{155..}. Klurfeld (1979)^{259..} también señaló, en conejos con hipercolesterosis, un aumento de la reactividad dérmica tras ser sensibilizados con vacuna BCG.

En 1978, Heiniger^{199..} reportó que, la actividad citolítica de células T de ratón, en cultivos mixtos de linfocitos, era inhibida cuando las células se incubaban con 25-OH-colesterol, lo que resultaba reversible adicionando colesterol o ácido mevalónico

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

al medio de incubación. Esta observación, sugeriría que la disponibilidad de colesterol en el medio de cultivo junto a la capacidad de los linfocitos para sintetizarlo constituirían los factores más importantes en la regulación de las funciones citotóxicas, de las poblaciones celulares T.

Según Chen (1978)^{106..}, la disponibilidad de colesterol, ya sea de origen biosintético endógeno o por una captación acelerada de lipoproteínas plasmáticas ligadas al mismo, constituiría un requisito esencial para la proliferación linfoidea idónea, ante un estímulo mitogénico.

El resultado de sus investigaciones, permitió afirmar a Kos (1979)^{263..} que los macrófagos peritoneales, de ratones hipercolesterolémicos, mostraban una actividad tumoricida dentro de los rangos de la normalidad.

En la misma línea de investigación, Krause (1980)^{269..} publicó que, una dieta alta en colesterol no presentaba efectos detectables sobre la actividad citotóxica antitumoral de las células "natural killer" de los bazo de rata. Pero, linfocitos esplénicos procedentes de las mismas camadas de ratas, mostraban una disminución de la respuesta proliferativa "in vitro", al estimularlos con PHA. Anécdoticamente, Kos (1979)^{263..} había reseñado que células esplénicas, obtenidas de ratonas con hipercolesterosis, demostraban una respuesta proliferativa "in vitro" dentro de la normalidad, tanto ante mitógenos específicos de células T como de células B.

e) Actividad fagocítica

En estudios clásicos, Dewey (1914)^{125..} demostró como la inhibición de la fagocitosis causada por la inyección de suspensiones coloidales de colesterol, en cerdos guineanos o conejos, resultaba espontáneamente reversible y su intensidad dependía de la do-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

dosis de colesterol administrado.

Stuart (1960)^{438...} refirió que, la inyección intravenosa de una dosis de 10 mg. de emulsión oleosa de colesterol, producía mínimos cambios en el aclaramiento de carbón coloidal por el sistema retículo endotelial (SRE) de ratones; pero que grandes dosis del mismo preparado, causaban una severa inhibición de dicho aclaramiento y una importante esplenomegalia. Di Luzio (1972)^{130...} encontró que las alimentaciones hiperlipémicas suministradas a perros no alteraban el aclaramiento del carbón o del oro coloidales a cargo del SRE; sin embargo, las células del SRE presentaban una disfunción para la extracción de la sustancia del plasma, si un exceso de colesterol emulsificado era inyectado intravenosamente. Además, si se utilizaba Zymosan, para inducir hiperplasia e hiperfunción del SRE en ratas, podía demostrarse una subsecuente aceleración del aclaramiento del colesterol. A este respecto, Fiser (1973)^{155...} afirmó que la tasa de aclaramiento de carbón coloidal por el SRE de monos (m. Rhesus), se encontraba aumentada en presencia de hipercolesterosis.

En sus investigaciones con monos (m. Rhesus), Fiser (1973)^{155...} aportó un incremento en la capacidad de los neutrófilos sanguíneos para reducir la tintura nitroazul de tetrazolio durante una infección neumocócica, que detectó en las camadas hipercolesterolémicas frente a los grupos control.

Dianzani (1976)^{127...} refirió que, si bien las membranas plasmáticas de los macrófagos peritoneales obtenidos de ratas alimentadas con dietas ricas en colesterol, mostraban un aumento de su contenido en colesterol libre, estas mismas células mostraron "in vitro" una merma de su capacidad para fagocitar tanto partículas de látex como gotitas lipídicas.

Aun cuando existen pocos datos disponibles concernientes a los

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

efectos posibles de concentraciones crecientes del colesterol plasmático, sobre la función de los linfocitos o de las células fagocíticas, para que puedan ser considerados como hechos fehacientes, algunos efectos del colesterol parecen evidentes. En conformidad con el concepto de que el colesterol es necesario para permitir la biosíntesis "ad novo" de la superficie de la membrana celular, durante los periodos de actividad fagocitaria los linfocitos inmunocompetentes sufrirían intensos cambios en la permeabilidad de su membrana externa, subsecuentes a la agregación de los complejos receptores de antígeno. A este respecto, un aumento del contenido de colesterol en las membranas celulares podría propender a un decremento de la permeabilidad de esta estructura celular e interferir con la movilidad receptora, efecto que podría ser objetivado, más fácilmente, durante estudios con antígenos débiles (Roman-Franco 1977)^{390..}. Chapman (1977)^{105..} opinó que, la influencia de la disponibilidad de colesterol y/o de su metabolismo sobre la capacidad fagocítica de las células, podría ser referida a un requerimiento para la biosíntesis neta de colesterol y fosfolípidos de la membrana plasmática tras la actividad fagocítica.

Este mismo autor, Chapman (1977)^{105..}, en línea con su pensamiento aportó que las capacidades tumoricidas de macrófagos podían ser inhibidas al incubarlos con lipoproteínas de alto peso molecular, mientras que su incubación en presencia de lipoproteínas de bajo peso molecular parecía estimularlas; la inhibición debida a las lipoproteínas pesadas podía ser bloqueada, si el colesterol era utilizado, de modo primario y prioritario, para enriquecer la capa externa de la membrana celular, de las poblaciones macrofágicas objeto del estudio.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

f) Inmunosupresión inducida por el colesterol oxidado

Los trabajos de Humphries (1979)^{2 2 3} ayudaron a esclarecer algunas de las incertidumbres concernientes a las posibles influencias del colesterol sobre la respuesta inmunitaria.

Este autor, halló que determinados metabolitos del colesterol (catabolitos de su oxidación), tales como el 25-hidroperoxicoolesterol o el 25-OH-colesterol, desplegaban actuaciones inmunosupresoras. Lo que se demostró a través de estudios con células esplénicas de ratón, que eran estimuladas "in vitro" por liposomas compuestos de dimiristol fosfatidil colina y colesterol. Cuando estos liposomas contenían bolitas de Sepharose, servían como antígenos T-independientes que estimulaban la formación "in vitro" de células esplénicas formadoras de placas hemolíticas. La adición de 1%, o menos, de moléculas de colesterol oxidado a dichos liposomas inhibía severamente la formación de células esplénicas "formadoras de placas"; esta disminución resultó mucho más marcada el día en que se administró los liposomas, pero disminuyó rápidamente alrededor de las 48 horas siguientes. Cantidades del orden de $3 \cdot 10^7$ moléculas de 25-OH-colesterol demostraron ya sus efectos inhibidores, cantidad muy semejante a las mínimas concentraciones de cortisol requeridas para inhibir la producción de células formadoras de placas hemolíticas, tras la inmunización heteróloga con SRBC.

Por ello, Humphries (1979)^{2 2 3} postuló que las moléculas oxidadas de colesterol resultaran inhibidoras en base a su capacidad para reducir la actividad de la 3-OH-3-metilglutaril-CoA-reductasa.

Además, en el conocimiento de las hipotéticas interacciones del colesterol con la defensa del huésped y sus funciones inmunológicas, se requerirán datos acerca del nivel celular concerniente a las cantidades de lipoproteínas ligadas al colesterol, dis-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

ponibles para su captación, las tasas de colesterol sintetizado a partir de substratos intracelulares, así como las tasas y cantidades de colesterol que son metabolizadas a productos oxidados. Detalles físicoquímicos deben ser igualmente investigados, en relación con los factores que regulan las tasas y cantidades de colesterol "insertado" en las membranas celulares. También es precisa una mayor información acerca de cómo la presencia de colesterol pueda influenciar en la permeabilidad y la funcionalidad de las membranas celulares y sus receptores (Igs, glicoproteínas y otros marcadores de superficie).

4.2. Aminoácidos

Aun cuando numerosas observaciones atestiguan la importancia de una nutrición proteínica adecuada para el mantenimiento de un sistema inmunitario competente, muy escasos estudios han intentado determinar si cada aminoácido despliega una función específica al respecto.

Excesos o déficits aislados de un aminoácido esencial, o un desequilibrio entre los a.a. esenciales, parecen reflejarse, al menos, por cambios funcionales de la inmunidad humoral.

Una deficiencia pertinaz de a.a. ramificados o a.a. azufrados, conduce a una depleción celular de los tejidos linfoides (Gross 1980)^{187..}.

Disbalances o deficiencias de a.a. aislados, pueden dañar la producción de anticuerpos (Ac), como respuesta a diversos estímulos antigénicos.

La posible relación entre la inmunidad mediada por células y alteraciones de los a.a. resultan, en verdad, escasos.

4.2.1. Aminoácidos esenciales

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Ya en 1951, Ludovici^{291...} apuntó que, una deficiencia combinada de triptófano y niacina en ratas, daba lugar a una depresión de la respuesta de Ac hemaglutinantes ante la inmunización con hematíes humanos (MRBC). Gershoff (1968)^{172...} refirió que la deficiencia de triptófano era perjudicial para respuesta de Ac, de ratas inmunizadas con SRBC o por la administración de antígenos sintéticos, conseguidos a partir de ácido poliamínico suministrado en adyuvante completo de Freund. Mediante la administración, a ratas, de dietas deficitarias en triptófano, Kenney (1970)^{250...} demostró un decremento en los títulos de hemolisinas (IgG e IgM) tras su inoculación con SRBC; esta inmunodepresión podía resultar reversible al restaurar el a.a. deficitario a la dieta. Jose (1973)^{237...} observó que, deficiencias moderadamente severas de triptófano en ratones, se asociaban con depresión de hemaglutininas y bloqueo de la respuesta de anticuerpos, cuando los ratones eran inoculados con células de carcinoma mamario. En contraste, estos ratones deficitarios desarrollaban una actividad citotóxica normal, a partir de células esplénicas, contra las células tumorales. En camadas de ratones sometidos a una deficiencia combinada de triptófano y fenilalanina, Coovadia (1976)^{75...} pudo comprobar una atrofia parcial del timo y del bazo así como una merma en la capacidad del SRE para aclarar radioyodo unido a polivinil-pirrolidona.

Una deficiencia aislada de fenilalanina, inducida dietéticamente en ratas, permitió a Gershoff (1968)^{172...} detectar una reducción en la capacidad anticuerpos frente a SRBC, o contra péptidos sintéticos inoculados con adyuvante completo de Freund. Una deficiencia combinada de fenilalanina y tirosina, en ratas, deprime profundamente la producción de hemaglutininas (HA) y bloquea la respuesta de Ac ante la inoculación de células tumorales

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

sin influenciar la respuesta inmunitaria citotóxica mediada por células (Jose 1973)^{237..}.

Cuadros similares de inmunodeficiencias resultan de los déficits aislados de valina, treonina o isoleucina, o deficiencia combinada de metionina-cistina. Las deficiencias aisladas de arginina, histidina o lisina dan origen a descensos moderados de hemaglutininas o a un bloqueo de la respuesta de Ac frente a antígenos de células tumorales; una única deficiencia de lisina no presenta efectos aparentes sobre la producción de anticuerpos hemolíticos, en ratas inoculadas con SRBC (Kenney 1970)^{250..}.

4.2.2. Aminoácidos de cadena ramificada

La deficiencia moderada de leucina, estudiada en ratas, no tenía un efecto discernible sobre la producción de hemolisinas o bloqueo en la producción de anticuerpos (Jose 1973)^{237..}, pero, en contraste con todas las otras deficiencias de a.a. o desbalances de los mismos, la deficiencia en leucina incrementaba la actividad citotóxica de las células esplénicas, directamente contra antígenos celulares tumorales. Chevalier (1977)^{108..} halló que una dieta conteniendo un 7% de leucina, no tenía adversa influencia sobre la reacción inmunitaria de ratas jóvenes, a las que se había inyectado SRBC; sin embargo, una dieta similar con un exceso del 7% de leucina administrada a ratas que eran alimentadas con escasez proteínica (4% de caseína), tenía la capacidad de reducir los ac hemaglutinantes, las hemolisinas y el número de células esplénicas productoras de placas hemolíticas, así como la cuantificación de células T formadoras de rosetas.

El mismo manejo alimenticio (sobrecarga del 7% de leucina unida a dieta a base del 4% de caseína), indujo deficiencias en el crecimiento corporal, en la linfopoyesis junto a una marcada dis

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

minución de las concentraciones séricas de IgG (Aschkenasy 1979)^{13...}. Resultó interesante que, los efectos inducidos por este desbalance de a.a. sobre la respuesta inmunitaria, podía ser prevenido con la adición de pequeñas cantidades (0,2%) bien de valina o de isoleucina, a las ratas que habían recibido la sobrecarga del 7% de leucina.

Petro (1981)^{369...} estudiando déficit aislados de a.a. ramificados, en ratones poco después del destete, observó que se producía un menoscabo de la resistencia y de la respuesta de ac contra la inoculación con *S. typhimurium*, pero no se detectaron alteraciones de la inmunidad mediada por células.

4.2.3. Aminoácidos lipotrópicos

Tanto la metionina como la colina han sido agrupados, junto con la vitamina B₁₂ y el ácido fólico, bajo la categoría de factores lipotrópicos.

Hace ya más de cincuenta años que Griffith (1939)^{184...} constató una involución tímica en ratas jóvenes alimentadas con una dieta deficiente en colina, con regeneración del timo tras su realimentación con este factor lipotrópico. Tal y como se ha descrito en párrafos anteriores, Jose (1973)^{237...} demostró un profundo decremento de la respuesta de ac, en ratas con una deficiencia combinada de metionina y cistina. Pruzansky (1955)^{378...} aportó que ratones alimentados con dietas deficientes tanto en colina como en vitamina B₁₂, mantenían un crecimiento normal y porcentajes fisiológicos de linfocitos T y B en sangre periférica. Sin embargo, camadas de ratones alimentados según el mismo procedimiento dietético, mostraron un marcado decremento en las respuestas "in vitro" de linfocitos esplénicos frente a la PHA y el LPS, con disminución de la formación de placas hemolíticas por células esplénicas tras su inmunización con SRBC; por el contra-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

rio, estos ratones mostraban una respuesta normal de ac hemaglutinantes (HC) frente a los hematíes de carnero (SRBC) y una elevación de la reactividad de los linfocitos esplénicos a la adición de mitomicina, bloqueadora de los linfocitos alogénicos, en cultivos celulares mixtos (Williams 1978)^{471..}.

En estudios con monos carayás (especie argentina), alimentados con diversos tipos de dietas (deficientes o excedentes en metionina, administración de etionina como sustitutivo), Gill (1967)^{173..} no pudo comprobar deficiencia en la respuesta inmunitaria primaria, frente a SRBC, pero halló una disminución de la respuesta inmune secundaria. Gershoff (1968)^{172..} no pudo demostrar si una elevación o un descenso de metionina en las dietas suministradas a ratas, tenían algún efecto sobre las respuestas de anticuerpos, tanto a los SRBC como a los antígenos polipeptídicos sintéticos; sin embargo, la utilización de la etionina como sustitutivo, antagonista de la metionina, produjo una disminución de la respuesta inmune a estos antígenos.

Diversas investigaciones llevadas a cabo en ratas alimentadas con uno de cuatro diferentes niveles de ingestión de factores lipotrópicos en la dieta, Newberne (1974)^{350..} observó: Las ratas nacidas de madres con mayores deprivaciones durante la gestación, fueron altamente sensibles a las infecciones por *S. typhimurium*, incluso cuando ya eran adultas; esta deficiencia de su resistencia frente a la infección, no se corrigió a pesar de ser alimentadas con dietas completas, desde el momento del destete hasta que eran adultas. Por otro lado, presentaron una menor capacidad del SRE, como un defecto residual de la deficiencia de factores lipotrópicos durante su desarrollo intrauterino.

Williams (1979)^{472..} estudió las diversas funciones inmunes de un grupo de ratas adultas, que habían sido deprivadas de me-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tionina y colina durante su gestación y/o en el periodo postdes-tete, pero que después recibieron una dieta completa. Las ratas adultas, cuyas madres habían sido deprivadas de metionina y colina durante la gestación, mostraban una depresión de la respuesta primaria a los SRBC. Aquellas otras, cuyas madres habían sido deprivadas de los dos a.a. solamente durante la lactancia, mostraron una respuesta linfocítica esplénica deprimida, cuando se estimularon "in vitro" con concavalina (ConA) o con linfocitos alógenicos, y menoscabo de las reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada. Si las madres habían sido deprivadas de ambos a.a. tanto durante la gestación como durante la lactancia, las ratas no solo presentaban todas las alteraciones reseñadas, sino que también tenían una depresión de la estimulación "in vitro" de las células tímicas por la fitolaca y disminución de las resistencias frente a la infección por *S. typhimurium*.

La capacidad de las células corporales para biosintetizar nuevas proteínas, constituye la función esencial para el desarrollo y mantenimiento de la inmunidad mediada por células y de la inmunidad humoral; así como el mecanismo "asegurador" del óptimo funcionamiento del sistema defensivo del huésped (Beisel 1975)³¹.

La regulación y adecuación de las funciones inmunológicas del huésped en esencia dependen de, o están influenciadas por, la disponibilidad de aminoácidos libres a las diferentes poblaciones celulares de la unidad orgánica.

El movimiento de los a.a. libres plasmáticos dentro, o fuera, de las células corporales ha sido estudiado detalladamente en el hígado y en el músculo estriado; por el contrario, poco se sabe acerca de la capacidad de linfocitos, fagocitos o plasmocitos para competir con otras células por los a.a. libres plasmá-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

ticos.

Los conocimientos provenientes de la experimentación animal, sobre alteraciones de aminoácidos y la respuesta inmune, no siempre son superponibles ni correlacionables con los observados en pacientes desnutridos, o niños de países subdesarrollados. La inanición severa o la infección complicada no suelen, en general estar presentes en los animales utilizados para estudios experimentales, de mayor o menor duración. Por otro lado, el cambio o la alteración observada en este tipo de investigaciones suele ser un déficit parcial en la producción "ad novo", o primaria, de anticuerpos contra un antígeno.

En países subdesarrollados, los niños afectos de kwashiorkor u otro tipo de desnutrición proteico-energética, con frecuencia, presentan unas concentraciones plasmáticas de Igs normales o elevadas, con un incremento de la biosíntesis de IgG, aun cuando su capacidad de respuesta a nuevos antígenos se encuentre dañada. Esta paradoja puede ser explicada por una masiva y continua "presión antigénica", procedente de un estado de parasitismo crónico, al margen de episodios infectivos reiterativos y prolongados. A pesar de la carencia de proteína corporal, estos niños parecen capaces de desviar suficientes cantidades de a.a. libres hacia la biosíntesis de inmunoglobulinas (Igs) y proteínas de fase aguda, soslayando otros potenciales destinos.

En países desarrollados, los pacientes con DPE presentan unas concentraciones plasmáticas de los diversos a.a. libres decrementadas, en grado variable. La severidad de la hipoaminoacidemia se correlaciona, bastante bien, con los dinteles de determinados a.a., en especial los a.a. esenciales, y con la magnitud del descenso de la albúmina sérica; ante un estado infectivo, se sintetizan más Igs en detrimento de la biosíntesis de albúmina.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Estas observaciones sugerirían que, ciertos mecanismos preexistentes jerarquizarían el uso celular de los aminoácidos, en orden a mejorar la supervivencia del huésped (Beisel 1975)^{31...}.

Las alteraciones detectadas en experimentación animal, en el sentido de una sutil disfunción inmune, podrían ser debidas a la carencia de una adecuada distribución de los a.a., requeridos para la biosíntesis proteica a cargo de una nueva "clona" celular productora de anticuerpos. La síntesis proteica, a cargo de estas células recién formadas, representa el paso final de una larga y compleja secuencia inmunogénica: El reconocimiento antigénico y su procesamiento, las transformaciones celulares iterativas anteriores a que las nuevas "clonas" de células plasmáticas productoras de ac sean cradas...pero, solamente la producción final de una nueva inmunoglobulina parece resultar deficitaria, en aquellos animales que fueron sometidos durante cortos periodos de tiempo a dietas disbalanceadas en aminoácidos.

Ante situaciones de déficit de a.a., más intensas o prolongadas, cabe la posibilidad de que se produzcan, progresivamente, alteraciones más importantes de la función inmunitaria, del número de células esplénicas productoras de placas hemolíticas, del recuento de linfocitos T, disminución de la reactividad inmunológica y, de modo eventual, atrofia de los tejidos linfoides.

Por otra parte, alteraciones todas ellas observadas en niños malnutridos crónicamente en los países subdesarrollados.

4.3. Minerales

Diversos minerales desarrollan funciones biológicas que impactan sobre los mecanismos defensivos del huésped y la competencia del sistema inmune.

Los cationes divalentes (Ca^{++} , Mg^{++}) juegan papeles vita-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

les en el mantenimiento de potenciales eléctricos a través de la membrana celular, en las funciones del complemento, en las quininas y en el sistema de la coagulación. Mientras que iones monovalentes, tales como los cationes Na^+ y K^+ o el anión Cl^- , o divalentes, anión PO_4^{--} , no parecen desplegar efecto alguno sobre la respuesta inmunitaria.

4.3.1. Calcio

El calcio, además de sus papeles fisiológicos como influenciador de la excitabilidad celular, en la activación del complemento, en la coagulación sanguínea... ha sido investigado como factor regulador de la función linfocítica, con importantes efectos sobre la misma cuando actúa en su forma iónica (Ca^{++}) (véase pg. 365 y sgs.).

a) Captación celular

Cuando linfocitos sanguíneos humanos son estimulados "in vitro" por PHA (fitohemaglutinina), normalmente acumulan iones Ca^{++} procedentés del medio ambiente, en cantidades que pueden ser cuantificadas merced al uso de Ca^{45} (Hui 1979)^{2 2 2...}.

Las lipoproteínas que inhiben la proliferación linfocítica, estimulada por la PHA, también disminuyen la captación del radioisótopo cálcico por las células estimuladas. La inhibición de la incorporación de Ca^{45} es máxima con lipoproteínas de densidad intermedia, marcada con lipoproteínas de densidad baja y mínima ante lipoproteínas de densidad muy baja (Hui 1979)^{2 2 2...}.

Esta escala evolutiva inhibitoria se correlaciona directamente con la capacidad de las diferentes lipoproteínas, de densidades variables, para inhibir la proliferación linfocítica inducida por la PHA. El mecanismo íntimo de inhibición radicaría, primeramente en su unión a receptores específicos, preexistentes en las

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

en las superficies linfocitarias, unión que puede resultar reversible por acción de la heparina.

La adición ulterior de una lipoproteína de baja densidad, es decir medianamente inhibidora, a cultivos de linfocitos tras un periodo de cinco horas de estimulación con PHA, causa la liberación de todo el ión Ca^{45} captado por las células linfoides durante su incubación con la PHA (Hui 1979)^{222...}.

Korchak (1981)^{261...} observó que, la movilización de iones Ca^{++} intracelulares parecía un requisito absoluto para la generación de radicales oxigenados y la desgranulación de los neutrófilos humanos activados.

b) Calmodulina

La calmodulina es una proteína celular que actúa como moduladora del papel del calcio en términos de sus acciones intracelulares, incluyendo aquellas que afectan la síntesis y función de las prostaglandinas (Wang 1979^{59...}, Cheung 1980^{107...}) (véase pg. 368). Se trata de una pequeña proteína, termoestable, relativamente ácida, con un inusual elevado contenido en ácido aspártico y ácido glutámico; ambos aminoácidos parecen contribuir a la capacidad de la molécula para ligar cuatro iones cálcicos. La conjunción con el calcio origina una zona individual de ligazón, que adopta una configuración helicoidal enroscada que, a su vez, puede permitir al complejo calmodulina-calcio obrar recíprocamente con las zonas receptoras de enzimas y membranas celulares.

Los efectos reguladores del calcio sobre las funciones celulares de linfocitos y fagocitos, indudablemente demuestran la implicación de una interacción con la calmodulina, nuevos hallazgos que han ampliado el estudio molecular de la función inmune (Beisel 1982)^{34...}.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

4.3.2. Magnesio

Los iones de magnesio (Mg^{++}) son necesarios para la participación de la properdina en la ruta alternativa del complemento. Sin embargo, no han sido reportados déficits de Mg como causantes de alteraciones en el sistema inmunitario o en el número de leucocitos sanguíneos humanos.

En contraste, se aprecian cambios marcados en ratas, o ratones, alimentados durante periodos amplios de tiempo con dietas moderadamente deficientes en este mineral.

a) Leucocitosis

Animales, ratas en concreto, que recibieron dietas deficitarias en magnesio desarrollaron leucocitosis persistentes, que incluía un incremento del número de neutrófilos, células mononucleares y, en especial, eosinófilos, los cuales (eosinófilos) podían aumentar hasta en un 1000% (Hungerford 1960^{224...}, Bois 1963^{49...}, McCreary 1967^{306...}, Battifora 1968^{27...}). El elevado número de eosinófilos se constataba en sangre y en fluidos peritoneales, tanto de ratas no intervenidas quirúrgicamente como en aquellas que habían sido sometidas a adrenalectomías; el masivo incremento eosinofílico también era observable en los pulmones, en las glándulas submaxilares y en los ganglios linfáticos (Hungerford 1960)^{224...}.

b) Cambios en las células cebadas

Bois (1963)^{49...} halló, en ratas sometidas a deficiencias de magnesio durante 10-20-60 días, una distribución anómala y decremento de la granularidad de las células cebadas, siendo incapaz de objetivar una alteración consistente de la excreción urinaria de histamina.

En estudios de McCreary (1967)^{306...} sobre ratas deficientes en Mg, pudo comprobarse una deficiencia de células cebadas en el

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

peritoneo; al mismo tiempo que células cebadas aparecían en los sinusoides hepáticos cuando los animales eran adrenalectomizados hallazgos parangonables a los referidos por Hungerford (1960)^{2 2 4}. De modo complementario, McCreary (1967)^{3 0 6} observó amplia desgranulación de las células cebadas, unida a un incremento de los dinteles de histamina en orina y una progresiva leucocitosis, con evolución a cambios leucémicos.

Kraeuter (1980)^{2 6 4} refirió que el contenido en histamina de las células cebadas, menguaba hacia el décimo día de deficiencia magnésica, para posteriormente cifrarse en la tercera parte, o menos, de sus valores normales.

c) Respuestas inmunitarias

En ratas deficitarias en magnesio, Alcock (1974)³ detectó unos valores séricos de IgG disminuidos, que revertían a las 24 horas de iniciarse la repleción magnésica; un marcado rebote de altas tasas de IgG sérica ocurría hacia las dos semanas de la repleción.

Elin (1975)^{1 4 3} trabajando con ratones deficientes en Mg, constató bajas concentraciones de IgG, IgG₂ e IgA; por el contrario, otros autores (McCoy 1975)^{3 0 5} reportaron valores séricos normales de IgG, en el mismo tipo de ratones con déficit magnésico. El mismo Elin (1975)^{1 4 3} detectó en los ratones deficitarios, una aparición mínima de células esplénicas formadoras de placas hemolíticas tras su inmunización con SRBC; es decir, una respuesta inmune humoral anómala.

En amplios estudios con ratas sometidas a dietas exentas de magnesio, Hass (1980)^{1 9 5} llegó a las siguientes conclusiones

La inmunización con SRBC, de estos animales, no estimulaba la normal formación de hemolisinas o de hemaglutininas.

Existía una disminución de su capacidad de inmunización, cuan-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

do eran inoculadas con células vivas de linfoma, o para desarrollar una encefalomiелitis alérgica al inyectarlas antígenos de tejidos cerebrales.

En contraste con las deficiencias aisladas de otros minerales u oligoelementos, que conducían típicamente a atrofia tímica, las ratas deficitarias en Mg presentaban una marcada hiperplasia del timo, a pesar de lo cual, tendían a perder su inmunocompetencia mediada por células y se tornaban más susceptibles a las infecciones encéfalozoóticas.

d) Leucemia-Linfoma

Ya en 1968, Battifora^{27...} confirmó la incidencia de leucemia mielógena en ratas deficientes en Mg, si la leucocitosis prolongada (véase pg. 591) no era corregida mediante el aporte de magnesio; a su vez, la leucemia podía ser trasplantada a ratas recién nacidas.

McCreary (1973)^{307...} notificó la aparición espontánea de linfomas malignos en ratas deficitarias en Mg y halló que, tales animales eran más susceptibles a la transmisión de este tipo de tumores, al ser inyectados con células neoplásicas.

En una serie de estudios consecutivos, concernientes a la susceptibilidad de ratas deficientes en Mg a los cambios tumorales malignos, Hass (1980)^{195...} observó que el 20% de las mismas (ratas Sprague-Dawley) desarrollaban un linfoma maligno a las 8-24 semanas de iniciarse la dieta hipomagnesémica (3-5 mg/100gr). Adicionalmente, un 5% de las ratas sometidas a una dieta pobre en Mg durante largo tiempo, desarrollaban cuadros de leucemia mieloide, a las 28-60 semanas de dicha alimentación. Ambas enfermedades podían ser transmitidas por inoculación con células vivas. Tras un periodo aproximado de 8 semanas, las ratas sometidas a carencias de Mg presentaban un deterioro de la inmunidad

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

preestablecida frente a las células vivas de linfoma, desarrollándose tumores tras recibir pequeñas inoculaciones de células tumorales.

4.4. Oligoelementos

Al igual que los minerales, los oligoelementos desempeñan funciones biológicas que afectan la funcionalidad del sistema inmunitario.

Los oligoelementos son constituyentes importantes de las metaloenzimas (véase pg. 398 y sgs.), que resultan vitales para la viabilidad y el eufuncionalismo celular, incluyendo las funciones que son utilizadas en la resistencia del huésped. Así, el hierro es un elemento clave en las funciones oxidativas de la cadena enzimática respiratoria, en la glutatión reductasa y en la superóxidodismutasa, participantes en la lisis celular de ciertas bacterias (McCord 1978^{304**}, Klebanoff 1980^{257**}).

El hierro, el zinc y el selenio han sido objeto de estudios monográficos, dada su especial importancia en la competencia del sistema inmune y la resistencia del huésped; el cobalto, no solamente es un componente de la vitamina B₁₂, sino que el cobalto iónico presenta efectos adicionales sobre la actividad fagocítica celular. Además, una larga lista de oligoelementos incluyendo cobre, plomo, cromo, cadmio, silicio, níquel, aluminio, torio, yodo, mercurio, platino, galio, oro, titanio, vanadio... han sido referidos, en uno o más papeles, por ejercer alguna influencia, positiva o negativa, sobre las funciones del sistema inmune.

4.4.1. Hierro

Como micronutriente aislado, el hierro (Fe) resulta de la mayor importancia. Un elevado número de individuos, a lo largo de sus vidas, presentarán deficiencias de Fe. El déficit de Fe

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

acompaña a la inmensa mayoría de niños aquejados de DPE, y acompaña la actividad menstrual de las mujeres.

La deficiencia de Fe es una de las más frecuentes formas de deficiencia aislada de un micronutriente, que ocurre en ausencia de otras formas concomitantes de malnutrición.

El hierro también es uno de los más importantes micronutrientes en términos de su influencia sobre la función inmunitaria, y sobre otros aspectos de la defensa del huésped. Tanto su déficit como su exceso pueden originar alteraciones. La relación entre el Fe orgánico y la incidencia de infección en la infancia fué estudiada por diversos autores (Chandra 1977^{96...}, Bullen 1978^{59...}, O'Brien 1979^{357...}). Sin embargo, importantes preguntas aún perduran sin contestar absolutamente: ¿ Qué efectos puede desarrollar una elevada concentración sérica de Fe como factor predisponente a las infecciones ?... ¿ Qué papel desempeña la lactoferrina cuando se consume leche en la prevención de las infecciones gastrointestinales de niños prematuros ?... ¿ Qué efectos producirá la deficiencia de Fe sobre la susceptibilidad del huésped y la competencia funcional del sistema inmune ?...

a) Exceso de hierro e infección

Las bacterias requieren cantidades adecuadas de Fe para obtener sus potenciales combustibles, necesarios para el crecimiento y replicación de las mismas, así como para la producción y liberación de ciertas exotoxinas. Algunas bacterias, segregan "sideróforos" los cuales forman quelatos con el Fe circundante, con la finalidad de incrementar su disponibilidad para ser ingerido por la bacteria, en situaciones de alta demanda.

Durante un proceso infeccioso, en animales o en el hombre, la disponibilidad de Fe para ser captado por los microorganismos está rigurosamente limitada por dos mecanismos mayores: 1º La rá

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

pida secuestración de Fe en los tejidos almacenadores (Beisel 1979)^{32...}. 2º La presencia en los fluidos extracelulares corporales de cantidades adecuadas de transferrina y lactoferrina insaturadas; ambas moléculas proteicas, transportadoras de Fe, tendrían la suficiente fuerza de afinidad de unión con el Fe como para impedir la captación del mismo por los sideróforos bacterianos. Este mecanismo, bajo condiciones normales, resultaría efectivo en la restricción de la disponibilidad del Fe que pudiera ser utilizado por los microorganismos invasores (Weinberg 1975^{465...}, Chandra 1977^{96...}, Bullen 1979^{60...}).

De modo complementario, ciertas cantidades de lactoferrina adicional son liberadas, por leucocitos fagocitarios, en las áreas de respuesta inflamatoria localizada. Proceso que también ayudaría a restringir el crecimiento bacteriano en el área inmediata. Por otro lado, la transferrina sérica tendría un mayor efectividad a nivel general.

La infección inducida da lugar a una brusca redistribución del Fe, desde el plasma a los depósitos celulares ubicados en el hígado, bazo y médula ósea (Beisel 1979)^{32...}, desplegando un efecto protector dual en la defensa del huésped: Disminuyendo la disponibilidad del Fe en la globalidad de los fluidos corporales, y aumentando el porcentaje de transferrina circulante, en su forma insaturada.

En este marco de referencia, bajas concentraciones de transferrina sérica pueden presentarse a consecuencia de malnutrición proteica severa. Si un exceso terapéutico de Fe es administrado en tales circunstancias, la disminuida capacidad de captación de la transferrina sérica puede resultar saturada. Cuando la capacidad de captación de Fe se encuentra próxima a la saturación, el Fe se torna más fácilmente disponible, para ser captado por mi-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

croorganismos invasores, permitiéndolos adquirir el Fe suficiente que les permitirá un crecimiento exuberante e iniciar un mayor proceso séptico, más virulento, en el huésped. Por ende, una cantidad de 1500-5000 MW de sustancias quelantes del Fe pueden aparecer en los tejidos de sujetos con sobrecargas crónicas de este oligoelemento, así como en aquellos casos que presentan siderosis por transfusiones sanguíneas reiteradas (Jones 1981)^{2 3 6..} pudiendo incrementarse la captación de Fe por las bacterias Gram negativas y promover su crecimiento.

En unas instructivas series de estudios experimentales con ratones, tanto "in vitro" como "in vivo", sobre el papel de las concentraciones séricas de Fe en la infección, Elin (1974)^{1 4 2..} refirió que tras la inyección de endotoxina bacteriana disminuía rápidamente la concentración del Fe sérico. Se extrajeron muestras séricas en diversos momentos paulatinos, tras la administración de la endotoxina; de modo paralelo, se tomaron sueros idénticos (sueros control) conteniendo diferentes cantidades de hierro, observándose que: Cuando colonias de *Candida albicans* eran adicionadas a los sueros control, su crecimiento se correlacionaba positivamente con la cantidad de Fe que contenía cada muestra control. En otro modelo experimental, a los ratones se les administró una dosis oral, entre cuatro posibles, de citrato férrico amónico a la vez que se les inoculaba con endotoxina bacteriana y organismos levaduriformes; el desarrollo de bajas concentraciones séricas de Fe, subsecuentes a las endotoxinas, protegía a los animales de la infección por *Candida*, pero no sucedía lo mismo si la hiposideremia inducida se prevenía con la administración de la suficiente cantidad de Fe. La incidencia de muertes podía ser relacionada con la cantidad de hierro sérico.

De modo similar, ratas Wistar que recibieron 10 mg. de Fe-dex-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

trano por vía intramuscular y posteriormente fueron inoculadas con cepas de *Plasmodia berghii*, demostraron una elevada susceptibilidad para desarrollar la infección, que alcanzó una virulencia exacerbada, cuando fueron comparadas con el grupo control, que no había recibido ningún tratamiento con hierro (Murray 1975)^{340...}.

En infecciones experimentales, utilizando cepas avirulentas y virulentas de *S. typhimurium*, inducidas en ratones, Kochan (1978) pudo constatar una mayor morbilidad y mortalidad, con tiempo medio de muerte acortado, en los animales que previamente habían recibido inyecciones de Fe (Kochan 1978)^{260...}.

Basándose en que la leche de los animales hembras contenía tanto transferrina como lactoferrina, Bullen (1979)^{600...} halló que la alimentación exclusivamente láctea de camadas de cerdos guineanos, actuaba como depresora del número de colonias de *E. coli* intestinales, llegando a la conclusión de que ambas proteínas, transportadoras de Fe, se encontraban insaturadas en la secreción láctea.

En investigaciones con conejos, y en base a la producción de lactoferrina por los leucocitos neutrófilos, Bullen (1979)^{600...} observó que cuando los neutrófilos de los roedores fagocitaban un complejo de ferritina-anticuerpo, sus depósitos intracelulares de lactoferrina se saturaban de Fe, con lo que perdían su capacidad bactericida. Como control de este estudio, se utilizaron leucocitos neutrófilos que habían fagocitado complejos de apoferritina-anticuerpo, por lo tanto exentos de Fe, en cantidades semejantes al grupo objeto del estudio; la fagocitosis de este complejo exento de Fe no causaba la reducción en la capacidad bactericida de los neutrófilos en las pruebas de lisis bacteriana.

En contraste con los experimentos reseñados, Hill (1979)^{211...}

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

mediante la prevención de la hiposideremia y anemia que típicamente acompañan a la infección de los pollos por *S. gallinorum*, profilaxis realizada tanto por el uso de alimentos conteniendo hierro como por la inyección de EDTA-Fe, pudo comprobar que: Los pollos tratados con Fe, mostraban una menor cantidad de bacterias en su sangre, en el hígado y en el bazo que los del grupo control; por el contrario, la administración de Fe no protegió a los pollos de las infecciones por *E. coli*. Concluyendo que los efectos de la hipersideremia podrían ser variables, según la especie del microorganismo agresor.

En estudios sobre cuarenta niños africanos con un cuadro severo de kwashiorkor, que habían sido tratados con medicamentos contra la malaria, vitaminas, ácido fólico, compuestos férricos y una dieta alta en proteínas, McFarlane (1970)³¹⁰ reportó que muchos de los niños fallecieron de un cuadro severo de sepsis bacteriana aguda. Tras dos semanas de realimentación, pudo detectar que los valores medio de la transferrina sérica de los niños que sobrevivieron fué de 130 ug%, mientras que los que murieron presentaron valores no superiores a 33 ug%. Lo cual le sugirió que el aumento de la disponibilidad de Fe libre, en los casos con bajas concentraciones séricas de transferrina, podría contribuir al desarrollo de infecciones rápidamente letales.

En 1974, Masawe³⁰¹ estudió pacientes africanos aquejados de anemias ferropénicas y, apreció que los ataques de malaria se presentaban, frecuentemente, al poco tiempo de haberse iniciado la ferroterapia.

También Murray (1978)³⁴² relata que la administración de Fe a un grupo de nómadas somalíes, deficitarios en este oligoelemento, cuando coexistía desnutrición proteico energética (DPE), era seguida a las dos semanas por un marcado aumento en la activación

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

de la sintomatología de cuadros de malaria previos, de brucelosis o de tuberculosis; mientras que la incidencia epidemilógica de estas enfermedades infecciosas, resultó mucho menor en otros nómadas que no habían recibido ferroterapia.

En la misma línea de investigación, Murray (1978)³⁴¹ describió un brusco aumento en la frecuencia de ataques sintomáticos de malaria en pacientes saharauis hambrientos y sedientos, hacia el quinto día de iniciarse un programa de realimentación, que su ministraba una dieta "de grano", en tanto que los nómadas ingerían normalmente una dieta basada en la leche. Estos pacientes presentaban al principio una muy baja capacidad sérica de captación del Fe, debida a su estado de desnutrición inducido por la deficiencia proteica, y aunque el programa de realimentación no incluía terapia con Fe, los valores de la sideremia se elevaron rápidamente a concentraciones de saturación, ya durante los primeros días de la realimentación. El mecanismo estimativo de semejante incremento precoz permaneció inexplicado, pero la saturación de la capacidad de captación de Fe se acompañó de una elevación en las parasitemias, desde un 5% hasta un 50%, así como la presentación de complicaciones cerebrales en el transcurso del ataque de malaria.

Bullen (1978)⁵⁹ demostró que tanto la lactoferrina como la transferrina presentes en la leche humana se encontraban típicamente insaturadas (en un 56% y 89% respectivamente). El efecto bacteriostático que la leche humana desplegaba frente al E. coli, resultaba anulado cuando se adicionaba a la misma hierro, en cantidades suficientes como para saturar ambas proteínas.

Una interpretación general de los mecanismos por los que acontece un incremento de la virulencia en ciertas enfermedades infecciosas, o se exacerban cuadros subclínicos (malaria, bruce-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

losis, tuberculosis), puede ser basada en las alteraciones detectadas tanto en la experimentación animal como en la clínica humana, por ejemplo, en el grado de saturación de las proteínas plasmáticas transportadoras de Fe. Esta puede constituir una hipótesis lejana, aunque clarificadora para la explicación del aumento en el porcentaje y virulencia de ciertas infecciones.

Sin embargo, en este enfoque primario sobre la virulencia del microorganismo, se soslayan los papeles que, con respecto a la resistencia del huésped, desempeña el Fe, tales como sus efectos en la resistencia orgánica general, en la competencia del sistema inmune, en las capacidades fagocíticas y microbicidas de las células corporales... que ayudarían a explicar muchas de las observaciones experimentales y clínicas.

La repleción de un individuo desnutrido, a base de substratos energéticos, aminoácidos y otros muchos micronutrientes esenciales, incluido el Fe, con elevada frecuencia permite al paciente malnutrido desarrollar fiebre, producir leucocitosis, generar una respuesta inflamatoria o granulomatosa e iniciar un amplio conjunto de respuestas inmunológicas integradas. La reaparición de estas capacidades defensivas en el paciente realimentado, podría explicar la renovación de un estado inmunocompetente, sin necesidad de postular un incremento de la virulencia de gérmenes patógenos.

No obstante, un estado febril marcado o unas reacciones muy severas, inflamatorias o granulomatosas, pueden resultar deletéreas en un paciente recientemente desnutrido; sus potenciales peligros pondrían en evidencia la importancia clínica de las interacciones de los elementos nutrientes con los mecanismos de defensa del huésped, en el sujeto desnutrido. Resultando imprescindible tratar de conocer los mecanismos básicos que entrasen en juego

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

cada una de las interacciones, para proyectar los métodos posibles y seguros, encaminados a corregir la malnutrición severa.

b) Deficiencias de hierro e infección

A pesar de la obvia diferencia entre una situación de exceso férrico y el déficit de Fe, una deficiencia del hierro orgánico puede también incrementar la susceptibilidad del huésped a las enfermedades infecciosas. Bajo ciertas circunstancias, un individuo deficiente en hierro, puede volverse más susceptible primariamente a los microorganismos infecciosos, a causa de un menoscabo - relacionado con el Fe - en las capacidades funcionales de los mecanismos inmunitarios, así como de otros mecanismos de defensa del huésped para el mantenimiento de la resistencia orgánica.

Camadas de ratas deficitarias en Fe, mostraron un aumento de la susceptibilidad a las infecciones intestinales provocadas por *S. typhimurium*, probablemente a causa de que las ratas eran incapaces de producir y liberar el número suficiente de células fagocitarias, portadoras de mieloperoxidasas, capaces de eliminar la flora entérica patógena (Baggs 1974^{20...}, Jenkins 1977^{234...}).

Fletcher (1975)^{157...} aportó que, la disponibilidad de Fe parecía tener influencia sobre la colonización microbiana de las superficies corporales en la especie humana.

Si bien es verdad que las funciones inmunitarias han sido estudiadas, tanto en pacientes como en animales de experimentación, ante variables grados de anemia ferropénica, las diferentes publicaciones indican que una deficiencia de Fe produciría una amplia gama de consecuencias adversas: En términos de funciones inmunes, no todos los investigadores han llegado a conclusiones semejantes acerca de las alteraciones de las diversas actividades inmunológicas específicas.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Muchos de los estudios clínicos reportados, fueron realizados en pacientes en los que coexistían situaciones de DPE y/o déficits de otros micronutrientes, al margen de las deficiencias de Fe. Complementariamente, múltiples investigaciones fueron llevadas a cabo en individuos afectados de parasitismos (infecciones parasitarias propiamente dichas o infecciones subclínicas) o en las fases precoces de convalecencia de las mismas.

Por otro lado, en múltiples estudios animales y humanos, la presencia o ausencia de un proceso infeccioso no fué ni mencionado ni considerado, a la hora de interpretar los datos. En semejantes condiciones, los cambios de las funciones inmunes concomitantes al proceso infeccioso coetáneo, pueden ser atribuidos de modo erróneo a las variaciones de los micronutrientes sometidos a estudio.

c) Recuento linfocitario y efectos tisulares

Jarvis (1974)^{230...} halló que el 90% de los linfocitos procedentes de pacientes con deficiencia de Fe, presentaban cambios vacuolares en sus mitocondrias al ser observados con el microscopio electrónico.

En sujetos afectados de anemia ferropénica, Fletcher (1975)^{157...} constató una reducción en el recuento de los linfocitos sanguíneos totales.

La menor proporción de linfocitos T en sangre periférica, de niños deficitarios en Fe, consiguió corregirse mediante la administración de ferroterapia durante un periodo de cuatro semanas (Bhaskaram 1977)^{41...}.

Escasa información se encuentra disponible con respecto a los posibles cambios de las subpoblaciones linfocitarias durante anemias ferropénicas en el hombre.

Las crías de ratas deficientes en Fe, mostraron anormalidades

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

de los tejidos linfoides, así como menoscabo de la linfopoyesis, tanto de los linfocitos T como de los linfocitos B (Rothenbacher 1980)^{392..}. En estudios sobre ratones deficientes en Fe, Baliga (1981)^{21...} pudo corroborar la presencia de células esplénicas anómalas, junto a depresión en el recuento de linfocitos periféricos.

d) Inmunidad humoral

Nalder (1972)^{343..} estudió los efectos de la deficiencia de Fe, sobre la síntesis de anticuerpos (ac) en ratas a las que se disminuyó el aporte dietético de este micronutriente en un 10%. Una disminución en la producción de ac, tras su inmunización con toxoide tetánico, resultó proporcional a la disminución en la ingesta de Fe; este decremento parecía ser el más fiel indicador de la cantidad de hierro ingerido, superando a la cuantificación de la hemoglobina, de la sideremia o del contenido hepático de Fe, y al peso corporal.

En la clínica humana, no han sido reportadas anormalidades en las concentraciones séricas de las inmunoglobulinas (Chandra 1975^{95...}, McDougall 1975^{309..}, Sawitsky 1976^{396..}) o en los valores de la IgA salival, asociados con deficiencias del Fe.

Chandra (1975)^{95...} y McDougall (1975)^{309..} reportaron valores normales del complemento sérico total, aunque este último observó aumento de los dinteles del C'3, en niños ferropénicos. La respuesta de ac, a la inmunización con toxoide tetánico y vacuna tifoidea, resultó dentro de la normalidad en niños ferropénicos, aun cuando algunos pacientes presentaban infecciones concurrentes (Chandra 1975)^{95...}.

e) Inmunidad mediada por células

Tanto Joynson (1972)^{240..} como Jacobs (1974)^{228..} reportaron una menor producción de factores inhibidores de los macrófagos por

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

linfocitos de pacientes portadores de anemias ferropénicas.

La reactividad "in vitro" de los linfocitos de sangre periférica, procedentes de pacientes ferropénicos, frente a diversos antígenos o mitógenos ha resultado el objetivo de diversas controversias.

Ya en 1972, Joynson^{240..} refirió una disminución de la transformación blástica de los linfocitos sanguíneos humanos cuando se encontraban con PPD (derivado proteico purificado) y con antígenos de la *Candida albicans*. Resultados semejantes aportó Jacobs (1974)^{228..}, cuando los linfocitos se "enfrentaban" a la tuberculina o a la candidina, anotando una respuesta normal con la PHA.

En experimentaciones con la PHA, Fletcher (1975)^{157..} halló un decremento de la blastogénesis linfocítica en cultivos "in vitro" Merced a la utilización de la PHA o antígenos de la *Candida*, McDougall (1975)^{309..} observó una disminución en la incorporación de timidina tritiada por los linfocitos de sangre periférica, en 20 niños con anemia ferropénica y en 7 niños con deficiencias latentes de Fe. Contrastando con los valores normales del grupo control, los linfocitos procedentes de 26 pacientes que estaban libres de infección - pero deficientes en Fe -, mostraron una mengua de la reactividad "in vitro" a los fitomitógenos, tanto si estaban como si no anémicos (Sawitsky 1976)^{396..}. Srikantia (1976)^{428..} determinó una disminución de la respuesta de incorporación de la timidina tritiada de linfocitos periféricos, frente a la PHA, en 88 niños no portadores de enfermedades infecciosas, pero con valores de hemoglobina inferiores a 10 gr%. En pacientes ferropénicos, Bhaskaram (1977)^{41..} constató una menor reactividad de los linfocitos periféricos, frente a la PHA, que mejoró tras la instauración de un tratamiento con hierro, no existiendo ningún otro apoyo nutricional suplementario.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

En contraste, la reactividad linfocitaria frente a la PHA resultó dentro de los márgenes de la normalidad en los estudios de Kulapongs (1974)^{272..}, realizados en ocho niños thais con anemia ferropénica severa, de los cuales siete presentaban una parasitosis por *Taenia solium*; hallando una transformación blastogénica de los linfocitos normal así como de la incorporación de timidina tritiada tras la estimulación con PHA. Resultados parejos refirió Gross (1975)^{185..} en pacientes con anemia ferropénica. En el transcurso de 1977, Suskind^{441..} llevó a cabo estudios en niños thais, no parasitados, portadores de anemias ferropénicas con valores medios hemoglobínicos de 3,5 gr%; tras terapia con un complejo Fe-dextrano, los valores de Hb aumentaron hasta tasas de 11,4 gr%, pero los valores de la transformación blastogénica linfocitaria como respuesta a la PHA, medidos tanto antes como después de la ferroterapia, no mostraron diferencias con respecto a los que presentaron niños normales del grupo control.

Resultan discutibles datos tan contradictorios, pudiendo encontrarse posibles explicaciones al respecto, basándose en el gran número de importantes variables, no idénticas, implicadas en las investigaciones reseñadas. Entre las que estarían incluidas el estado nutricional, la presencia de infecciones o parasitaciones la duración de los estudios, los métodos usados en los cultivos de linfocitos, la cantidad de folatos en la alimentación, la severidad de la anemia y la duración de la terapia férrica.

Una hipersensibilidad dérmica retardada lesionada, con respuesta a los tests cutáneos con diversos antigénicos, fué reportada por diversos autores (Jacobs 1974^{228..}, Bhaskaram 1975^{40...}, Chandra 1975^{95...}) en niños deficientes en Fe, algunos de los cuales mostraban anemia y/o enfermedades infecciosas intercurrentes. En 1978, Strauss^{436..} sugirió que la respuesta inflamatoria

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

requerida para la respuesta positiva a las pruebas cutáneas, se encontraba disminuida en las deficiencias de Fe; por el contrario, Gross (1975)^{185..} fué incapaz de hallar anormalidades en las pruebas cutáneas practicadas a pacientes con anemia ferropénica.

En estudios experimentales, en los que se combinaba la deficiencia de Fe y la irradiación, en ratas, Rodday (1976)^{389..} observó que no se afectaba la capacidad de rechazo de las mismas ante la inoculación de $20-50 \cdot 10^6$ de células alogénicas de médula ósea. En contraste, la deficiencia de Fe, trastornaba el periodo usual de cinco días hasta que se iniciaba la eritropoyesis en bazo de ratas Lewis letalmente irradiadas, a las que se injertó con $4-35 \cdot 10^6$ células singénicas de médula ósea.

Cuando ratones deficientes en Fe fueron intencionadamente sensibilizados con dinitrofluorobenceno, la reacción inflamatoria fué mínima y la incorporación, "in vivo", de uridina a los linfocitos resultó dañada (Kuvibidila 1981)^{277..}. Diversos déficits en otros indicadores de la inmunidad mediada por células, pueden ser detectados en las situaciones de ferropenia, así la actividad de las células T "killer" se redujo en ratones deficitarios en Fe.

A diferencia con las investigaciones de otros micronutrientes, sorpresivamente pocos trabajos experimentales han sido realizados en relación con las deficiencias de Fe y la inmunidad mediada por células. Deberían desarrollarse líneas de investigación, en orden a estudiar la reactividad inmunológica mediada por células, en especies animales apropiadamente seleccionadas y en razas consanguíneas. Con rigurosos controles destinados a minimizar importantes variables, tales como infecciones intercurrentes o la coexistencia de deficiencias nutritivas. Bajo estas circunstancias, los fenómenos inmunológicos también deberían ser estu-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

diados en diferentes grados y prevalencias de ferropenia.

f) Fagocitosis

Un aspecto muy importante de la deficiencia de Fe son sus efectos sobre la actividad funcional de las células fagocíticas; en tal sentido, las ferropenias pueden interferir tanto en la síntesis de los ácidos nucleicos y/o con otros mecanismos celulares que precisen metaloenzimas contenedoras de Fe

Hershko, en 1970^{204..}, aportó que las células de la médula ósea, de pacientes deficientes en Fe, mostraban una menor cantidad de ácidos nucleicos, unida a un pequeño porcentaje de incorporación de timidina tritiada al DNA; defectos que fueron corregidos con la aportación terapéutica de Fe. En un intento de explicar tales hallazgos, Hoffbrand (1974)^{218..} achacó los defectos detectados en los ácidos nucleicos, de los pacientes ferropénicos, al Fe contenido en la ribonucleótido reductasa; una deficiente actividad de este enzima, conduciría a un aumento en el contenido intracelular de deoxitimidina trifosfato y a un descenso, concomitante, de deoxiadenosina trifosfato. Además, una reducida disponibilidad de Fe para las mieloperoxidasas de las células fagocíticas, podría dañar la capacidad bactericida de éstas.

En pacientes aquejados de anemia ferropénica, Beard (1969)^{29...} describió una hipersegmentación en los núcleos de los leucocitos neutrófilos, con presencia ocasional de metamielocitos en sangre periférica; anormalidades que remitieron con ferroterapia, dado que los individuos no presentaban alteraciones coetáneas de ácido fólico o vitamina B₁₂.

En niños con anemia ferropénica, Chandra (1973)^{92...} reportó que los neutrófilos mostraban una menor capacidad de reducción del NBT (nitroazul de tetrazolio), pero una capacidad fagocítica normal. Contrariamente, McDougall (1975)^{309..} refirió que, niños

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

con deficiencias férricas -con o sin anemias -, tenían neutrófilos circulantes con una capacidad normal para reducir el NBT, pero con actividad quimiotáctica incrementada.

En una defensa a ultranza, enfatizadora, sobre el papel que la deficiencia de Fe, superior a la de las proteínas o de la energía, como causante de la disfunción bactericida de los neutrófilos, de adultos y niños con malnutrición severa, Arbeter (1971)^{10...} postuló que la carencia de este micronutriente era la principal responsable en las alteraciones de las mieloperoxidasas, enzimas bacteriolíticas por excelencia.

Kulapongs (1974)^{272...} constató actividad fagocítica y bactericida anómalas en los leucocitos neutrófilos de sólo uno de ocho niños thai, portadores de anemias ferropénicas severas y parasitosis por anquilostomas.

Podría decirse que la mayor anormalidad funcional de las células fagocíticas, en personas deficientes en Fe, sería un defecto primario en su capacidad bactericida; funciones bactericidas anómalas de estas poblaciones celulares fueron reportadas por diversos autores (Chandra 1975^{95...}, McDougall 1975^{309...}). Por el contrario, Suskind (1977)^{441...} no pudo encontrar defectos en la actividad bactericida de los neutrófilos contra E. coli, en niños severamente anémicos libres de infección.

4.4.2. Zinc

Al igual que el Fe, la deficiencia de Zn puede dañar una variedad de funciones inmunes y mecanismos de defensa del huésped. Sin embargo, a diferencia del Fe, la mayoría de los estudios sobre la deficiencia de Zn han sido realizados en animales de experimentación, más bien que en el hombre.

Ya que no existen mayores depósitos orgánicos de Zn (véase pg. 406 y sgs.), una deficiencia severa del mismo puede producir

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

se fácil y rápidamente. Tales circunstancias han conducido a estudios de deficiencia de Zn, en relación con muchos aspectos de la función inmune, no evaluados previamente con otros micronutrientes.

Estudios inmunológicos han sido realizados en pacientes individuales, en los que la deficiencia de Zn se había desarrollado como una consecuencia secundaria a severas enfermedades médicas o quirúrgicas. En tal tipo de pacientes, la deficiencia de Zn frecuentemente aparece combinada con otras deficiencias nutricionales.

En la clínica humana, la deficiencia de Zn constituye un dato característico distintivo de una enfermedad hereditaria, la acrodermatitis enteropática, lo que en cierto modo facilitaría un estudio específico de esta carencia de un micronutriente aislado. La capacidad disminuida, de las células intestinales, para absorber Zn parece constituir el defecto metabólico primario de esta enfermedad. Caracterizada por múltiples inmunodeficiencias y un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, como manifestación de un bajo contenido intracelular generalizado de Zn (véase pg. 406); una elevada ingesta oral diaria de Zn, es capaz de revertir esta susceptibilidad frente a la infección, así como la curación de las lesiones dérmicas.

Un defecto congénito análogo, con déficit de absorción del Zn, fué identificado en una variedad de ganado vacuno (Friesian), rápidamente fatal, a menos que sea tratada con grandes suplementos orales de Zn (Brummerstedt 1977)^{58...}.

a) Lesiones de los tejidos linfoides

Las deficiencias de Zn tiene un profundo impacto sobre la estructura anatómica de los tejidos linfoides en animales de experimentación (Beach 1980^{28...}, Chandra 1980^{99...}).

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Dependiendo de su severidad y duración, la deficiencia de Zn va a ser capaz de originar: Hipoplasias del timo, del bazo, de los ganglios linfáticos, de las placas de Peyer y otros tejidos intestinales linfoides, cambios que pueden progresar hasta una atrofia virtual del órgano (Fraker 1977^{158...}, Bernstein 1978^{39...}, Luecke 1979^{293...}, De Pascuale 1980^{121...}). La involución tímica afecta en primer lugar las áreas corticales (Fraker 1978)^{159...}. Las poblaciones linfocíticas, tanto T como B, resultan implicadas por la depresión del Zn, pero la depleción celular de los no dos linfáticos se evidencia, primariamente, en las áreas T depen dientes (Tanaka 1978)^{443...}.

Pese a la severidad de los cambios hipoplásicos linfoideos, la restauración del Zn en animales de experimentación, es seguida generalmente por una corrección de los datos anatomopatológicos reseñados, en un periodo de varias semanas. En 1977, Frost^{163...} demostró en ratones BALB/c que, incluso en presencia de una marcada hipoplasia estructural de los ganglios linfáticos, secundaria a una deficiencia de Zn, se producía un incremento de los re cuentos linfocitarios periféricos, por regeneración esplénica y de los ganglios linfáticos periféricos y mesentéricos, tras la restauración del zinc.

En un singular estudio, sobre ocho niños en los que coexistían desnutrición proteico-energética y deficiencia de Zn, Golden (1977)^{178...} valoró el tamaño tímico mediante el uso de radiografías de tórax, hallando atrofia del timo en la totalidad de los ca sos. Tras una terapeutica a base de dietas con alto contenido ca lórico y proteico, las glándulas tímicas permanecieron del mismo tamaño y el Zn plasmático bajo; la subsecuente adición de 2 mg/Kg peso/día de acetato de Zn a la dieta, aumentó significativamente tanto los valores séricos de Zn y el tamaño del timo.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

b) Recuento linfocitario

Las deficiencias de Zn condujeron, en animales de experimentación, a una alteración en el recuento linfocitario.

Fernandes (1979)^{151..} mostró cómo la deficiencia de Zn, en diversas razas de ratones, conducía a una depresión de las actividades de las células "killer" (disminución de las actividades de los linfocitos T "killer" contra células tumorales alogénicas inoculadas) y a una disminución, tanto absoluta como relativa, del número de células positivas Thy-1.2; en contraste, aumentaban los linfocitos portadores de receptores Fc. Las alteraciones descritas no ocurrían en los grupos control, normal o parejamente alimentados.

De Pasquale (1979)^{120..} atribuyó, al menos en parte, la depresión en las funciones de los linfocitos T "helper" a un incremento en las concentraciones de corticosterona en plasma, desde 40 a 115 ug%, en ratones deficitarios en Zn. No obstante, aproximadamente la mitad de la disminución del recuento del número de linfocitos T, ocurrió antes de que se produjese la elevación de las tasas de corticosteroides. En un estudio subsecuente, el mismo autor (De Pasquale 1980)^{121..} corroboró el concepto de que los efectos dimanados de la carencia de Zn, eran independientes del requerimiento glucocorticoide.

Chandra (1980)^{99...} también notificó una disminución en la actividad basal y en la actuación citotóxica ac-dependiente de los linfocitos "killer", procedentes de ratas deficitarias en Zn.

c) Inmunidad mediada por células

De acuerdo con la anómala funcionalidad de las subpoblaciones linfocitarias, detectada en la experimentación animal, sugerida por la débil producción de placas hemolíticas, tras la inmunización alogénica con SRBC, se detecta una marcada deficiencia en

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

las respuestas linfocitarias "in vitro", tanto frente a antígenos como a mitógenos (Good 1980)^{181...}.

En el estudio de un solo paciente deficiente en Zn, Van Gool (1976)^{454...} aportó que los linfocitos sanguíneos mostraban un aumento "in vitro" de las respuestas frente a la estimulación con PHA, unas respuestas anómalas al mitógeno fitolaca y unas respuestas disminuidas a la candidina (el paciente no presentaba desnutrición proteico-energética coexistente).

Cunningham-Rundles (1979)^{85...} demostró que los linfocitos procedentes de pacientes hipocincémicos mostraban unas respuestas proliferativas inferiores frente a mitógenos y antígenos ubicuos en las pruebas "in vitro", anormalidades que se corregían con la administración terapéutica de Zn.

En tres niños que desarrollaron lesiones dérmicas semejantes a las de la acrodermatitis enteropática (véase pg. 610) que estaban recibiendo una alimentación intravenosa total, con un desarrollo inadvertido de deficiencia de Zn, Pekarek (1979)^{367...} observó una respuesta linfocitaria deprimida frente a ciertos antígenos; tanto los defectos inmunológicos como las lesiones dérmicas revertieron a la normalidad tras la administración oral de zinc.

En estudios experimentales con hamsters, Hart (1978)^{194...} comprobó "in vitro" que concentraciones de cloruro de Zn, comprendidas en rangos muy estrictos (10 uM), resultaban óptimas para una respuesta mitogénica de las células de los ganglios linfáticos, pero no para poblaciones celulares del timo o del bazo; concentración que se elevaba, para obtener una respuesta ideal, cuando se recurría al LPS (lipopolisacárido) pero no frente a la Con-A. Respuestas idóneas parecidas fueron detectadas con el uso de células procedentes de ganglios linfáticos y bazo de cerdos guine

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

nos, precisándose concentraciones del orden de 50uM de cloruro de Zn.

En 1979, Gross^{186..} notificó una disminución de las respuestas "in vitro" de las células T, frente a PHA, ConA y fitolaca, en extractos celulares de bazo, timo y sangre periférica de ratas con deficiencias de Zn; mientras que se constataron respuestas normales en las muestras de los grupos control normoalimentados. La adición "in vitro" de levamisol, droga inmunopotenciadora por mecanismo incierto de acción, restauraba la normoreactividad linfocitaria de los animales hipozincémicos frente a la PHA; mientras que esta droga no desplegaba ningún efecto sobre los linfocitos de las ratas control (Gross 1979)^{186..}.

d) Inmunidad humoral

Un gran número de estudios pusieron de manifiesto una disminución en la aparición de células esplénicas formadoras de placas hemolíticas (plaqueting-form), como respuesta a la inoculación de animales experimentales con hematíes de carnero (SRBC) (Fraker 1978^{159..}, Iwata 1978^{227..}, Fernandes 1979^{151..}, Pekarek 1979^{367..}, McMurray 1981^{315..}) o con células tumorales como estimulantes antigénicos (Tanaka 1978^{443..}, Chandra 1980^{99..}).

Los requerimientos en Zn de las células esplénicas, pueden ser valorados en crías de rata alimentadas por hembras deficientes en este micronutriente (Luecke 1981)^{294..}. Los requerimientos parecen más elevados en los animales machos (Zwickl 1980)^{489..} y es inferior durante las fases adultas, exentas de crecimiento (Kramer 1981)^{268..}. Puede presentarse una reactividad superior a la normal tras la repleción de Zn (Zwickl 1980)^{489..}.

A pesar del uso extendido de la técnica de formación de placas hemolíticas, como índice de la inmunidad humoral estimulada por la inoculación de SRBC, muchas investigaciones no han sido acom-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

pañadas de la medida de títulos de ac formados reactivamente. Si bien, basándose en la menor formación de placas hemolíticas, cabría esperar unas tasas de ac como máximo dentro de la normalidad.

Brummerstedt (1977)^{58...} refirió respuestas de ac anormalmente bajas, en reses Friesian deficitarias en Zn, cuando fueron inmunizadas con toxoide tetánico; una reactividad normal se restauró tras su repleción con el micronutriente deficitario (Zn).

En tres pacientes con deficiencia de Zn y desnutrición proteico-energética severa, Cunningham-Rundles (1979)^{85...} describió la intensa depresión de los niveles séricos de IgG.

Investigaciones experimentales con camadas de ratones, en diferentes grados de deficiencia en Zn, permitieron a Beach (1980)^{28...}, y en contraste con los valores hallados en el grupo control y en un grupo parejamente alimentado, observar una gran alteración de la distribución sérica de las diferentes Igs. Tras la inmunización con SRBC, comprobó un decremento de la IgM, la IgG_{2a} y de la IgA con una elevación coetánea de la IgG.

e) Hipersensibilidad cutánea retardada

Respuestas de hipersensibilidad cutánea retardada (DDH) alteradas de modo negativo fueron notificadas (Brummerstedt 1977)^{58...} en ensayos con reses Friesian deficientes en Zn, previa administración de BCG o dinitroclorobenceno (DNCB).

McMurray (1981)^{315...} utilizando BCG viable, para inmunizar cerdos guineanos deficitarios en Zn, pudo observar que los bacilos mostraban un crecimiento más exuberante, pero la reactividad DDH resultaba inferior.

El estudio más impresionante, con respecto a la posible afectación de la DDH en las situaciones de deficiencia de Zn, lo realizó Golden (1978)^{179...} en una serie de niños, a los que administró

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

antígenos ubicuos en una serie idéntica de pruebas cutáneas realizadas, a la vez, en ambos brazos de cada paciente; un brazo se trató con aplicaciones locales de una pomada emulsificada conteniendo sulfato de Zn al 1%, mientras que el otro brazo -utilizado como control- fué tratado con una pomada placebo que no contenía preparados de Zn. Las reacciones de DDH subsecuentes resultaron significativamente intensas en las extremidades tratadas tópicamente con Zn, en los casos de deficiencias en Zn de grado moderado, lo que podría hacer suponer una absorción local del micronutriente desde la piel, capaz de restaurar "in situ" y de modo suficiente la actividad celular necesaria para permitir una DDH completa. Los niños con severas deficiencias de Zn, por el contrario, no presentaron una mejoría de la DDH en el brazo que recibió la pomada portadora de Zn.

f) Funciones celulares fagocíticas

En 1974, Zukoski^{486..} reportó la inhibición tanto de la actividad migratoria como fagocítica de macrófagos peritoneales, procedentes de ratas y cerdos guineanos alimentados con una dieta de alto contenido en Zn (2000 ppm), durante tres días. Al microscopio electrónico, estos macrófagos presentaban una superficie celular lisa y redondeada (normalmente arrugada), con disminución de la actividad de las ATP-asa y NADPH-oxidasa.

En una serie de estudios, tanto "in vitro" como "in vivo", Chvapil (1977)^{110..} aportó unos profundos conocimientos de la función fagocítica celular, demostrando los importantes efectos funcionales del Zn sobre las membranas celulares y sobre las actividades relacionadas con la fagocitosis: Las concentraciones altas de Zn eran capaces de interferir con la permeabilidad de la membrana celular de los neutrófilos, los macrófagos, las células cebadas y las plaquetas; todo lo cual iba asociado con inhibición

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

de la agregación plaquetaria, inhibición de la liberación de la histamina por las células cebadas y una disminución del consumo de oxígeno por los neutrófilos, junto a fagocitosis decrementada y menor actividad bactericida. En contraste, concentraciones de Zn algo inferiores a las normalmente halladas en el plasma, eran capaces de estimular, "in vitro", el consumo de O_2 , la fagocitosis y la actividad bactericida de los neutrófilos. Incluso, en ciertas investigaciones se llegó a afirmar que las concentraciones intracelulares de Zn se relacionarían con el consumo de O_2 , la actividad fagocítica y el poder bactericida de los neutrófilos.

En pacientes con quemaduras que afectaban un 30%, o más, de la superficie corporal, Lennard (1974)^{285..} intentó hallar un rango de concentraciones críticas de Zn, capaces de incrementar "in vitro" la actividad fagocítica de los neutrófilos; sin embargo, los datos obtenidos no pudieron ser correlacionados con las respuestas "in vivo", tests del NBT (nitroazul de tetrazolio).

Weston (1977)^{467..} notificó una quimiotaxis anómala de los neutrófilos y monocitos, procedentes de pacientes aquejados de acrodermatitis enteropática; defectos que se corrigieron tanto por la prescripción de una terapia con Zn al paciente, como por la adición "in vitro" de sulfato de zinc durante la incubación y realización de las pruebas celulares.

Los leucocitos neutrófilos de pacientes sometidos a hemodiálisis, con deficiencias subclínicas de Zn, mostraron una disminución de la quimiotaxis, aun cuando las poblaciones linfocíticas resultaron eufuncionales; la disfunción neutrofílica revertió ante suplementos de Zn (Briggs 1981)^{55....}

Patrick (1980)^{365..} aportó que suplementos dietéticos de Zn, en niños recuperándose de DPE, parecían actuar como estimulantes

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

del transporte de sodio por los leucocitos de sangre periférica.
g) Efectos diversos

Un marcado decremento en la actividad del factor tímico, en ratones A/JAX alimentados con dietas deficientes en Zn, fué reseñado por Iwata (1978)²²⁷ cuando establecía comparaciones con camadas normoalimentadas o parejamente alimentadas.

Cunningham-Rundles (1979)⁸⁵ notificó un descenso de los valores de la timopoyetina sérica en tres pacientes deficitarios en Zn, que remitió al instaurarse una pauta terapéutica con este micronutriente.

Good (1980)¹⁶¹ demostró que, la atrofia tímica constatable en seres humanos y animales de experimentación deficitarios en Zn, se acompañaba de un menoscabo de los factores humorales secretados por el timo.

Trabajando con sueros de cerdos guineanos a los que se adicionaba diversas concentraciones de Zn, Montgomery (1979)³²⁹ observó: Las concentraciones, "in vitro", superiores a 200 uM producían una fuerte inhibición de todos los componentes de la ruta clásica del complemento. A concentraciones de 25 uM, los componentes C2-C3-C6 mostraban una moderada inhibición, pero los componentes C1-C4-C9 permanecían dentro de los márgenes de la normalidad. El componente C5 resultaba mejorado a concentraciones de Zn comprendidas entre 25,5-100 uM. En conjunto, ninguno de los cambios inducidos por el Zn resultó permanente y las alteraciones ocurrieron antes de la activación del complemento y/o su unión a las superficies celulares.

4.4.3. Cobre

La inducción experimental de déficits cúpricos, aumentaba la severidad de las infecciones por Salmonella en ratas (Newberne 1968)³⁴⁹ y la tripanosomiasis en ratones (Omole 1979)³⁶⁰.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Aun cuando no se realizaron ensayos con la finalidad de revisar los posibles efectos que la aplicación externa de compuestos de Cu (cobre metálico, sales de cobre o cobre en combinación con un agente quelante, tal como la D-penicilamina), sobre las reacciones inflamatorias localizadas, Milanino (1979)^{324...} publicó un estudio en ratas sometidas a dietas deficientes en Cu, aportando un mayor aumento de la severidad de las lesiones inflamatorias, inducidas experimentalmente en esta especie animal.

Gross (1980)^{187...} observó que las ratas deficientes en Cu, exhibían una respuesta deficitaria del SRE (sistema retículo endotelial), al ser inoculadas con cepas de Salmonella.

En 1981, Lukasewycz^{295...} detectó que, ratones alimentados con dietas deficientes en Cu mostraban una reducida respuesta de producción de ac, por linfocitos esplénicos, tras ser inoculados con SRBC.

En el extremo opuesto, excesos de cobre incrementaron la morbilidad de las infecciones por levaduras en ratones (Vaughn 1978)^{455...} y la severidad de cuadros de salmonelosis en pollos (Hill 1980)^{212...}.

Chvapil (1977)^{110...} constató "in vitro" que una concentración de Cu iónico del orden de 50 uM, resultaba idónea para la actividad fagocítica y para la captación de oxígeno de los granulocitos procedentes de perros. Teorizando que algunas superóxido mutasas de las células fagocíticas contenían Cu y Zn en sus centros activos (otras manganeso, hierro...), enzimas que desarrollarían un papel fundamental en las capacidades fagocíticas de estas células.

La infección es una causa frecuente de mortalidad entre los pacientes portadores del síndrome de Menkes (síndrome del pelo en sortijado), enfermedad hereditaria caracterizada por un defecto

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

del metabolismo del cobre y bajas concentraciones séricas de este oligoelemento.

Sullivan (1978)⁴⁴⁸ tras estudios inmunológicos extensivos en un niño diagnosticado de este síndrome, no pudo comprobar grandes alteraciones de la respuesta inmunitaria, aun cuando detectó una débil conversión de IgM a IgG tras pruebas de inmunización con antígenos.

4.4.4. Cromo

El cromo resultó tóxico tanto para los cultivos de macrófagos alveolares (Waters 1975)^{****1} como para los cultivos de linfocitos, a concentraciones de 10^{-3} M. Gallagher (1978)¹⁶⁵ pudo comprobar que, a concentraciones de 10^{-7} M, ya se producían inhibición de la biosíntesis del RNA y dificultad en la estimulación proliferativa de los linfocitos por el LPS (lipopolisacárido).

4.4.5. Selenio

A pesar de que el isótopo Se^{75} es captado "in vitro" por los linfocitos humanos, merced a un mecanismo que requiere sulfhidrilo (Porter 1979)³⁷³, no han sido publicados estudios que describan, de modo significativo, posibles efectos del Se sobre las funciones inmunitarias humanas.

Noguchi (1973)³⁵⁵ demostró, en polluelos, que la vitamina E y el selenio interactuaban con respecto a su influencia sobre las funciones inmunes.

Mediante la evaluación de los efectos de aumentar o disminuir las cantidades de Se en dietas suministradas a ratones, Spallholz (1975)⁴²⁶ trató de examinar la suficiencia de la respuesta inmunitaria frente a SRBC. Tanto las deficiencias de Se dietario como la administración de dosis tóxicas, reducían el desarrollo de los títulos de ac hemaglutinantes (acHA). Contrariamente, die

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tas conteniendo entre 1,25-2,25 ppm de Se, conducían a un aumento de la respuesta inmune primaria ante los SRBC, mediada por el incremento en el desarrollo de las células esplénicas formadoras de placas hemolíticas, así como por títulos elevados de IgG-IgM. De modo similar, la inyección intraperitoneal de 5ug de Se, administrada tanto antes como coetáneamente a la inoculación con los hematíes de carnero (SRBC), también inducía una elevación de los títulos de acHA como respuesta inmunitaria, en comparación con los obtenidos en los grupos control.

Una deficiencia de Se, en ratas y en ganado vacuno, dañó la actividad bactericida de los leucocitos neutrófilos frente a levaduras, sin alterar su función fagocítica; los neutrófilos anómalos exhibieron una baja actividad de la glutatión peroxidasa (Boyne 1979)^{53...}.

Sheffy (1979)^{405...} corroboró que, el Se administrado en dosis moderadamente excesivas se comportaba como inmunoestimulante. Por otro lado, las deficiencias de Se resultaban supresoras de las respuestas inmunes en los perros. La inmusupresión, de los canes deficitarios en Se, resultó mayor (o más intensa) cuando los animales fueron alimentados con dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA); recíprocamente, las inmunodeficiencias podían ser corregidas mediante suplementos de vitamina E.

En 1980, Desowitz^{124...} halló que la adición de 2,5 ug/cc de Se, al agua de bebida de camadas de ratones, potenciaba los efectos de una vacuna experimental esquizonto-merozoito Plasmodium berghei, tanto si se utilizaba como si no se empleaba un adyuvante. En desafío subsecuente, los ratones vacunados recibieron suplementos de Se, presentando una parva sintomatología y corta duración de la parasitemia, en comparación con los grupos que no recibieron Se suplementario.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

La descendencia de ratonas con déficit de Se, presentaron una alteración de la respuesta linfocítica esplénica frente a SRBC (Mulhern 1981)^{333...}.

4.4.6. Cobalto

El cobalto divalente resultó efectivo como estimulador del desplazamiento de macrófagos, sobre la superficie de un cristal cubierto con complejos antígeno-anticuerpo (ag-ac) (Rabinovitch 1973)^{381...}.

Stossel (1973)^{435...} refirió que tanto los leucocitos neutrófilos humanos como los macrófagos alveolares del conejo, aumentaban la fagocitosis de partículas de aceite de parafina recubiertas de albúmina, cuando existía Co iónico en el medio de estudio.

La actividad fagocítica de granulocitos, procedentes de perro, resultado inalterada "in vitro" tras añadir al medio Co iónico a concentraciones de 50 uM (Chvapil 1977)^{110...}.

4.4.7. Iodo

El iodo actúa, de modo trascendental, en las actividades microbicidas. La mieloperoxidasa (peroxidasa neutrofílica) posee "in vitro" una potente actividad antimicrobiana frente a bacterias, hongos, virus y mycoplasmas, cuando se encuentra combinada con agua oxigenada (H_2O_2) y con un cofactor oxidable halogénico (iones yoduro, bromuro, cloruro, tiocianatos...); de todos los posibles cofactores halogénicos, la conversión de yoduro en yodo resulta el más eficaz y potente, en términos de su capacidad microbicida.

Semejante mecanismo microbicida pudiera resultar operativo "in vivo", a través de la activación de los leucocitos neutrófilos por el yoduro suministrado con las hormonas tiroideas (Klebanoff (1973)).^{256...}

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Los neutrófilos humanos no activados, en reposo, son capaces de degradar T_4 a T_3 , tal y como demostrara Woeber (1978)⁴⁷⁷. Esta función se encuentra marcadamente acelerada cuando esta población celular es activada por la fagocitosis. Tanto T_3 como rT_3 pueden ser detectadas, como productos secundarios a la degradación de la T_4 .

El yoduro liberado, a partir de la T_4 y T_3 , puede ser recuperado como monoyodotirosina o como yodo libre que es fijado en zonas citoplasmáticas contenedoras de gérmenes ingeridos por fagocitosis (Klebanoff 1973)²⁵⁶. Adicionalmente, los neutrófilos captan T_4 de su medio ambiente al resultar activados por la función fagocítica (De Rubertis 1973)¹²².

La actividad desyodante de la hormona T_4 en los neutrófilos humanos, residiría en su fracción granular y, por las características del sistema desiodizador, sería de tipo enzimático (Km de aproximadamente $10^{-6}M$) (Woeber 1976)⁴⁷⁵.

Ni el radical superóxido ni el agua oxigenada desarrollarían un gran papel en la estimulación de la desiodización de las hormonas tiroideas, pero una vez que la desiodización ha tenido lugar, el H_2O_2 parecería resultar más importante que el radical superóxido en las reacciones subsecuentes de iodización intracelular (Woeber 1976)⁴⁷⁶.

En pacientes aquejados de enfermedad granulomatosa crónica congénita, cuyos leucocitos son deficientes en actividad mieloperoxidasa y formación de agua oxigenada, Klebanoff (1973)²⁵⁶ refirió una deficitaria degradación de las hormonas tiroideas a cargo de estas células, tanto durante como después del estímulo fagocítico.

Una rápida desiodización de hormonas tiroideas ocurrió durante la fagocitosis por neutrófilos de mono (De Rubertis 1973)¹²² y ma-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

crófagos peritoneales de cerdos guineanos (woeber 1974)^{474...}. La desiodización de la T₄ se encontró marcadamente deteriorada en leucocitos de sangre periférica, procedentes de monos con enfermedades sépticas (De Rubertis 1974)^{123...}.

Haggard (1980)^{189...} administró yodo oral, en diferentes dosis, a terneras durante un periodo de seis meses. El grupo que recibió la dosificación más elevada (1,2 mg/día) mostró una menor respuesta de ac frente a las vacunaciones con Brucella y Leptospira, una disminución de la respuesta linfocitaria "in vitro" a la estimulación con PHA, una reactividad DDH aminorada y un descenso de la actividad fagocítica de los neutrófilos de sangre periférica.

4.4.8. Manganese

El manganeso semeja al cobalto en la capacidad de estimular, en grado semejante, el desplazamiento macrofágico sobre la superficie de cristales recubiertos de complejos ag-ac (Rabinovitch 1973)^{381...}, pero difiere del cobalto en la estimulación de las capacidades fagocítica y de captación de O₂ de los granulocitos, en animales de experimentación.

Como conclusión de esta apartado, dedicado a los oligoelemento o micronutrientes, podría decirse que, a pesar de las múltiples investigaciones realizadas al respecto, los datos disponibles sobre las posibles interacciones entre el sistema inmunitario con el hierro y/o el zinc están muy lejanos de ser completos y absolutamente ciertos; con respecto a otros oligoelementos (cobre, cromo, selenio, cobalto, yodo, manganeso...) se encuentran, prácticamente, inexploradas.

Resultaría sumamente importante, e interesante, poder dis-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

poner de técnicas analíticas o inmunológicas que permitieran objetivar deficiencias subclínicas o potenciales de los micronutrientes, dadas las dificultades para cuantificar los oligoelementos, especialmente cuando su depleción de los tejidos corporales puede constituir una situación concomitante desconocida durante los estados de desnutrición proteico-energética (DPE).

También deben ser consideradas, aunque más remotamente, las posibilidades de un superavit de micronutrientes, tales como las que se pueden presentar a consecuencia de autoadministración, contaminación desconocida durante los procesamientos de alimentos y bebidas, o como resultado de una acumulación prolongada, sería el caso de pacientes sometidos a hemodiálisis crónica (Alfrey 1980⁴⁵⁵⁵, Sandstead 1980³⁹⁵⁵).

4.5. Vitaminas

Poco después de su descubrimiento, se reconoció la importancia que las vitaminas tenían en las resistencias del huésped frente a enfermedades infecciosas (Perla 1941)³⁶⁸⁵.

Dado el papel fundamental que juegan las vitaminas en la fisiología orgánica, con su intervención en múltiples reacciones metabólicas, no resulta extraño, en absoluto, su marcada influencia sobre las funciones inmunológicas del huésped. Debido a sus estructuras y funciones polivalentes existirían numerosas interacciones, que pueden acontecer en las distintas circunstancias y reacciones en las que pueden verse involucradas (pH, acción de antivitaminas...).

4.5.1. Vitaminas hidrosolubles

Desde que Cramer (1921)⁸⁴⁵⁵ observó el efecto de la supresión de las vitaminas hidrosolubles del grupo B, de las dietas

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

de ratas y ratones, consistente en la atrofia de los órganos linfoides y en una linfopenia reversible, multitud de estudios han ido deslindando los diversos componentes de este grupo vitamínico con respecto a sus actuaciones sobre la funcionalidad del sistema inmunitario (beisel 1981)^{33...}. Así, en el momento actual se conoce que la riboflavina (B_2), el ácido pantoténico (B_5), la piridoxina (B_6), la cianocobalamina (B_{12}) y el ácido fólico como folato (B_c) presentan efectos manifiestos sobre la competencia del sistema inmune; mientras que otros componentes del grupo B, tales como la tiamina (B_1), la biotina (B_8) o el ácido pteroilglutámico libre (B_c), despliegan una menor actividad.

4.5.1.1. Tiamina (B_1)

Las ratas con serias deficiencias de tiamina, raramente mostraron deterioro del sistema inmunitario (Pruzansky 1955^{378...}; Axelrod 1960^{14...}). Sin embargo, estudios posteriores de Kumar (1978)^{276...} observaron una inhibición en la formación de placas hemolíticas por las células esplénicas frente a la inoculación con SRBC, en ratas tiaminodeficientes.

4.5.1.2. Riboflavina (B_2)

En líneas generales, y desde un punto de vista inmunológico, las deficiencias de riboflavina en experimentación animal resultan similares a las del ácido pantoténico (B_5), con una disminución de la capacidad para generar ac humorales como respuesta a los tests antigénicos. No habiéndose definido con certeza si, la deficiencia riboflavínica, menoscabaría las respuestas inmunes mediadas por células.

En ratas alimentadas con una dieta deficiente en riboflavina, Stoerk (1944)^{433...} comprobó una disminución ponderal de la glándula tímica.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Pollos alimentados con una dieta deficiente en vitamina B₂, demostraron una disminución de los títulos de hemaglutininas tras ser inoculados con antígenos de Salmonella pullorum, que persistieron durante 7-8 semanas; en cambio, no se detectaron alteraciones significativas en los pesos del timo, bazo o "bursa" (Ludovici 1951)^{2 9 2 ...}.

En 1952, Wertman^{4 6 6 ...} refirió que la respuesta primaria del ac fijador de complemento, de ratas deficientes en riboflavina, disminuía tras la administración de una pequeña dosis de antígenos de Rickettsia typhi; no obstante, la inoculación de dos dosis adicionales del mismo antígeno, producía una elevación de los títulos del ac fijador de complemento, a dinteles equiparables a los alcanzados por el grupo control.

Pruzansky (1955)^{3 7 8} publicó una depresión de los acHA, frente a hematíes humanos y toxoide tetánico, en ratas deficitarias en riboflavina.

4.5.1.3. Acido pantoténico (B₅)

Las deficiencias de ácido pantoténico, deprimen la respuesta inmunitaria humoral específica, formación de ac, tanto en el hombre como en los animales de experimentación, sin que tenga efectos adversos, al parecer, sobre la inmunidad mediada por células.

a) Alteraciones de los tejidos linfoides

Stoerk & Zucher (1944)^{4 3 3 ...} fueron los primeros autores que observaron un decremento ponderal del timo en ratas que habían sido alimentadas con dietas exentas de ácido pantoténico.

Por el contrario, Panda (1963)^{3 6 4 ...} estudiando pollos jóvenes deficitarios en B₅, comprobó una reducción de los acHA como respuesta a la inoculación de los mismos con antígenos de S. pullo-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

rum, sin poder evidenciarse cambios ponderales del timo, bazo o "bursa".

b) Inmunidad humoral

Determinadas camadas de ratas, con respuestas deficitarias de achA tras su inoculación con hematíes humanos, presentaron una reactividad inmunológica normal - ante la misma prueba - tras la administración de ácido pantoténico o de pantenol (Axelrod 1960)^{14...}. Las mismas ratas, antes de recibir los suplementos de pantenol o de ácido pantoténico, también mostraban una marcada disminución de las respuestas inhibitoras de la hemaglutinación, ante la infección con virus de la Influenza, al ser comparadas con los grupos control normoalimentados.

Las ratas deficitarias en ácido pantoténico, tras su inmunización con SRBC, no presentaron una elevación eufisiológica del número de células esplénicas formadoras de placas hemolíticas (Lederer 1975)^{284...}; a la vez que se detectaron deficiencias concomitantes en la formación de hemolisinas, que no se consiguieron corregir con un incremento del 1000% en la dosis antigénica suministrada, pero que remitieron totalmente tras la corrección del déficit pantoténico. La funcionalidad del SRE resultó inalterada en el estudio reseñado, mientras que los valores séricos de pro-perdina se objetivaron marcadamente reducidos (Axelrod 1971)^{18...}.

Hodges (1962)^{215...} sometió a dos voluntarios humanos a dietas deficitarias en ácido pantoténico, y a otros dos voluntarios los alimentó con dietas conteniendo un antagonista del ácido pantoténico (ácido ω -metil-pantoténico). Ambos grupos respondieron normalmente a la administración de vacuna tifoidea. Sus respuestas de ac frente a las vacunas de la Influenza y al toxoide tetánico fueron ligeramente inferiores a la normalidad. Del mismo modo, los cuatro voluntarios presentaron un rápido rechazo a los injer

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tos heterólogos de piel. Por el contrario, otro grupo de cinco voluntarios humanos estudiados en el transcurso de deficiencias combinadas de ácido pantoténico y piridoxina, desarrollaron concentraciones decrecientes de IgG sérica y una marcada disminución de las respuestas humorales frente a las vacunas tetánica y tifoidea; en contraste, se objetivó una respuesta inmunitaria excelente a una vacuna oral viva de poliomielitis.

4.5.1.4. Piridoxina (B₆) -----

La piridoxina resulta necesaria en el metabolismo de los ácidos nucleicos, en la biosíntesis proteica y en la replicación celular. Por lo que resultaría comprensible que, sus deficiencias aisladas repercutiesen intensa y profundamente sobre la actividad funcional del sistema inmunitario, comparadas con las deficiencias de otros componentes del grupo vitamínico B (Axelrod 1964^{17...}, Beisel 1981^{33...}).

En contraste con la mayoría de las deficiencias de este grupo, la carencia de piridoxina se muestra, de modo persistente, como inhibidora de las funciones inmunitarias mediadas por células, así como de la reactividad humoral frente a diversos antígenos (Axelrod 1964)^{17...}.

De modo experimental, pueden inducirse déficits de piridoxina con la utilización de dietas deficitarias en esta vitamina o, más rápidamente, con el empleo de un antagonista de la misma (de oxipiridoxina).

La sintomatología de las carencias piridoxínicas en el hombre, viene determinada por un cuadro de dermatitis en la cara, cuello y extremidades, junto a lesiones orales (queilosis, glositis, esomatitis), subsidiarias todas ellas de infecciones secundarias por hongos o bacterias; en sangre, se observan eosinofilia y linfopenia (Vilter 1953)^{457...}.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

a) Efectos sobre los tejidos linfoides

Ya en 1947, Stoerk^{34..} describió una disminución ponderal del timo, cuando ratas deficitarias en piridoxina eran comparadas con grupos eualimentados.

Los fetos de ratas preñadas deficitarias en piridoxina, o que se les había suministrado deoxipiridoxina, mostraron una hipoplasia esplénica (Davis 1970)^{114..}.

Debes (1979)^{115..} aportó que, la progenie de ratas deficientes en B₆ presentaban una disminución del recuento linfocitario en sangre periférica, de las células esplénicas formadoras de placas hemolíticas y del contenido en piridoxina de los linfocitos tímicos y esplénicos.

En contraposición con los hallazgos anteriores, Koros (1976)^{262..} refirió un aumento de los elementos formes predecesores de las células esplénicas "plaqueting form", en ratones sometidos a dietas deficitarias en B₆.

En criterio de Gross (1980)^{187..}, la deficiencia de piridoxina produciría una severa hipoplasia de los tejidos linfoides, expresada por linfopenias, constatables en múltiples especies.

b) Inmunidad humoral

Las deficiencias de piridoxina se acompañan, invariablemente, de alteraciones de las respuestas serológicas en las pruebas con estimulación antigénica.

Las ratas piridoxin-deficientes, presentaron un decremento de las respuestas de acHA (anticuerpos hemaglutinantes) tras ser inoculadas con SRBC (Stoerk 1947)^{34..}, con hematíes humanos (Gershoff 1968)^{172..}, con el virus de la Influenza (Axelrod 1960)^{14..} y con toxoide diftérico (Axelrod 1964)^{17..}. En estudios anteriores, este último autor (Axelrod 1961)^{15..} había demostrado resultados similares, trabajando con cerdos guineanos. Lo cual

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

le condujo a demostrar que, los anticuerpos (ac) producidos por animales deficitarios en piridoxina, presentaban "in vitro" una menor afinidad de enlace con los antígenos diftéricos. (Axelrod 1964)^{17...}.

Trakatellis (1963)^{447...} trabajando con cerdos guineanos, concluyó que una deficiencia de B₆ no alteraba ni disminuía las reacciones anafilactoides, inducidas por la albúmina sérica bovina, empleada tanto como antígenos inmunizador como demandante de la reacción anafiláctica.

Voluntarios humanos, aquejados de déficits en piridoxina, mostraron descensos de las respuestas humorales (ac) frente a la vacunación tifoidea y al toxoide tetánico; cuando a esta deficiencia se añadía la del ácido pantoténico, virtualmente no se producía una respuesta inmunitaria (producción de ac) detectable, ante idénticos estímulos antigénicos (Hodges 1962)^{216...}.

Como apuntara Frost (1977)^{163...}, es preciso considerar que muchos de los estudios sobre deficiencias de micronutrientes, incluyen la inoculación con hematíes "extraños", por constituir un antígeno fácil de adquirir, cuantificar y administrar. Sin embargo, es preciso no relegar al olvido que, la respuesta inmunitaria frente a los hematíes inoculados es un fenómeno complejo. Precisándose una participación, inicial, de los linfocitos T-helper en orden a generar una respuesta completa de los linfocitos B; en fases posteriores, se precisará una actuación de los linfocitos T supresores, como mecanismo regulador de la producción final de hemolisinas y hemaglutininas.

c) Inmunidad mediada por células

Axelrod (1963)^{16...} merced al empleo de cerdos guineanos, a los que produjo deficiencias en piridoxina, observó que estos animales mostraban un menoscabo de las respuestas dérmicas frente a

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

determinados antígenos, a los que previamente habían sido sensibilizados; los animales sensibilizados con toxoide diftérico demostraron una disminución precoz de la reacción de hipersensibilidad, tipo fenómeno de Arthus, a la administración intradérmica de este antígeno. Estos mismos animales deficitarios, presentaban un descenso de la DDH (hipersensibilidad dérmica retardada) al PPD (derivado proteico purificado), a pesar de su previa sensibilización con tuberculina o infección con microorganismos de la vacuna BCG (Axelrod 1964)^{17...}. No obstante, los mecanismos de sensibilización no resultaron inhibidos totalmente, puesto que si se sensibilizaban a los animales durante el periodo de deficiencia en B_6 , los cerdos recuperaban una DDH normal al remitir la deficiencia inducida.

Complementariamente, linfocitos procedentes de donantes sensibilizados durante un periodo de carencia de B_6 , fueron capaces de transferir sensibilidad frente a la tuberculina en los receptores normoalimentados (Axelrod 1963)^{16...}.

En opinión de Axelrod, el fracaso, por parte de los cerdos deficitarios en B_6 , en manifestar una reacción DDH positiva frente al PPD, no puede ser explicada por una incapacidad para generar la respuesta inflamatoria aguda, dado que estos animales mostrarían una reacción normal a la histamina. Por otro lado, resultaría incorrecto hacer comparaciones directas entre las reacciones inflamatorias y la reactividad DDH, puesto que las poblaciones celulares que responden rápidamente a una estimulación flogótica difieren de las que responden lentamente a una DDH.

La evidencia de que la carencia de B_6 pudiera lesionar la inmunidad mediada por células, resultó básicamente fortalecida merced a las investigaciones sobre la supervivencia de aloinjertos en animales, significativamente prolongada en animales defici-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

rios en este principio vitamínico. Como ya demostrara Fisher (1958)^{156..}, los aloinjertos cutáneos en ratas presentan una mayor supervivencia, si los receptores han sido convertidos en piridoxín-deficitarios, ya sea por manipulación dietética o por la administración de deoxipiridoxina.

En un ensayo singular, utilizando ratones piridoxín-deficientes, Trakatellis (1969)^{448..} indujo tolerancia a los injertos cutáneos con la administración previa de células esplénicas en la piel del donante. La tolerancia inmunológica alcanzada por el donante, tras la inoculación de células esplénicas, demostró ser mucho más efectiva, en relación con la prolongación subsecuente de la supervivencia del injerto, si el ratón receptor también se encontraba en situación de déficit piridoxínico. Los ratones de raza CBA/J, deficitarios en B₆, fueron inoculados con células esplénicas de ratones C3H/HeJ, aceptando ulteriormente, de modo silencioso, injertos cutáneos procedentes de los ratones C3H/HeJ después de que la deficiencia fuera corregida. Por el contrario, los injertos cutáneos fueron rechazados cuando los ratones receptores habían sido pretratados con células esplénicas autólogas CBA/J, no siendo los ratones dadores C3H/HeJ previamente sensibilizados a los tejidos CBA/J.

Robson (1975)^{388..} estudiando linfocitos extraídos de conductos torácicos, procedentes de ratas deficitarias en B₆ (por manipulación dietética y deoxipiridoxina), comprobó que tanto los linfocitos de animales hembras como los de sus crías de tres meses, mostraban una menor capacidad de respuesta en cultivos de linfocitos "in vitro" (c. mixtos), descenso en la incorporación de timidina tritiada en condiciones basales e incapacidad para transferir sensibilización a ratas receptoras normoalimentadas

En contraposición a los estudios de DDH y de rechazo de injer-

IV.- MATERIAL Y METODOS

y aquellas que fueron realizadas por medio de tomografía axial (Heymsfield 1979)^{63...}.

El valor obtenido se relacionó con los datos estándar, según edad y sexo, existentes en las tablas de Alustré, objetivándose el índice de la circunferencia muscular del brazo (% AMC).

El índice de la circunferencia muscular del brazo (% AMC), correspondería a la proporción entre la AMC actual y la AMC ideal, según la relación:

$$\% \text{ AMC} = \frac{\text{Valor actual}}{\text{Valor normal}} \times 100$$

Evaluándose, una vez más, los resultados según el esquema:

<u>Grado de depleción</u>	<u>Porcentaje</u>
Leve	90%
Moderado	60-90%
Grave	<60%

En las tablas de Alastrué se confirma un progresivo aumento de la AMC con la edad, en casi todos los subgrupos, remedando lo que acontece en los varones con otros parámetros antropométricos, pero en las mujeres la AMC aumenta incluso en las edades más senectas. Este detalle estadístico sería quizás explicable porque, en la senectud existe una atrofia importante del panículo adiposo superior a la de la masa muscular. Los varones muestran valores muy superiores a los de las mujeres, aunque el efecto de la edad es distinto; mientras que en éstos el valor máximo se da al rededor de los 40-49 años, en las mujeres el aumento de la circunferencia muscular del brazo es pequeño y progresivo.

La circunferencia muscular del brazo (AMC) es una medida sensible del estado de nutrición proteica, en correlación con tras es

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

logías, al margen de la irrefutable deficiencia de biotina: Un desbalance de aminoácidos, un bloqueo patológico enzimático en las células linfoides, la presencia de infecciones crónicas o una combinación de los diversos factores mencionados.

Es preciso reseñar que, hasta la actualidad, no se han podido inducir experimentalmente alteraciones inmunológicas como las reseñadas en párrafos anteriores.

4.5.1.6. Acido fólico (B_c)

Las deficiencias en ácido fólico abocan a una reducción de las resistencias del huésped y a una funcionalidad linfocítica lesionada, tanto en el hombre como en los animales de experimentación.

Las crías de cerdos guineanos alimentadas con dietas deficientes en B_c , durante dos semanas, presentaban una mortalidad del 89% cuando eran inoculadas con *Shigella flexneri*, en concentraciones de 10^9 , dosis no letal en los grupos control (Haltalin 1970)¹⁹⁰. Cuando los animales eran realimentados, revertiendo la situación deficitaria, presentaron una mortalidad equiparable al grupo control (Nelson 1972)^{345..}.

a) Inmunidad humoral

La producción de ac fijadores del complemento se halló reducida en ratas severamente deficientes en B_c , tras su inoculación con *Rickettsia typhi* formolizada; deficiencia que pudo ser soslayada la elevar la dosis del antígeno o al administrarlo en tres fracciones espaciadas (Wertman 1952)^{466..}.

Alimentando ratas Wistar-Lewis con dietas deficitarias en folato desde el mismo momento de sus destetes, Williams (1975)^{470..} comprobó que estos animales presentaban un tamaño tímico menor, moderados cambios megaloblásticos en la médula ósea, bajas con-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

centraciones séricas de folato y una reducción en el número de células linfocíticas T, tanto en el bazo como en sangre periférica; los linfocitos esplénicos mostraban un descenso de la respuesta mitogénica tras su exposición a la PHA, así como menor actividad citotóxica a ser cultivados, "in vitro", en presencia de timocitos heterólogos.

Gross (1980)¹⁸⁷ refirió una reducción en el recuento de células formadoras de placas hemolíticas, en los bazos de ratas deficitarias en ácido fólico, tras ser inoculadas con SRBC y al compararse con los grupos control.

b) Inmunidad mediada por células

La prescripción de un ciclo de methotrexate, antagonista del ácido fólico, puede bloquear, en ratones, el desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad por contacto (Turk 1967)⁴⁴⁹.

En ratas sometidas, durante ocho semanas, a una alimentación deficiente en folatos, Gross (1980)¹⁸⁷ pudo demostrar una respuesta DDH disminuida, descenso significativo de las subpoblaciones linfocitarias T (en bazo y sangre periférica) y deterioro de las respuestas linfocitarias a la estimulación por mitógenos ora de los ensayos de citotoxicidad, realizadas "in vitro".

Hoffbrand (1972)²¹⁷ aportó que, el methotrexate (antagonista de los folatos) podía disminuir los "pools" intracelulares de timidina trifosfato y deoxiadenina trifosfato de los linfocitos humanos y, por lo tanto, interferir con la biosíntesis de DNA a nivel de esta subpoblación celular.

En pacientes con anemia megaloblástica, por déficit de ácido fólico, Gross (1975)¹⁸⁵ comprobó diversas alteraciones de las funciones inmunitarias: La hipersensibilidad cutánea retardada (DDH) al dinitroclorobenceno (DNCB) estaba deteriorada, así como la capacidad de la PHA para inducir cambios proliferativos en

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

los linfocitos periféricos; la globalidad de las alteraciones reseñadas, reversionaron con dosis apropiadas de ácido fólico.

Los linfocitos de pacientes con deficiencias de folatos, no de mostraron "in vitro" una normal supresión de la incorporación de timidina tritiada, al DNA, ante la estimulación con PHA y en presencia de deoxiuridina añadida al medio (Das 1978)^{113..}. Si bien, la prescripción de un tratamiento con folatos, consigue corregir la disfunción en unos tres meses, la adición "in vitro" a cultivos de linfocitos, del ácido fólico, la rectifica de modo inmediato. Lo cual, implicaría que los linfocitos circulantes insensibles a la estimulación, son incapaces de captar folato "in vivo".

c) Células fagocíticas

Kaplan (1976)^{244..} constató, en pacientes con médulas óseas megaloblásticas por déficit de B_{12} , que la función fagocítica se desarrollaba con normalidad, con una capacidad bactericida de los leucocitos neutrófilos preservada así como de la activación del shunt de las pentosas, inducida en estas poblaciones celulares por la fagocitosis; no obstante, los núcleos celulares presentaban, con frecuencia, hipersegmentación.

4.5.1.7. Cianocobalamina (B_{12})

Dado el papel esencial que la molécula de cianocobalamina desempeña en la fisiología corporal, resultaría superfluo destacar su contribución al mantenimiento de las funciones del sistema inmunitario, así como su aportación a otros mecanismos defensivos del huésped.

Puesto que las deficiencias en vitamina B_{12} no pueden ser inducidas en animales de experimentación, para intentar deslindar sus posibles actuaciones sobre la función inmune, resultan im-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

prescindibles las investigaciones realizadas en pacientes diagnosticados de anemia perniciosa primaria, no sometidos a tratamientos correctores.

Los pacientes con anemia perniciosa primaria, sin tratamiento, resultan sumamente excepcionales y, por tanto, escasos estudios inmunológicos han sido reportados al respecto. Una dificultad adicional, en la interpretación de los datos disponibles, se deriva de la posible coexistencia de una deficiencia en ácido fólico; puesto que una vía alternativa de síntesis del ácido fólico (oxidación del propionato y transformación del ácido fórmico en serina) precisa la existencia de B₁₂, en los leucocitos (Robertson 1976)^{387..}.

Kaplan (1976)^{244..} estudiando pacientes con deficiencias de B₁₂ y con punciones de médulas óseas megaloblásticas, observó que los leucocitos neutrófilos de sangre periférica mostraban, "in vitro", una disminución de su capacidad para fagocitar y lisar gérmenes *Staphylococcus aureus*, o para iniciar la activación del shunt de las pentosas durante la fagocitosis; funciones deficientes que volvieron a la normalidad al ser tratados los pacientes con vitamina B₁₂.

a) Células linfocitarias

En 1969, Tai^{442..} estudió la capacidad de diversos antígenos (jugo gástrico, mucosa gástrica homogeneizada, factor intrínseco de Castle) para producir, "in vitro", transformaciones blásticas de linfocitos periféricos, procedentes de pacientes con anemia perniciosa primaria intratada, no pudiendo demostrar alteración funcional alguna.

McCuish (1974)^{308..} comparó los linfocitos de pacientes con anemia perniciosa primaria y los del grupo control normal, aunque los porcentajes de linfocitos T periféricos no variaban signifi-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

cativamente, la captación de timidina tritiada, mediante su estimulación con PHA, resultó inferior en el grupo deficitario en cianocobalamina.

Das (1978)^{113..} detectó que, los linfocitos procedentes de pacientes con anemia perniciosa, no mostraban la normal supresión de la incorporación de timidina tritiada, al DNA, al ser estimulados "in vitro" con PHA en presencia de deoxiuridina; la adición directa, al medio de cultivo, de vitamina B₁₂ corregía prontamente el defecto; contrariamente, se precisaban unos tres meses para alcanzar la normalidad cuando la cianocobalamina era administrada por vía general al paciente.

4.5.1.8. Acido ascórbico (C)

De todos los micronutrientes esenciales, la vitamina C es la que, indudablemente, ha generado un mayor interés científico, en relación con sus interacciones y actuaciones sobre el sistema inmunitario y los mecanismos de defensa del huésped.

Numerosas investigaciones, tanto en personas como en animales de experimentación, han ratificado los postulados de Pauling (1970)^{366..} sobre la necesidad de mantener una ingesta diaria, de vitamina C, de al menos 1 gr.. Esta teoría ha suscitado constantes debates sobre el tamaño del "pool" orgánico de ácido ascórbico o en relación con la proporción del "turnover" diario del mismo (Ginter 1980)^{174..}. La gran mayoría de investigaciones publicadas, se centran en los contenidos de vitamina C en los leucocitos, aunque también han sido objeto de estudio los macrófagos peritoneales o los mastocitos (Glick 1965)^{176..}; al respecto, Loh (1971)^{290..} afirmaba que, la concentración de vitamina C en los leucocitos, como dato exclusivo, no constituía una guía fiable para estimar la cantidad contenida en los diversos tejidos.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

a) Efectos de las megadosis de vitamina C

Para determinar si las hipótesis de Pauling eran correctas, in finidad de investigaciones fueron llevadas a cabo.

Los resultados de estudios , a lo largo de una década, con res pecto a la influencia del ácido ascórbico sobre los mecanismos bactericidas de los neutrófilos, fueron controvertidos: Miller (1969)^{326..} mencionó al ácido ascórbico como un elemento favorecedo de la actividad bactericida, debido a un efecto sinérgico con el H₂O₂ y la lisozima; pero, anecdóticamente, concentraciones de 0,01M de vitamina C inhibieron las interacciones del agua oxigenada con las mieloperoxidasas (McCall 1971)^{303..}. La administración de megadosis de vitamina C a sujetos normales, condujo a Shilotri (1977)^{407..} a considerarla como estimuladora del shunt de las pentosas en los leucocitos no activados, con una ca pacidad bactericida significativamente menguada; sin embargo, otros autores (Anderson 1980)^{7....}, hallaron que en el periodo postfagocítico el shunt de las pentosas y la actividad mieloperoxidasa permanecían inalterados.

En monos titis que recibieron un gran exceso alimenticio de vi tamina C, durante 108 días, antes de ser inoculados con virus pa rainfluenza III, Murphy (1974)^{339..} observó una incidencia idéntica, con respecto al grupo control, en la duración del periodo de incubación y en el porcentaje de infección; no obstante, los ani males sobrealimentados con ácido ascórbico, presentaron una menor sintomatología clínica e inferior mortalidad.

Chalmers (1975)^{88....} y Thomas (1978)^{445..} intentaron comprobar el valor profiláctico de megadosis de vitamina C, en relación con las enfermedades respiratorias infecciosas. Los resultados obtenidos, de gran fiabilidad, mostraron mínimos efectos sobre la prevención y el tratamiento del resfriado común, aun cuando

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

la severidad de los síntomas se vió reducida. Los autores concluyeron que los suplementos de vitamina C, en dosis de 1-2 gr/día, resultaban efectivos para aminorar la susceptibilidad de las personas a los resfriados comunes, y en el mejor de los casos, disminuir la severidad y/o la duración de los síntomas.

Ligeros, pero estadísticamente significativos, incrementos de los niveles séricos de IgA, IgM y C3, fueron reportados en 1977 por Prinz en voluntarios humanos que recibieron 1 gr/día de ácido ascórbico, durante 75 días. (Prinz 1977)^{377..}.

En una revisión sobre la posible influencia de la vitamina C, entre la reactividad inmunitaria, Thomas (1978)^{445..} utilizó diversos antígenos estandarizados, valorando las funciones del sistema del complemento y la producción celular de interferón, llegando a afirmar "... la literatura científica en este campo está enloquecida por controversias y escasez de confirmaciones"...

Muy diferentes son los datos disponibles sobre la influencia de las deficiencias de ácido ascórbico en el sistema inmunológico.

a) Efectos sobre los tejidos linfoides

No existen muchas evidencias de que la vitamina C desarrolle un papel especial en el funcionalismo de las series celulares linfocíticas.

Si bien, una atrofia generalizada de los órganos linfoides es una consecuencia común a los estados de malnutrición generalizada, ya sea por desnutrición proteico-energética o por deficiencias de micronutrientes, la atrofia linfática no ha sido descrita ni en hombres ni en animales escorbúticos.

Vilter (1946)^{456..} aportó que, los escorbutos severos cursaban con recuentos linfocíticos periféricos dentro de la normalidad.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Por otro lado, Anderson (1980)^{7...*} detectó una estimulación de la transformación blástica linfocítica frente a PHA y ConA, tras la ingesta diaria de 1-3 grs. de ascorbato.

b) Inmunidad humoral

Cuando se utilizan diversos antígenos, en animales severamente deficitarios en vitamina C, las respuestas humorales obtenidas no difieren de modo apreciable de las observadas en los grupos control, normoalimentados.

Ya en 1941, Perla^{368...*} comprobó que, animales severamente escorbúticos, presentaban una respuesta de ac frente a diversas vacunas dentro de los rangos normales; si bien, la efectividad del antígeno diftérico y el toxoide tetánico fueron algo menores.

En cerdos guineanos escorbúticos, Kumar (1969)^{275...*} encontró una respuesta primaria y secundaria normales al toxoide diftérico.

En la misma raza de animales, con deficiencias subclínicas de vitamina C, Corbel (1975)^{80...*} detectó unas respuestas aglutinantes normales, tras su inoculación con vacunas atenuadas de S 19 Brucella abortus.

Del mismo modo, se obtuvieron respuestas humorales normales en cerdos guineanos y ratones escorbúticos, al ser inmunizados con SRBC (Anthony 1979^{9...*}, Siegel 1977^{412...*}).

Estudios a largo plazo, con monos titis sobrealimentados con vitamina C, demostraron no alterar su reactividad inmunitaria humoral al ser inoculados intranasalmente con virus parainfluenza III (Murphy 1974)^{339...*}. De modo similar, la adición de excesos de vitamina C al agua de bebida de ratones BALB/c, no tuvo influencia alguna sobre el desarrollo de placas hemolíticas por células esplénicas, tras suministrarles SRBC (Siegel 1977)^{412...*}.

La administración de megadosis de ácido ascórbico, a volunta-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

rios humanos, no consiguió variar las concentraciones séricas de IgG, IgA o IgM (Anderson 1980)⁷⁰⁰⁰.

c) Inmunidad mediada por células

A pesar de la multitud de trabajos al respecto, no se encuentra absolutamente clarificada la influencia de la vitamina C sobre las reacciones inmunológicas mediadas por células.

Perla (1941)³⁶⁸ objetivó una disminución de las reacciones de hipersensibilidad dérmica retardada (DDH), frente a la toxina diftérica y la tuberculina, en animales escorbúticos.

En investigaciones con cerdos guineanos escorbúticos, Mueller (1962)³³¹ aportó que, los animales no desarrollaban cuadros de encefalitis alérgica tras ser inmunizados con antígenos tisulares cerebrales mezclados con un adyuvante mycobacterial; la protección fué relacionada directamente con la intensidad de la deficiencia de vitamina C, y de modo inverso con la dosis antigénica suministrada. Estos animales, dejaron de mostrar una DDH positiva a la tuberculina, aun cuando la sensibilidad a este antígeno desarrollada tras su estado deficitario fuera correcta. Estas observaciones, sugirieron al autor (Mueller) que los animales escorbúticos se sensibilizaron, de modo normal, por la inyección inicial de mycobacterias, pero el mecanismo de rememorización no pudo ser objetivado pues los animales fueron incapaces de generar una respuesta inflamatoria. En contraste, la positivización de la DDH no se acompañó de encefalitis alérgica, al ser los cerdos realimentados y corregida su deficiencia de ácido ascórbico.

Mediante el empleo de una vacuna BCG viva, mezclada con albúmina sérica bovina, Trakatellis (1963)⁴⁴⁷ procedió a la inmunización de cerdos guineanos escorbúticos. Los animales no mostraron reacciones de DDH al PPD (derivado proteico purificado), pero desarrollaron severas, y con frecuencia letales, respuestas sisté-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

micas cuando recibieron una dosis intraperitoneal de 5 mg de PPD, o presentaron respuestas anafilácticas mortales al administrarles intravenosamente albúmina sérica de origen bovino.

Zweiman (1966)⁴⁸⁸ también halló, en cerdos guineanos escorbúticos, una ausencia de DDH frente al PPD tras sensibilización con adyuvante completo de Freund; aun cuando, los linfocitos fueron capaces de responder "in vitro" a la tuberculina, con mitosis típicas, y transferir hipersensibilidad al PPD a animales sanos del grupo control. En contradicción, los linfocitos sensibilizados procedentes de los controles sanos, no indujeron DDH al ser transferidos a los animales escorbúticos.

Kumar (1969)²⁷⁵ demostró, en cerdos guineanos escorbúticos, altas tasas de hemaglutininas (acHA) frente al toxoide diftérico pero una nula respuesta dérmica, de hipersensibilidad tipo fenómeno de Arthus, frente al mismo antígeno, así como falta de reacción inflamatoria tras la inyección intradérmica de histamina. Por lo que, en el sentir del autor, se ratificaban las tesis de Mueller (véase pg. 643).

La supervivencia de aloinjertos cutáneos, efectuados en cerdos guineanos escorbúticos, resultó prolongada (Kalden 1972)²⁴².

Los estudios de Anthony (1979)⁹, en el mismo modelo experimental, permitieron constatar que las células linfoides esplénicas presentaban unas actividades citotóxicas deficitarias, a pesar de que el número de células formadoras de rosetas T era normal.

Desafortunadamente, no fueron realizados experimentos encaminados a dilucidar la posible actuación del ácido ascórbico sobre el funcionalismo de los mastocitos, o sobre la liberación local de histamina, uno de los mediadores clave de la inflamación.

Aun cuando la DDH y la inhibición del rechazo del aloinjerto

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

cutáneo han servido como indicadores clásicos de la inmunidad mediada por células, los déficits insistentemente reseñados en camadas de cerdos guineanos, no deberían ser, de modo absoluto, adscritos a simples anormalidades de la inmunidad mediada por células. Puesto que, al menos en parte, podrían ser explicados por deficiencias de la funcionalidad o movilización fagocíticas, y/o por los cambios anatomopatológicos de los endotelios vasculares que pueden asociarse a las deficiencias de vitamina C. Ensayos con DNCB, en este tipo de animales, como compuesto químico con propiedades de irritación y sensibilización, podrían corroborar la veracidad de estos conceptos (Beisel 1982)^{34...}.

A pesar de los inciertos papeles, en vista de las investigaciones realizadas, que las deficiencias de ácido ascórbico pueden desplegar sobre las reacciones inmunitarias específicas, diversos autores han valorado positivamente los efectos que sobre las mismas tendrían las dosificaciones excesivas de vitamina C.

Si bien, los cerdos escorbúticos mostraron un aumento del porcentaje, en sangre periférica, de las subpoblaciones linfocitarias B, en detrimento de los linfocitos T, los animales que recibieron excesos de ascorbato sódico (250 mg/día) presentaron alteraciones inversas (Fraser 1978)^{160...}. En comparación con los controles, los cultivos de linfocitos procedentes de estos últimos, demostraron unos valores basales superiores de incorporación de timidina tritiada y de estimulación con PHA, ConA o LPS.

Hallazgos semejantes, en trabajos con ratones BALB/c, publicó con anterioridad Siegel (1977)^{412...}, al observar, "in vitro", un incremento de la reactividad de las células esplénicas T al mitógeno ConA.

Las células mononucleares de sangre periférica humana, muestran "in vitro" una elevación de la respuesta frente a la PHA en

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

presencia de ácido ascórbico adicionado al medio, aun cuando no se observaron variaciones en los valores basales de captación de timidina tritiada (Manzella 1979)^{300..}; estas propiedades de la vitamina C, resultarían idóneas para impedir los efectos supresores del virus influenza A, sobre los leucocitos mononucleares.

d) Células fagocitarias

Una considerable evidencia se deriva de la documentación existente sobre la interacción entre la vitamina C y las células fagocíticas.

Los macrófagos de cerdos guineanos escorbúticos, no presentaron agregación en áreas de silicosis pulmonar experimental ni en la cavidad peritoneal; las células movilizadas eran anormalmente frágiles y con un menor contenido de ácido ascórbico (Kaw 1969)^{247..}.

McCall (1971)^{303..} aportó que, la adición "in vitro" de grandes cantidades de ascorbato (0,1M) podía inhibir la actividad de la asociación H_2O_2 -mieloperoxidasa-halogenuro, pero no alteraba la capacidad bactericida de las células.

Una disminución transitoria de la actividad fagocítica de los leucocitos neutrófilos, fué detectada en conejos que durante 21 días consecutivos habían recibido, intravenosamente, 4c.c./día de ácido ascórbico al 5% (Pletsityi 1974)^{372..}; la actividad fagocitaria alcanzó sus cotas mínimas hacia el 7º día del experimento, revertiendo a la normalidad a pesar de que el tratamiento se continuó durante 14 días más.

Sandler (1975)^{394..} mediante la adición de ácido ascórbico a los cultivos celulares, demostró que no solo se incrementaba la migración leucocitaria tras la estimulación con endotoxina bacteriana, sino que también los macrófagos normales elevaban sus concentraciones celulares de GMP (monofosfato cíclico de guanosi

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

na) y la actividad metabólica del shunt de las pentosas.

Poblaciones celulares de leucocitos neutrófilos fueron estudiadas "in vitro", bajo condiciones de privación y exceso de ácido ascórbico (Smith 1975)^{419...}. Los neutrófilos, procedentes de cerdos guineanos escorbúticos, eran capaces de producir agua oxigenada y destruir gérmenes (*Staphylococcus*); tanto el ascorbato como el dehidroascorbato fueron utilizados durante el proceso fagocítico (Stankova 1975)^{429...}. Sin embargo, ni la actividad glucolítica ni el shunt de las pentosas presentaron dinteles de máxima actividad y, la funcionalidad de la NADHP-oxidasa se mantuvo deprimida (Shilotri 1977)^{406...}.

Ganguly (1976)^{168...} constató, en macrófagos peritoneales de cerdos guineanos escorbúticos, un menor tamaño celular y un decremento de su actividad espontánea, junto a una lenta velocidad de migración sobre el cristal (recubierto con complejos ag-ac); sin poder detectar una deficiencia de la capacidad fagocítica de estas células, en contraposición a los datos publicados por Pletsityi (véase pg. 646).

Thomas (1978)^{445...} halló que, un aumento "in vitro" de las concentraciones de ascorbato (de 0,1 a 1 mM) incrementaba la actividad fagocítica de los cultivos de macrófagos peritoneales, procedentes de ratón. La adición de ácido ascórbico a cultivos de neutrófilos o de macrófagos, también elevaba su motilidad y su actividad quimiotáctica (Anderson 1980^{7....}, Ganguly 1976^{168...}). En el mismo trabajo (Thomas 1978)^{445...}, el autor refirió que cuando se recogían leucocitos de sangre, peritoneo o fluidos alveolares, estas poblaciones celulares contenían, normalmente, altas concentraciones de vitamina C (1-2 ug/mg de proteína) y que, bajo condiciones "in vitro", los leucocitos podían captar ácido ascórbico.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Greendike (1964)^{183..} refirió que la adición "in vitro" de vitamina C, en concentraciones adecuadas, aumentaba la actividad eritrofagocítica de los leucocitos periféricos humanos.

La supresión del proceso reductor del NBT (nitroazul de tetrazolio) presente en los neutrófilos de pacientes sometidos a terapia corticosteroidea, podía hacerse reversible con la administración oral de vitamina C (Chretien 1973)^{109..}; lo que daría lugar a una normalización de los marcadores NBT en presencia de partículas de látex inductoras de fagocitosis, pero sin elevación del proceso englobador de las mismas.

Goetzl (1974)^{177..} encontró que las concentraciones tisulares normales de ascorbato, permitían una máxima actividad espontánea de los leucocitos neutrófilos y eosinófilos, así como una mayor migración tras su estimulación por calicreína o por el componente C5a del sistema del complemento.

La capacidad de neutrófilos humanos para lisar *Candida albicans*, resultaba favorecida, "in vitro", ante concentraciones fisiológicas de L-ácido ascórbico. Mientras que las funciones motoras (movimientos aleatorios y migración quimiotáctica) de estas células y de los macrófagos, se encontraron alteradas, negativamente, en ausencia de la vitamina C (Smith 1975)^{419..}.

En un niño afecto congénitamente del síndrome de Chediak-Higashi, Boxer (1976)^{52..} consiguió demostrar que, las actividades quimiotáctica y bactericida deficitarias podían revertir a la normalidad, mediante una ingesta prolongada de 200 mg/día de vitamina C. Puesto que las células tenían un marcado aumento del AMP-c (supresor de la degranulación y motilidad de los leucocitos neutrófilos) y el ácido ascórbico se sabe reductor de las concentraciones intracelulares del AMP-c, no produjo extrañeza el hallazgo reseñado. El autor postuló que el defecto inherente

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

a las células, de los organismos aquejados de este síndrome, podía ser debido a un anómalo ensamblaje de los microtúbulos celulares.

En contraste, Gallin (1979)^{167..} no consiguió mejorar la funcionalidad neutrofílica, en dos pacientes hermanos adultos aquejados del síndrome de Chediak-Higashi, mediante la ingesta diaria de 6 gr. de ácido ascórbico; sin embargo, camadas de ratones con idéntico déficit constitucional, respondieron al mismo tratamiento con mejorías en la quimiotaxis leucocitaria y en la actividad bactericida.

Hayward (1979)^{197..} describió un defecto familiar caracterizado por un defecto en la caída del ombligo de los niños recién nacidos, lo que originaba una severa infección local y bacteriemia a nivel sistémico. Dos niños, portadores de esta anomalía y supervivientes, mostraron una menor motilidad neutrofílica; tras la prescripción de 200-800 mg/día de vitamina C, pudo observarse una mejoría de la actividad motriz neutrofílica, a la vez que estudios "in vitro" reflejaban resultados semejantes. Hayward, al igual que Boxer, atribuyó el defecto de la población leucocitaria neutrófila a anomalías en la función de los elementos contráctiles de la misma.

e) Efectos varios

Alimentando a cerdos guineanos, durante seis semanas, con dietas que contenían cantidades variables de vitamina C (0,25-0,5-1-5 mg) Dieter (1971)^{128..} observó que el contenido tímico de dehidroascorbato disminuía, de modo directamente proporcional al contenido en vitamina C del alimento suministrado; determinando, por bioensayo, que la actividad hormonal de los extractos tímcos se correlacionaba positivamente con el ascorbato del timo e inversamente con el contenido en dehidroascorbato.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Pletsityi (1974)^{372..} administró elevadas dosis de vitamina C intravenosamente a camadas de conejos, durante un periodo de 21 días, apreciando al séptimo día depresiones transitorias de la actividad bactericida sérica, de las concentraciones properdínicas y de las tasas de lisozima; alteraciones que revertían a la normalidad al finalizar el experimento.

La administración "in vivo" de ácido ascórbico a ratones, causó un marcado aumento en las subsecuentes aparición y circulación de interferón, tras la inducción con POLY (I). POLY (C) (ácido poliinosínico-policitidílico) (Geber 1975)^{171..}, o con el virus de la leucemia murina (Siegel 1977)^{411..}.

Este último autor (Siegel 1975)^{410..}, había sugerido con anterioridad que la vitamina C podía influenciar sobre la capacidad, de ciertas poblaciones celulares, para producir interferón ante estímulos adecuados. La adición de 10^{-4} M de ácido ascórbico a cultivos celulares o fibroblásticos de ratón, acarreaba una triplicación en la producción de interferón, cuando se estimulaban con el ácido poliinosínico-policitidílico (POLY (I).POLY (C)).

Thomas (1978)^{445..} demostró que, las concentraciones séricas de ácido ascórbico y los títulos del complemento, en animales de experimentación, se incrementaban de un modo pseudoparalelo ante dosis excesivas de vitamina C.

En pacientes alérgicos, Zuskin (1973)^{487..} refirió que la administración oral de 500 mg. de vitamina C eran capaces de bloquear, parcialmente, la broncoconstricción causado por la histamina. De modo similar, había detectado que la adición "in vitro" de vitamina C, a fragmentos traqueales de cerdos guineanos, reducía la fuerza de la contracción inducida por la histamina. Ambas investigaciones basadas en el análisis de curvas flujo-volumen del aire expirado.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Mediante la adición de ácido ascórbico a cultivos celulares de piel o de fibroblastos pulmonares de embriones humanos, Dahl (1976)^{111..} comprobó un incremento de la producción de interferón, al ser estimulados por POLY (I).POLY (C) o por el virus de Newcastle; de modo opuesto, la vitamina C no condujo a una elevación de las tasas de interferón al utilizarse como interferón-inductor al virus Sendai.

En sujetos voluntarios, Anderson (1980)^{7...7} no pudo demostrar frente a megadosis de ácido ascórbico, alteraciones en los valores de C'3 y C'4 del plasma o en las tasas de complemento hemolítico total. Hallazgos que contrastaron frontalmente con los referidos por Thomas (1978) (véase pg. 650) en experimentación animal.^{445..}

4.5.2. Vitaminas liposolubles

Dos de las vitaminas liposolubles, A y E, presentan acciones reconocidas sobre la funcionalidad del sistema inmunitario; contrariamente, no existen evidencias de que la vitamina K despliegue actuación alguna al respecto, mientras que la vitamina D tendría funciones no bien determinadas.

Ludovici (1951)^{291..} en estudios con ratas deficitarias en vitamina D, no encontró alteraciones en los acHA, como respuesta a su inmunización con hematíes humanos.

Las investigaciones de Pruzansky (1955)^{378..}, en el mismo modelo experimental, corroboraron que la inmunización con toxoide diftérico originaba títulos de acHA inferiores a los grupos control.

Las camadas de cochinillos raquíuticos, mostraron una respuesta de ac disminuida, cuando fueron inoculados con antígenos de S. pullorum; pero dado que los grupos control, en inanición, no fueron estudiados en relación con posibles déficits de vitamina D,

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

el raquitismo del grupo en estudio no pudo considerarse como una causa válida de tal deficiencia (Miller 1963)^{3 2 5...}.

4.5.2.1. Retinol (A)

En las primitivas investigaciones de Cramer (1921)^{8 4...}, no se pudo constatar, en ratas y ratones deficitarios en vitamina A, una atrofia del sistema linfático o linfopenias. Por el contrario, polluelos en la misma situación carencial, presentaban una considerable disminución ponderal del timo, junto a depresión en el recuento de linfocitos y células plasmáticas a nivel de los tejidos linfoepiteliales procedentes de la zona nasal, paranasal y "bursa" (Ludovici 1951^{2 9 2...}, Bang 1972^{2 2...}). Nauss (1979)^{3 4 4...} refirió una disminución en el número de linfocitos circulantes, en ratas carenciales en vitamina A.

a) Resistencia del huésped

La tendencia, que se presenta en las deficiencias de vitamina A, a incrementarse la susceptibilidad del huésped a la infección fué ampliamente revisada, tanto en humanos como en experimentación animal, por Olson (1972)^{3 5 9...} y Darip (1979)^{1 1 2...}.

Esta elevación de la susceptibilidad a la infección sería debida, en parte, al papel que desempeña la vitamina A en el mantenimiento de la integridad funcional de las superficies epiteliales y en la producción de las secreciones mucosas, componentes de la inmunidad inespecífica (véase pg. 445). De forma que, la vitamina A se requeriría para la producción de lisozimas lacrimales, salivares y sudoríparas (Axelrod 1971)^{1 8...}. En niños deficitarios en retinol, Mohanram (1974)^{3 2 8...} definió una reducción de la actividad de lisozima a nivel leucocitario.

Contrariamente a los estudios efectuados en animales deficientes en retinol₁, camadas de ratones a los que se les había in-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

yectado dosis de 3000 U.I./día de vitamina A, mostraron un aumento de sus resistencias frente a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* o *Lysteria monocytogenes* (Cohen 1974)^{68...}

Bang (1975)^{24...} observó que los polluelos deficitarios en retinol, presentaban una mayor susceptibilidad, que los grupos control, al virus de Newcastle inoculado intranasalmente. Durante la infección, los animales carenciales desarrollaban una progresiva pérdida de linfocitos, tanto de las áreas tímicas como de la "bursa", con reemplazamiento granulocítico a los mismos niveles. La mucosa nasal mostraba una respuesta inflamatoria local aminorada, con escaras y cambios queratósicos. La depleción linfocítica también pudo constatararse en médula ósea y glándulas paranasales en el transcurso de la infección viriásica.

En ratas con desnutrición proteico-energética y deficiencia en vitamina A concomitante, Krishnan (1976)^{271...} aportó una elevada susceptibilidad al *Plasmodium berghei*, con rápida parasitemia y muerte, observándose entre un 60-95% de los hematíes parasitados. En contraste, ratas con desnutrición proteico-energética sin déficit concomitante de vitamina A, resultaron menos susceptibles a la inoculación con idéntico parásito; su tratamiento con vitamina A, consiguió la total remisión del proceso infeccioso.

Junto a un incremento de la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas, Newberne (1977)^{351...} aportó una mayor incidencia de cáncer de colon e hígado, en ratas deficitarias en vitamina A, expuestas a dimetilhidrazina o a aflatoxina B.

Darip (1979)^{112...} en un experimento singular, sobrealimentó a ratas con cantidades adecuadas de proteínas y calorías, al mismo tiempo que se las privaba de vitamina A. Estos animales, mostraron una resistencia disminuida a la infección intestinal con An-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

giostromylus cantonensis, con una penetración larvaria mayoritaria de la mucosa intestinal, lo que implicaba una mayor severidad de la enfermedad, con respecto al grupo control; del mismo modo, estos animales deficitarios presentaban una mínima inmunización frente a reinfecciones experimentales.

b) Inmunidad humoral

Las ratas deficitarias en retinol, presentaron una menor respuesta de acHA tras la administración de hematíes humanos (Ludovici 1951)^{291..} o toxoide diftérico (Pruzansky 1955)^{378..}; resultados semejantes fueron detectados en pollos, sujetos a la misma carencia, tras la inoculación de *S. pullorum* (Ludovici 1951)^{292..}.

Krishnan (1974)^{279..} reportó escasos títulos de acHA y hemolisinas, en ratas deficientes en vitamina A, tras la inoculación con SRBC, toxoide diftérico y toxoide tetánico; unido a una menor formación de placas hemolíticas por las células esplénicas.

En un estudio llevado a cabo en Bangladesh, un grupo de niños recibieron dosis de 200.000 U.I. de vitamina A disuelta en agua; tras su inmunización con toxoide tetánico, no se pudieron apreciar diferencias notables en la producción de ac al ser comparados con el grupo control, que no recibió el suplemento vitamínico.

Diversos grupos de investigación, describieron una mejoría de las respuestas de ac y aumento del número de células esplénicas productoras de placas hemolíticas, en animales de experimentación que habían recibido grandes dosis de vitamina A.

La administración parenteral, durante cinco días seguidos, de retinol a grupos de ratones, antes y después de la inoculación de SRBC, produjo una elevación tanto del número de células esplénicas formadoras de placas hemolíticas como de la producción de acHA (Jurin 1972)^{241..}.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Resultados semejantes obtuvo Cohen (1973)^{67...}, tras administrar dos inyecciones de vitamina A a un grupo de ratones, apreciando, además, un aumento de la respuesta de ac frente al hapte no dinitrofenol-ovoalbúmina.

Mediante la administración de una dosis única de retinol, en ratones, Brown (1980)^{57...} confirmó una elevación tanto de la respuesta inmunitaria primaria como de la secundaria al toxoide tetánico.

c) Inmunidad mediada por células

La brusca administración de una megadosis de retinol, a cerdos guineanos previamente sensibilizados, disminuyó la magnitud de la reactividad DDH y el fenómeno de Arthus durante las pruebas cutáneas realizadas con toxoide diftérico (Uhr 1963)^{450...}, postulando el autor que, un exceso agudo de vitamina A suprimiría la respuesta inflamatoria.

Jurin (1972)^{241...} inyectó a ratonas C57BL/6 vitamina A durante cinco días consecutivos, antes o después de realizar injertos cutáneos homólogos, comprobando que la administración de retinol daba lugar a un rechazo más rápido del injerto aplicado.

Una marcada disminución en la incorporación de timidina tritiada, por los linfocitos tímicos y esplénicos de ratas deficientes en vitamina A, fué aportada por Krishnan (1974)^{270...}, que achacó a la posible coexistencia de desnutrición proteico-energética.

La adición "in vitro" a poblaciones celulares, de origen animal, de vitamina A, ya se trate de un medio acuoso u oleoso, mejora considerablemente la relación estimulación antigénica/proliferación linfocítica, en el sentir de Levis (1976)^{288...}.

Los linfocitos esplénicos de ratas deficitarias en vitamina A, mostraron una reducción del 33% en sus transformaciones blásticas frente a la PHA, la ConA o el LPS; la repleción con retinol

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

implicó un retorno a la normoreactividad linfoblástica, frente a mitógenos y antígenos (Nauss 1979)^{3 4 5}.

Bhaskaram (1975)^{4 5} reportó respuestas normales "in vitro", a la PHA, de los linfocitos periféricos de niños aquejados de déficit de vitamina A; pero en el 50% de los casos, se detectó una disminución de la DDH frente a este agente mitogénico.

En un estudio prospectivo, Cohen (1979)^{6 9} suministró durante el periodo postoperatorio 30-45. 10^4 U.I. de vitamina A, en días alternos y durante una semana. Los pacientes que habían recibido tales suplementos vitamínicos, no presentaron una depresión del recuento linfocitario ni de la respuesta en cultivos mixtos de linfocitos, como se detectó en los pacientes del grupo control.

Brown (1980)^{5 7} no encontró diferencias significativas en la reactividad DDH frente al PPD (derivado proteico purificado), entre un conjunto de niños que habían recibido una única dosis masiva de vitamina A y el grupo control.

d) Efectos diversos

En una serie de ratones que recibieron, durante cuatro días, 3000 U.I. de vitamina A, Cohen (1974)^{6 8} no pudo comprobar alteraciones en los aclaramientos plasmáticos, a cargo del sistema retículo endotelial (SRE), del carbón coloidal ni de los agregados de albúmina.

En exudados peritoneales de ratas deficientes en vitamina A, Krishnan (1974)^{2 7 8} apreció una disminución del número de macrófagos capaces de adherirse al cristal (glass-adhering cell).

Madjid (1978)^{2 9 7} refirió un aumento del componente hemolítico del complemento en ratas sometidas a una dieta deficitaria en vitamina A; aun cuando se utilizó una alimentación forzada, para evitar la coexistencia de un estado de desnutrición proteico-energética, que conllevaría bajos valores del complemento.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

4.5.2.2. Tocoferol (E)

El α -tocoferol, o vitamina E, como elemento antioxidante merced a la eliminación de radicales libres, ha sido considerado un estabilizador de las membranas celulares y un benefactor con respecto a la fertilidad y el proceso de envejecimiento (Heinzerling 1974^{200...}, Likoff 1978^{289...}, Tengerdy 1978^{444...}, Nockels 1979^{354...}, Klebanoff 1980^{257...}, Oski 1980^{361...}); por lo que la vitamina E, es uno de los elementos nutrientes que ha sido consumido con mayores dosificaciones y prodigalidad.

a) Resistencia del huésped

Diversos reportes han descrito estudios, realizados tanto en el hombre como en animales de experimentación, sugerentes de que dosis de vitamina E, algo superiores a las generalmente recomendadas, podían incrementar las respuestas inmunes a los antígenos y mejorar la resistencia del huésped contra la agresión infecciosa.

Una elevación entre tres y seis veces de la ingesta dietética de tocoferol, 150-300 mg/Kg de alimento, aumentó la resistencia de polluelos contra la infección experimental con E. coli (Heinzerling 1974^{200...}, Likoff 1978^{289...}, Tengerdy 1978^{444...}).

En ratones previamente inmunizados con una vacuna de polisacáridos del neumococo, la adición a la dieta alimenticia de 180 mg de acetato de tocoferol/Kg de alimento, incremento el rango de supervivencia desde un 20% a un 80%, tras inoculaciones, en grados variables, de cepas virulentas de neumococo tipo 1 (Ayres 1978^{19...}, Tengerdy 1978^{444...}).

Nockels (1979)^{354...} demostró que, los suplementos de vitamina E a polluelos y pavos, daban lugar a una mayor resistencia de los mismos frente a las infecciones producidas por el E. coli; por otro lado, la capacidad de resistencia de grupos de carneros con

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tra las infecciones experimentales por Chlamydia se elevaba, si los animales eran alimentados con una dieta que contuviese discretos excesos de tocoferol.

Aun cuando Ayres (1978)^{19...} publicó una serie de estudios clínicos, realizados en pacientes diagnosticados de esclerodermia, lupus eritematoso, porfiria cutánea tarda, polimiositis y ciertas formas de vascularitis, en los que se administraban grandes dosis diarias (800-1600 U.I.) de potentes preparados de vitamina E, la ausencia de estudios paralelos en pacientes control, invalidó, desde un punto de vista científico, los resultados obtenidos.

b) Inmunidad humoral

Diversas investigaciones independientes, llevadas a cabo en animales de experimentación, apuntaron a que la suplementación de los alimentos con cantidades moderadas de tocoferol, inducían un mejoramiento de las respuestas humorales frente a las vacunaciones.

Heinzerling (1974)^{20...} refirió como la respuesta de aCHA de polluelos, inmunizados con SRBC, se incrementaba en un 200-300% cuando los animales recibían suplementos alimenticios, de tres a seis veces las dosis normales, de vitamina E.

Alimentando a cerdos, de 6-8 semanas de edad, con una dieta específica y a otros animales, de la misma raza, con dietas conteniendo excesos de tocoferol (20.000-100.000 U.I.), Ellis (1976)^{14...} pudo comprobar que, tras la inmunización con cepas de E. coli formolizadas, el grupo con excedentes dietéticos de vitamina E desarrolló una respuesta primaria mejorada, con títulos de ac hemaglutinantes 2 ó 3 veces superior al otro grupo en estudio; sin embargo, todos los animales (ambos grupos) mostraron idéntica respuesta a una inyección potencializadora de la misma vacuna.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

Barber (1977)^{26...} demostró como la administración intramuscular de dl- α -tocoferol, a dosis de 33U.I./Kg, a cerdos guineanos, antes y después de la inoculación de una vacuna viva atenuada (TC-83) de encefalomiелitis equina venezolana, daba lugar a una elevación de los títulos de anticuerpos hemaglutinantes (acHA), mientras que la misma no ocurría, si idéntica cantidad de vitamina E era administrada por vía oral.

Mediante el aditamento de tocoferol (0,25% del peso) a la ración alimenticia de ratones, durante un estudio de envejecimiento que duró desde la 6ª hasta la 88ª semana de vida, Harman (1977)^{193...} observó como estos ratones mostraban un aumento de la respuesta humoral e incremento del número de células esplénicas formadoras de placas hemolíticas, tras su inmunización con SRBC.

De modo similar a Heinzerling (véase pg. 658), Tengerdy (1978)^{444...} detectó, en ratones alimentados con elevadas concentraciones de tocoferol, elevaciones de las respuestas humorales frente a SRBC y/o al toxoide tetánico.

Nockels (1979)^{354...} revisando estudios anteriores, sobre suplementación dietética con vitamina E, unidos a sus propias observaciones, corroboró que ratones "suplementados" no solo presentaban un aumento de los acHA, frente a SRBC o al toxoide tetánico, sino que también respondían con un incremento en el número de células esplénicas formadoras de placas hemolíticas; en contraste, los resultados obtenidos en animales con deficiencias de tocoferol, presentaban un cariz totalmente opuesto al reseñado. Las gallinas alimentadas con excesos de vitamina E, desarrollaban elevados títulos de acHA, en comparación con los controles, en el transcurso de infecciones por E. coli, a la vez que eran capaces de transferir inmunidad humoral, contra la Brucella abortus, a sus polluelos (Nockels 1979)^{354...}

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

c) Efectos diversos

La evidencia de los posibles efectos que los suplementos de vitamina E puedan ejercer sobre la funcionalidad inmunitaria, se limita, en la actualidad, a diversas observaciones de experimentación animal.

Campbell (1974)^{63...} preparó, mediante agentes emulsificantes, soluciones solubles de dl- α -tocoferol y acetato de tocoferol, que añadió a cultivos "in vitro" de células esplénicas de ratón. La producción "in vitro" de ac contra SRBC requiere, normalmente, la presencia tanto de células esplénicas adherentes como no adherentes, pero la adición de vitamina E al medio de cultivo permite la producción de anticuerpos en ausencia de células adherentes; además, los medios "in vitro" que recibieron los suplementos de tocoferol, presentaron unos títulos de acHA incrementados.

Heinzerling (1974)^{201...} refirió que, la administración de vitamina E (180 mg/Kg alimento) con la alimentación a grupos de ratones, elevaba el índice de aclaramiento de carbón coloidal del plasma por el sistema retículo endotelial (SRE). Cuando estos ratones suplementados eran inmunizados con una vacuna neumocócica, sus leucocitos presentaban unos dinteles de fagocitosis 400 veces superiores a las células blancas de los grupos control, que habiendo también sido inmunizados no habían recibido aportaciones extraordinarias de vitamina E.

En camadas de pollos alimentados con dietas que contenían 300 ppm de tocoferol, Likoff (1978)^{289...} y Tengerdy (1978)^{444...} constataron, a nivel de la "bursa" y de las células esplénicas, una disminución de la biosíntesis de prostaglandinas. Dado que una elevación "in situ" de la concentración de prostaglandinas, podía resultar inmunosupresora (Field 1974)^{152...}, los autores postularon que la vitamina E resultaría beneficiosa para la resis-

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tencia del huésped, al prevenir el incremento de las prostaglandinas inducido por los procesos infecciosos, dada su probada capacidad para inhibir la biosíntesis de estos compuestos (Pgs). (Machlin 1978)^{296...}.

Corwin (1980)^{81...} publicó que, las concentraciones subóptimas de vitamina E eran capaces de estimular a linfocitos T esplénicos de ratón, ante bajas concentraciones del mitógeno ConA (conavalina); fenómeno que no sucedía si la ConA se hallaba en concentraciones óptimas. El efecto estimulante del tocoferol, resultó más elevado cuando la ingesta dietética de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) resultó menguada.

La necesidad de factores tímicos que permitan a la vitamina E estimular la mitogénesis de los linfocitos B, fué sugerida merced a la observación de que el tocoferol activaba las respuestas de los linfocitos normales de ratón, frente al LPS; en contra, dicha activación no acontecía en los linfocitos procedentes de ratones atímicos (exéresis quirúrgica del timo) (Corwin 1980)^{81...}.

d) Efectos deletéreos

En contraste con las investigaciones que sugirieron efectos beneficiosos, en relación con el sistema inmunitario, de las grandes dosis de vitamina E, Prasad (1980)^{374...} aportó, mediante la administración de megadosis (300 ml/día) de dl- α -tocoferol a un grupo de voluntarios humanos durante un periodo de 21 días consecutivos, una disminución "in vitro" de la actividad bactericida de los leucocitos neutrófilos, así como de la blastogénesis de los linfocitos frente a la PHA; sin embargo, cuando la PHA era utilizada como agente antigénico en pruebas cutáneas, la hipersensibilidad dérmica retardada (DDH) resultaba inalterada.

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

e) Deficiencias de vitamina E

Warshaver (1974)^{464...} anotó cómo una deficiencia de tocoferol, aumentaba la susceptibilidad de las ratas al deterioro pulmonar inducido por el ozono; la actividad bactericida de los macrófagos pulmonares disminuyó, tras una semana de exposición a este gas.

En conejos con una deficiencia inducida de vitamina E, Hamilton (1977)^{191...} objetivó una reducción, del 1000%, en el recuento de los macrófagos peritoneales, tras la inyección intraperitoneal de aceite mineral, llevada a cabo 48 horas antes; por el contrario, no se vió alterada la actividad quimiotáctica celular.

f) Sinergismo con el Selenio

Diversas investigaciones sugirieron que, los efectos inmunoestimulantes de la vitamina E, podían ser potenciados mediante la administración concomitante de moderadas dosis de selenio, en base a las hipotéticas interrelaciones selenio-vitamina E (véase pgs. 427-428).

En 1973, Noguchi^{355...} sugirió que las funciones de la vitamina E estaban fundamentadas en su actuación sobre los componentes lipídicos de las membranas celulares, ya fuese neutralizando radicales libres o por sus efectos antioxidantes, como conclusiones de sus estudios sobre polluelos.

Heinzerling (1974)^{200...} aportó que una suplementación combinada de vitamina E-selenio, en polluelos, aumentaba la respuesta humoral de acHA cuando eran se efectuaba una inoculación con SRBC o con toxoide tetánico.

Por otro lado, una dieta deficitaria en vitamina E y en selenio indujo una reducción plasmática de la concentración de glutatión peroxidasa; mientras que la actividad enzimática se restableció al suministrar tocoferol o selenio (Dreizen 1979)^{137...}

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

A pesar de que los datos reseñados en el párrafo anterior parecerían indicar que la vitamina E, el selenio o ambos pudieran influenciar la actividad de la glutatión peroxidasa, no han sido reportados estudios en los que fuesen utilizados estos micronutrientes en un intento terapéutico de reversibilidad, sobre la deficiencia de este enzima de los leucocitos neutrófilos de pacientes aquejados de enfermedad granulomatosa crónica (Beisel 1982)^{34...}.

Tras el análisis, más o menos amplio, de las posibles relaciones existentes entre el estado nutricional y el sistema inmunitario, resulta evidente la imperiosa necesidad de nuevas y específicas investigaciones, encaminadas a esclarecer la multitud de aspectos inciertos surgidos durante esta exposición.

Por un lado, los sutiles y complejos balances existentes entre los diversos componentes del sistema inmunológico, continuamente en discusión. De otro, la moderna tecnología que permite, hasta cierto límite, un conocimiento más profundo sobre la actuación de los diversos nutrientes, y de cada uno en particular, a nivel molecular.

Los conocimientos sobre la célula inmunológica, el linfocito, avanzan de un modo estelar. En comparación con el breve periodo de supervivencia de la mayoría de las poblaciones celulares de la serie blanca sanguínea, los linfocitos presentan una longeva existencia; no obstante, su delicada capa externa de la membrana celular, de estructura hidrocarbonada (glycocalix), resulta sumamente dinámica, con un turn-over de 14-24 horas. Los elementos arquitectónicos de superficie, capa externa de la membrana linfocítica, son perdidos por un proceso de "derramamiento"

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

en el microambiente circundante, debiendo ser resintetizados de modo continuo (Anderson 1980)^{8.....}.

La subpoblación linfocitaria B presenta del orden de 10^5 moléculas de inmunoglobulinas en su membrana celular superficial, con idéntica limitación antigénica específica que las Igs secretadas por esta estirpe celular cuando resulta idóneamente estimulada. Esta superficie proteica inmunoglobulínica, también se desvanece por "derramamiento" o por degradación enzimática, pudiendo ser restaurada "ad integrum" en un plazo de 6-8 horas (Anderson 1980)^{8.....}.

El conjunto de estos factores, unido a una reactividad inmediata frente a la estimulación blastogénica, da origen a una visión del linfocito como UNA UNIDAD CELULAR METABOLICAMENTE MUY ACTIVA, que deben ser considerados como CONSPICUOS CONSUMIDORES, en orden a requerir multitud de nutrientes individuales para lograr un óptimo funcionalismo

Ninguno de los micronutrientes ha sido estudiado aisladamente, en relación con sus posibles efectos sobre la totalidad de las funciones inmunes mensurables. Por otro lado, no se planificado investigaciones encaminadas a determinar si los factores genéticos de histocompatibilidad, conocidos hasta el momento actual, pudieran influir en las actuaciones de los nutrientes sobre la función inmunitaria.

Deben ser determinados los requerimientos potenciales de las diferentes poblaciones y subpoblaciones linfocitarias, así como de las células fagocíticas, en relación con todos y cada uno de los elementos nutrientes constitutivos de la alimentación humana. Tales como la influencia de un nutriente determinado sobre la producción específica de inmunoglobulinas séricas y secretorias, o las interacciones de cada elemento nutriente en el pro

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

ceso inmunológico antitumoral.

De capital importancia resulta una metodología investigadora, con proyectos concisos y controles apropiados; los controles de inanición, ampliamente reconocidos, son imprescindibles siempre que los estudios impliquen a un elemento nutriente aislado, como variable a manipular. Este condicionamiento, muchas veces, adquiere el carácter de insoslayable, dada la utilización de grupos control alimentados de forma semejante. Incluso esta aproximación metodológica, no se encontraría exentas de críticas, dado que, en la observación de las consecuencias metabólicas acarreadas por el déficit aislado de un elemento nutriente, puede no encontrarse equiparación en una población alimentada de modo semejante.

A causa de que las infecciones producen importantes respuestas del sistema inmunitario, la concurrencia de procesos infecciosos, clínicos o subclínicos, debe ser considerada como un criterio de exclusión en los grupos objeto de estudio. Entre diversas variables excluyentes, cabría reseñar: La manipulación, el medio ambiente estresante y las influencias del ritmo circadiano.

Los avances experimentados por las tecnologías médica y quirúrgica, así como por las ciencias de la nutrición, han permitido, y hecho posible, la supervivencia de pacientes en circunstancias en verdad excepcionales, inviables hace un par de décadas.

La prescripción prolongada de alimentación parenteral intravenosa, sin controles adecuados, puede abocar en imprevistas situaciones de deficiencias en micronutrientes aislados (Zn, Mg, Cr...) o, por el contrario, en desapercibidos excesos.

Los loables intentos de crianza realizados en niños con in

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

munodeficiencias, congénitas y/o adquiridas, en un medio ambiente totalmente aislado (exigiendo el uso de alimentos esterilizados), promueve una línea potencial de investigación, sobre hipotéticos desbalances de elementos nutrientes. De otro lado, es preciso tener presente la constancia de que, niños con defectos congénitos de la movilidad neutrofílica, mostraron mejoría de su funcionalidad inmunitaria tras la prescripción de elementos nutrientes aislados (Boxer 1976^{52...}, Hayward 1979^{197...}).

Anecdóticamente, algunos amantes de la gastronomía han realizado autoexperimentación con combinaciones y dosificaciones de nutrientes aislados, no previamente revisados, lo que podría inducir alteraciones funcionales inmunológicas.

Al margen de las diversas posibilidades apuntadas en párrafos anteriores, alcanzan un especial relieve las alteraciones inmunológicas detectadas en las situaciones de desnutrición, de etiopatogenia confusa, que afectan a millones de seres humanos sobre la superficie de este planeta. Deficiencias de zinc, hierro, vitamina A... que, con elevada frecuencia, coexisten en los estados de desnutrición proteico-energética (DPE), y que "per se" podrían contribuir a la inmunosupresión del paciente desnutrido. Lo que podría justificar, sin fundamentos científicos rigurosos, la iniciación de amplios programas de realimentación en determinados grupos poblacionales, encaminados a una eufuncionalidad inmunológica, con mejoría de calidad de vida, morbilidad y mortalidad.

La función nutricional del colesterol, de las grasas saturadas e insaturadas, continua planteando perpetuas controversias de la mayor importancia. El posible impacto inmunológico, de tales elementos nutrientes, puede verse magnificado ante el creciente uso de soluciones lipídicas, como fuentes energéticas me

III.- ESTADO NUTRICIONAL Y SISTEMA INMUNITARIO

tabolizables con facilidad (Ota 1977^{3 6 3}..., Ladisch 1978^{2 7 8}...).

Por último, continúan por determinar rigurosamente las dosis mínimas y óptimas de oligoelementos y vitaminas, así como de sus posibles combinaciones. O acerca de ... ¿cuál de los conceptos habituales de normoalimentación, resultan verdaderamente óptimos para la maduración del sistema inmunitario y/o de su eventual senescencia?... Las funciones de los diversos nutrientes, considerados de modo individual, adquirirían en tales circunstancias singular importancia

IV.- MATERIAL Y METODOS

IV.- MATERIAL Y METODOS

1. Diseño metodológico

Entre los pacientes, no portadores de enfermedades neoplásicas, que ingresaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo A (Prof. Don Felipe de la Cruz Caro) de la Ciudad Sanitaria 12 de Octubre de Madrid, se seleccionaron aleatoriamente un total de sesenta casos clínicos subsidiarios de tratamiento quirúrgico a causa de procesos patológicos de variadas etiologías, interesando diversos órganos, aparatos o sistemas.

El conjunto se dicotomizó en dos grupos, A y B, constituidos por idéntico número de pacientes, treinta cada uno de los mismos. El grupo A fué considerado como elemento control, mientras que el grupo B constituyó el objeto del estudio clínico.

En ambos grupos se determinaron preoperatoriamente diversos parámetros antropométricos, hematológicos, bioquímicos e inmunológicos; como término medio cinco días antes del acto quirúrgico, y con desconocimiento por parte del paciente de la fecha exacta de la intervención quirúrgica, en un intento de minimizar la posible interferencia de factores estresantes (miedo, ansiedad, preocupación...) sobre los resultados obtenidos.

Durante el periodo postoperatorio, el grupo A recibió un tratamiento de fluidos con soluciones glucosadas isotónicas (5%), o levemente hipertónicas (10%), y soluciones hidroelectrolíticas exclusivamente. Por el contrario, al grupo B se le prescribió un programa de nutrición parenteral total (2000 Kcal/día) durante los tres primeros días del estadio postquirúrgico; periodo de tiempo que, en circunstancias normales, permitía una realimentación oral de la totalidad de los pacientes (grupos A y B). En ambos grupos se administró una pauta antibiótica idéntica, en base al proceso patológico fundamental y al tipo de intervención quirúrgica realizada.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Al séptimo día postoperatorio, y de nuevo sin conocimiento previo del paciente (posible temor a pruebas ya conocidas...), se reefectuaron determinaciones de los mismos parámetros antropométricos, hematológicos, bioquímicos e inmunológicos que los realizados con anterioridad a la intervención quirúrgica.

Por último, se procedió al análisis estadístico de los resultados con doble intencionalidad: Evidenciar las alteraciones inducidas por el acto operatorio, mediante la comparación de los valores pre y postoperatorios, tanto en el grupo A como en el grupo B. Inferir las hipotéticas influencias que, sobre las alteraciones mencionadas, pudiera ejercer la nutrición parenteral total postoperatoria, mediante la confrontación de los datos obtenidos en el grupo A (grupo control) con los datos constatados en el grupo B (grupo estudio).

La existencia de una enfermedad neoplásica constituyó un criterio absoluto de exclusión del ensayo clínico, en base a eliminar posibles alteraciones inmunológicas preexistentes al acto operatorio, inherentes al binomio biológico huésped-tumor.

Aun cuando ha sido demostrado que la respuesta inmunológica puede actuar como moduladora del crecimiento tumoral, efectos tumorocidas, la problemática de cómo el sistema inmunitario pudiera participar en la interrelación huésped-tumor, en el caso específico del cáncer humano, continua siendo motivo de controversias.

De una parte, el rechazo de tumoraciones, inducidas en algunos casos de modo experimental, sería el resultado de un reconocimiento inmunológico de ciertos determinantes antigénicos presentes en las células neoplásicas e inexistentes en las células normales (Sears 1982^{1 2 5 . . .}, Capone 1983^{2 6 . . .}, Steplewski 1983^{1 3 0 .};

IV.- MATERIAL Y METODOS

Adams 1984^{1.....}, Houghton 1985^{67....}, Herlyn 1986^{61....}). Con sendos mecanismos reconocidos de actuación: a) En combinación con receptores Fc presentes en las células efectoras del sistema celular citotóxico anticuerpo dependiente (ADCC). b) Por fijación de fracciones del sistema del complemento.

Por otro lado, en la naturaleza de la reactividad inmune antitumoral se encontrarían, necesariamente, implicados diversos componentes del sistema inmunológico corporal: 1) Las diferentes subpoblaciones T (Nelson 1981^{97....}, Dallman 1982^{27....}, Loveland 1982^{87....}, Robins 1983^{109...}, Rosenstein 1984^{115...}, Robins 1985^{110...}). 2) Otros elementos celulares efectoras, del tipo células "natural killer" (Britten 1984^{22....}, Barlozzari 1985^{8.....}, Halio_{tis} 1985^{52....}, Wiltout 1985^{145...}) y/o los macrófagos (Fidler 1981^{40....}, Bottazzi 1983^{20....}, Evans 1984^{38....}, Zoller 1985^{152..}). 3) La posible contribución de factores humorales, antígeno-específicos o inespecíficos, del tipo anticuerpos, interferones (Janeway 1984^{71....}) y linfoquinas (Widmer 1981^{142...}, Gray 1984^{48...}, Pennica 1984^{103...}, Rosenberg 1985^{114...}, Ruddle 1985^{116...}, Muul 1986^{96....}).

Finalmente, los tumores podrían escapar del control inmunológico inicial por diversos mecanismos, que incluirían la carencia de determinantes antigénicos tumorales (Uyttenhove 1983^{136...}, Urban 1984^{135...}, Klein 1985^{84....}), la inducción de inmunosupresión (North 1984^{99....}, 1985^{100...}) o mediante la producción de factores bloqueantes del fisiologismo inmunitario celular (Hellstrom 1974^{59....}, 1978^{60....}).

IV.- MATERIAL Y METODOS

La evaluación del estado nutricional ha de constituir el primer paso en el planteamiento de una estrategia terapéutica ante una situación de malnutrición (Blackburn 1976)¹⁷...

Soslayando métodos sofisticados, solamente disponibles en contados centros clínico y utilizables por determinados investigadores - deuterio e isótopos del Na y K (Moore 1963), análisis de la activación "in vivo" (Harvey 1973)...- el procedimiento de evaluación nutricional más satisfactorio, será aquél que proporcione al médico una detección precoz de la presencia de desnutrición, merced a la utilización de parámetros clínicos fácilmente accesibles. Si bien los casos de malnutrición avanzada resultan obvios a la simple inspección, la evaluación nutricional deberá proporcionar unos índices objetivos característicos que permitan un diagnóstico de las situaciones nutritivas premórbidas, a la vez que constituyan una guía para el tratamiento oportuno.

Los parámetros nutricionales más importantes serán aquellos que más fielmente reflejen el estado de los diversos componentes de la masa celular corporal (véase pg. 497), puesto que en paciente desnutrido uno, o varios, de los compartimentos tisulares mayores del organismo (véase pgs. 497-8) se encuentra deplecionado. Un buen método de valoración del estado nutricional debe incluir no solamente la evaluación global del peso corporal total, sino también determinados parámetros que especifiquen los depósitos de grasa, de proteínas musculares, esqueléticas y viscerales, así como la funcionalidad inmunitaria. Originándose un perfil completo del estado nutricional orgánico, como unidad anatomofisiológica, es decir, de su composición y de su funcionalidad.

IV.- MATERIAL Y METODOS

2. Parámetros evaluados

Los parámetros evaluados se dividieron en tres apartados

- Parámetros antropométricos
- Parámetros hematológicos y bioquímicos
- Parámetros inmunológicos

Los parámetros antropométricos informarían sobre la composición corporal, con valores referenciales tanto a la masa corporal total como a las diversas masas corporales parciales (grasa, muscular, magra) (véase pg. 498).

Los parámetros hematológicos y bioquímicos asesorarían sobre el funcionalismo de la unidad corporal.

Los parámetros inmunológicos aproximarían a la reactividad del sistema inmunitario.

De modo previo, a la valoración de los diferentes parámetros, y siguiendo el criterio de la mayoría de los autores, se procedió a determinar el estado de hidratación y el índice catabólico.

- El estado de hidratación, se valoró cualitativamente a través de los datos clínicos (presencias de deshidratación y/o edemas) así como cuantitativamente mediante la fórmula (Arieff 1976)^{5..}

$$ACT_{real} = 283 \times \frac{\text{Peso}_{real} \text{ (Kg)} \begin{matrix} \times 0,59 \text{ (pacientes no obesos)} \\ \times 0,47 \text{ (pacientes obeso)} \end{matrix}}{\text{Osmolaridad plasmática}_{real} \text{ (mOsm/lt)}}$$

siendo

ACT_{real} = Agua corporal total real

mOsm/lt = Miliosmoles por litro

0,59-0,47 = Factores de corrección. 283 = Constante

IV.- MATERIAL Y METODOS

- El índice catabólico (Bistrian 1979)^{15...}, o índice de stress, expresaría la reducción que en la eficaz utilización de las proteínas, tanto exógenas como endógenas, se presenta durante las situaciones estresantes, con incrementos de la neoglucogénesis y de la ureogénesis. Cuando la dieta es baja, o carece de proteínas, la excreción urinaria de nitrógeno (N_2) puede ser utilizada como un índice de la velocidad del catabolismo proteico. Sin embargo, la presencia de más de 20 gr/día de proteínas en la dieta, contribuiría notablemente en la excreción urinaria de nitrógeno.

$$IC = N_2 \text{ ureico en orina (gr/24h)} - (N_2 \text{ ingresado (gr)} \times 0,5 + 3)$$

IC=Índice catabólico

$$N_2 \text{ ureico en orina} = \text{Urea en orina (gr/24h)} \times 0,46$$

$$0,46 = \text{Factor de conversión (Pm=60, PatN}_2\text{=28, } 28/60=0,46)$$

La lectura de los resultados se efectuaría en base a:

IC < 0 sin estrés significativo

IC 1-5 estrés leve

IC > 5 estrés moderado o grave

Esta fórmula se basa en la premisa de que en los individuos estresados, leves o moderados, aproximadamente el 50% de las proteínas ingeridas se convierten en urea, e incluso, en ausencia de proteínas dietéticas se producirán 3 gr. de N_2 ureico.

2.1. Parámetros antropométricos

En la tabla IV-1 se exponen los diversos parámetros antropométricos, deslindados referencialmente a la masa corporal total y a las masas corporales parciales, que fueron determinados en el transcurso de la investigación.

IV.- MATERIAL Y METODOS

PARAMETROS NUTRICIONALES ANTROPOMETRICOS

Masa corporal total

- 1.- SEXO.....
- 2.- EDAD.....
- 3.- ESTATURA.....
- 4.- PESO ACTUAL.....
- 5.- PESO IDEAL.....
- 6.- PESO HABITUAL.....
- 7.- INDICE PESO ACTUAL/PESO IDEAL.....
- 8.- INDICE DE VARIACION PONDERAL.....

Masas corporales parciales

- 9.- PLIEGUE CUTANEO TRICIPITAL.....
- 10.- INDICE DEL PLIEGUE CUTANEO TRICIPITAL.....
- 11.- AREA GRASA DEL BRAZO.....
- 12.- GRASA CORPORAL TOTAL.....
- 13.- PERIMETRO DEL BRAZO.....
- 14.- INDICE DEL PERIMETRO DEL BRAZO.....
- 15.- PERIMETRO MUSCULAR DEL BRAZO.....
- 16.- INDICE DEL PERIMETRO MUSCULAR DEL BRAZO.....
- 17.- AREA MUSCULAR DEL BRAZO.....
- 18.- MASA MAGRA CORPORAL.....

Tabla IV-1.

IV.- MATERIAL Y METODOS

La estatura se obtuvo con una escala de medición vertical, sin tener que recurrir, en ningún caso, a determinaciones con cinta métrica, dado que los pacientes no se encontraban encamados, ni pre ni postoperatoriamente.

El peso corporal actual, de gran utilidad como el índice más directo del estado nutricional, se cuantificó sobre una báscula de pie con escala radial, con el paciente en pijama y descalzo.

El peso corporal ideal, correspondiente a una hipotética persona del mismo sexo y edad, con idéntica estatura y sin trastornos nutricionales, se constató por medio de tablas de pesos ideales ediatadas por la OMS. Se descartaron los datos proporcionados por la "Metropolitan Life Insurance Company", basadas en los estudios de Jellifé (1966)^{72...}, de amplia difusión, dado que originalmente fueron confeccionadas para el diagnóstico de la obesidad; fundamentándose en el concepto de un peso corporal ideal relacionado con la experiencia de la mortalidad óptima (un valor superior al 120% del estándar se consideraba obesidad, valores superiores al 130%, se etiquetaban de obesidad medicamente significativa, pues en estos niveles se podían identificar los incrementos en las tasas de mortalidad).

El índice peso actual/peso ideal, también conocido como peso actual en porcentaje del peso ideal (erróneamente índice peso - estatura), se calculó por comparación del peso corporal actual con el valor del peso corporal ideal, según la fórmula:

$$\text{Índice peso act./peso id.} = \frac{\text{Peso actual}}{\text{Peso ideal}} \times 100$$

IV.- MATERIAL Y METODOS

Los resultados se clasificarían de acuerdo a los criterios:

<u>Porcentaje</u>	<u>Estado nutricional</u>
> 90%	No deplecionado
80-90%	Levemente deplecionado
60-80%	Moderamente deplecionado
< 60%	severamente deplecionado

El criterio para una desnutrición proteico-energética importante se cifraría en el 85% sobre el valor estándar, que se aproximaría al 5º percentil, y además, ha sido demostrada una correlación funcional entre ambos conceptos (Bistrian 1977)^{14...}.

En los pacientes hospitalizados, diversos estados patológicos con retención extracelular de agua conducen a incrementos patológicos del agua corporal total (ascitis, edemas...) con aumentos del peso corporal, mientras que el contenido proteico permanece invariable. Por otro lado, la DPC puede elevar el cociente intracelular agua/proteínas (Patrick 1978)^{102..}, con subestimación de las pérdidas proteicas orgánicas, valoradas a través del índice peso actual/peso ideal. De ahí, que muchos autores aconsejen una estimación previa del estado de hidratación (véase pg. 672).

El índice de variación ponderal trata de objetivar las pérdidas de peso corporal acaecidas en tiempos mediatos (de una semana a seis meses), como signo de depleción severa. Para ello, una vez conocido el peso corporal usual del paciente, se aplicaría la formulación:

$$\text{Índice de variación ponderal} = \frac{\text{Peso usual} - \text{Peso actual}}{\text{Peso usual}} \times 100$$

Definido por Blackburn (1977)^{18...}, y cuya lectura deberá seguir la pauta siguiente:

IV.- MATERIAL Y METODOS

<u>Tiempo</u>	<u>Variación significativa</u>	<u>Variación severa</u>
1 semana	1-2%	> 2%
1 mes	5%	> 5%
3 meses	7,5%	> 7,5%
6 meses	10%	> 10%

En los individuos obesos, al comienzo de su enfermedad, puede aparecer una significativa pérdida de peso y DPC, antes de alcanzar el 85% de los valores estándar. Por esta razón, un parámetro del peso corporal, bastante equivalente al criterio del 85%, sería una pérdida ponderal reciente del 10% (equivalente al 70% de variación ponderal) representativa de una DPC significativa; una pérdida ponderal reciente del 20% transluciría una DPC grave.

En situaciones de semiinanición aislada, casi un 25% de la pérdida de peso corporal en varones, y el 33% en las mujeres, es debida a pérdida de tejido magro (Runcie 1974)^{117...}. En cambio, en situaciones postlesionales el 50% de la pérdida ponderal es debida a menoscabo del tejido magro (Kinney 1978)^{83...}. Por último, como señalara Morgan (1981)^{92...}, pueden presentarse importantes problemas en la estimación exacta del peso corporal en determinados pacientes.

Los valores referenciales de las masas corporales parciales, se analizaron a partir de dos mediciones: Pliegue cutáneo tricípital y Perímetro braquial. Las determinaciones fueron realizadas por un número reducido de observadores entrenados, para evitar subjetivismos, anotándose la media aritmética de tres mediciones consecutivas; en ambas evaluaciones, el brazo no dominante permaneció en extensión y relajado, aun cuando no parecen

IV.- MATERIAL Y METODOS

existir diferencias significativas entre ambas extremidades superiores (Burgert 1979)^{24...}.

La masa grasa corporal puede resultar, razonablemente, determinada con la medición de ciertos pliegues cutáneos (tricipital, subescapular, bicipital, suprailiaco...) como estimadores indirectos de las reservas grasas del organismo (Jelliffe 1966^{72...}, Durnin 1967^{35...}, Frisancho 1974^{44...}). El pliegue cutáneo estaría constituido por piel y tejido celular subcutáneo, dado que aproximadamente el 50% de la grasa corporal se encontraría ubicada en el tejido subcutáneo, su cuantificación adquiriría un valor inferencial. Al margen de técnicas complejas, tomografía axial computarizada (Heymsfield 1979)^{63...} o ultrasonidos, la antropometría física mediante la utilización de calibradores de pliegues cutáneos (tipo Lange, Harpenden, Holtain...) resultaría una técnica pragmática y efectiva para la estimación de la masa grasa corporal.

El pliegue cutáneo tricipital (PCT), o "triceps skinfold thickness" (TCT), es en líneas generales el más utilizado, debido a su fácil accesibilidad y a la disponibilidad de valores estandarizados; si bien, algunos otros autores (Bradfield 1979)^{21.} defendieron una mejor correlación, entre la masa grasa corporal y las mediciones cutáneas, con la sumación de los valores del PCT y del pliegue subescapular.

La técnica empleada fué la descrita por Jelliffe (1968)^{73...}: Con el brazo relajado y en extensión, se localiza el punto medio equidistante entre la punta de la apófisis acromial de la escápula y la apófisis olecraniana del cúbito, asiendo al mismo nivel un pliegue cutáneo, entre los dedos índice y pulgar, que se separa de la capa muscular subyacente, a continuación se aplica el calibrador a un centímetro por debajo del punto citado.

IV.- MATERIAL Y METODOS

El valor obtenido se comparó con las tablas de valores estándar de Alastrué (1982)^{2.....}, descartándose las aportadas tanto por Jelliffe (1968)^{73.....} como por Frisancho (1974)^{44.....}. Dado que, hasta hace pocos años se recomendaba utilizar los valores estandarizados internacionales (Jelliffe, Frisancho...) como referencia, sin haberse constatado su adaptación a la población española. Alastrué (1982) demostró que existían diferencias muy significativas entre los datos internacionales y los datos recogidos entre la población autóctona española, proponiendo la utilización de tablas específicas deducidas del estudio de la población hispana. Este mismo autor, cuestionó el empleo de unos valores únicos de referencia estándar, sugiriendo que, para una mejor interpretación de los resultados, era preciso consultar la distribución percentil específica, por edad y sexo, representativa de la población española actual.

En las tablas de Alastrué (1982), se consideran como grupos ideales los varones entre 25-29 años y las mujeres, no embarazadas, entre 20-24 años. Los valores estándar de los pliegues cutáneos grasos (mm) para el grupo ideal de las mujeres, difieren ampliamente de los datos internacionales, lo que no sucede entre los varones. En ambos grupos, existen diferencias muy significativas con la edad, por lo que, para valorar los pliegues de grasa de una persona determinada, es necesario comparar el valor obtenido con los que prevalecen en su subgrupo de edad.

Es preciso reseñar que: a) Los valores de todos los pliegues en los varones, siguen una distribución cuyos límites se encuentran más próximos que los de las mujeres. b) Todos los valores de las mujeres exceden a los de los varones, duplicándose la media por edad, así como sus percentiles. c) La totalidad de los valores de los pliegues cutáneos en las mujeres, presentan un au

IV.- MATERIAL Y METODOS

mento más marcado que el de los varones en cada subgrupo de edad alcanzando el "pico" máximo hacia los 50-59 años, hecho que sugeriría una relación con la menopausia.

El valor del PCT obtenido puede compararse directamente, con respecto a los subgrupos de edad y sexo, con las tablas de Alas-trué considerando el grado de depleción según los criterios: Depleción leve (percentil 35-40), Depleción moderada (percentil 25-34), Depleción severa (percentil <25). En nuestro estudio hemos optado, en vez de manejar valores absolutos, por la utilización del índice del PCT como porcentaje del valor actual con respecto al valor estándar.

El índice del pliegue cutáneo tricipital (PCT o TST) expresaría el porcentaje (%) del PCT actual con respecto al valor normal estandarizado, teniendo en cuenta el correspondiente subgrupo de sexo y edad, mediante la fórmula:

$$\text{Índice del pliegue cutáneo tricipital} = \frac{\text{Valor real}}{\text{Valor normal}} \times 100$$

Valorándose el grado de desnutrición en base al esquema:

<u>Grado de depleción</u>	<u>Porcentaje</u>
Leve	90%
Moderada	60-90%
Grave	<60%

El área grasa del brazo ("mid arm fat area" o MAFA) constitituye junto con el pliegue cutáneo tricipital (TST), un valor referencial de la grasa corporal total, su cálculo se efectuó según la expresión:

$$\text{MAFA (cm}^2\text{)} = \pi \left(\frac{\text{AC (cms)}}{2\pi} \right)^2 - \text{MAMA (cm}^2\text{)}$$

IV.- MATERIAL Y METODOS

de donde

MAFA=Area grasa del brazo MAMA=Area muscular del brazo
AC=Perímetro del brazo $\pi=3,1416$

Su valoración se hizo también siguiendo las tablas de percentiles de Alastrué, con la particularidad de que las mismas, al contrario que las de Frisancho (1974), incluyen valores para individuos mayores de 44 años. La valoración siguió los mismos criterios que para el TST, es decir:

<u>Grado de depleción</u>	<u>Percentil</u>
Leve	35-40
Moderada	25-34
Grave	<25

La grasa corporal total, se estimó a partir de la medición del TST (plegue cutáneo tricipital) siguiendo el método de Durnin y Rahaman (1974)^{36...}; dichos autores, dedujeron la densidad grasa corporal mediante ecuaciones de regresión basadas en los pliegues de grasa corporal como única variable. Se rechazaron otras posibles formulaciones, para el cálculo de la grasa corporal total, tales como la de Lohman (pliegues tricipital y subescapular) o la de Morse-Soeldner (pliegues tricipital, bicipital, subescapular y suprailíaco), en un intento de minimizar las variables incontrolables, dado que la medición de los pliegues cutáneos está sujeta, con cierta facilidad, a errores y subjetivismos.

En la cuantificación de la grasa corporal total, se estimó en primer lugar el porcentaje de grasa corporal (% con respecto al peso corporal total), mediante la ecuación de Durnin (1974):

IV.- MATERIAL Y METODOS

$$\text{Porcentaje de grasa corporal (\% GC)} = \left(\frac{4,95}{d} - 4,5 \right) \times 100$$

d=densidad del pliegue cutáneo

Para calcular la densidad del pliegue cutáneo (d), se multiplica su grosor (cm) por su longitud (cm), una vez aplicado el lipocalibrador.

En un segundo paso metodológico, se constata la grasa corporal total mediante la formulación:

$$\text{Grasa corporal total} = \text{Peso corporal actual} \times (\% \text{ de GC})$$

Hasta hace pocos años, se habían utilizado diversos porcentajes de grasa corporal total para definir los grupos ideales, soslayando los verdaderos valores definitorios de nuestro medio. En las tablas de Alastrué, los valores medios del % GC se estiman, en los grupos ideales (varones de 25-29 años y mujeres de 20-24 años) en 19,64 y 32,42 respectivamente. A partir de estas edades, las medias de los distintos subgrupos siguen unos cursos simétricos a los pliegues de grasa, superponiéndose gráficamente en su evolución. En uno y otro sexo, se detecta una acumulación progresiva de grasa con la edad, alcanzando los cotas máximas hacia la cincuentena (50-59 años). La diferencia intersexos es muy manifiesta en cuanto a los valores ideales, y los límites que prevalecen, bien sea por una característica étnica del grupo estudiado o por una función teleológica de la grasa en el desarrollo de la mujer.

El porcentaje de grasa corporal (% GC) se comparó con los datos reseñados en las tablas de Alastrué, según sexo y edad, valorándose:

IV.- MATERIAL Y METODOS

<u>Grado de depleción</u>	<u>Percentil</u>
Leve	35-40
Moderada	25-34
grave	<25

La masa muscular corporal, constituyente importante de la masa magra corporal (LBM), se determinó a partir de la circunferencia del brazo o perímetro braquial, medición sencilla y, en principio inespecífica. El principal factor de error, partiría de considerar las estructuras anatómicas braquiales (hueso, músculos...) con forma exclusivamente circunferencial.

El perímetro braquial, o circunferencia del brazo ("arm circumference" (AC)), se midió con el brazo colgando libremente y en el mismo punto donde se calibró el TST. Sin comprimir los tejidos blandos subyacentes se colocó firmemente una cinta métrica de tela, flexible pero no elástica, ajustándola al punto señalado sin apretar el brazo (Jelliffe 1968^{73...}, Burgert 1979^{24...}).

El valor hallado se porcentuó (%) en relación con los valores estándar, según sexo y edad, expresados en las tablas de Alastrué, obteniéndose el índice de la circunferencia del brazo.

El índice de la circunferencia del brazo, una vez determinado el perímetro braquial, se determinó mediante la fórmula:

$$\text{Índice de la circunferencia del brazo} = \frac{\text{Valor actual}}{\text{Valor normal}} \times 100$$

Valorándose los resultados según el esquema:

<u>Grado de depleción</u>	<u>Porcentaje</u>
Leve	90%
Moderado	60-90%
Grave	<60%

IV.- MATERIAL Y METODOS

Analizando las tablas de Alastrué se deduce: a) La comparación intersexos de los valores medios de la AC, demuestra que los varones difieren de las mujeres en un menor rango de crecimiento de la distribución. b) Todos los valores por subgrupos de edad en los varones exceden a sus correspondientes en las mujeres, así como en sus percentiles, a excepción de algunas edades extremas. c) El efecto de la edad, sobre la circunferencia del brazo, es distinta en uno y otro sexo, ya que se constata un incremento con la edad, con índices máximos en épocas distintas.

Comparando los valores medios que prevalecen en los diferentes subgrupos de edad en la población española, con los reseñados en tres épocas distintas en la población americana (Hanes 1971-74⁵⁴, Hes 1960-62^{62...}, TSNS 1968-70^{134...}), se observa que los valores de nuestra población difieren significativamente de los hallados en la población americana, e incluso dentro de la misma población o grupo étnico, así como en las diversas épocas.

De todo lo cual se deduce que, no deben utilizarse valores de grupos específicos de forma generalizada, debiendo llevar a cabo actualizaciones de los datos estándar cada cierto tiempo, incluyendo medias y percentiles.

El perímetro muscular del brazo, o circunferencia muscular del brazo ("arm muscle circumference" AMC), puede ser deducido fácilmente basándose en el pliegue cutáneo tricipital (TST) y en la circunferencia del brazo (AC), mediante la ecuación (Jelliffe 1966)^{72...}:

$$\text{Circunferencia muscular del brazo} = \text{AC (cm)} - (\pi \times \text{TST (cm)})$$

$$\pi=3,1416$$

Aunque la circunferencia del brazo no es perfectamente circular, existe una estrecha correlación entre las estimaciones derivadas

IV.- MATERIAL Y METODOS

y aquellas que fueron realizadas por medio de tomografía axial (Heymsfield 1979)^{63...}.

El valor obtenido se relacionó con los datos estándar, según edad y sexo, existentes en las tablas de Alustré, objetivándose el índice de la circunferencia muscular del brazo (% AMC).

El índice de la circunferencia muscular del brazo (% AMC), correspondería a la proporción entre la AMC actual y la AMC ideal, según la relación:

$$\% \text{ AMC} = \frac{\text{Valor actual}}{\text{Valor normal}} \times 100$$

Evaluándose, una vez más, los resultados según el esquema:

<u>Grado de depleción</u>	<u>Porcentaje</u>
Leve	90%
Moderado	60-90%
Grave	<60%

En las tablas de Alastrué se confirma un progresivo aumento de la AMC con la edad, en casi todos los subgrupos, remedando lo que acontece en los varones con otros parámetros antropométricos, pero en las mujeres la AMC aumenta incluso en las edades más senectas. Este detalle estadístico sería quizás explicable porque, en la senectud existe una atrofia importante del panículo adiposo superior a la de la masa muscular. Los varones muestran valores muy superiores a los de las mujeres, aunque el efecto de la edad es distinto; mientras que en éstos el valor máximo se da al rededor de los 40-49 años, en las mujeres el aumento de la circunferencia muscular del brazo es pequeño y progresivo.

La circunferencia muscular del brazo (AMC) es una medida sensible del estado de nutrición proteica, en correlación con tras es

IV.- MATERIAL Y METODOS

timaciones del estado de las proteínas corporales, tales como la seroalbúmina (Bistrian 1976)^{13.}, y el porcentaje de pérdida ponderal (Hill 1977)^{64...}; adquiriendo singular importancia en los estados edematosos, donde las mediciones de peso corporal resultarían inexactas.

El área muscular del brazo ("mid arm muscle area" MAMA) se cuantificó a partir de los datos proporcionados por las mediciones del TST y de la AMC, utilizando indistintamente el nomograma de Gurney-Jelliffe (1973)^{51...}, o la fórmula siguiente:

$$\text{MAMA (cm}^2\text{)} = \pi \left(\frac{\text{AMC (cm)}}{2\pi} \right)^2 - \text{MABA (cm}^2\text{)}$$

siendo

MAMA=Área muscular del brazo MABA=Área ósea del brazo

AMC=Circunferencia muscular del brazo

$\pi=3,1416$

Debiendo considerar que el área ósea del brazo (MABA) sería del orden de 4,7 cm² en la hembra, y de 6,3 cm² en el varón (Heymsfield 1979)^{63...}.

Evaluéndose los resultados por el sistema de percentiles, previa comparación con las tablas de Alastrué:

<u>Grado de depleción</u>	<u>Percentil</u>
Leve	35-40
Moderado	25-34
Grave	<25

El valor del área muscular del brazo (MAMA) debe ser considerado como uno de los mejores indicadores de la masa muscular magra del esqueleto.

La relación entre el área adiposa y el área muscular del brazo

IV.- MATERIAL Y METODOS

daría origen al índice adiposo muscular, propuesto por Alastrué (1982)^{2.....}, que mostraría una relación lineal con la edad, en ambos sexos.

El índice adiposo muscular presenta un valor máximo para los varones de 0,40, y de casi la unidad para las mujeres, con unos percentiles que evolucionan simétricamente en todos los subgrupos, de uno y otro sexo.

Este parámetro, índice adiposo muscular, definiría el tipo de desnutrición calórico-proteica, dando una idea global de la relación entre las masas adiposa y muscular del organismo. En los varones, la media es muy parecida en todas las edades, mientras que las mujeres sigue una evolución semejante a la del otro sexo hasta los 50-59 años, en que decrece bruscamente por la atrofia adiposa.

Las áreas del brazo, pueden ser utilizadas para una valoración más fidedigna del estado nutritivo global de un individuo determinado; el uso exclusivo de los pliegues de grasa puede inducir a la clasificación de una persona como desnutrida, a pesar de poseer una circunferencia braquial o un área muscular del brazo dentro de los márgenes de la normalidad.

La masa magra corporal, "lean body mass" LBM, implica la porción orgánica exenta de grasa (véase pg. 498), que representando, aproximadamente, el 75% del peso corporal total resulta sumamente rica en proteínas. En un 50% está constituida por tejidos de activo metabolismo (músculo esquelético y órganos viscerales), lo que Moore (1963)^{91...} dió en llamar masa celular corporal.

Su cálculo se realizó, prescindiendo de fórmulas al respecto (Forbes 1979)^{43...}, basándose en el concepto de LBM "per se":

$$\text{Masa magra corporal} = \text{Peso actual (Kg)} - \text{GCT (Kg)}$$

IV.- MATERIAL Y METODOS

Si bien los valores de la LBM no se encuentran debidamente tabulados, mediante una sencilla operación matemática se procedió a su estandarización:

$$LBM = PCT - GCT$$

diviendiendo a los factores de la igualdad por PCT, tendríamos:

$$\frac{LBM}{PCT} = \frac{PCT}{PCT} - \frac{GCT}{PCT}$$

es decir, según los conceptos anteriormente expresados:

$$\%LBM = 1 - \%GCT$$

por lo tanto

$$\%LBM + \%GCT = 1$$

siendo

LBM=Masa magra corporal PCT=Peso corporal total

GCT=Grasa corporal total

%LBM=Porcentaje de masa magra corporal

%GCT=Porcentaje de grasa corporal total

Lo que permitiría, matemáticamente hablando, de una valoración paralela, pero complementaria, de la masa magra corporal. Conforme al esquema siguiente, basado en las tablas de Alastrué:

<u>Grado de depleción</u>	<u>Percentil</u>
Leve	35-40
Moderado	25-34
Grave	<25

Considerando que la masa magra corporal, exenta de grasa, se reparte esencialmente entre la proteína muscular (71%), la proteína visceral (24%) y la proteína plasmática (5%).

IV.- MATERIAL Y METODOS

2.2. Parámetros analíticos

Coetáneamente a la valoración de la composición corporal, merced a los parámetros antropométricos, se procedió a la evaluación de la funcionalidad orgánica, mediante la determinación analítica, en sangre y en orina, de determinadas biomoléculas.

En la tabla IV-2 se especifican los parámetros analíticos cuantificados, en el transcurso de la investigación.

PARAMETROS NUTRICIONALES ANALITICOS
<u>Plasmáticos</u>
1.- PREALBUMINA.....
2.- ALBUMINA.....
3.- TRANSFERRINA.....
4.- COLINESTERASA.....
<u>Urinarios</u>
5.- CREATININA.....
6.- UREA.....

Tabla IV-2.

El metabolismo de la proteína visceral resulta tanto, o más importante, que el de la proteína muscular. La depleción de las proteínas plasmáticas "transportadoras" ocurre rápidamente en el paciente estresado, por lo que un "compartimento proteico

IV.- MATERIAL Y METODOS

visceral intacto" resultaría esencial para la supervivencia, durante la infección o tras los procedimientos quirúrgicos.

El estado del compartimento proteico visceral puede ser determinado mediante la cuantificación de los niveles plasmáticos de ciertas proteínas (prealbúmina, albúmina, transferrina...), o mediante la determinación del catabolismo proteico global.

La prealbúmina es una proteína plasmática transportadora de tiroxina, de vida media 2 días, sintetizada a nivel hepático (Ingenbleek 1972^{68...}, Hill 1977^{64...}). Su comportamiento frente al estrés resulta inverso a la de la mayor parte de las proteínas reactantes de fase aguda, es decir, produciéndose un rápido descenso de sus niveles plasmáticos (15,7-29,6 mg%), tanto más acusado cuanto mejor sea el estado nutricional del paciente. Ha sido demostrada su sensibilidad y especificidad en la detección de estados de desnutrición calórico-proteica, así como su pronta normalización tras la reposición nutricional con alimentación parenteral (Young 1979^{149...}, 1981^{150...}).

En relación con la prealbúmina, es preciso señalar a la proteína ligada al retinol (BPR): La estructura tetramérica de la prealbúmina se satura, mayormente, con la denominada proteína ligada al retinol, de forma tal, que la función fisiológica parece "orientarse" hacia el transporte de la vitamina A más que al porte de las hormonas tiroideas. La BPR es sintetizada a nivel hepático (Ingenbleek 1975^{69...}, Hill 1981^{65...}), con una vida media de 10-12 horas, y metabolizada a nivel renal. Su sensibilidad a las variaciones del estado nutricional, sería teóricamente muy similar a la de la prealbúmina; sin embargo, su enorme variabilidad en las enfermedades orgánicas, especialmente las nefropatías, así como la dispersión de los valores plasmáticos (2,6-7,6 mg%) hallados en los estudios clínicos, hacen poner en entredicho su

IV.- MATERIAL Y METODOS

eficacia como parámetro nutricional.

La cuantificación de la prealbúmina sérica se obtuvo mediante la técnica de inmunodifusión radial simple, y al reconocerse la misma especificidad que a la albúmina, se valoró porcentualmente con idénticos criterios que a la seroalbúmina:

<u>Depleción proteica visceral</u>	<u>Porcentaje</u>
Leve	87,5-70%
Moderada	70-52,5%
Grave	<52,5%

La albúmina sérica, de peso molecular 66.000, constituye la principal proteína plasmática, responsable del mantenimiento de la presión coloidosmótica y del transporte de hormonas, metales, iones, metabolitos y fármacos.

Sintetizada a nivel hepático se encuentra en equilibrio dinámico entre los espacios intra y extravascular; con un "pool" orgánico total estimado en 4-5 gr/Kg peso corporal, casi un 55% se encuentra en forma intercambiable acumulada en el plasma con una vida media de unos 20 días.

La biosíntesis de la albúmina se reduce en las situaciones de ayuno y/o deprivación proteica, seguida de una reducción de su catabolismo en periodos sucesivos. Los niveles de albúmina sérica disminuyen, igualmente, con los estados estresantes causados por el acto quirúrgico, los traumatismos, las infecciones... en perfecta conjugación de diversos factores: Reducción de su biosíntesis, aumento de su degradación y emigración del espacio intravascular. Sin relegar al olvido la hemodilución, inducida por una exagerada administración de soluciones cristaloides en el periodo postoperatorio inmediato.

La seroalbúmina ha sido considerada el principal índice de des

IV.- MATERIAL Y METODOS

nutrición calórico-proteica (Jelliffe 1968^{73...}, Mullen 1979^{93.}, Seltzer 1979^{126...}) y aunque insensible a las primeras fases de repleción nutritiva o reducida en los estados de estrés (Bis-trian 1975)^{12...}, continua siendo el punto de referencia para otros parámetros de desnutrición. De hecho, no sólo constituye un indicador de la depleción proteica visceral, sino también un indicador pronóstico cuya exactitud se cifra entre un 70-80%; considerando los datos aportados sobre el valor de la hipoalbumi-nemia en el pronóstico de la anergia, la sepsis y la mortalidad (% Mortalidad=132-37,3xAlbúmina sérica gr%) durante la hospitali-zación (Harvey 1978^{57...}, 1980^{58...}, Mullen 1979^{94...}, Reinhardt 1980^{108...}).

No resulta difícil aceptar el valor de la seroalbúmina como marcador de la nutrición proteica, habida cuenta de que, en gene-ral, se considera a las proteínas secretoras (incluyendo a las del conducto gastrointestinal) responsables en un 44% del "turno-ver" de las proteínas totales del organismo, aun cuando represen-ten, solamente, un 1-2% del contenido proteico orgánico total (Wannemacher 1973)^{139...}.

En personas adultas que muestran una amplia gama de condicio-nes nutritivas, la seroalbúmina se correlaciona estrechamente con la masa celular corporal ($r=0,77$) (Barac-Nieto 1978)^{7...}. Ha sido demostrado que, la pérdida de peso en pacientes quirúr-gicos, se correlaciona con la seroalbúmina y la transferrina séri-ca, al igual que con la prealbúmina y la proteína ligada al reti-nol (Young 1978)^{148...}, aunque estas correlaciones se establecie-ron débilmente ($r=0,33-0,41$). Por otro lado, resultaría poco pro-bable que las proteínas séricas reflejasen los distintos estados nutritivos en situaciones de estrés agudo intenso (sepsis...), en los que los dinteles de las mismas, en general, disminuyen.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Los niveles séricos de albúmina fueron determinados mediante la técnica "verde de bromocresol", valorándose los resultados según los criterios:

<u>Depleción proteica visceral</u>	<u>Niveles de seroalbúmina</u>
Leve	>3,5 g%
Moderada	3,5-2,8 g%
Grave	2,7-2,1 g%

La seroalbúmina ha sido utilizada, clásicamente, como un parámetro analítico indicador del metabolismo de la proteína visceral, aun cuando su especificidad es muy elevada presenta inconvenientes, tales como su falta de sensibilidad en las fases iniciales de la desnutrición, o las variaciones de concentración relacionadas con el estrés o la hemodilución.

La transferrina es una β -globulina sintetizada en el hígado, de vida media entre 7-8 días, cuya función primordial estriba en el transporte del hierro. Con una distribución equilibrada entre los espacios intra y extravascular (tiempo de equilibrio de 4 a 5 días), su biosíntesis resulta más independiente del ingreso de aminoácidos que la albúmina, incrementándose la misma ante una deficiencia de hierro, lo que puede constituir un factor de error en su valoración como parámetro nutricional (Ingelbleeck 1975)⁷⁰.... De forma que, un individuo con coexistencia de déficit proteico y de hierro, tendría unos niveles séricos de siderofilina superiores a otro paciente aquejado exclusivamente de desnutrición proteico-energética (DPE)

La transferrina actúa como una proteína reactante de fase aguda de carácter negativo (véase pgs. 333-4), lo que implica una mayor disminución plasmática a consecuencia del estrés en aquellos pacientes que presentan un buen estado nutricional, compara

IV.- MATERIAL Y METODOS

tivamente con aquellos que presentan desnutrición calórica previa al acto quirúrgico.

Dada su corta vida media (7-8 días) comparada con la albúmina (20 días), sería lógico pensar que esta proteína (transferrina) sería más sensible a los cambios del estado nutricional. Existe una buena correlación entre los niveles de seroalbúmina y transferrina (Bistrian 1975)^{12...}, aunque los niveles de ésta última no responden más velozmente y pueden reflejar la gravedad, índice de mortalidad, de la DPC (Reeds 1976^{107...}, Kaminski 1977^{80...}, Mullen 1979^{94...}). Por otro lado, parece que la transferrina se hallaría más correlacionada con el estado proteico de las vísceras que la seroalbúmina (Grant 1981^{47...}, Gloden 1982^{46...}).

La cifra normal de transferrina, en plasma, se situó entre los valores de 250-300 mg%, considerándose determinaciones inferiores a 200 mg%, como indicativas de depleción proteica visceral, evaluándose de acuerdo a los criterios:

<u>Depleción proteica visceral</u>	<u>Nivel de transferrina</u>
Leve	150-200 mg%
Moderada	100-150 mg%
Grave	<100 mg%

La colinesterasa plasmática, o acetilcolinesterasa, es el enzima responsable de la degradación de la acetilcolina (originando ácido acético y colina). Sintetizada específicamente a nivel hepático, su cuantificación constituye un índice fidedigno de la masa funcionante de síntesis hepática.

En el estudio, se cuantificó la colinesterasa plasmática por el método de M. Knedel & R. Bottger, con unos valores medios de:

Varones	2,3-7,4 UI/ml	(25°C)
Mujeres	2,0-6,7 UI/ml	

IV.- MATERIAL Y METODOS

La determinación del catabolismo proteico global, como método para evaluar el estado del compartimento proteico visceral (véase pg. 690), se efectuó mediante la cuantificación de creatinina y urea en muestras urinarias de 24 horas.

La creatinina es un producto catabólico de la creatina, molécula de elevado contenido energético, sintetizada en el hígado (a partir de cuatro aminoácidos), almacenada en los músculos esqueléticos y excretada íntegramente por el riñón; por todo lo cual, la eliminación urinaria de creatinina puede ser considerada un índice del estado de la masa muscular corporal. No obstante, la excreción de creatinina desciende fisiológicamente con la edad.

En el adulto hospitalizado, con DPC concomitante, las grandes alteraciones en la composición corporal, secundarias a la enfermedad, reducen la fiabilidad del peso corporal como índice de depleción proteica. En sujetos normales, la excreción urinaria de creatinina se correlaciona igualmente bien con la masa magra, la superficie y el peso corporales (Miller 1952^{89...}, Edwards 1959^{37...}), por lo que el índice de excreción de creatinina servirá como medida indirecta de la masa magra muscular (Forbes 1976)^{42.} y del grado de desnutrición proteica.

En los pacientes con enfermedades consuntivas o en estados de desnutrición avanzada, la eliminación urinaria de creatinina desciende, perdiéndose la correlación matemática con la masa magra corporal (Ryan 1957)^{119...}. Lo que, probablemente, reflejaría la distorsión de la composición orgánica producida por la enfermedad, en especial la pérdida proteica.

Viteri (1970)^{137...} postuló que, dada la mínima afectación de la estatura corporal durante la desnutrición y la persistencia de la relación entre la creatinina con la masa celular corporal, la

IV.- MATERIAL Y METODOS

definición de un índice creatinina/estatura proporcionaría un medio de evaluar el estado de los tejidos metabólicamente activos.

En esta línea de pensamiento, Bistran (1973)^{11...} definió el índice creatinina/estatura, consistente en la relación hipotética entre la creatinina diaria eliminada por el sujeto objeto de estudio y una persona teórica de su mismo sexo y estatura, en un estado nutricional normal con función renal correcta. Diversos estudios al respecto, en sujetos sanos, permitieron establecer la media de eliminación de creatinina en 23 mg/Kg peso/día para hombres jóvenes y 19 mg/Kg peso/día en el caso de las mujeres.

Esta técnica se encuentra sujeta a diversos errores, derivados de las edades de los pacientes (no existen valores estándar para mayores de 55 años), de las recogidas de muestras, de la estimación de los valores normales de eliminación en función del peso ideal... con un coeficiente global de error de hasta un 30%.

No obstante, puede realizarse una porcentuación de los valores reales sobre los valores teóricos, según la formulación:

$$\text{Índice excreción creatinina} = \frac{\text{Excrec. creatinina actual}}{\text{Excrec. creatinina teóri.}} \times 100$$

Su valoración se realizaría según la escala:

<u>Depleción proteica visceral</u>	<u>Porcentaje</u>
Leve	60-80%
Moderada	40-50%
Grave	<40%

Pudiendo aplicarse también la ecuación siguiente, de idéntica lectura:

$$\% \text{ In. C/E} = \frac{\text{Volumen orina (lt/24h)} \times \text{Creatin. (mg/lt)}}{\text{Peso ideal (Kg)} \times \begin{matrix} 23 \text{ (varones)} \\ 18 \text{ (mujeres)} \end{matrix}}$$

IV.- MATERIAL Y METODOS

Tomándose como valor de la creatinina la media de la creatinina eliminada, en mg/24 horas, durante tres días consecutivos.

La urea representa la fase terminal del metabolismo de los aminoácidos, en donde el amoniaco que no se precisa directamente para la incorporación a procesos del metabolismo intermediario, se incorpora al ciclo de la urea de Krebs (véase pgs. 298-9).

Aun cuando se puede estudiar el catabolismo proteico global, en ausencia de aportes proteico o de aminoácidos, mediante la simple cuantificación de la excreción de nitrógeno ureico urinario en 24 horas, resulta de mayor interés la determinación del balance nitrogenado, concepto simple que expresa la relación entre el aporte global de nitrógeno al organismo y sus pérdidas de nitrógeno.

Las mediciones del balance nitrogenado indicarían, por tanto, el balance proteico y, por ende, los posibles cambios en la masa magra corporal. Además, puede tener valor en los pacientes hospitalizados cuya respuesta a la ingesta de nutrientes no se puede predecir con certeza, debido a la confusión originada por las variables implícitas a la depleción nutritiva y al estrés.

En un intento de minimizar los métodos engorrosos necesarios para determinar con exactitud el nitrógeno total contenido en heces y orina, Blackburn(1977)^{19...} propuso que podría realizarse una buena estimación clínica del balance nitrogenado orgánico basándose en la excreción total de nitrógeno ureico urinario durante 24 horas. El nitrógeno ureico, así como la urea, variarían en respuesta a la degradación proteica, mientras que el nitrógeno no ureico urinario y las pérdidas nitrogenadas fecales y/o intestinales permanecerían relativamente estables ante tal evento.

El balance nitrogenado expresa la diferencia existente entre el nitrogenado aportado al organismo y el nitrógeno catabolizado:

IV.- MATERIAL Y METODOS

Balance nitrogenado = N_2 aportado - N_2 catabolizado

expresados todos los factores en gr/24 horas.

N_2 aportado

Durante el periodo postoperatorio, el grupo A no recibió ningún aporte nitrogenado (N_2 aportado=0), mientras que al grupo B se le suministraron 500 c.c. de una solución de L-aminoácidos al 13,3% (N_2 aportado=10 gr.).

N_2 catabolizado

El nitrógeno catabolizado dependerá de dos factores, el N_2 eliminado y el N_2 liberado (resta) o el N_2 retenido (suma):

$$N_2 \text{ catabolizado} = N_2 \text{ eliminado} + N_2 \text{ retenido} - N_2 \text{ liberado}$$

a) N_2 eliminado

El nitrógeno eliminado será la suma de las distintas fracciones eliminadas por las vías excretoras naturales (heces, sudor y orina):

$$N_2 \text{ eliminado} = N_2 \text{ eliminado por heces} + N_2 \text{ eliminado por sudor} + N_2 \text{ eliminado por orina}$$

El nitrógeno eliminado por heces y sudor se cifra en unos 2gr al día, en ausencia de fiebre; requiriéndose una ulterior modificación para las pérdidas sudorales excesivas (0,80 gr N_2 /día).

El nitrógeno excretado por orina comprende la adición del nitrógeno ureico y del nitrógeno no ureico (creatinina, amoniaco, ácido úrico, aminoácidos...).

IV.- MATERIAL Y METODOS

El nitrógeno no ureico excretado por orina se cifra en unos 2gr al día, mientras que el nitrógeno ureico excretado por orina se calculó a partir de la fórmula:

$$N_2 \text{ ureico en orina} = \text{Volumen orina(lt/día)} \times \text{Urea en orina(gr/lt)} \\ \times 0,46$$

siendo 0,46 un factor de corrección, derivado de la proporción del peso atómico del N_2 (28) en la molécula de urea (60) ($28/60 = 0,46$).

b) N_2 retenido/liberado

El nitrógeno ya sea retenido ya sea liberado producirán variaciones de la concentración de urea en plasma, falseando los valores del nitrógeno total excretado por orina; de ahí que, el nitrógeno catabólico equivalga al nitrógeno eliminado con una corrección específica para el caso de retención nitrogenada (que suma) o para la pérdida nitrogenada (que resta). Su cuantificación se realizó en base a la formulación:

$$N_2 \text{ retenido/liberado} = \text{Dif.urea plasma(gr/lt)} \times \text{Peso corporal real} \\ (\text{Kg}) \times 0,28$$

siendo

Dif.urea plasma= Diferencia en la urea plasmática, entre dos días consecutivos (día n y día n+1), en gr/lt.

0,28= factor de transformación del peso corporal en contenido orgánico de urea total $28/60 \times 60/100$ (proporción del agua corporal total en el peso corporal) = 0,28.

si la concentración plasmática de urea se expresa, como normalmente, en mgr por 100 ml. será preciso transformarla en gr/lt, simplemente multiplicando la cifra por $10/1000 = 0,01$.

IV.- MATERIAL Y METODOS

$$\text{Diferencia urea plasmática} = \frac{\text{Urea plasma (gr/lt)}}{(\text{día } n)} - \frac{\text{Urea plasma (gr/lt)}}{(\text{día } n+1)}$$

De donde se deduciría que:

$$\text{Balance nitrogenado} = \text{N}_2 \text{ aportado} - (\text{N}_2 \text{ eliminado por heces y sudor} + \text{N}_2 \text{ no ureico excretado por orina} + \text{N}_2 \text{ ureico excretado por orina} + \text{N}_2 \text{ retenido/liberado}).$$

La técnica del balance nitrogenado constituye un método sencillo y eficaz, no solo para evaluar el estado nutricional, sino también para ajustar de forma adecuada el tratamiento nutricional idóneo en los pacientes hospitalizados. No obstante, no se ha descrito una correlación entre el balance nitrogenado y la morbi-mortalidad.

Cuando un adulto desnutrido, sin estrés concomitante, recibe un aporte energético de 40 Kcal. y aporte plástico de 1,5 gr. de proteínas por kilogramo de peso corporal y día, se puede predecir un balance nitrogenado positivo de 4-6 gr/día, lo que vendría a representar unos 25-37,5 grs. de proteínas, equivalentes a 120-180 grs. de tejido magro.

En estrecha relación con los parámetros descritos en el balance nitrogenado, se encontraría la "utilización neta de las proteínas" concepto desarrollado por Benotti (1977)⁹.... La utilización neta de las proteínas consiste en la determinación del porcentaje de proteínas suministradas que son retenidas en los tejidos corporales, en relación inversa con el índice catabólico (véase pg. 673). En esencia, la "net protein utilization" (NPU) ajustaría el balance nitrogenado a la variable ingesta proteica, estableciendo una correlación entre ambos factores, y teniendo en cuenta las pérdidas nitrogenadas obligatorias, lo que proporcionaría una evaluación clínica de la eficacia de la proteína su

IV.- MATERIAL Y METODOS

ministrada.

El índice (%) de la utilización neta de las proteínas (NPU) se calculó según la formulación:

$$\% \text{ NPU} = \frac{\text{N}_2 \text{ aportado} - (\text{N}_2 \text{ catabolizado} - \text{N}_2 \text{ obligado})}{\text{N}_2 \text{ aportado}}$$

siendo

% NPU= Porcentaje de la utilización neta de las proteínas.

N₂ aportado=Nitrógeno suministrado, en gr/día.

N₂ catabolizado= (véase pg. 698).

N₂ obligado=Pérdidas obligatorias de nitrógeno, cifradas en: 0,1 gr/Kg peso x Peso ideal (Kg) (véase pg. 675).

Este índice (% NPU) resultaría más informativo cuanto más se aproximase el suministro proteico a los niveles normales de ingesta proteica. Una deteriorada utilización de las proteínas administradas sería indicativa de elevados niveles de estrés, de "fallo" orgánico o de infección. Los valores de la NPU se expresan en modo relativo (porcentaje) y no en cifras absolutas, dado que las pérdidas nitrogenadas por la piel, las heces o fístulas no son consideradas.

Se renunció a la valoración de la eliminación de 3-metil-histidina, dado que las experiencias clínicas y de laboratorio han permitido poner en evidencia focos extramusculares de biosíntesis de 3-metil-histidina, junto a marcadas variaciones debidas a la edad, el sexo, la alimentación y diversos estados de catabolismo. Su validez, por consiguiente, se encuentra sujeta a revisión (Grant 1981^{47...}, Munro 1982^{95...}). No obstante, es preciso tener presente que, que esta biomolécula es un aminoácido derivado de la metilación de la histidina y que se halla presente, bá-

IV.- MATERIAL Y METODOS

sicamente a nivel de la proteína miofibrilar (actina y miosina). Tras la elaboración de dicha proteína, la 3-metil-histidina es eliminada y no se puede volver a reutilizar, excretándose por la orina sin sufrir nuevos cambios bioquímicos. Por lo tanto, reuniría, al menos teóricamente, las condiciones idóneas para estimar el "turnover" proteico a nivel muscular (Long 1975)^{85...}; aun cuando se comportase como inhibidora de la biosíntesis de la albúmina sérica (Schwartz 1981)^{120...}.

2.3. Parámetros hematológicos

El hemograma se determinó mediante autoanalizador H-6000, de la marca Technicon, capaz de discernir la serie roja de la serie blanca. En la tabla IV-3 se especifican los parámetros valorados.

PARAMETROS HEMATOLOGICOS

HEMATIES.....
HEMOGLOBINA.....
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO.....
HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA.....
CONCENTRACION Hb CORPUSCULAR MEDIA.....
LEUCOCITOS TOTALES.....
LEUCOCITOS NEUTROFILOS.....
LEUCOCITOS EOSINOFILOS.....
LEUCOCITOS BASOFILOS.....
HEMATOCRITO.....
PLAQUETAS.....

Tabla IV-3.

IV.- MATERIAL Y METODOS

La determinación de la serie roja, permitiría cuantificar el poder oxifórico de la hemoglobina (1 gr de Hb puede fijar del orden de 1,34 c.c. de O_2), así como la identificación de las anemias nutricionales y/o hemorrágicas.

El valor global de la serie blanca, nos facilitaría la monitorización de la existencia de infecciones concomitantes. Complementariamente, la valoración de las subpoblaciones leucocitarias específicas (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) nos proporcionaría información sobre la coexistencia de enfermedades alérgicas, parasitarias..., que en principio, podrían producir alteraciones inmunológicas "per se".

El hematocrito, como indicador inespecífico, nos orientaría sobre la proporción de elementos formes/plasma, en el sentido de hemoconcentración o hemodilución, desviaciones de carácter patológico.

Las plaquetas, elementos mieloides, además de intervenir en la coagulación sanguínea participarían en la respuesta inmunitaria, especialmente en la inflamación.

2.4. Parámetros bioquímicos

Se determinaron un total de veintitrés parámetros, deslindados en diversos apartados metabólicos: Metabolismo de los glúcidos (1), de los lípidos (2-3), de las proteínas (4-7), equilibrio hidroelectrolítico (8-13) y ácido-base (14-16), metabolismo de los oligoelementos (17-18) y enzimas (19-23). En un intento de abarcar los parámetros metabólicos, en nuestro criterio, más importantes.

En la tabla IV-4 se compendian los parámetros bioquímicos analizados, numerados de acuerdo a los criterios expuestos en los párrafos anteriores.

IV.- MATERIAL Y METODOS

PARAMETROS BIOQUIMICOS

1.-	GLUCOSA.....
2.-	TRIGLICERIDOS.....
3.-	COLESTEROL.....
4.-	PROTEINAS TOTALES.....
5.-	CREATININA.....
6.-	ACIDO URICO.....
7.-	BILIRRUBINA TOTAL.....
8.-	SODIO.....
9.-	POTASIO.....
10.-	CALCIO.....
11.-	MAGNESIO.....
12.-	CLORO.....
13.-	FOSFORO.....
14.-	pH.....
15.-	pO ₂
16.-	CO ₂ total.....
17.-	HIERRO.....
18.-	ZINC.....
19.-	FOSFATASA ALCALINA.....
20.-	GAMMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA.....
21.-	LACTODESHIDROGENASA.....
22.-	SGOT.....
23.-	SGPT.....

Tabla IV-4.

IV.- MATERIAL Y METODOS

La mayoría de los parámetros fueron determinados por el auto-analizador SMAC System, de la marca Technicon. A excepción del zinc y el magnesio, que fueron cuantificados mediante espectrofotometría por absorción atómica con el autoanalizador modelo 2280 de la marca Perkin Elmer. La gasometría sanguínea arterial, y el equilibrio ácido-base, se obtuvo con el analizador 1306 pH/Blood Gas Analyzer, de la marca Instrumental Laboratory.

Si bien, fueron deslindados los parámetros bioquímicos en diversos apartados "metabólicos", con un criterio meramente expositivo y dilucidador, la realidad impondría intrincadas correlaciones entre los mismos, como se expuso en el capítulo de la intervención quirúrgica.

El metabolismo glicídico se identificó a través de la glucemia (véase pg. 193 y siguientes).

El metabolismo lipídico se constató mediante los triglicéridos (véase pg. 226 y siguientes) y el colesterol (véase pg. 250 y siguientes).

El metabolismo proteico se objetivó mediante las proteínas totales plasmáticas (véase pg. 281 y 306), y diversos catabolitos de estructuras proteicas: Creatinina (véase pg. 695), ácido úrico (nucleoproteínas), bilirrubina (hemoglobina).

El equilibrio hidroelectrolítico, al margen de la cuantificación del agua corporal total (véase pg. 672), se valoró merced a los dinteles séricos de cationes (sodio, potasio, calcio, magnesio) y aniones (cloro y fósforo). (véase pgs. 352-358-365-375-388-380).

El equilibrio ácido-base, en íntima relación con el hidroelectrolítico, se determinó mediante el pH sanguíneo arterial, la presión parcial de O_2 al mismo nivel y el contenido total de CO_2 en muestras sanguíneas no venosas.

IV.- MATERIAL Y METODOS

El metabolismo de los oligoelementos, se indujo a través de la determinación plasmática de sus dos elementos más representativos, es decir, el hierro (véase pg. 403) y el zinc (véase pg.406)

Las determinaciones enzimáticas incluyeron tanto a equipos enzimáticos hepáticos como musculares, estructuras orgánicas más implicadas en el transcurso de la intervención quirúrgica, de indole aerobio y anaerobio.

2.5. Parámetros inmunológicos

Los parámetros inmunológicos constatados en el estudio, intentaron una aproximación al complejo sistema inmunológico, específico e inespecífico, mediante la cuantificación de sus elementos formes y de su funcionalidad, de sus factores humorales, así como de la interrelación entre todos ellos.

Con esta intencionalidad, se procedió a la valoración de las distintas poblaciones celulares implicadas en los procesos de inmunidad, tanto innata como adaptativa. De la funcionalidad de las mismas, mediante la medición de sus respuestas frente a diferentes agentes mitogénicos (linfocitos) o por la inducción de fagocitosis (granulocitos). A la cuantificación de diversos factores plasmáticos, específicos (gammaglobulinas) e inespecíficos (componentes del sistema del complemento). Y por último, a la identificación de reacciones de hipersensibilidad dérmica retardada, ante variados antígenos estandarizados, auténticos compendios de al reactividad inmunológica orgánica frente a la agresión de antígenos externos.

En las tablas IV-5 y IV-6 se especifican los diferentes parámetros inmunológicos analizados en el transcurso del estudio.

IV.- MATERIAL Y METODOS

PARAMETROS INMUNOLOGICOS

Poblaciones celulares

- 1.- NUMERO TOTAL DE LINFOCITOS.....
- 2.- LINFOCITOS T TOTALES (CD2).....
- 3.- LINFOCITOS T MADUROS (CD3).....
- 4.- LINFOCITOS T INDUCTORES (CD4).....
- 5.- LINFOCITOS T SUPRESORES (CD8).....
- 6.- COEFICIENTE CD4/CD8.....
- 7.- CELULAS NATURAL KILLER (CD57).....
- 8.- LINFOCITOS B MADUROS (CD21).....
- 9.- NUMERO TOTAL DE MONOCITOS.....
- 10.- MONOCITOS TOTALES (CD14).....
- 11.- MONOCITOS CD4 POSITIVOS.....

Funcionalidad celular

- 12.- LINFOCITOS ESTIMULADOS CONTROL -.....
- 13.- LINFOCITOS ESTIMULADOS CON PHA.....
- 14.- LINFOCITOS ESTIMULADOS CON PWM.....
- 15.- LINFOCITOS ESTIMULADOS CON anti-CD3...
- 16.- PRUEBA DE LA BIOLUMINISCENCIA.....

Tabla IV-5.

IV.- MATERIAL Y METODOS

PARAMETROS INMUNOLOGICOS

Inmunidad humoral específica

- 17.- IgG.....
- 18.- IgA.....
- 19.- IgM.....

Inmunidad humoral inespecífica

- 20.- Clq.....
- 21.- C3.....
- 22.- C4.....
- 23.- C9.....

Reactividad inmunológica integrada

- 24.- PRUEBAS CUTANEAS.....

Tabla IV-6.

IV.- MATERIAL Y METODOS

La identificación de las distintas poblaciones celulares, implicadas en la reactividad inmunológica orgánica, se realizó mediante citofluorometría, analizador EPICS-C, tras la incubación de las muestras sanguíneas con diversos anticuerpos monoclonales, identificativos de marcadores de superficie linfocitaria. Las siglas CD ("cluster of differentiation") corresponderían a los grupos de diferenciación linfocítica, siguiendo la terminología empleada en la actualidad (Bernard 1984)¹⁰, basada en la existencia de intensas homologías entre grupos moleculares superficiales de la membrana linfocitaria de diferentes especies.

El número total de linfocitos se refiere, lógica y clásicamente, a las células contenidas en un mm³ (en términos absolutos). Por el contrario, las subpoblaciones linfocíticas se expresan en forma de porcentaje (%).

Los linfocitos T totales (CD2), identificados mediante el anticuerpo monoclonal T11, incluirían más del 95% de las células rE⁺ (formación de rosetas con hematíes de carnero) de sangre periférica, es decir, la totalidad de la línea celular T con independencia de su grado de madurez o diferenciación funcional.

Los linfocitos T maduros (CD3), puestos en evidencia mediante el anticuerpo monoclonal (AcM) OKT3, se caracterizarían por la presencia del complejo molecular CD3, marcador típico de los linfocitos T al que se le reconocen funciones asociadas al propio receptor antigénico o clonotípico de dicha subpoblación linfocitaria (formado por tres cadenas peptídicas hidrofóbicas no se han hallado homologaciones de secuencias con los componentes de la superfamilia de las Igs); de localización eminentemente intracelular (gran parte de la molécula está situada intracitoplasmáticamente) parece ejercer su función como sistema de transducción de señales de activación, una vez que el receptor clonotípi-

IV.- MATERIAL Y METODOS

co ha reconocido al antígeno, posiblemente mediante un mecanismo de generación de un canal iónico.

Los linfocitos T inductores (CD4), constatados mediante el AcM OKT4, poseerían la molécula CD4 exponente de estadio madurativo avanzado y de forma excluyente ($CD4^+ CD8^-$). La mayoría de los linfocitos $TCD4^+$ han sido relacionados con funciones de "facilitación" (helper) y tienen una correlación con el reconocimiento de los antígenos HLA clase II (antígenos proteicos de la membrana citoplasmática que se expresan normalmente en un número restringido de células; tales como los linfocitos B, monocitos, dendríticas...).

Los linfocitos T supresores (CD8), objetivados mediante el AcM OKT8, presentarían específicamente la molécula CD8, que al igual que los linfocitos $TCD4^+$, expresaría un elevado estado de maduración y de exclusión ($CD4^- CD8^+$). La subpoblación linfocitaria $TCD8^+$ se ha relacionado con funciones efectoras de supresión y citotóxicas, así como con el reconocimiento de los antígenos HLA clase I (cadena peptídica que se expresa en la membrana citoplasmática de la mayoría de las células del organismo).

Tanto en la subpoblación linfocítica $TCD4^+$ como en la $TCD8^+$, el reconocimiento de los antígenos HLA se efectuaría en la región monomórfica de las mismas. Por otro lado, la estructura de las moléculas CD4 y CD8 es la de una cadena peptídica con un dominio extramembrana que, por homología de aminoácidos con las Igs y otras moléculas, integrarían la superfamilia de las inmunoglobulinas; asimismo, poseen un fragmento intramembrana y otra región intracitoplasmática. La función de cada una de las subpoblaciones definidas por estas moléculas, parece estar más en consonancia con las estructuras que reconocen que con las actividades que se les han asignado. Así, se han descrito clones celula-

IV.- MATERIAL Y METODOS

res con capacidad citotóxica, $CD4^+$, que reconocen como diana antígenos HLA clase II, y al mismo tiempo, el marcador CD4 ha sido reconocido en células de la serie monocítica, y el CD8 en células NK. En consecuencia, no se puede considerar que todas las células $CD4^+$ sean linfocitos T facilitadores, ni que las $CD8^+$ sean solamente linfocitos T citotóxicos. De todo lo expuesto, se deduciría la hipotética importancia del cociente $CD4^+/CD8^+$, en el sentido de una proporción entre ambas subpoblaciones linfocitarias, frente a la valoración de $CD4^+$ y $CD8^+$ independientemente.

Las células "natural killer" (NK) (CD57), se evidenciaron con el AcM Leu 7 (HNK1). Las células agresoras naturales (NK) se llaman así porque se encuentran en animales normales, es decir, sin enfermedad o que previamente hayan entrado en contacto con antígenos relevantes. En condiciones "in vitro", pueden lisar diversas células transformadas (infectadas por virus, embrionarias o neoplásicas), siendo su actividad independiente de los anticuerpos, los factores del complemento y de las células T o B, pero es mediatizada por linfocitos; aunque la citotoxicidad puede ser autoreactiva, las interacciones celulares no son restrictivas por el complejo de histocompatibilidad (HLA). Es importante distinguir entre la propiedad funcional de citotoxicidad natural y el tipo celular morfológico responsable de esa función, todavía no bien determinado; la actividad NK suele enriquecerse en preparaciones de linfocitos granulares grandes (contenedores de la mayoría de la actividad efectora NK de la sangre), conocidos por las siglas LGL. Algunos de estos LGL expresan marcadores compartidos con los linfocitos (OKT3, OKT4, OKT8 en el hombre), pero también pueden expresar, con mayor frecuencia, determinantes asociados a otros tipos celulares, como el OKM1 (marcador de los monocitos/granulocitos); por otro lado, los LGL también expresan

IV.- MATERIAL Y METODOS

receptores Fc, pero su distribución hística es distinta a la de los macrófagos. En síntesis, podría afirmarse que las células NK son heterogéneas, y las diferentes clonas pueden variar en su sensibilidad a los efectos reguladores de los factores solubles de la cooperación celular (interferón e interleucinas), y posiblemente también en la gama de dianas a las que son capaces de lisar. Así pues, todavía no está claro si las células NK son: a) Un solo linaje celular distinto, con o sin diversidad de receptores distribuidos clonalmente. b) Varios linajes distintos. c) Una función que puede ser expresada por distintos tipos de células.

Los linfocitos B maduros (CD21), determinados por el AcM OKB7, se caracterizan, a diferencia de los linfocitos T, por la presencia de Igs como proteínas constitutivas de su membrana citoplasmática (adoptando una forma de membrana ligeramente distinta de la forma secretada), jugando el papel de receptor antigénico; es a través de este receptor como los linfocitos B pueden unirse al antígeno y recibir la señal necesaria para dividirse y diferenciarse, evolucionando hacia estadios de maduración final, o célula plasmática. De hecho, éste es el auténtico y único marcador específico de esta subpoblación linfocitaria (B). Una vez que se ha liberado IL-2 (a cargo de la serie linfocítica T), el factor BCGF y el factor BCDF, los linfocitos B -una vez reconocido el antígeno- inician su expansión clonal (división), su diferenciación a células plasmáticas, la producción y secreción al medio ambiente de las moléculas de anticuerpos específicos (Igs); lo que constituye la respuesta inmunológica humoral.

Los monocitos totales (CD14), componentes circulantes del sistema mononuclear fagocítico, se identificaron con al AcM OKM14. Los monocitos/macrófagos fagocitan los microorganismos, las partículas exógenas e incluso las células tumorales "in vitro".

IV.- MATERIAL Y METODOS

Las capacidades de adherencia y de ingestión de los monocitos, se intensifica cuando las células se unen a sus "objetivos" a través de receptores especializados para la IgG (Fc) y el complemento (C3b), aun cuando los monocitos presentan otros marcadores de superficie, incluyendo HLA-DR(Ia), FcR, CR3, CD4... Así pues, junto a los receptores de Fc otros receptores resultarían importantes para los procesos de adherencia y fagocitosis. Además de todas estas moléculas, los monocitos/macrófagos deben tener también receptores para las linfoquinas (γ -interferón, factor inhibidor de la migración) que no han sido clarificados hasta la actualidad. Al igual que los neutrófilos, los monocitos/macrófagos contienen peroxidasa, inactivadora de los iones peróxidos generados durante la destrucción de las partículas fagocitadas y su funcionalidad es intensificada por factores liberados a partir de los linfocitos T. Complementariamente, los monocitos/macrófagos producirían componentes del complemento, prostaglandinas, interferones y monocinas (interleucina 1).

La funcionalidad celular inmunológica, específica e inespecífica, se evaluó mediante la activación de los linfocitos y la prueba de la bioluminiscencia (fagocitosis).

La activación o estimulación de los linfocitos se refiere a la correlación "in vitro" de algún proceso "in vivo", que regularmente ocurre cuando el antígeno reacciona de manera recíproca con linfocitos específicamente sensibilizados en el huésped. La transformación linfocitaria es una expresión casi sinónima utilizada por Nowell (1960) y, posteriormente, por Hirschhorn, para describir los cambios morfológicos que resultaban cuando los linfocitos pequeños en reposo eran transformados en linfoblastos, al ser expuestos al mitógeno fitohemaglutinina (PHA). La blasto-

IV.- MATERIAL Y METODOS

génesis se referiría al proceso de formación de células pironinofílicas semejantes a blastos, en cultivos de linfocitos, estimulados por antígenos o mitógenos inespecíficos. Una miríada de complejos eventos bioquímicos ocurre después de la incubación con mitógenos, sustancias que estimulan un gran número de linfocitos y no requieren de huésped sensibilizado alguno, como sucede con los antígenos. Esta disparidad de eventos incluyen fenómenos relacionados con la membrana celular, tales como el aumento de la biosíntesis de los fosfolípidos, incremento de la permeabilidad a los cationes divalentes, activación de la adenilatociclasa y elevación resultante del AMPc intracelular. La síntesis de proteínas, del RNA y, finalmente, del DNA ocurre poco tiempo después. Es este último fenómeno, el aumento de la biosíntesis de DNA, el que finalmente da por resultado la división celular, lo que constituiría la base para los análisis clínicos más pertinentes en la estimulación (activación) linfocitaria; lo que ha conducido a emplear la biosíntesis de este ácido nucleico (DNA), en lugar de eventos menos avanzados, tales como el metabolismo del AMPc o de los fosfolípidos, como marcadores de la activación linfocítica.

Los linfocitos son purificados a partir de sangre periférica heparinizada por centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque; a los medios de cultivo se añaden mitógenos en diversas concentraciones sobre una base ponderal e incubados en una mezcla de CO₂ al 5% en aire durante 72 horas, tiempo en el que la mayoría de los mitógenos producen su máximo efecto sobre la biosíntesis del DNA. La medición de esta reacción anabólica se logra marcando los cultivos celulares con timidina tritiada (H³-Tdr), un precursor de los nucleósidos, que es incorporada al DNA recién sintetizado. La cantidad de H³-Tdr incorporada se de-

IV.- MATERIAL Y METODOS

termina por autoradiografía y recuento de pulsos por minuto, en nuestro estudio un contador 8 (marca Beckman). Obviamente, existirían una multitud de variables técnicas y conceptuales que podrían afectar los resultados de este sensible sistema de ensayo. Estas incluirían la concentración de células, la geometría del tubo, o vaso, de cultivo, la contaminación de los cultivos con células no linfocíticas o por microorganismos, la dosis del mitógeno, el tiempo de incubación de los cultivos y las técnicas de recolectar las células. Dos de estos factores merecerían singular atención: el tiempo de cultivo y la cinética de la dosis-respuesta. Dado que los defectos clínicamente importantes de la inmunidad celular rara vez son absolutos, las relaciones cuantitativas en la estimulación linfocitaria son de capital importancia; lo cual resultaría especialmente cierto al comparar la reducción de la respuesta de los sujetos normales testigo con un grupo de enfermos con función linfocítica alterada. El uso de los sistemas de cultivo por microtitulación y los dispositivos semiautomatizados de recolección soslayarían, en gran parte, los inconvenientes reseñados.

Numerosas lectinas vegetales (fitohemaglutinina, concanavalina A, mitógeno de la fitolaca...) y otras sustancias (interleucinas, anticuerpos monoclonales, ionóforos del calcio...) han sido utilizadas en la evaluación de la funcionalidad de los linfocitos humanos. En contraste con los estudios efectuados en experimentación animal (ratones), no se ha evidenciado de modo incontrovertible que los linfocitos T o B sean estimulados selectivamente por mitógenos inespecíficos; no obstante, la fitohemaglutinina (PHA) y la concanavalina A (ConA) son predominantemente mitógenos para la subpoblación linfocítica T, mientras que el mitógeno de la fitolaca (PWM, pokeweed) activaría principalmente los

IV.- MATERIAL Y METODOS

linfocitos B. Ni los anticuerpos antiinmunoglobulina ni los lipopolisacáridos parecen ser potentes estimulantes de la subpoblación linfocítica B en el ser humano.

La fagocitosis, propiedad biológica intrínseca a los sistemas polimorfonuclear y mononuclear fagocítico, se valoró mediante la prueba de la bioluminiscencia, o quimioluminiscencia. Cuando los leucocitos neutrófilos polimorfonucleares son incubados "in vitro" con partículas, tras la fagocitosis de las mismas acontece el fenómeno de la quimioluminiscencia, o bioluminiscencia, ausente ante la falta de fagocitosis. El mecanismo íntimo de la bioluminiscencia parece ser que involucra la generación de un oxígeno intermediario metaestable, el "oxígeno singlete (O_2^1), requiriéndose aniones superóxido para la emisión óptima de luz. El oxígeno singlete constituiría un sistema antimicrobiano del leucocito neutrófilo polimorfonuclear, dependiente del oxígeno e independiente de la mieloperoxidasa (MPO).

La quimioluminiscencia disminuye en las células de las personas con deficiencias de MPO, y está ausente en las células de sujetos que padecen enfermedad granulomatosa crónica; observaciones sugestivas de que el oxígeno singlete operaría también en el leucocito neutrófilo intacto. En la actualidad, se piensa que la bioluminiscencia resulta por el relajamiento de los grupos carbonilo electrónicamente excitados, generados por el O_2^1 durante la oxidación de los microorganismos ingeridos; al parecer, es esta oxidación la que resulta en la muerte microbiana.

La bioluminiscencia global (cuentas totales registradas en un lapso determinado de tiempo) puede correlacionarse íntimamente con la oxidación de la glucosa, a través de la vía hexosamonofosfato. Por lo tanto, la medición de la bioluminiscencia proporciona un método sensible, continuo y no destructivo, para medir la

IV.- MATERIAL Y METODOS

actividad metabólica antimicrobiana de los leucocitos neutrófilos. En nuestro trabajo, la bioluminiscencia se cuantificó con un contador β , marca Beckman, el mismo que se utilizó para constatar la funcionalidad linfocitaria.

La determinación de diversos componentes de la inmunidad humoral, específicos y factores del sistema de complemento, se llevó a cabo por nefelometría cinética con el analizador Array (marca Beckman). La nefelometría es la medición de la turbidez, o nebulosidad, de un líquido. En las soluciones diluidas, la reacción entre antígeno y anticuerpo produce un aumento de la turbidez, que puede ser medida por la dispersión de una fuente de luz incidente. La determinación nefelométrica de antígenos se ejecuta por la adición de cantidades constantes de antisuero específico altamente purificado, y ópticamente claro, a cantidades variables de antígeno; los reactivos ag-ac resultantes son colocados en tubo de ensayo frente a un haz de luz de diferentes longitudes de onda, y el grado de dispersión de la luz es medido en una célula fotoeléctrica como densidad óptica. La medición precisa de los antígenos sólo puede hacerse en la rama ascendente de la curva de precipitina, ya que en equivalencia y en exceso de anticuerpos, no existe una relación lineal directa entre la concentración del antígeno y la densidad óptica; por lo tanto, para la certera determinación de soluciones con concentraciones elevadas de antígeno, deberán realizarse diluciones de la muestra.

La nefelometría es en teoría un método simple y rápido para la medición de muchos antígenos en líquidos biológicos. No obstante, presenta algunas desventajas: el costo elevado de antisueros potentes ópticamente claros de especificaciones semejantes, un fondo denso resultante de sueros que contienen lípidos o hemo-

IV.- MATERIAL Y METODOS

globina, la necesidad de múltiples diluciones, especialmente para altas concentraciones de antígeno.

La IgG es la inmunoglobulina principal en el suero humano, representando el 70-75% del reservorio total de las Igs. Es una proteína monómera ($P_m=146.000$) distribuida ampliamente y de manera uniforme entre los espacios intravascular y extravascular, constituyendo el anticuerpo principal de la respuesta inmunitaria secundaria y la única inmunoglobulina que actúa como antitoxina.

La IgA representa el 15-20% del reservorio de Igs séricas humanas, encontrándose en su mayoría (80%) en la forma monómera básica ($P_m=160.000$). Es la inmunoglobulina predominante en las secreciones seromucosas, tales como la saliva, la secreción traqueobronquial, el calostro, la leche y las secreciones genitourinarias. La IgA secretoria (sIgA) existe principalmente en forma dímera ($P_m=385.000$) y se encuentra protegida contra la proteólisis por medio de su combinación con otra proteína, el componente secretor.

La IgM viene a suponer alrededor de un 10% del reservorio inmunoglobulínico sérico. De estructura pentámera ($P_m=970.000$) se encuentra prácticamente confinada al espacio intravascular, constituyendo el anticuerpo predominante en la respuesta inmunitaria primaria contra los microorganismos infecciosos, antigénicamente complejos.

El C1q es uno de los tres componentes moleculares proteicos de C1, primera unidad funcional de la vía clásica del complemento. De $P_m=400.000$, el C1q es una proteína singular, ya que su estructura es químicamente muy semejante a la del colágeno o a la de la membrana basal, formando una triple hélice a través de la que la molécula C1 se une a las regiones Fc de las moléculas IgG e

IV.- MATERIAL Y METODOS

IgM, siendo capaz de combinarse, aproximadamente, con seis moléculas de IgG. Tras la unión del factor C1, a través de la subunidad C1q, se iniciaría la reacción en cadena de la vía clásica de activación del sistema del complemento.

El C3 es una β_1 -globulina ($P_m=180.000$) que constituye el sustrato del complejo $\overline{C4b2b}$ o "convertasa C3 de la vía clásica". El C3 es desdoblado por la convertasa C3 en dos fragmentos desiguales, el C3a que es un péptido biológicamente potente (anafilotoxina C3a capaz de producir liberación de histamina por los mastocitos y contracciones del músculo liso) y el C3b o fragmento lábil (sitio de unión reactivo tioéster naciente) del fragmento mayor, lo que permite a esta molécula insertarse en las membranas en sitios cercanos, pero distintos, de aquellos utilizados por los anticuerpos y el $\overline{C4b2b}$; la eficiencia total de la reacción es baja (menos del 10%), pero, dado que el C3 se encuentra presente en concentraciones elevadas, cada sitio catalítico puede fijar varios cientos de moléculas de C3b, formándose el complejo proteolítico final de la secuencia del complemento. Las moléculas C3b que no logran fijarse, solamente una molécula de C3b que se encuentre situada en posición favorable se combinará con el $\overline{C4b2b}$, se acumularán en la fase líquida como fragmentos inactivos del desdoblamiento.

El C4 es una β_1 -globulina ($P_m=206.000$) sobre la que actúa la subunidad $\overline{C1s}$ para dar origen a un fragmento grande conocido como C4b, que se unirá, a su vez, al fragmento C2b (procedente del factor C2) dando lugar al componente bimolecular $\overline{C4b2b}$, o convertasa C3. La génesis de C4b acontece en la "fase fluida" del plasma alrededor del sitio catalítico de $\overline{C1s}$, la reacción es eficiente, pero la unión estable de las moléculas C4b a la membrana no lo es (menos del 10%); las moléculas C4b que no se unen son des-

IV.- MATERIAL Y METODOS

truidas en el medio, por pérdida del sitio activo.

El C9 es una α -globulina ($P_m=80.000$) que tras ser polimerizado por el complejo tetramolecular C5678 da origen a una formación tubular, conocida como complejo de ataque a la membrana, capaz de atravesar la membrana celular. Se trata de un cilindro hueco (de 33S, 1.700KD, 15nm de longitud y 10 nm de diámetro) altamente anfífilo, cuyo extremo formado por polimerización del C9 se inserta en la bicapa lipídica, y el resto sobresale de ella. La disposición micelar de la región de inserción de la membrana, sería una cuestión hipotética. Sería asumible que, una estructura de esta arquitectura perturbaría la bicapa lipídica, lo suficiente como para permitir el libre intercambio de agua y electrolitos a través de la membrana; la consecuencia para una célula viva consistiría en un flujo neto de H_2O y Na^+ , debido a la alta presión osmótica coloidal intracelular, provocándose la lisis celular. De modo adicional, parece ser que la formación de micelas de complemento, podría provocar la desintegración de las membranas de la cubierta vírica, situación en la que es improbable que la ósmosis sea un factor importante para la lisis.

La reactividad inmunológica "integrada" se evaluó a través de pruebas de hipersensibilidad dérmica retardada, término introducido por Zinsser en 1921, entendidas como aquellas reacciones eritematosas e induradas que tenían lugar en sujetos específicamente sensibilizados al introducirles por vía cutánea antígenos bacterianos.

La hipersensibilidad dérmica retardada debe ser entendida como un modelo "in vivo" de las reacciones inmunes mediadas por células. En este tipo de reacciones, el estímulo local provocado por un antígeno induce una reacción inflamatoria retardada antígeno-

IV.- MATERIAL Y METODOS

específica, que se desarrolla gracias a la capacidad que tienen los linfocitos T sensibilizados para liberar productos solubles, y reclutar diversas poblaciones celulares (linfocitos no sensibilizados, macrófagos y polimorfonucleares) en el lugar donde se introdujo dicho antígeno.

En el presente estudio, se efectuaron las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada mediante la aplicación del "Multitest IMC" (laboratorios Rhône-Poulenc Farma S.A.E.), que reúne las características de un test cutáneo ideal para la valoración de la inmunidad mediada por células, según los criterios emitidos por el comité de expertos del "National Cancer Institute" de U.S.A. (finalidad, criterios de idoneidad, valoración, criterios de seguridad).

El Multitest IMC, método de multipuntura para la exploración de la inmunidad mediada por células, está constituido por un aplicador de resina acrílica (polimetacrilato de metilo), con 8 cabezales cargados con siete antígenos distintos y un control de glicerina; cada cabeza, consta de nueve puntas distribuidas de forma cuadrangular. Cada cabezal porta un antígeno diferente, en una solución de glicerina al 70% (peso/volumen), siendo las concentraciones e identificaciones de los antígenos las siguientes:

- 1.- Tétanos 550.000 u.Merieux/ml.
- 2.- Difteria 1.100.000 u.M./ml
- 3.- Estreptococo Grupo C 2.000 u.M/ml.
- 4.- Tuberculina 300.000 u.I./ml.
- 5.- Glicerina control 70% p/v.
- 6.- Candida albicans 2.999 u.M./ml.
- 7.- Trichophyton mentagrophytes 150 u.M./ml.
- 8.- Proteus mirabilis 150 u.M./ml.

Es preciso clarificar algunos aspectos: a) La unidad Mérieux de un determinado antígeno, correspondería a la concentración de dicho antígeno que determina una induración de hipersensibilidad retardada de 100 mm^2 entre las 18-24 horas, tras la inoculación

IV.- MATERIAL Y METODOS

intradérmica estandarizada a un cobaya de más de 500 grs., sensibilizado correctamente. b) El antígeno Estreptococo (Mérieux) no es equivalente a la Varidasa (SK-SD), por lo que no se pueden establecer relaciones fiables entre ambos antígenos. c) La dosis de tuberculina contenida en el sistema IMC, equivaldría a 5 U.I. intradérmicas, siendo del tipo "old tuberculine". d) Puesto que todos los antígenos están disueltos en una solución de glicerina acuosa al 70%, dicha solución se emplea como control, para descartar reacciones inespecíficas; consecuentemente, cuando la reactividad a la substancia control es positiva, las demás reacciones positivas deberán ser interpretadas con suma cautela.

Cada cabezal contiene un volumen de 0,03 ml de antígeno estéril, estando protegida de pérdidas y contaminación por una tapa protectora; una vez realizada correctamente la multipunción, se introduce intradérmicamente una cantidad aproximada de 0,01 ul de cada antígeno, alcanzándose una profundidad intradérmica de 0,4-0,7 mm (1/3 de la longitud total de las puntas contenidas en cada cabezal).

La técnica de aplicación fué la aconsejada por el laboratorio fabricante, llevándose a efecto en la cara antero-externa del antebrazo (diferente extremidad superior según se tratase del período pre o postoperatorio). La lectura de las induraciones, no del eritema, se ejecutó a las 48 horas de la aplicación; ante reacciones circulares se midió el diámetro, en el caso de reactividades ovales o eliptiformes se obtuvo la media aritmética de los dos diámetros perpendiculares máximos(una medición inferior a 2 mm se consideró como valor nulo ó 0).

La valoración global de la prueba cutánea se obtuvo según el sistema "score", es decir, el sumatorio de todas las reacciones positivas (expresadas en mm)

IV.- MATERIAL Y METODOS

3. Protocolo nutricional

La nutrición parenteral, método absolutamente antifisiológico, implica la administración de los distintos elementos nutritivos necesarios directamente en el torrente circulatorio, soslayando las "centrales metabólicas" (estómago, intestinos delgado y grueso, hígado) estratégicamente ubicadas entre el medio externo y el espacio intravascular.

Los nutrientes esenciales utilizados en la alimentación intravenosa deberán presentar, por tanto, una serie de características físicas, químicas y biológicas lo más afines posibles, sino idénticas, a las biomoléculas derivadas de la digestión, absorción y transporte de los alimentos (desde el tracto digestivo a la circulación general).

En consecuencia, las soluciones nutritivas artificiales deberán reunir una serie de requisitos sumamente estrictos: a) Concentración de sus componentes. b) Equilibrio físico-químico-biológico entre los mismos. c) Osmolaridad. d) pH. e) Poder calórico. f) Disolventes y estabilizantes idóneos. g) Escasez de efectos secundarios. h) Mínima toxicidad. i) Condiciones de asepsia.

El protocolo nutricional que se prescribió a los pacientes constituía una mezcla completa de los diversos elementos nutritivos necesarios para lograr un estado nutricional óptimo, estando constituido por: Glúcidos, lípidos, aminoácidos, electrolitos, oligoelementos y vitaminas.

En la tabla IV-7 se especifica la composición del programa de nutrición parenteral, preparado en campana de flujo laminar por el servicio de Farmacia del centro hospitalario, empleado en el transcurso del presente estudio.

IV.- MATERIAL Y METODOS

PROGRAMA DE NUTRICION PARENTERAL

1.- Glucosa al 12,5%	2.000 cc.
2.- Intralipid al 20%	500 cc.
3.- Aminofusín L al 13,3%	500 cc.
4.- Concentrado multielectrolítico	75 cc.
+ Fosfato monosódico 1M	10 cc.
5.- Solución de multioligoelementos	10 cc.
6.- Solución multivitamínica (MVI-12)	5 cc.

Tabla IV-7.

3.1. Componente glicídico

El componente glicídico lo constituía una solución de glucosa al 12,5% (Laboratorios Baxter), en cantidad de 2.000 cc.. Esta solución tiene un pH de 4,5 , una osmolaridad de 690 mOsm/l, un contenido de 250 gr. de glucosa y un aporte energético global de 1.000 Kcal. .

Las soluciones glicídicas empleadas en nutrición parenteral, reúnen una serie de características físico-químico-biológicas que podrían ser resumidas en:

- Osmolaridad Hipertónicas
- Administración Venas de gran calibre
- Aporte energético 4 Kcal/gr
- Aporte líquido Elevado
- Metabolización Inmediata (al 100%)
- Toxicidad Efectos metabólicos

IV.- MATERIAL Y METODOS

Dado que el aporte calórico proporcionado por las soluciones glucosadas (4 Kcal/gr) isotónicas, concentraciones del 5%, resulta ínfimo desde un punto de vista nutricional, es preciso recurrir al empleo de soluciones de glucosa hipertónicas con respecto al plasma, lo que da lugar a la presentación de flebitis y trombosis a nivel del sistema venoso periférico (dentel máximo de tolerancia concentraciones del 10%). En un intento de resolver tal contrariedad, se procede a la cateterización de troncos venosos de gran calibre, con elevado flujo sanguíneo, tales como venas subclavias, yugulares, cavas... con lo que se evita la irritación endotelial venosa.

La glucosa puede ser metabolizada por la globalidad de los tejidos orgánicos, representando un requisito previo para el anabolismo proteico. El auténtico metabolismo proteico a niveles periférico, muscular y adiposo sólo es posible cuando la glucosa queda disponible para estos tejidos, a través de la actuación fisiológica de la insulina; dado que la membrana celular resulta casi impermeable a este principio inmediato glicídico en ausencia de la hormona pancreática (véase pg. 194).

Una persona sana puede asimilar fácilmente del orden de 600-800 gr. de glucosa/día sin aporte exógeno de insulina; sin embargo, los pacientes sometidos a intervención quirúrgica no serían capaces de catabolizar cantidades semejantes, dada su singular situación de resistencia insulínica (véase pg. 132). En el extremo opuesto, el uso de pequeñas cantidades de glucosa (100-200 gr al día) por varios días presentaría graves desventajas; la glucosa estimularía la secreción de insulina e inhibiría la lipólisis, en consecuencia, el organismo no podría actuar sobre la oxidación de los ácidos grasos libres (FFA), dependiendo de la neoglucogénesis a partir de los aminoácidos (proteólisis), con la sub-

IV.- MATERIAL Y METODOS

siguiente pérdida de nitrógeno.

En nutrición parenteral, la glucosa es administrada como fuente energética (aporte calórico) habiéndose cifrado sus necesidades entre 2-5 gr/Kg peso/día (Wretling 1972)^{147..}, habida cuenta de la existencia de un mínimo glicídico imprescindible (al menos un 20% de los substratos energéticos perfundidos deben reconocer un origen glicídico). La prescripción de cantidades de glucosa superiores a la producida endógenamente (250 gr/24 h.) se justificaría ante la posibilidad del potencial catabólico orgánico para su oxidación. Thieband (1983)^{132..} demostró que, si se superaban dosis de infusión de 4 mg/Kg/minuto (en las que menos de la mitad de la glucosa aportada es oxidada directamente), no se conseguían aumentos lineales en la oxidación, pues ésta se estabilizaba en una meseta alrededor del 50,2%. Por lo tanto, la velocidad de perfusión de las soluciones glicídicas constituye un factor limitante de índole negativo, con unas velocidades máximas de utilización de 14,30 mg/Kg/minuto en personas sanas y de 9,17 mg/Kg/minuto en pacientes con estrés (con una velocidad de infusión de 1,5 gr/Kg/h. se tendría una velocidad de utilización de 1,39 gr/Kg/h. en sujetos sanos).

Aun cuando los substratos glicídicos son metabolizados de modo inmediato al 100%, ello no quiere decir que sean totalmente oxidados a CO_2 y H_2O dado que solamente un 50% de la glucosa captada por la célula sigue esta ruta catabólica irreversible, el resto (glucosa aportada y no oxidada) sigue vías metabólicas relacionadas, particularmente la de la lipogénesis (véase pg. 236). Esta lipogénesis, a partir del exceso glicídico, podría desplegar efectos deletéreos para la unidad orgánica (hígado graso y aumento de los requerimientos energéticos para la biosíntesis de triglicéridos, lo que contribuiría a la presencia de una veloci-

IV.- MATERIAL Y METODOS

dad metabólica incrementada asociada a una elevación del cociente respiratorio, ante el aumento de la producción de CO_2 frente al consumo de O_2). La diferencia en la velocidad de utilización de la glucosa entre sujetos sanos y pacientes se basaría en cinco factores: a) Enfermedad de un órgano relacionado con la normal oxidación del sustrato. b) Alteración del flujo sanguíneo en los órganos con importancia metabólica. c) Alteración en el aporte de oxígeno. d) Alteración hormonal relacionada con la enfermedad. e) Ayuno.

Al márgen de lo expuesto (la insulinemia), la metabolización de la glucosa dependerá también de la edad y de la kaliemia.

La toxicidad de las soluciones glicídicas deriva de su infrautilización orgánica, pudiendo presentarse: Hiperglucemia, hiperosmolaridad, glucosuria, poliuria osmótica, cetoacidosis...

Las soluciones de glúcidos no alteran el pH extracelular (se disuelven y no se disocian), pudiendo ser administradas junto a otras soluciones nutrientes (lípidos, aminoácidos...) dada su elevada compatibilidad.

En el concepto de Weisberg (1962)^{141..}, la perfusión de soluciones glucosadas intravenosas desplegaría multitud de efectos fisiológicos favorables:

- Se impediría la depleción del glucógeno, y la producción hepática de un exceso de cuerpos cetónicos.
- Desaparecería la catabolia excesiva de proteínas (proteólisis) y la pérdida subsecuente de nitrógeno tisular.
- Se proporcionarían las calorías necesarias para satisfacer las necesidades metabólicas del paciente, en especial, la biosíntesis proteica.
- El agua de la disolución y el agua procedente de la oxidación de la glucosa (0,6 cc/gr) se emplearían para satisfacer

IV.- MATERIAL Y METODOS

las necesidades corporales de reposición de la perspiración insensible y de la excreción acuosa urinaria.

- Disminuiría la pérdida de agua intracelular.
- Disminuirían las pérdidas de electrolitos intracelulares, en especial el potasio.
- Disminuirían las pérdidas de electrolitos extracelulares, en especial el sodio.
- El volumen de agua necesario para realizar las funciones excretoras renales se decrementaría, ante una menor sobrecarga de cuerpos cetónicos, metabolitos nitrogenados y electrolitos.

3.2. Componente lipídico

El componente lipídico estaba constituido por una solución de Intralipid al 20% (Laboratorios Kabi Fides), en cantidad de 500 cc. . El Intralipid es una solución acuosa de aceite de soja emulsificado con fosfolípidos de la yema del huevo (lecitina), adicionada con glicerol para lograr la isotonicidad con el plasma sanguíneo. Esta solución tiene un pH de $7,8 \pm 0,5$, una osmolaridad de 300 mOsm/lt, un contenido graso de 117,25 gr, un contenido acuoso de 500 cc., un contenido de fosfatos de 7,5 mMoles y un aporte energético global de 1.000 Kcal.

El contenido graso total (117,25 gr.) se deslinda en: Triglicéridos de cadena larga (LCT) del aceite de soja 100 gr. , lecitina de yema de huevo 6 gr. y glicerol (USP) 11,25 gr.. Estos componentes lipídicos se encuentran en la disolución en forma de partículas esféricas (micelas) de un diámetro medio de 0,13-0,16 μm , una superficie de $0,13 \mu\text{m}^2$ y un volumen de $8,38 \cdot 10^{-3} \mu\text{m}^3$; en un 99,8% (micelas $<1 \mu\text{m}$) son idénticas a los quilomicrones natural

IV.- MATERIAL Y METODOS

les, mientras que en un 0,2% (micelas $>1\mu$ m) son más pequeñas. El contenido en ácidos grasos se dicotomiza en ácidos grasos saturados (32%) y ácidos grasos insaturados (68%); en la tabla IV-8 se exponen las cantidades de los mismos contenidos en la emulsión lipídica (Intralipid al 20%) utilizada en el estudio.

ACIDOS GRASOS DE LA EMULSION LIPIDICA

Acidos grasos saturados

Acido mirístico ($C_{14}H_{28}O_2$)	0,04 gr.
Acido palmítico ($C_{16}H_{32}O_2$)	10,98 gr.
Acido esteárico ($C_{18}H_{36}O_2$)	3,96 gr.
Acido araquídico ($C_{20}H_{40}O_2$)	0,10 gr.
Acido behénico ($C_{22}H_{44}O_2$)	0,24 gr.

Acidos grasos insaturados

Acido palmitoleico ($C_{16}H_{30}O_2$)	0,05 gr.
Acido oleico ($C_{18}H_{34}O_2$)	27,92 gr.
Acido linoleico ($C_{18}H_{32}O_2$)	54,66 gr.
Acido linolénico ($C_{18}H_{30}O_2$)	8,01 gr.
Acido araquidónico ($C_{20}H_{32}O_2$)	0,01 gr.

Tabla IV-8.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Las soluciones lipídicas utilizadas en nutrición parenteral, dada la insolubilidad de las grasas en un disolvente acuoso, deben adoptar la forma de emulsiones (gracias a la configuración química bipolar, grupo lipófilo y grupo hidrófilo, de los fosfolípidos) con unas características cualitativas y cuantitativas muy semejantes, sino idénticas, a los quilomicrones naturales, formados a nivel de las células de la mucosa del tracto digestivo y transportados por la sangre, la linfa... Estas características físico-químico-biológicas podrían compendiarse en:

- Osmolaridad Isotónicas
- Administración Venas periféricas
- Aporte energético 9 Kcal/gr
- Aporte líquido Escaso
- Metabolización Inmediata (50-70%)
- Toxicidad Sobrecarga grasa

Al tratarse de una solución isotónica con respecto al plasma, su infusión no produce ningún tipo de lesión endotelial venosa lo que permitiría su administración a través de venas con pequeño calibre (sistema venoso periférico).

La metabolización de las emulsiones grasas administradas en alimentación intravenosa acontece por las mismas vías rutas metabólicas que la de las grasas ingeridas, y a través de su utilización por el organismo se obtienen los incrementos ponderales esperados; aun cuando su catabolismo presenta una serie de aspectos específicos.

Las partículas grasas constitutivas de las soluciones lipídicas nutrientes (micelas o liposomas), están formadas por una parte interna hidrófoba y una parte externa hidrófila que las hace solubles en el plasma sanguíneo, pero carecen de porción protei-

IV.- MATERIAL Y METODOS

ca (apoproteína) de capital importancia para su posterior metabolismo; al actuar como moduladora de receptores específicos, co-factor enzimático... Para que un liposoma siga las mismas rutas metabólicas que los quilomicrones deberá adquirir previamente las apoproteínas correspondientes, esta adquisición se realiza a partir de la dotación proteica de otras lipoproteínas por un mecanismo de intercambio (por este mecanismo también se transfieren moléculas de colesterol y de triglicéridos entre los liposomas y las lipoproteínas). Una vez que el liposoma adquiere la apoproteína necesaria, las rutas metabólicas que sigue son similares a las de los quilomicrones naturales, iniciándose con la hidrólisis de los triglicéridos a cargo de la lipoproteína lipasa (LPL) de acción a nivel endotelial (véase también pg. 230).

Los lípidos procedentes de las emulsiones grasas, utilizables metabólicamente, se repartirán topográficamente de la siguiente manera: Tejido muscular 50%, territorio esplácnico (excepto el hígado) 25%, miocardio 14% y tejido adiposo subcutáneo 13%; donde serán sometidos a procesos catabólicos (músculo) o anabólicos (tejido adiposo).

En la alimentación intravenosa, las emulsiones lipídicas se administran como nutrientes energéticos (aporte calórico) definidos por "la gran cantidad de energía para bajos volúmenes" (del orden de 9-9,3 Kcal/gr), habiéndose cifrado sus necesidades entre 2-3 gr/Kg peso/día (Wretling 1972)^{147..}, con la constancia de un mínimo lipídico imprescindible (un 40% de los nutrientes energéticos perfundidos deberán ser lípidos). El dintel máximo de tolerancia a la infusión de soluciones lipídicas no ha sido definitivamente determinado; de hecho, en animales de experimentación se han conseguido tolerancias a dosis altísimas (9 gr/Kg de peso/día), hallazgos que no concuerdan con la clínica humana.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Los lípidos perfundidos no son eliminados ni por orina ni por heces, lo que podría inducir a la suposición de un máximo aprovechamiento orgánico de estos elementos nutrientes. Sin embargo, su metabolización inmediata se cifra en un 50-70% de la cantidad total administrada, lo que sería debido a dos factores fundamentales: a) Parte de las partículas inyectadas, a diferencia de los quilomicrones, serán reconocidas como "elementos extraños" a la unidad orgánica siendo captadas por el sistema retículoendotelial (en especial las células de Küpffer); hecho que implicaría no sólo la pérdida del destino metabólico de los liposomas, sino también la posibilidad de un "bloqueo del SRE" con la subsecuente reducción en la producción de anticuerpos. Al respecto, la emulsión de Intralipid ha demostrado una gran tolerancia por parte del sistema inmunitario (no se acumula en las células de Küpffer) a dosis habituales (1-2 gr/Kg peso/día). b) La utilización de grasas por vía parenteral depende directamente de la relación calórica entre los glúcidos y los lípidos (incremento de la oxidación de grasas ante un decremento de los glúcidos perfundidos). A su vez, la oxidación de las grasas difiere según se trate de triglicéridos de cadena media (MCT) o triglicéridos de cadena larga (LCT), cifrándose la tasa de oxidación entre un 28% (glucosa-LCT) y un 33% (glucosa-MCT-LCT), siendo esta última cifra idéntica a la tasa de oxidación para la glucosa (substrato calórico por excelencia). La fracción lipídica perfundida y no oxidada (30-50%) restante, deberá ser almacenada o ser utilizada en procesos biosintéticos orgánicos.

Aun cuando las emulsiones grasas existentes en la actualidad, y en particular el Intralipid, demuestran una buena tolerancia clínica han sido descritas diversas entidades nosológicas directamente relacionadas con la sobrecarga grasa postinfusión lipídi

IV.- MATERIAL Y METODOS

ca.

Las complicaciones derivadas de la perfusión de soluciones lipídicas pueden ser diferenciadas en: Reacciones inmediatas y reacciones tardías (tras su administración a largo plazo).

a) Las reacciones inmediatas, exhaustivamente estudiadas por Pezold (1966)^{104..}, incluirían:

- Reacciones coloides (opresión torácica, dolores dorsales y lumbares, taquicardia, disnea e incluso cianosis).
- Reacciones térmicas y a pirógenos (fiebre, escalofríos...).
- Alteraciones cardiopulmonares.
- Cefaleas, náuseas y vómitos.
- Urticaria.
- "Gusto lipídico" (que no puede, ni debe, ser considerado como una complicación).

b) Las reacciones tardías comprenderían:

- Alteraciones hematológicas (hiperleucocitosis transitorias, sin constatación de anemia o trombocitopenia, ni discrasias de la coagulación; a dosis normales, no se detectan hiperlipemias plasmáticas).
- Alteraciones hepáticas (aun cuando la funcionalidad hepática resulta inalterada, pueden ser detectados acúmulos marronáceos depositados en las células de Küpffer, y en bazo, denominados "pigmento adiposo IV", que darán origen a la formación de microgranulomas).
- Alteraciones pulmonares (disminución de la capacidad de difusión pulmonar).
- Síndrome de sobrecarga grasa ("overloading syndrome"), observado preferentemente en las infusiones de aceite de semilla de algodón, que se supone fisiopatológicamente relacionado con microembolias grasas parenquimatosas (aunque su etiopa-

IV.- MATERIAL Y METODOS

togenia permanece obscura) y se caracteriza por: Hiperlipemia, alargamiento del tiempo de coagulación, diátesis hemorrágica, ulcus gastroduodenal, anemia y alteraciones hepáticas.

Al margen de la toxicidad general, que potencialmente pueden desplegar las soluciones lipídicas perfundidas, múltiples autores centraron sus investigaciones en las interrelaciones emulsiones grasas artificiales y funciones orgánicas.

Hallberg (1965)^{53...} demostró que los principios cinéticos para la eliminación de los quilomicrones naturales y de los liposomas (Intralipid) eran idénticos en el hombre y en el perro. Con una concentración elevada de lípidos infundidos en el torrente sanguíneo, el proceso de eliminación era máximo siguiendo una velocidad constante descendente hasta alcanzar la denominada concentración crítica, por debajo de la cual la tasa de eliminación dependería de la concentración, es decir, de la tasa de eliminación de las fracciones (eliminación exponencial). En estudios realizados en adultos, sobre la tasa de eliminación de Intralipid de la sangre, comprobó que los individuos en ayunas durante toda la noche depuraban del orden de 3,8 gr. grasa/Kg peso/día, equivalente a 35 Kcal/Kg peso/día; tras un periodo de ayuno de 38 horas, la capacidad de eliminación se elevaba a 52 Kcal/Kg peso/día. En el periodo postoperatorio, tras una fase de ayuno de 48 horas, la capacidad de aclaramiento resultó equivalente a 100 Kcal/Kg peso/día; Wilmore (1972)^{143...} ratificó este incremento de la tasa de eliminación grasa en los estados catabólicos en pacientes quemados. La perfusión de Intralipid da lugar a niveles máximos de triglicéridos séricos al final de la infusión, pero el nivel de ácidos grasos libres (FFA) séricos gradualmente alcanza un punto máximo a las 4 horas de la administración, descendiendo a los dinteles preinfusionales a las 6-8 horas; la de-

IV.- MATERIAL Y METODOS

puración de triglicéridos séricos parece ser independiente de la cantidad total de energía suministrada, sin embargo, la velocidad de desaparición de los FFA plasmáticos se incrementa ante un mayor aporte energético (Mac Fayden 1973)^{88...}.

Thompson (1965)¹³³ llevó a cabo numerosas pruebas de funcionalidad hepática, en un intento de valorar los peligros de la administración a dosis elevadas de emulsiones grasas, resultándole imposible demostrar ningún tipo importante de perturbación o alteración hepáticas (Thompson 1965)^{133...}. No obstante, las complicaciones de la víscera hepática relacionadas con las nutrición parenteral incluirían insuficiencia hepática asociada a infiltración grasa, colestasis y raras veces cirrosis con insuficiencia hepática, como será comentado con posterioridad.

Green (1972)^{49...} observó disminución de la capacidad de difusión de la membrana alveolar en sujetos voluntarios sanos, tras la administración intravenosa de Intralipid (500 cc.), durante las 4 horas siguientes a la infusión en un 60% de los casos; estos cambios retornaron a los valores control al cabo de 24 horas. En los estudios de Wilmore (1977)^{144...}, sobre pacientes quemados, no se apreciaron cambios en la capacidad de difusión pulmonar (difusión de xenón 133); este tipo especial de pacientes presentaba una mayor capacidad de aclaramiento sanguíneo de las emulsiones grasas (véase pg. 734). Sundström (1973)^{131...} estudió los parámetros de la función pulmonar en sujetos sanos, antes, durante y después de la perfusión de emulsiones grasas de aceite de soja, constatando que la capacidad de difusión para el CO₂ disminuía en un 15%, la diferencia alveólo-arterial de O₂ se decrementó, no había ningún cambio en la tensión alveolar de O₂ pero sí un aumento de la tensión arterial de O₂. En resumen, la hiperlipemia inducida por la infusión de Intralipid tendría los mismos

IV.- MATERIAL Y METODOS

efectos deletéreos sobre la función respiratoria que los causados por una hiperlipemia alimenticia procedente de una nutrición fisiológica.

Las influencias sobre el mecanismo de la coagulación fueron investigadas a fondo por diversos autores. Kapp (1971)^{81...} llegó a la conclusión, tras experiencias animales y clínicas, que el Intralipid no influía sobre el sistema de la coagulación ni sobre la fibrinólisis.

Singular importancia revisten los posibles efectos adversos de las emulsiones grasas, Intralipid en particular, sobre los sistemas inmunológico y retículoendotelial. Múltiples factores pueden influenciar la respuesta inmunitaria frente a la infusión de soluciones lipídicas (dosis, tipos de grasa, tamaño de los liposomas, estado metabólico de los pacientes, enfermedad basal...) que redundarían en alteraciones de la producción de anticuerpos, de la biosíntesis de los componentes del sistema del complemento, de la actividad granulocítica, de la actividad linfocitaria y en el sistema retículoendotelial. Los resultados publicados, hasta la actualidad, se caracterizan por la controversia, tal vez derivada de los diferentes diseños experimentales ("in vivo", "in vitro", con animales, con pacientes...). Algunos autores han observado que los granulocitos en contacto con una emulsión a base de aceite de soja y lecitina de huevo exhiben una quimiotaxis reducida, una inclusión de partículas lipídicas en su citoplasma y una menor capacidad dosis-dependiente; otros, no constataron ninguna de estas alteraciones con la administración de grasas a largo plazo. Contrariedades parecidas se refieren a la actividad linfocitaria. Respecto al sistema retículoendotelial se comprobó desde la aparición de las primeras emulsiones grasas en el mercado, un bloqueo del mismo dependiente de las dosis suministradas

IV.- MATERIAL Y METODOS

que interferiría en el aclaramiento de partículas extrañas de la circulación, incluyendo bacterias lo que incrementaría el riesgo de una infección sistemática. Se ha demostrado una acumulación de lípidos en células del SRE del hígado, pulmón y bazo; por otro lado no se ha observado alteración del aclaramiento de microesferas de albúmina en el hígado, tras una infusión "bolus" de emulsión lipídica a base de LCT (Wolfey 1986)^{146..}. Dionigi (1987)^{32...} demostró en dos estudios controlados, en pacientes sometidos a cirugía gástrica, que la perfusión de una emulsión lipídica a base de LCT (49% de las calorías no proteicas) no afectaba los parámetros inmunitarios en comparación con el grupo control, durante las cuatro semanas que duró la experiencia. Este mismo autor (1988)^{33...}, realizó otro estudio con altas dosis de grasas a base de MCT/LCT (50%/50%) administrando un total de 0,2 gr/Kg peso/hora, sin poder constatar en los pacientes efecto inmunológico adverso alguno, ni durante la perfusión ni al finalizar la misma. En conclusión, en el momento actual y con la utilización de Intralipid se puede afirmar que si bien dosis elevadas de lípidos podrían bloquear el sistema retículoendotelial, la prescripción de unas dosis habituales (1-2 gr/Kg peso/día) de los mismos, no interferirían en el funcionamiento normal del sistema inmunitario.

La finalidad de la administración de emulsiones grasas en el transcurso de programas de nutrición parenteral, cumpliría una serie de funciones orgánicas fundamentales:

- Un elevado aporte energético, proveyendo al organismo de una fuente calórica y de combustible eficiente (un 40% de las calorías no proteicas se administran como emulsión grasa, con lo que se lograría reducir, en gran medida, el aporte glicídico).

IV.- MATERIAL Y METODOS

- Suministrar al organismo los ácidos grasos esenciales, elementos anabólicos indispensables para la biosíntesis de moléculas fundamentales. Los ácidos grasos esenciales (linoleico, linolénico y araquidónico) son necesarios para la correcta función plaquetaria, para la cicatrización de las heridas, la inmunocompetencia, para la biosíntesis de las prostaglandinas y para la integridad de la estructura de la piel y el pelo. Si bien han sido considerados como ácidos grasos esenciales el linoleico, linolénico y araquidónico, últimamente se menciona al ácido linoleico como el ácido graso esencial (Record 1986)^{106..}, y los requerimientos diarios se encuentran referidos a las necesidades del mismo. La cantidad mínima de ácido linoleico que debe ser administrada diariamente nunca debe ser inferior al 1-2% de las calorías totales, si bien el aporte más recomendado es de un 4% (Roesner 1987)¹¹¹. La carencia de ácidos grasos esenciales da lugar a un síndrome conocido como EFAD ("essential fatty acid deficiency"), caracterizado por: Retardo del crecimiento, esterilidad y/o aborto, dermatitis, aumento de la permeabilidad, elevación de la evaporación del agua, incremento de la oxidación de las mitocondrias, mayor requerimiento energético, formación de ácidos grasos anómalos y esteatosis hepática. Para poder prevenir el síndrome EFAD, mucho antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, es preciso diagnosticar bioquímicamente el déficit de ácidos grasos esenciales: En ausencia de ácido linoleico, el sistema enzimático encargado de transformar este ácido en a. araquidónico (tetraeno) genera el ácido 5,8, 11-eicosatreinoico (trieno) a partir del ácido oleico; como consecuencia, aumentan los niveles de este trieno disminuyendo, a su vez, los niveles de ácido araquidónico. En

IV.- MATERIAL Y METODOS

condiciones normales, el índice trieno/tetraeno es de 0,4; una carencia de ácido linoleico provoca un aumento de este índice bioquímico, evidenciando una deficiencia de ácidos grasos esenciales detectable al cabo de 1-3 semanas sin aporte extrínseco de los mismos (Holman 1960)^{66...}.

- Proporcionar al organismo los triglicéridos necesarios, como combustibles de reserva de los adipocitos.
- Mantener, dentro de la normalidad, la composición lipídica del organismo.
- Preservación de las membranas celulares, al formar parte de de las estructuras arquitectónicas de las mismas (fosfolípidos).
- Actuar como moduladores intracelulares, a través de las prostaglandinas (Kenneth 1986)^{82...}.
- Biosíntesis de las moléculas lipídicas cerebrales.
- Biosíntesis de los ésteres del colesterol plasmáticos.

3.3. Componente proteico

El componente proteico lo constituía una solución de Amino fusín L al 13,3% (Laboratorios Pfrimmer), en cantidad de 500 cc. El Aminofusín L al 13,3% es una solución acuosa de l-aminoácidos conteniendo 13,3 grs. de a.a. por 100 cc. de disolución, que en el estudio supondrían 66,5 grs. totales (13,3 x 5) equivalentes a unos 10 grs. de nitrógeno (66,5 x 16%). Esta solución tiene un pH de 5,1 , una osmolaridad de 1.210 mOsm/lt, un contenido proteico útil de 63 grs. (α -amino-nitrógeno=10 grs.), un contenido natrémico de 15,8 mEq/lt y un aporte energético total de 266 Kc.

En la tabla IV-9 se expone el contenido en aminoácidos de la solución Aminofusín L al 13,3%.

IV.- MATERIAL Y METODOS

CONTENIDO EN AMINOACIDOS DEL AMINOFUSIN L 13,3%

Aminoácidos esenciales

L-Isoleucina	4,12 gr/lt
L-Leucina	5,86 gr/lt
L-Lisina	11,98 gr/lt
L-Metionina	5,58 gr/lt
L-Fenilalanina	5,86 gr/lt
L-Treonina	2,66 gr/lt
L-Triptófano	1,20 gr/lt
L-Valina	4,00 gr/lt

Aminoácidos no esenciales

L-Alanina	16,00 gr/lt
L-Arginina	10,64 gr/lt
L-Histidina	2,66 gr/lt
L-Prolina	18,66 gr/lt
L-Serina	0,00 gr/lt
L-Glicina	26,60 gr/lt
L-Cisteína	0,00 gr/lt
L-Tirosina	0,00 gr/lt
L-Glutámico	14,22 gr/lt
L-Glutamato sódico	5,61 gr/lt

Tabla IV-9.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Las soluciones de l-aminoácidos cristalizados constituyen el método idóneo para proporcionar una nutrición proteica intravenosa, bastante semejante a la alimentación fisiológica. De modo que, si la composición en l-aminoácidos de la solución (aminograma) es correcta los depósitos proteicos orgánicos (véase pg. 281) recibirán idénticos aportes de estas biomoléculas que en las situaciones de eunutrición oral.

Los aminoácidos cristalizados poseen puntos de fusión y de descomposición relativamente elevados ($>200^{\circ}\text{C}$), con una mayor solubilidad en el agua que en los disolventes polares. Propiedades características derivadas de su configuración espacial, formación de un retículo por las moléculas de los aminoácidos en estado cristalino estabilizado por fuerzas electrostáticas de atracción entre grupos con cargas opuestas; si los aminoácidos cristalizasen en forma no iónica, quedarían estabilizados por fuerzas de Van der Waals (mucho más débiles) presentando puntos de fusión mucho más bajos. Estos, y otros muchos más datos, condujeron a la conclusión de que los aminoácidos se encontraban y cristalizaban en las soluciones acuosas neutras formando iones dipolares (o iones híbridos), en lugar de hacerlo en forma de moléculas no disociadas. Que los aminoácidos existen como iones dipolares en las disoluciones acuosas neutras, lo indican también sus elevadas cosntantes dieléctricas y sus grandes momentos dipolares, reflejando la coexistencia de cargas positivas y negativas en la misma molécula.

Cuando se disuelve en agua un ión híbrido cristalizado, puede actuar bien como ácido (dador de protones), bien como base (aceptor de protones) o bien permanecer neutral; las sustancias químicas que poseen esta propiedad se denominan anfóteros o anfolitos (locución abreviada de electrolitos anfóteros) y sus compores

IV.- MATERIAL Y METODOS

tamientos ácido-base se regulan en base a la teoría de Brönsted-Lowry. De aquí, la clasificación de los aminoácidos en: A.a. con grupos R no polares o hidrofóbicos (alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano, metionina). A.a. con grupos R polares sin carga o neutros (glicocola, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina). A.a. con grupos R polares cargados negativamente o ácidos (ácido aspártico, ácido glutámico). A.a. con grupos R polares cargados positivamente o básicos (lisina, arginina, histidina).

A excepción de la glicocola, todos los aminoácidos muestran actividad óptica (estereoisomería o enantiomería) y de sus dos posibles compuestos quirales (forma D y forma L) únicamente la forma L puede ser utilizada en los procesos de biosíntesis proteica, la metionina y la fenilalanina constituyen excepciones parciales a este principio.

Las características físico-químico-biológicas de las soluciones de aminoácidos cristalizados empleadas en los programas de nutrición parenteral, podrían resumirse en:

- Osmolaridad Variable
- Administración Dispar
- Aporte energético 4 Kcal/gr
- Aporte líquido Importante
- Metabolización Versátil
- Toxicidad Desigual

La gran cantidad de soluciones de aminoácidos cristalizados disponibles en el mercado, ofrecen una amplia gama de osmolaridades (desde los 600 mOsm/lt del PE-900 hasta los 1210 mOsm/lt del Aminofusín L al 13,3%) de la disolución a perfundir, y será este parámetro físico-químico el que marque indeleblemente la vía de acceso a la circulación general, ora periférica ora central, en

IV.- MATERIAL Y METODOS

un intento de paliar, o al menos minimizar, las lesiones endoteliales venosas inducidas por la hiperosmolaridad de la solución infundida.

Clásicamente, los aminoácidos habían sido divididos en dos grupos en base a su actividad biológica: Aminoácidos esenciales (leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina) y Aminoácidos no esenciales (alanina, arginina, ácido aspártico, cistina-cisteína, ácido glutámico, glicocola, histidina, prolina, serina, tirosina); clasificación fundamentada en la capacidad orgánica de biosintetizar (a.a. no esenciales) "per se" determinados a.a., o en la necesidad insoslayable de un aporte exógeno (a.a. esenciales) de otros a.a., ante la imposibilidad de sintetizarlos. En sujetos sometidos a programas de nutrición parenteral, el criterio de esencialidad de los aminoácidos no coincide con el establecido en la alimentación eu fisiológica, de forma que a.a. considerados como "no esenciales" normalmente revierten a esenciales en la alimentación total intravenosa: Cistina y cisteína (esenciales para el feto, y necesarios para el mantenimiento de la cistinemia en el adulto), histidina (esencial para los niños pequeños, y en los casos de uremia) tirosina (esencial para los prematuros), arginina (esencial para el óptimo aprovechamiento de las mezclas de aminoácidos, y para las desintoxicaciones), alanina-ácido glutámico-prolina (necesarios para un aprovechamiento óptimo de las mezclas de aminoácidos), ácido aspártico-glicocola-serina (fuentes inespecíficas de nitrógeno).

El coeficiente de utilización de los l-aminoácidos perfundidos alcanza hasta un 92%, no obstante, sólo de 1-3 gr. de nitrógeno proveniente de los mismos presenta una inmediata disponibilidad, frente a los 1.500 gr. de N contenidos en los depósitos protei-

IV.- MATERIAL Y METODOS

cos orgánicos. Para conseguir un aprovechamiento máximo de las soluciones de aminoácidos cristalizados, éstas deben de reunir una serie de requisitos concernientes a su composición:

- Cantidad de aminoácidos esenciales.
- Cantidad de aminoácidos no esenciales.
- Porcentaje de a.a. esenciales con respecto al total de a.a.
- Proporción entre a.a. esenciales y el nitrógeno total (E/T).
- Proporción entre cada a.a. esencial y el total de los mismos.
- Proporción entre cada a.a. esencial y el nitrógeno total.
- Proporción de aminoácidos aromáticos.
- Proporción de aminoácidos ramificados.
- Porcentaje de nitrógeno sobre el total de aminoácidos.
- Inclusión de algún a.a. en forma de sal o éster.
- Equilibrio idóneo de la mezcla.
- Descripción de electrolitos y/o aditivos.
- pH de la disolución.
- Mínima toxicidad.
- Valor biológico en experimentación animal.
- Valor biológico en la clínica humana.
- Pérdidas urinarias.

Partiendo de estas premisas, y basándose en el estudio de los balances nitrogenados, diversos autores (Rose 1957^{113...}, Longenecker 1959^{86...}, FAO-OMS 1965^{39...}) aportaron sus "aminogramas ideales". La eficacia de los diferentes preparados fué demostrada reiteradamente, a los dos o tres minutos de la infusión de a.a. marcados ya se encontraban dentro de la célula, y a los 20 minutos ya formaban parte integrante de moléculas proteicas intracelulares. No obstante, se reseñaba que una administración en infusión rápida implicaba su eliminación por orina (dado el bajo umbral renal para estas biomoléculas), por otro lado, elevadas

IV.- MATERIAL Y METODOS

concentraciones plasmáticas de aminoácidos inducían su desaminación y oxidación, y al ser catabolizados con fines energéticos no podían ser utilizados en procesos anabólicos biosintéticos, es decir como elementos plásticos.

Jürgens y Dölif (1968)^{7,9...} valoraron la eficacia de una solución de aminoácidos cristalizados en función de los balances nitrogenados, de los niveles plasmáticos que alcanzan los a.a. y de la formación de urea por parte del hígado, llegando a describir su propio "aminograma ideal"; patrón en el que se basa la solución de a.a. (Aminofusín L) empleada en el presente estudio (véase pg. 740).

En nutrición parenteral los aminoácidos son prescritos como elementos nutrientes plásticos, para evitar la reconversión de los elementos plásticos (a.a.) en substratos meramente energéticos, a través de su desaminación e incorporación al proceso neoglucogénico (véase pg. 291), resulta imprescindible cubrir ampliamente las necesidades calóricas del organismo, a través del oportuno balance energético. Al respecto, podrían distinguirse tres modalidades de aporte nutritivo, en función de los aportes nitrogenado y calórico: a) Dietas hiperproteicas sin aporte calórico ("protein sparing"). b) Dietas nitrogenadas hipocalóricas ("hipocalóricas periféricas"). c) Dietas nitrogenadas normocalóricas.

El programa de nutrición parenteral prescrito en este estudio, correspondería a una dieta nitrogenada normocalórica, por lo que nos limitaremos al análisis de este tipo de aporte nutritivo, prescindiendo de las otras modalidades, al sobrepasar nuestros objetivos. El estudio analítico del aporte nutritivo nitrogenado normocalórico, puede afrontarse cualitativa y cuantitativamente:

Desde un punto de vista cualitativo, se puede presuponer la

IV.- MATERIAL Y METODOS

existencia de dos "pools" de aminoácidos libres intracelulares (Schwartz 1986)^{121..}: Pool de síntesis y pool de oxidación. Los aminoácidos, una vez dentro de la célula, se dirigirían unos hacia el pool de síntesis y otros hacia el pool de oxidación. A las 24 horas postoperatorias, los pacientes sin nutrición presentan una evolución paralela entre el incremento de la síntesis y la elevación de la degradación proteicas (véase pg. 306). Según Waterlow (1984)^{140..} existiría una interrelación dirigida por la degradación, de forma que cuando aumentáse ésta aumentaría la síntesis, aunque se mantenga la misma masa de aminoácidos; por el contrario, la disminución de la degradación no condiciona la disminución de la síntesis.

Desde un punto de vista termodinámico, la constante global de equilibrio de la biosíntesis proteica está relacionada con la concentración proteica "versus" la concentración de aminoácidos, mientras que la constante global de degradación está relacionada con la concentración de aminoácidos "versus" la concentración de proteínas. Lo cual, teóricamente, significaría que la síntesis estará estimulada cuando exista poca proteína celular o se disponga de suficiente concentración de aminoácidos (¿a nivel citoplasmático?). Por el contrario, la degradación estará estimulada cuando la concentración proteica celular sea alta o se disponga de una concentración disminuida de aminoácidos (¿a nivel lisosómico?). Planteándose la cuestión de que si los aminoácidos son reguladores de la biosíntesis proteica, o si por el contrario es tán regulados.

Para dilucidar esta cuestión, Schwartz (1987)^{122..} redefinió los "pools" de aminoácidos intracelulares: Pool citoplasmático y pool lisosómico. Ambos pools estarían interconectados, de forma que cuando aumentase el tamaño del pool citoplasmático, por efecto

IV.- MATERIAL Y METODOS

to de la nutrición, no forzosamente se incrementaría la síntesis proteica, dado que los aminoácidos podrían pasar al pool lisosómico; lo cual haría descender la degradación por inhibición de las peptidasas por el producto final, que a su vez, condicionaría, por acúmulo de péptidos, la inhibición de la proteasa y de este modo se inhibiría la degradación proteica.

Otra posibilidad radicaría en la inhibición de la entrada de proteínas dentro del lisosoma, a consecuencia de la acción específica de determinados aminoácidos "per se", o bien a través de un aumento en la producción de cetoácidos, que pueden influir sobre la entrada de las proteínas susceptibles de degradación.

Cualquiera de los mecanismos reseñados permitiría explicar los resultados hallados en la clínica humana por efecto de la nutrición: Mantenimiento, o incremento, de la biosíntesis proteica y descenso de la degradación proteica durante la primera semana del postoperatorio.

Para que se produzca la biosíntesis proteica se precisa, entre otras moléculas, disponibilidad de aminoácidos (elementos plásticos) y de substratos calóricos (elementos energéticos). Parece evidente que se precisa una determinada concentración, no limitante, de cada a.a., a partir de la cual su aumento no incrementaría la eficacia de la biosíntesis proteica, pero sí la inhibición de la degradación (tanto en el ayuno como en el stress); explicación que puede hacerse extensiva a las concentraciones tanto de a.a. esenciales como de a.a. no esenciales.

Trabajos relativamente recientes de Schwartz (1987)^{1 2 3 ..}, parecen indicar inicialmente que, la proporción de aminoácidos de las soluciones nutrientes despliegan capacidades reguladoras tanto sobre la síntesis como sobre la degradación proteica.

Habida cuenta de lo expuesto, se podría afirmar en la actuali-

IV.- MATERIAL Y METODOS

dad que: 1) La mayor disponibilidad cuantitativa de aminoácidos intracelulares, no presupone un incremento de la biosíntesis proteica. 2) Se desconoce el nivel cuantitativo óptimo para lograr una máxima disminución de la degradación proteica, aunque no parece ser muy elevado. 3) La variación cualitativa de los aminoácidos de la dieta, podría favorecer la síntesis proteica visceral en función de la concentración citoplasmática previa de a.a.

Desde un punto de vista cuantitativo, se ha estimado que las necesidades de aminoácidos en una persona adulta oscilan entre 1-2 gr/Kg peso/día, con un "mínimo proteico" imprescindible de 0,7 gr/Kg peso/día; equivalentes a 6,25-12,50 gr de proteínas/Kg peso/día y un mínimo proteico de 4,375 gr de proteínas/Kg peso/día (dado que el nitrógeno representa un 16% del peso de la molécula de aminoácido).

Para una óptima utilización de las soluciones de aminoácidos cristalizados, perfundidas intravenosamente, deben tenerse en cuenta:

- Aporte energético adecuado.
- Aporte simultáneo de aminoácidos y energía.
- Al menos un 20% de las calorías de origen glicídico.
- Al menos un 40% de las calorías de origen lipídico.
- Aporte adecuado de electrolitos, oligoelementos y vitaminas.
- Movilización y actividad física.

Moore (1959)^{90...} aconsejó una proporción de calorías/nitrógeno de 150/1 (150 Kcal/1 gr de nitrógeno). Ulteriormente, Johnston-Tweedle-Spivey (1972)^{77...} elevaron la proporción al rango 200/1 (200 Kcal/ 1 gr de nitrógeno).

El aporte energético deberá reconocer dos orígenes fundamentales: Glúcidos y lípidos. Los glúcidos han de representar como mí

IV.- MATERIAL Y METODOS

nimo el 20% de las calorías suministradas (véase pg. 726), presu-
poniendo "un mínimo glicídico imprescindible". Los lípidos han
de suponer, al menos, un 40% de las calorías totales administra-
das (véase pg. 731) equivalentes al "mínimo lipídico".

Con respecto a los electrolitos, resulta fundamental una pro-
porcionalidad correcta potasio/nitrógeno amínico, del orden de
3-5 mEq de K/1 gr de N amínico; así como una distribución ideal
de los dos grandes cationes orgánicos $Na^+/K^+ = 2-3/1$.

La actividad física constituye un factor que favorece la reten-
ción del nitrógeno de los aminoácidos en el organismo. Se ha de-
mostrado que la movilización precoz de los pacientes, después de
herniorrafias, produce un balance nitrogenado mucho más positivo
que el que podría conseguirse por un aporte aumentado de energía
y proteína (Jordal 1965)^{7 8}.

Las soluciones de aminoácidos cristalizados pueden mostrar
numerosas interrelaciones complejas, que según Harper (1965)^{5 6}
podrían compendiarse en: a) Deficiencias de a.a. b) Excesos de
a.a. c) Desequilibrios de a.a. d) Antagonismos de a.a. e) Toxici-
dad de a.a.

Tanto los excesos como los déficits de ciertos aminoácidos, no
aportados como fuentes inespecíficas de nitrógeno, inducirán ne-
cesariamente efectos deletéreos. No solamente relacionados con
sus cantidades inadecuadas (exceso o déficit), sino también por
craso desequilibrio de la disolución, todo lo cual redundará ne-
gativamente sobre la tolerancia de la disolución. El desequili-
brio se corregirá con la adición del aminoácido limitante.

El antagonismo de los aminoácidos es distinto al desequilibrio,
siendo compensado por la adición de un aminoácido no limitante,
aunque químicamente relacionado con el a.a. añadido en exceso;
la falta de respuesta a un suplemento del a.a. limitante, distintin

IV.- MATERIAL Y METODOS

guiría el antagonismo del desequilibrio.

La administración de ciertos aminoácidos puede dar lugar a reacciones colaterales indeseables: Acidosis metabólica para la arginina, hiperamonemia para la glicocola, hepatotoxicidad para la cistina, lesiones oculares para la tirosina, alteraciones neuro-psíquicas para la fenilalanina...

Al margen de la toxicidad "propia" de los aminoácidos, resumida en los párrafos anteriores, las soluciones de a.a. cristalizadas pueden presentar de modo complementario efectos secundarios adversos, derivados de la adición de electrolitos (acidosis metabólicas) o de estabilizantes-conservantes (hepatotoxicidad de los hiposulfitos).

Los aminoácidos, precursores de las proteínas, son elementos imprescindibles para finalizar el ciclo nutritivo, cuando ha existido un aporte energético adecuado. Al constituir los sillares arquitectónicos de las estructuras proteicas, la posibilidad de su administración intravenosa ha supuesto la "conquista fundamental" de la alimentación parenteral, con decisivas influencias en:

- Funciones plásticas (proteínas estructurales).
- Funciones hormonales.
- Funciones enzimáticas.
- Funciones transportadoras.
- Funciones hemodinámicas (presión oncótica).
- Funciones inmunitarias.
- Mecanismos genéticos y hereditarios.
- Morbilidad.
- Mortalidad.

Por lo que no resultaría aventurado afirmar que los a.a. constituyen la "esencia misma de la vida".

IV.- MATERIAL Y METODOS

3.4. Componente hidroelectrolítico

El componente hidroelectrolítico estaba constituido por una disolución de Concentrado Multi-electrolítico (Laboratorios Farmiberia) en cantidad de 75 cc. y una disolución de Fosfato monosódico 1M (Laboratorios Farmiberia) en cantidad de 10 cc.

El Concentrado Multi-electrolítico es una solución acuosa de acetato potásico (5,88 gr/vial), cloruro sódico (3,51 gr/vial), acetato sódico $3H_2O$ (2,04 gr/vial), cloruro magnésico $6H_2O$ (1,53 gr vial), cloruro cálcico $2H_2O$ (1,11 gr/vial) y agua para inyección c.s.p.(75 cc./vial). Esta solución presenta un pH de $6,65 \pm 0,35$ y una osmolaridad de 4200 mOsm/lt. En la tabla IV-10 se expone la composición iónica de la misma.

El Fosfato monosódico (PO_4H_2Na) 1M es una solución acuosa conteniendo 10 mEq/vial de ión sodio y 10 mMoles/vial de ión fosfato, con una osmolaridad de 2000 mOsm/lt.

CONTENIDO IONICO DE LA SOLUCION HIDROELECTROLITICA

Ión sodio (Na^+)	85 mEq/vial
Ión potasio (K^+)	60 mEq/vial
Ión calcio (Ca^{++})	15 mEq/vial
Ión magnesio (Mg^{++})	15 mEq/vial
Ión cloruro (Cl^-)	90 mEq/vial
Ión fosfato ($PO_4H_2^-$)	10 mEq/vial
Ión acetato (CH_3-COO^-)	75 mEq/vial
Agua (H_2O)	85 cc./vial

Tabla IV-10.

IV.- MATERIAL Y METODOS

El principio de la nutrición parenteral completa no tiende a proporcionar exclusivamente la energía y el nitrógeno necesarios, sino también a la reposición de las pérdidas hidroelectrolíticas, en un intento de mantener la constancia del medio interno.

La segunda finalidad fundamental de la respuesta neuro-endocrino-metabólica orgánica frente a la agresión externa radica en la conservación del agua y de la sal (véase pgs. 47 y 343), lo que ratificaría la importancia del equilibrio hidroelectrolítico en el mantenimiento del eufisiologismo orgánico.

El agua, disolvente universal por excelencia, va a presentar durante la agresión quirúrgica una serie de alteraciones específicas (véase pg. 348), que implicarán la necesidad de un aporte exógeno de la misma. En el individuo normal, las necesidades diarias de agua representarán las cantidades precisas para compensar las pérdidas normales, excluyendo los posibles aportes endógenos (agua de oxidación); en condiciones anómalas, no pueden ser calculadas con exactitud las pérdidas acuosas, aunque se puede recurrir a determinados parámetros analíticos (osmolaridad sérica, natremia, hematocrito, concentración sérica de proteínas) con carácter meramente orientativo. En nutrición parenteral, las necesidades acuosas han sido cifradas en 25-30 cc./Kg peso /día como necesidades basales y en 50-60 cc./Kg peso/día como necesidades elevadas (Wretlind 1972)^{147..}.

Al igual que el agua, los diferentes cationes y aniones de la gran disolución corporal (véase pg. 343) presentarán variaciónes fisiopatológicas características en el transcurso del acto operatorio; entre los aniones: el sodio (véase pg. 355), el potasio (véase pg. 362), el calcio (véase pg. 372), el magnesio (véase pg. 378) y entre los cationes: el fosfato (véase pg. 383),

IV.- MATERIAL Y METODOS

el cloruro (véase pg. 389). En base a la singular fisiopatología que la agresión quirúrgica desarrolla, con alteraciones metabólicas y nutricionales sumamente específicas, y a los condicionantes de las soluciones de aminoácidos cristalizados, con respecto a los electrolitos (véase pg. 749), para su idóneo aprovechamiento, la dosificación de los aniones y cationes a perfundir se estableció según los criterios de Dudrick (1968)^{3 4 . . .}, ampliamente utilizados por la escuela americana de Houston (Texas). Este autor prescribe las cantidades de los diversos electrolitos en función de las calorías a infundir, soslayando el peso corporal total de un modo parcial; lo que en el paciente quirúrgico supondría una mayor exactitud, en opinión personal del doctorando (exclusión de factores de error tales como desnutrición, pérdidas de peso recientes, deshidrataciones y/o edemas, terceros espacios...).

Según Dudrick (1968)^{3 4 . . .}, las necesidades de electrolitos estarían cubiertas mediante las siguientes dosificaciones:

- Sodio 40-50 mEq/1000 Kcal.
- Potasio 30-40 mEq/1000 Kcal.
- Calcio 4,5-9 mEq/1000 Kcal.
- Magnesio 8-15 mEq/1000 Kcal.
- Fósforo 12-18 mMl/1000 Kcal.

Las necesidades de cloruros serían cubiertas por la administración de los correspondientes cationes (sodio y potasio) en forma de sus sales (cloruro sódico y cloruro potásico).

De modo complementario, se procedió a la corrección de posibles disionías que tan frecuentemente se detectan en pacientes sometidos a programas de nutrición parenteral (hipokaliemia, hipofosfatemia...) y que serán comentadas con posterioridad.

IV.- MATERIAL Y METODOS

3.5. Componente de oligoelementos

El componente de oligoelementos lo constituyó una disolución de Multioligoelementos (Laboratorios Farmiberia) en cantidad de 10 cc.. La solución de Multioligoelementos es una disolución acuosa de sulfato de zinc heptahidratado (13,194 mg/vial), sulfato cúprico pentahidratado (4,716 mg/vial), cloruro crómico hexahidratado (61,500 ug/vial), sulfato manganeso monohidratado (922,800 ug/vial), ácido selenioso (98,01 ug/vial) y agua para inyección c.s.p. (10 cc./vial). En la tabla IV-11 se muestra el contenido de los diferentes oligoelementos presentes en la solución de Multioligoelementos.

OLIGOELEMENTOS DE LA DISOLUCION

Zinc	3 mg/vial
Cobre	1,2mg/vial
Cromo	12 ug/vial
Manganeso	0,3mg/vial
Selenio	60 ug/vial

Tabla IV-11.

Los oligoelementos aun cuando no constituyen elementos calóricos (energéticos) ni elementos plásticos, despliegan una serie de actividades fisiológicas (véase pg. 399) fundamentales. Durante la agresión quirúrgica, se van a producir alteraciones variables de los oligoelementos más importantes: el hierro (véase pg. 406), el zinc (véase pg. 412), el cobre (véase pg. 419), el cromo (véase pg. 423), el selenio (véase pg. 429), el cobalto

IV.- MATERIAL Y METODOS

(véase pg. 430), el yodo (véase pg. 433) y el manganeso (véase pg. 435), que se incluirían en el contexto de las complejas interrelaciones catabolismo-anabolismo que caracterizan la fisiopatología del acto quirúrgico, con neta afectación de los elementos traza (véase pg. 402).

Por otro lado, a medida que la nutrición parenteral total se ha ido desarrollando es cuando han ido apareciendo las deficiencias de oligoelementos, por aporte insuficiente de los mismos junto al anabolismo proteico que semejante terapia induce (véase pg. 403).

La incidencia de diversas circunstancias, siempre presentes en situaciones que precisan nutrición parenteral, justificaría el aporte de oligoelementos desde el inicio de la alimentación artificial: a) Nivel de contaminación en soluciones nutrientes con oligoelementos (bajo, desigual y variable con ineficaz cobertura de los requerimientos basales). b) Depleción corporal, iatrogénica, por las soluciones de L-aminoácidos y otros complementantes (EDTA-Na₂, BAL...) presentes en las unidades nutrientes. c) Depósitos tisulares limitados. d) Imprecisión de establecer el tiempo exacto de nutrición artificial. e) Pacientes en situaciones clínicas favorecedoras de la movilización tisular y excreción corporal de los oligoelementos.

Las necesidades diarias, en alimentación intravenosa, establecidas unánimemente por diversos autores (Shils 1979^{127..}, Yo-yeux 1980^{151..}, Russell 1983^{118..}) serían:

- Zinc 2,5-4 mg/día
- Cobre 0,5-1,5 mg/día
- Cromo 0,01-0,02 mg/día
- Manganeso 0,15-0,8 mg/día
- Selenio 0,120 mg/día

IV.- MATERIAL Y METODOS

- Yodo 0,120 mg/día
- Hierro (varones) 1 mg/día
- Hierro (hembras) 2 mg/día
- Cobalto 0,002-0,005mg/d.

En nuestro estudio no se aportaron, inicialmente, yodo y cobalto al presuponer unas reservas orgánicas suficientes en forma de hormonas tiroideas y de cianocobalamina (B_{12}) hepática; con respecto al hierro, al disponer de diversos parámetros (sideremia, transferrina, recuento de hematíes, morfología y citometría de los mismos...) indicativos de su cuantía orgánica se mantuvo una actitud expectante, siendo prescrito en casos de deficiencias en base a la formulación:

Dosis de Fe= $0,66 \times \text{Peso corporal} \times \text{Déficit de Hb (en \%)}$

En casos de necesidad, se administró intramuscularmente "Imferón" con un contenido de 50 mg. de Fe/1 cc., no debiendo prescribirse más de 2 cc./día.

3.6. Componente vitamínico

El componente vitamínico estaba constituido por el preparado MVI-12 (Laboratorios Armour) en cantidad de 5 cc.. El MVI-12 es una solución extemporánea de vitaminas hidrosolubles y liposolubles, contenidas en dos envases independientes, que se preparan mezclándolas antes de su utilización y consiguiendo una mezcla acuosa de pH 8, volumen de 5cc. y contenido vitamínico total de 177,5 mg., que debe ser preservada de la luz. En la tabla IV-12 se especifica el contenido vitamínico del preparado MVI-12.

En un intento de evitar reacciones adversas con los oligoelementos, y por tanto incompatibilidades, el MVI-12 no fué adi

IV.- MATERIAL Y METODOS

cionado originalmente a la "bolsa nutritiva", siendo perfundido (previa disolución en 100 cc. de solución salina, de ClNa al 0,9%) mediante un sistema en Y, conectado al sistema perfusor principal, en el transcurso de una hora.

CONTENIDO VITAMINICO DEL MVI-12

Vitaminas liposolubles

Retinol (A)	3300 U.I./vial
Ergocalciferol (D)	200 U.I./vial
Tocoferol (E)	10 mg./vial

Vitaminas hidrosolubles

Tiamina (B ₁)	3 mg./vial
Riboflavina (B ₂)	3,6 mg./vial
Niacina (B ₃)	40 mg./vial
Pantotenol (B ₅)	15 mg./vial
Piridoxina (B ₆)	4 mg./vial
Cianocobalamina (B ₁₂)	5 ug./vial
Acido ascórbico (C)	100 mg./vial
Acido fólico	400 ug./vial
Biotina (M)	60 ug./vial

Tabla IV-12.

El escaso número de investigaciones referidas al aporte de vitaminas en nutrición artificial, junto a la dificultad de correlacionar el aporte de estos micronutrientes con sus concentra

IV.- MATERIAL Y METODOS

ciones plasmáticas, dado el elevado coste de su realización y requerir una sofisticada tecnología no disponible en la mayoría de los centros hospitalarios, han condicionado el desarrollo de diferentes criterios en el aporte vitamínico durante la nutrición parenteral. La composición del concentrado polivitamínico MVI-12 (véase pg. 757) corresponde exacta y puntualmente a la dosificación diaria recomendada por la AMA (1985)^{4,5,6,7}, en programas de alimentación intravenosa.

Las diferencias cuali-cuantitativas que se observan entre los diferentes autores confirmarían las dificultades referidas; no obstante, el aporte señalado por la AMA (American Medical Association) continua siendo obligado punto de referencia para todas las formulaciones vitamínicas a utilizar en nutrición parenteral. El mayor problema de la diversidad de propuestas de dosificación lo constituyen las vitaminas liposolubles, debido a su acumulación y peligro de toxicidad. En tal sentido, Davis (1987)^{2,9,10,11} puso de manifiesto que cuando se empleaban las dosis prescritas por la AMA, no existía correlación entre la duración de la nutrición parenteral total y los niveles plasmáticos de estas vitaminas, a excepción de la vitamina E que presentó un ligero descenso en sus dinteles plasmáticos tras un año de aporte en pacientes sometidos a nutrición parenteral domiciliaria.

Las vitaminas son moléculas orgánicas, carentes de valor energético propio, que intervienen en variadas reacciones bioquímicas. En algunos casos, forman parte del grupo prostético de coenzimas presentes en múltiples reacciones de degradación o de síntesis, merced a las cuales el conjunto de principios inmediatos (glúcidos, lípidos, proteínas) sufrirá una compleja serie de transformaciones de doble finalidad: Energética y plástica. De una parte, el metabolismo intermediario deberá suministrar al or

IV.- MATERIAL Y METODOS

ganismo la energía indispensable para la ejecución de los trabajos celulares (químico, mecánico, osmótico, eléctrico, térmico) o para constituir eventualmente reservas energéticas. Por otro lado, el metabolismo intermediario deberá proporcionar a la unidad orgánica los elementos estructurales precisos para el mantenimiento y crecimiento de los diversos órganos.

Las situaciones patológicas que conducen al déficit vitamínico podrían resumirse, desde un punto de vista patogénico, en:

<u>INADECUADA</u>	<u>INCREMENTADO</u>
- Ingestión	- Metabolismo
- Absorción	- Excreción
- Utilización	- Requerimientos

En tales circunstancias, las reservas vitamínicas corporales son rápidamente agotadas, en especial las correspondientes a vitaminas hidrosolubles; se estima que un periodo de 1-2 semanas de supresión en su ingesta es suficiente para ocasionar cambios funcionales importantes, que conllevan un deterioro clínico del paciente (Green 1975^{50...}, Phillips 1982^{105...}). Las vitaminas liposolubles requieren, en general, meses de supresión de su ingesta para el agotamiento de sus reservas corporales; no obstante, el estado nutricional de los pacientes desempeña un papel preponderante en este sentido (Green 1975^{50...}, Phillips 1982^{105...}).

Evidentemente, la agresión quirúrgica conlleva la globalidad, en mayor o menor medida, de las circunstancias patogénicas causantes de deficiencias vitamínicas. Existen motivos suficientes para suponer que los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica, que hayan sufrido un traumatismo o quemaduras, precisan un mayor aporte vitamínico (superior al proporcionado por la alimentación oral), a pesar de la confusión existente al respecto.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Al márgen de posibles situaciones de malnutrición concomitantes, en las que lógicamente también se elevarían las necesidades vitamínicas, en especial de la fracción hidrosoluble, sin haberse podido establecer con exactitud la cuantía del incremento de demanda. De modo suplementario, las vitaminas son precisas para el óptimo aprovechamiento de las soluciones nutrientes, inherente con su participación en los procesos metabólicos de los elementos constituyentes de las mismas.

En consecuencia, tanto las vitaminas hidrosolubles como las liposolubles deben ser aportadas durante la nutrición parenteral total de los pacientes quirúrgicos; radicando la problemática en cuantificar sus dosis y establecer los criterios para su correcta administración (método, ritmo, posología...).

Las vitaminas se clasifican en base a su solubilidad, criterio universalmente aceptado, en:

- Vitaminas liposolubles
- Vitaminas hidrosolubles

3.6.1. Vitaminas liposolubles

Las vitaminas liposolubles(A, D, E, K) se caracterizan por: Su absorción a partir de alimentos asociados con grasas, no ser excretadas por la orina y su tendencia a almacenarse en muy pequeñas cantidades.

La vitamina A (retinol) es un alcohol de cadena larga que se encuentra en la naturaleza en forma de ésteres de ácidos grasos, siendo los más importantes el retinol, la neovitamina A (isómero 11-cis) y la vitamina A₂ (3-dehidro-retinol).

La absorción de las vitaminas A y de los carotenos se efectúa en el intestino delgado, transformándose acto seguido en vitamina A alcohol forma en que es transportada por el plasma hasta

IV.- MATERIAL Y METODOS

los órganos de almacenamiento (hígado, riñones, retina, glándulas sebáceas dérmicas, organelos celulares). En comparación con el hígado el contenido de vitamina A de los otros órganos es ínfimo, las células de Küpffer contienen un 90% (1.200.000 U.I.) de las reservas corporales en forma esterificada con el palmitato. La víscera hepática distribuye sus reservas de modo progresivo, merced a la liberación (por hidrólisis) de pequeñas cantidades de retinol, que uniéndose a una proteína de síntesis hepática, "retinol-binding-protein"(RBP), circula por el plasma en cantidades relativamente constantes (20-30 ug%). El "turnover" del retinol se ha estimado en unas 5000 U.I. (0,25% del pool orgánico), con una vida media de 280 días. De lo que se derivaría, unas reservas hepáticas de vitamina A lo suficientemente elevadas como para cubrir los requerimientos de un adulto normal durante un largo periodo de tiempo, antes de que la concentración plasmática de retinol disminuyese de manera significativa, a excepción de los pacientes hepatópatas. En su excreción orgánica, el retinol es conjugado con el ácido glucurónico y participa en un ciclo enterohepático, en el curso del cual es oxidado rindiendo retinal y ácido retinoico; resulta excepcional, salvo en casos de nefritis crónicas, identificar en orina el ácido retinoico en forma libre, o conjugada, y el ácido oxoretinoico.

La vitamina A se encuentra relacionada fisiológicamente con diversas actividades orgánicas:

- Mecanismo de la visión, al participar en la formación de la rodopsina (receptor de la luz para la visión crepuscular).
- Integridad anatomo-fisiológica de piel y mucosas. Los resultados que se obtienen con la administración de vitamina A en las disqueratosis, han sido explicados en base a un mecanismo inhibidor de la queratinización (aumentando la secreción

IV.- MATERIAL Y METODOS

de hidrolasas ácidas a nivel de las células basales epidérmicas, con la subsiguiente estimulación de la mitosis celular) junto a la activación de la biosíntesis de mucopolisacáridos y a la estabilización de las membranas lisosómico-mitochondriales. El retinol resulta imprescindible para la integridad de los tejidos epiteliales, al favorecer la síntesis de mucopolisacáridos y la secreción de moco.

- Normal desarrollo del sistema esquelético, favoreciendo el crecimiento longitudinal del tejido óseo así como su remodelación.
- Permeabilidad vascular para los lípidos circulantes.
- Participación en las reacciones metabólicas influenciadas por las estructuras esteroideas (glucocorticoides, hormonas sexuales...).
- Funciones de desintoxicación. Al igual que la vitamina C, participaría en el fenómeno de inducción enzimática localizado en los microsomas de los hepatocitos; ante intoxicaciones experimentales, se detectó una disminución de las reservas hepáticas de vitamina A, unida a un decremento de los niveles del citocromo P450.

La carencia de retinol se manifiesta, sobre todo, por síntomas oculares y mucocutáneos (hiperqueratosis, sequedad...). La hipervitaminosis da lugar, bien a una intoxicación aguda caracterizada por hipertensión endocraneal, bien a una intoxicación crónica con sintomatología dérmica y general inespecífica.

La vitamina D (colecalfiferol) deriva de la irradiación ultravioleta solar del 7-dehidro-colesterol, presente en la dermis humana (existiría una forma artificial, vitamina D₂, producida

IV.- MATERIAL Y METODOS

la irradiación ultravioleta artificial del ergosterol).

Cualesquiera que sea su origen, natural o artificial, la vitamina D precisa, para presentar funciones biológicas, ser convertida en metabolitos activos: 1,25-dihidroxi-colecalciferol ($1,25-(OH)_2-D_3$), 24,25-dihidroxi-colecalciferol ($24,25-(OH)_2-D_3$) ó 25-hidroxi-colecalciferol ($25-OH-D_3$), con un espectro de actividad biológica de 100/10/1 respectivamente.

El colecalciferol (D_3) se absorbe básicamente a nivel yeyunal, circulando por la linfa en su mayor parte libre y en una mínima proporción esterificado con ácidos grasos saturados; en sangre, sólo puede encontrarse unido a una α_1 -globulina que le protege de la oxidación y le transporta hasta el hígado, donde acontece su primera hidroxilación a nivel del C25 (25 hidroxilasa microsomial específica) para dar origen al $25-OH-D_3$, reacción controlada por un mecanismo "feed-back" negativo (concentraciones plasmáticas de $25-OH-D_3$). El producto de esta hidroxilación se une a una α -globulina encargada de vehiculizarlo hasta los riñones en donde, a nivel de las mitocondrias de los tubos contorneados proximales, acontecerá la segunda reacción de hidroxilación para rendir $1,25-(OH)_2-D_3$, forma máximamente activa de la vitamina D; a diferencia de la primera reacción de hidroxilación, ésta segunda se caracteriza por un doble mecanismo de control: Feed back negativo a cargo del producto ($1,25-(OH)_2-D_3$) y niveles del calcio sérico, lo que ha inducido a su consideración como auténtica hormona (de funcionalismo homólogo a la parathormona), aun cuando el regulador definitivo estaría constituido por la concentración intracelular de fósforo (disminución del P aumento de la secreción de $1,25-(OH)_2-D_3$). Cuando no existen trastornos del equilibrio fosfocálcico, ni carencias de vitamina D, puede sintetizarse a partir del $25-OH-D_3$ (riñón, intestino, cartílago) el

IV.- MATERIAL Y METODOS

24,25-(OH)₂-D₃ que desempeña un importante papel en la mineralización del hueso, en la supresión de la secreción de PTH y en el desarrollo embriológico.

La vitamina D se almacena en el hígado, los músculos y, sobre todo, en el tejido adiposo; mientras que la vida media de la D₃ es de unas 26 horas y la de sus metabolitos hidroxilados de siete a catorce días, la duración de la actividad del 1,25-(OH)₂-D₃ es de solamente 5-6 horas. La inactivación de la D₃ y de su primer metabolito hidroxilado (25-(OH)-D₃) se encuentra bajo la dependencia de un sistema enzimático ubicado en los microsomas hepatocíticos, que los transforma en metabolitos hidrosolubles inactivos siendo eliminados por la orina y las heces.

La vitamina D se relaciona con dos funciones biológicas:

- Estimulación de la retención de calcio y fosfatos por el organismo.
- Control de la mineralización de la matriz ósea.

La vitamina D es indispensable para mantener dentro de la normalidad las concentraciones séricas del calcio y del fósforo, lo cual es posible gracias a la actuación de sus metabolitos hidroxilados sobre el intestino delgado, el hueso y el riñón. A nivel de la mucosa del intestino delgado, el 1,25-(OH)₂-D₃ penetra por el polo hemático del enterocito y uniéndose a una proteína copuladora de calcio ("protein-binding-calcium" PBCa o calmodulina) va a estimular el transporte activo transcelular del mismo; incrementando la permeabilidad de la membrana celular (en el paso de Ca por la membrana enterocítica se ha descrito otra proteína facilitadora de este proceso, la "intestinal membrane protein" o IMP), activando la transformación de las sales cálcicas alcalinas en sales cálcicas ácidas (mucho más solubles) y estimulando la biosíntesis de PBCa; por último, el calcio es transportado al

IV.- MATERIAL Y METODOS

polo hemático del enterocito (proceso dependiente de la calmodulina) y pasa a la sangre. El mecanismo de captación enteral descrito es similar para el fósforo y el magnesio, facilitando su absorción (el fósforo presenta interrelaciones con la síntesis del $1,25-(OH)_2-D_3$, de forma que ante una hipofosfatemia se eleva varía la producción de este metabolito hidroxilado).

A nivel óseo, la vitamina D regula la dinámica del calcio y el fósforo, estimulando la actividad osteoclástica de modo directo (aun en ausencia de PTH) y por ello facilitando la movilización de estos dos minerales, que pasando a la sangre contribuirían al mantenimiento de la homeostasis fosfocálcica.

Sobre el riñón, la vitamina D despliega unos efectos similares a la PTH (disminución de la fosfaturia y aumento de la calciuria) sin poder precisar si son de modo directo o indirecto; lo eviden te es que la administración de vitamina D induce una hipercalcemia, inhibidora de la secreción de PTH (tal vez este descenso de los dinteles de PTH implicase una menor actividad hormonal sobre el riñón, con la aparición de mayor calciuria y menor fosfaturia (véase pg. 129)).

Se pensaba que la vitamina D contribuía directamente a la mineralización del hueso, y de aquí la necesidad de prescribir esta vitamina en situaciones de raquitismo y osteomalacia. Da Lu ca (1984)^{30...} demostró que la acción de la vitamina D sobre el hueso y su mineralización era indirecta (facilitando el aporte de minerales para que ésta se lleve a efecto), lo que desterraría el concepto de una necesidad insoslayable de D_3 para que la mineralización ósea se llevase a cabo y de modo adecuado.

Por otro lado, la vitamina D disminuye la actividad de las células osteoformadoras, lo que motivaría una menor síntesis de co lágeno óseo y, por ende, de la osteoformación (Skjodt 1985)^{128.}

IV.- MATERIAL Y METODOS

La carencia de vitamina D se manifestará por un cuadro de raquitismo en los niños, o de osteomalacia en los adultos. En la hipervitaminosis se producen diversas lesiones, siendo las más importantes las calcinosis renales con gran afectación funcional que pueden conducir a la muerte.

La vitamina E (α -tocoferol) es dentro de los tocoferoles naturales ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) la más frecuentemente hallada (90%) y la que presenta mayor actividad biológica, por lo que nos ceñiremos en la exposición al α -tocoferol exclusivamente.

Presente en la alimentación en forma de ésteres de tocoferol, la vitamina E se hidroliza y se absorbe a nivel del intestino delgado (entre un 20-40% de la vitamina E ingerida pasa como tocoferol no modificado al torrente linfático) siendo eliminado el resto por las heces. En la sangre circula inicialmente en forma libre, para unirse después a la fracción β -lipoproteica, alcanzando unas concentraciones plasmáticas del orden de 0,7-1,6 mg. por ciento (aunque son muy variables, disminuyendo claramente con un aporte insuficiente o ante un catabolismo elevado). El tocoferol se distribuye por la totalidad de los tejidos, almacenándose en cantidades importantes en el hígado (incluso varios gramos), tejido adiposo, hipófisis, suprarrenales, útero y testículos; resulta difícil valorar la importancia de estas reservas vitamínicas, pero lo cierto es que en los animales de experimentación los primeros síntomas carenciales sólo se manifiestan tras un largo periodo de deprivación. A nivel celular, se oxida dando origen al ácido tocoferónico que mediante su conjugación con el ácido glucurónico se transforma en su γ -lactona correspondiente (metabolitos de Simon), forma en que es eliminada por la

IV.- MATERIAL Y METODOS

bilis (80%) y por la orina (20%).

A pesar de los múltiples trabajos realizados sobre las funciones fisiológicas de la vitamina E, tanto los mecanismos de acción como las actividades biológicas continúan siendo conocidas de modo confuso:

- Efectos antioxidantes. Los tocoferoles se comportan, básicamente, como antioxidantes lo que les permitiría proteger de la oxidación a determinadas biomoléculas (ácidos grasos poliinsaturados, enzimas, hormonas, vitaminas...) esenciales para el metabolismo celular. Al captar moléculas de O_2 , la vitamina E se opondría a la formación de radicales peróxidos, auténticos tóxicos celulares, susceptibles de formar con las proteínas determinadas moléculas complejas anómalas (la coexistencia de un déficit de vitamina E y un exceso de ácidos grasos poliinsaturados puede producir la aparición de estas moléculas anómalas, visibles en forma de pigmentos lipídicos del tipo pigmento ceroides, lipofuscina...).

Aunque se ha llegado a afirmar que la vitamina E sería el antioxidante biológico principal, existen otras biomoléculas (selenio, coenzima Q, vitamina C, ciertos aminoácidos azufrados) con idénticas propiedades antioxidativas, cuyas interrelaciones resultan complejas.

- Relaciones con el coenzima Q. Las ubiquinonas (coenzima Q) poseen una estructura química muy similar a la de los tocoferoles, desempeñando una función sumamente importante a nivel de la cadena de transporte electrónico (cadena respiratoria). A semejanza de la vitamina E, las ubiquinonas pueden ser alternativamente oxidadas o reducidas gracias a la interconversión reversible de la quinona en hidroquinona; de hecho, el tocoferol parece sufrir en el organismo una oxidación irre-

IV.- MATERIAL Y METODOS

versible a tocoferilquinona. Se ha considerado la hipótesis de una eventual transformación del tocoferol en coenzima Q, aunque en la actualidad se admite que las dos biomoléculas poseen actividades biológicas independientes (la coenzima Q no puede ser considerada una vitamina, dado que el organismo humano es capaz de sintetizarla a partir de la tirosina con la intervención de numerosas enzimas y coenzimas); la administración de vitamina E en casos de deficiencia de ubiquinonas ha resultado ineficaz, lo que abogaría por la independencia entre ambas moléculas (en todo caso, gracias a las propiedades antioxidantes de la vitamina E, ésta protegería de la oxidación al coenzima Q).

- Relaciones con el selenio (véase pg. 427).
- Relaciones con el metabolismo lipídico. Se ha comprobado que la vitamina E, actuando como reductora, impediría la peroxidación de los lípidos de las membranas celulares, proporcionando a los radicales libres los hidrogeniones precisos para la formación de agua. Scott (1980)^{124..} consideró que la vitamina E constituía la primera barrera defensiva contra la oxidación de los fosfolípidos de membrana, a pesar de lo cual se formarían algunos peroxidos que serían destruidos por el selenio integrado en la glutatión-reductasa. En un intento de explicar esta capacidad protectora, se había propuesto que la vitamina E se encontraría incluida en la estructura lípidoproteica de las membranas celulares, estando unida por sus grupos metilos a los fosfolípidos integrantes de las mismas, acoplándose con los dobles enlaces de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) confiriéndoles estabilidad arquitectónica. Hipótesis corroborada por diversas observaciones clínicas y experimentales: a) Que los AGPI, con tendencia a

IV.- MATERIAL Y METODOS

- la autooxidación, en exceso elevan las necesidades de vitamina E. b) Que otros agentes antioxidantes, como el selenio, pueden prevenir en parte el cuadro carencial de esta vitamina. c) El hecho de que animales sometidos a dietas escasas en tocoferoles, presentan en sus citoplasmas celulares acúmulos de fucsina y pigmentos ceroides, procedentes de la oxidación de los lípidos de los organelos intracelulares. d) La importancia de la vitamina E en el mantenimiento de la estabilidad de las membranas intracelulares de los hematíes, que contienen una gran proporción de ácidos grasos insaturados.
- Relaciones con la síntesis del grupo hemo. La vitamina E podría intervenir en la regulación de la biosíntesis del grupo hemo mediante dos mecanismos: 1) Controlando la inducción y la represión de los enzimas que participan en la formación del ácido amino-levulínico (α -amino-levulínico sintetasa catalizadora de la condensación de la glicina con la succinil-CoA) y el porfobilinógeno (amino-levulínico deshidrogenasa responsable de la condensación de dos moléculas de ácido amino-levulínico). 2) Participando en la síntesis de las proteínas hémicas (Hb, citocromos...) que desempeñan un papel capital en el metabolismo celular.

Por su participación en la síntesis del hemo y de las proteínas hémicas (catalasas, triptófano-oxidasa, citocromos..) la vitamina E podría influir "a distancia" sobre numerosas reacciones metabólicas, lo que permitiría explicar la diversidad de los trastornos que caracterizan su carencia, al márgen de sus propiedades antioxidantes: Clarificar la aparición de un estado carencial vitamínico cuando la dieta es rica en AGPI, se admite para ello que los peróxidos lípidicos (oxidación de los AGPI) son degradados por la acción de una catala

IV.- MATERIAL Y METODOS

sa en la que el hemo constituye el grupo prostético, ante una mayor presencia de peróxidos lipídicos se precisarían mayores cantidades de catalasa y, secundariamente, de vitamina E (los antioxidantes por el contrario reducirían las necesidades, al limitar la formación de peróxidos). Un déficit en la síntesis del hemo (hipovitaminosis E) daría lugar a una insuficiente biosíntesis de la protoporfirina IX con incapacidad para la fijación de hierro, que podría conducir a una intoxicación orgánica de desenlace fatal (mecanismo comprobado experimentalmente en cerdos jóvenes).

La carencia de vitamina E se manifiesta por un abigarrado cuadro clínico, caracterizado por: Anemia hemolítica con reducción de la vida media de los hematíes y disminución de la resistencia osmótica (eventualmente, aparición de cuerpos de Heinz), encefalomalacia, distrofia muscular, fibroplasia retrolental, esteatosis hepática, alteraciones de la espermatogénesis...

La vitamina K (filoquinona) es un derivado natural de la naftoquinona dotado de propiedades antihemorrágicas. En un principio, la denominación de vitamina K englobaba a un conjunto de derivados de la naftoquinona caracterizados por sus propiedades antihemorrágicas ("Koagulation vitamins"). En la actualidad, se consideran dos formas naturales de la vitamina K: La vitamina K₁ (filoquinona o fitomenadiona) y la vitamina K₂ (menaquinona). A las que habría que añadir una tercera forma sintética, la vitamina K₃ (menadiona).

La vitamina K₁, al igual que otras vitaminas liposolubles, se absorbe en la parte alta del intestino delgado por un proceso activo demandante de energía y en presencia de sales biliares;

IV.- MATERIAL Y METODOS

la vitamina K_2 al ser sintetizada por la flora intestinal se absorbe en los últimos tramos del ileon y en el colon, por simple difusión. Una vez en la sangre (concentración <1 mg/cc.) es conducida hasta los órganos de almacenamiento (hígado 78%, músculos y piel) donde permanece temporalmente (hígado 44% a las 24 horas músculos 29% a las 24 horas y piel 13% a las 24 horas), presentando una vida media inicial de 20-24 minutos y una vida media terminal de 120-150 minutos, con un turnover de 2,5 horas. A pesar del corto tiempo de turnover y del pequeño depósito orgánico de esta vitamina (<100 mcg), la deficiencia aguda de esta vitamina resulta sumamente improbable ante su lento catabolismo y la existencia de formas de almacenaje con elevado peso molecular.

En el organismo humano, la vitamina K resulta indispensable para la biosíntesis hepática de diversos factores de la coagulación (factor II o protrombina, factor VII o proconvertina, factor IX o factor Christmas, factor X o factor Stuart) denominados en su conjunto como "Factores del grupo de la protrombina". Todos ellos son proteasas que intervienen en fases intermedias de la coagulación sanguínea (fase de formación de la trombina), conjunto de una serie de reacciones enzimáticas en las que resulta esencial la afinidad de estos factores proteicos por el calcio y los fosfolípidos. Lo que confiere a la protrombina su actividad biológica específica son los radicales de un aminoácido especial (ácido γ -carboxiglutámico o Gla) que contiene, con gran capacidad de unión al calcio y a los fosfolípidos. Este a.a. (Gla) ha sido identificado en la totalidad de las proteínas dependientes de la vitamina K, y la función de ésta (K) radicaría en formar parte de un complejo enzimático que produce la carboxilación de los residuos glutámicos situados en la región aminoterminal de los precursores proteicos, convirtiéndolos en residuos

IV.- MATERIAL Y METODOS

de Gla, lo que conferiría a las proteínas vitamino dependientes su actividad biológica específica.

La participación de la vitamina K en la carboxilación de las proteínas es un proceso de índole cíclico: En el inicio de la reacción de carboxilación, la forma activa de la vitamina K sería la hidroquinona (KH_2), producida a partir de la vitamina K por actuación de una reductasa, la hidroquinona es oxidada a vitamina K 2-3 epóxido en presencia de CO_2 y el apropiado precursor proteico portador de radicales glutámicos, lo que produciría la formación de radicales γ -carboxiglutámicos; a su vez, la vitamina K 2-3 epóxido constituye el sustrato de un enzima microsómico (2-3 epóxido reductasa) que la reconvierte en vitamina K, cerrándose el proceso cíclico.

Aun cuando hasta hace pocos años, se pensaba que ninguna otra sustancia o proteína del organismo humano dependía para su biosíntesis de la vitamina K, dos nuevas proteínas plasmáticas (C y S) han sido demostradas como dependientes de la vitamina K (Gallop 1980)^{45...}: La más importante proteína ósea no colágena, 1-2% del contenido proteico óseo total, contiene radicales Gla formados en los microsomas de los osteocitos por un proceso de carboxilación dependiente de la vitamina K. Complementariamente, se han detectado proteínas con restos Gla en el córtex renal, la placenta, el páncreas, el bazo, los pulmones y en placas calcificadas de aterosclerosis (así como en calcificaciones subcutáneas patológicas, cálculos renales de oxalato y fosfato cálcico)

Las funciones de estas proteínas, relacionadas con la vitamina K, se desconocen en la actualidad, aun cuando se piensa puedan estar relacionadas con el metabolismo cálcico.

IV.- MATERIAL Y METODOS

3.6.2. Vitaminas hidrosolubles

Las vitaminas hidrosolubles (complejo B, C) se caracterizan por: Eliminación por orina, no presentar cuadros de intoxicación por sobredosificación y perderse en la elaboración de los alimentos, al ser hidrosolubles-termolábiles.

La vitamina B₁ (tiamina o aneurina) está compuesta por un núcleo pirimídico unido a un núcleo tiazol por un puente metileno, conteniendo un átomo de nitrógeno cuaternario.

La tiamina es absorbida rápidamente en la parte superior del duodeno y transportada hasta el hígado por la porta; algunos derivados tiamínicos liposolubles pueden pasar a la circulación linfática, pero las concentraciones sanguíneas así obtenidas no parecen revestir una significación biológica particular. Para poder desplegar actividad biológica, la tiamina tiene que ser fosforilada (tiaminopirofosfocinasa) y transformarse en pirofosfato de tiamina (TPP) o cocarboxilasa; aunque dicha reacción puede realizarse en numerosos tejidos, acontece fundamentalmente a nivel de la célula hepática. Una vez activada, el TPP circula por el plasma en forma libre (1 ug%) repartiéndose por los diversos tejidos, alcanzando máximas concentraciones en el hígado, cerebro, riñones y corazón. No obstante, las reservas tisulares de tiamina nunca son importantes y dependen siempre de un aporte alimenticio cotidiano suficiente; con unas reservas tisulares inferiores a 30 mg. presenta un turnover de 1 mg/día.

Tras haber desempeñado sus funciones de grupo prostético, la tiamina es degradada en diferentes metabolitos (ácido tiaminocarbónico, ácido carbotiamínico, piramina...) eliminados básicamente por vía renal, aunque también excretados por la secreción biliar y el sudor (la aparición de tiamina en orina indicaría un aporte excesivo, dada la capacidad limitada de los tejidos para

IV.- MATERIAL Y METODOS

degradar la tiamina en pirimidina).

En su forma activada de éster pirofosfórico (TPP) o cocarboxilasa, la tiamina participa, en calidad de coenzima, en un elevado número de reacciones metabólicas (se han descrito más de 24 enzimas que la contienen como coenzima), interviniendo activamente en diferentes "puntos estratégicos" del metabolismo glicídico:

- Reacciones de descarboxilación de cetoácidos, siendo los más importantes el ácido pirúvico y el ácido α -ceto-glutárico.
- Reacciones de descarboxilación oxidativa, merced a las cuales el ácido pirúvico se transforma en ácido acético y el ácido α -ceto-glutárico en ácido succínico, precisando de la presencia de TPP, NAD y ácido lipoico

El ácido acético formado se activa (acetil-CoA) pudiendo penetrar en el ciclo anfibólico de Krebs con fines energéticos o participar en procesos de anabolismo lipídico (biosíntesis de ácidos grasos y/o esteroides). En ausencia de descarboxilación oxidativa, el ácido pirúvico y el ácido láctico se acumularían en los tejidos.

El ácido α -ceto-glutárico daría origen al succinil-CoA, elemento esencial del ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

- Reacciones de transcetolización. Mientras que en las reacciones de descarboxilación (bien simple "fermentación alcohólica" o bien oxidativa) se separan y/o se transfieren grupos aldehídos, en las reacciones de transcetolización fundamentalmente se forman y se degradan α -cetoles. La tiamina, como coenzima de las transcetolasas, desempeña un importante papel en la degradación de los glúcidos por la vía de las pentosas (vía de Warburg-Dickens-Lipmann), vía catabólica mucho menos importante, desde un punto de vista energético, que la

IV.- MATERIAL Y METODOS

ruta glicolítica anaerobia de Embden-Meyerhoff, pero sumamente interesante en otros aspectos. En condiciones normales, se degrada hasta un 10% de la glucosa ofertada por la vía de las pentosas, sobre todo a nivel de la corteza suprarrenal, leucocitos, hematíes y la mama lactante; merced a esta vía degradativa, el organismo lograría tres finalidades esenciales: a) La síntesis de pentosas (ribosa y desoxiribosa) necesarias para la biosíntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos b) Un suministro adecuado de NADPH a las células, imprescindible para la síntesis de ácidos grasos y esteroides; dado que la glicólisis anaerobia únicamente suministraría la forma reducida (NADP). c) Transformar ciertos ribofosfatos en hexosafosfatos, reintroducibles en la vía oxidativa principal de los glúcidos.

- Relación con el mantenimiento de la permeabilidad normal de las membranas neuronales. La acetilcolina indispensable para la transmisión del impulso nervioso a nivel de la sinapsis, se originaría a partir del grupo acetil-CoA procedente de la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico.

El estado carencial de aneurina, conocido desde hace años, se denomina "Beri-beri" estando caracterizado por: Trastornos psíquicos, polineuritis, alteraciones cardiovasculares...

La vitamina B₂ (riboflavina) es el resultado de la unión de una flavina (isoaloxacina) con una ribosa.

La riboflavina se absorbe a través de la pared intestinal, a cuyo nivel acontecerá su fosforilización (favorecida por las hormonas tiroideas) que conduce a la formación de dos ésteres fosfóricos, el flavínmononucleótido (FMN) y el flavinadeninad nucleó-

IV.- MATERIAL Y METODOS

tido (FAD); pasando a la sangre en un 75% de forma fosforilada y un 25% de forma libre, hasta llegar al hígado. En el organismo existirían reservas (en pequeñas cantidades) de riboflavina en hígado, bazo, riñón y músculo cardiaco que permanecerían estabilizadas durante prolongados espacios de tiempo, incluso en casos de carencia grave y prolongada; si bien los órganos depósito contendrían riboflavina en forma esterificada (FMN o FAD), se ha comprobado que tanto la córnea como la retina poseen cantidades relativamente importantes de B_2 libre, aunque siguen siendo muy imprecisos los conocimientos relativos a las funciones de la riboflavina a nivel del aparato ocular y a su participación en los procesos de la visión.

La B_2 se elimina principalmente por la orina tanto en forma libre como en forma de sus catabolitos, y una mínima fracción por el sudor.

En sus formas fosforiladas (FMN Y FAD), la vitamina B_2 participa en una gran variedad de reacciones metabólicas, como constituyentes de los grupos prostéticos de numerosas enzimas (flavoproteínas) que desempeñan un importante papel en las reacciones oxidativas destinadas a producir la energía precisa para los requerimientos celulares. En líneas generales, desplegando la función de deshidrogenasas en el metabolismo intermediario de glúcidos, lípidos y proteínas; su capacidad redox radicaría en el núcleo aloxánico susceptible de oxidarse o reducirse. En consecuencia, participaría como cofactor en:

- La cadena respiratoria, pues las flavoproteínas constituyen el eslabón entre los dipiridínnucleótidos (NAD) y los citocromos, desempeñando el papel de una NAD-deshidrogenasa en la que el grupo prostético sería la B_2 (FMN o FAD); una vez reducida (aceptación de hidrogeniones) es oxidada por media-

IV.- MATERIAL Y METODOS

ción de la ubiquinona (coenzima Q), que, a su vez, se reduce fácilmente en hidroquinona.

- El metabolismo de los glúcidos, al actuar como grupo prostético de la succinildeshidrogenasa catalizadora de la oxidación del ácido succínico en ácido fumárico; uno de los tiempos esenciales del ciclo de Krebs, y el único ejemplo que se conoce actualmente en el que la oxidación de un substrato se produce prescindiendo de la oxirreducción del NAD.
- El metabolismo de los lípidos, y en concreto de los ácidos grasos. El FAD forma parte de la acil-CoA-deshidrogenasa, enzima iniciadora de la β -oxidación de los ácidos grasos con fines energéticos. El FMN es el grupo prostético de la dehidroacilrreductasa participante en la biosíntesis de los ácidos grasos a partir del acetil-CoA.
- El metabolismo de las proteínas. Al igual que los glúcidos y los lípidos, los aminoácidos sufren una degradación en dos tiempos, el primero de los cuales consistiría en transformarlos en cuerpos oxidables capaces de participar en las diferentes etapas del ciclo tricarboxílico de Krebs. El FAD intervendría, como grupo prostético de los equipos enzimáticos responsables, en la desaminación oxidativa de los D-aminoácidos; mientras que el FMN lo haría en el proceso degradativo de los L-aminoácidos.
- El metabolismo de las purinas, por mediación de la xantinoxi-dasa, de la que es asimismo el grupo prostético. El FAD participaría en la oxidación de la hipoxantina en xantina y en ácido úrico, producto final del metabolismo purínico en el hombre. Este mismo enzima participa también en la oxidación de numerosos aldehidos y en la transformación de los mismos en los ácidos carboxílicos correspondientes.

IV.- MATERIAL Y METODOS

A pesar de su importancia metabólica, la carencia de vitamina B₂ produce una sintomatología inespecífica y banal (síntomas oculares, cutáneo-mucosos...).

La vitamina B₃ (niacina, ácido nicotínico o PP) está constituida por dos compuestos con actividad vitamínica idéntica, el ácido nicotínico (piridín-β-carboxílico) o niacina (PP) y la nicotinamida (amida del ácido nicotínico).

La absorción de la vitamina B₃ se realiza a lo largo de la pared intestinal de un modo casi total, siendo transferida a la sangre. En el organismo la vitamina PP se encuentra ampliamente distribuida, sin existir auténticas reservas de la misma (a través de una serie de reacciones enzimáticas, algunas precisando piridoxal-5-fosfato, se cubren los 2/3 de las necesidades corporales de B₃ a partir de la conversión de L-triptófano en nicotinamida en proporción de 60 mg/1 mg, respectivamente), aunque sí parece existir una correlación significativa entre las concentraciones, más o menos altas, de ácido nicotínico-nicotinamida en el hígado y los músculos con el grado variable de carencia. En cambio, la evolución de los dinteles sanguíneos no permite inferir la depleción o la carencia de los depósitos orgánicos.

La eliminación se hace por la orina en forma de metabolitos catabólicos (N-metil-nicotinamida y N-6-piridona-carboxamida) y mínimamente en forma libre.

La niacina desempeña un papel fundamental en las reacciones redox, constituyendo el grupo activo de dos coenzimas: NAD (coenzima I ó codeshidrogenasa I) y NADP (coenzima II ó codeshidrogenasa II). En combinación con apoenzimas específicas, intervienen en diferentes fases del anabolismo-catabolismo de los gl^uc^ulí

IV.- MATERIAL Y METODOS

cidos, lípidos, proteínas y diversas sustancias; la nicotinamida intervendría, igualmente, de manera determinante en el curso de la degradación oxidativa terminal de los substratos en el ciclo del ácido cítrico, fijando el O_2 durante la fase terminal y transportándolo hasta las enzimas flavínicas de la cadena respiratoria.

Tanto el NAD como el NADP son capaces de fijar o de liberar hidrogeniones, pasando de su forma oxidada (NAD, NADP) a su forma reducida ($NADH_2$, $NADPH_2$) y viceversa, lo que les permitiría una óptima actuación como deshidrogenasas. En el organismo, las proporciones NAD/ $NADH_2$ y NADP/ $NADPH_2$ varían en función de las necesidades, mediante la interconversión de NAD en NADP (transfosfatasa) e incluso intercambiando su estado de oxidación del binomio $NADP-NADH_2$ en $NADPH_2-NAD$ (transhidrogenasa). De este modo, el organismo que está sometido a influencias diversas, puede mantener un equilibrio preciso entre las reacciones degradativas (exoenergéticas o productoras de energía) y las reacciones constructivas (endoenergéticas o consumidoras de energía).

El NAD participa, principalmente, en reacciones catabólicas (exoenergéticas) en el curso de las cuales resulta reducido, sobre todo, a $NADH_2$ (transformaciones de ácido láctico en ácido pirúvico, de alcohol en acetaldehído, de ácido β -OH-butírico en acetaldehído...). Por el contrario, el $NADPH_2$ es oxidado, casi siempre, a NADP en el devenir de reacciones anabólicas (endoenergéticas) o de síntesis (transformaciones de glucosa-6-P en ácido fosfogluconúrico, ácido cítrico en ácido α -ceto-glutárico, biogénesis de ácidos grasos y esteroides, reducción de la metahemoglobina).

La carencia de vitamina B_3 da origen al cuadro clínico de la pelagra, definido por las siglas DDD (dermatitis, demencia y

IV.- MATERIAL Y METODOS

diarrea).

La vitamina B₅ (ácido pantoténico) es una estructura lineal correspondiente a la combinación de un derivado del ácido butírico con la β-alanina.

El ácido pantoténico se absorbe a nivel de la mucosa intestinal, probablemente por difusión, pasando posteriormente a la circulación sanguínea en donde tras unirse a una proteína transportadora es distribuida por la totalidad de los tejidos orgánicos; las concentraciones sanguíneas de B₅ varían entre 0,2-2 mg/lt, dependiendo de la reciente ingestión de alimentos con una elevada proporción de ácido pantoténico. A nivel tisular, la B₅ es utilizada para la formación de coenzima A (CoA) - única forma del ácido pantoténico detectable en estas estructuras orgánicas - alcanzando unas concentraciones variables entre 200-4500 ug/100 gr de tejido fresco, con máximos dinteles en hígado, suprarrenales, cerebro, corazón y riñones (la vitamina B₅ se halla asimismo en forma de CoA en los hematíes, mientras que en el plasma sólo se encuentra en forma libre unida a su proteína de transporte). El CoA atraviesa difícilmente la membrana celular, por lo que parece ser sintetizado, a partir de B₅, en el espacio intracelular.

La eliminación acontece por vía urinaria (60-70%) y por las heces (30-40%), alcanzando unas concentraciones en orina del orden de 0,5-4 mg/lt de ácido pantoténico libre. Dado que las cantidades absorbidas y excretadas son prácticamente idénticas, se ha llegado a la conclusión de que la vitamina B₅ no es degradada en el organismo.

El relevante papel fisiológico desempeñado en el organismo por el ácido pantoténico, es debido a ser uno de los componentes

IV.- MATERIAL Y METODOS

fundamentales del coenzima A (CoA), indispensable para la vida celular. El CoA está formado por un nucleótido fosfoadenílico unido, mediante un grupo pirofosfato, a la pantoteína; ésta, a su vez, está constituida por una molécula de ácido pantoténico finalizada en un radical -SH (cisteína), siendo el enantiómero dextrógiro el único que posee propiedades biológicas. Las uniones energéticas del CoA con los ácidos orgánicos (a nivel del radical -SH) precisan para su estabilización la degradación de una molécula de ATP; los ácidos orgánicos así activados, pueden participar entonces en reacciones metabólicas en el transcurso de las cuales se rompería el enlace tio-éster y la energía liberada quedaría, en general, transferida al CoA siendo utilizada para la activación de otro ácido orgánico.

- Reacciones catabólicas

La unión del CoA con el ácido acético daría lugar al acetil-CoA, auténtico punto de confluencia de los productos catabólicos de glúcidos y lípidos, antes de su degradación oxidativa en el ciclo de Krebs.

A nivel del metabolismo glicídico, la incorporación al CoA de los radicales acetilos procedentes de la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico conduce a la formación de acetil-CoA; cualquiera que sea su origen, los grupos acetilos unidos al CoA son transferidos al ácido oxalacético para formar ácido cítrico, biomolécula que inicia el ciclo de Krebs. Dentro ya del ciclo, existen otras reacciones que precisan igualmente la intervención del CoA (transformación del ácido α -ceto-glutárico en ácido succínico a través de la succinil-CoA).

A nivel del metabolismo lipídico, la oxidación de los ácidos grasos se inicia con la formación de moléculas acil-CoA,

IV.- MATERIAL Y METODOS

forma activada de los ácidos grasos, y con producción final de acetil-CoA (ácidos grasos con un número par de átomos de carbono) o de propionil-CoA (ácidos grasos con un número impar de átomos de carbono), que ulteriormente se convertirá en ácido succínico previa fijación de un grupo CO_2 .

A nivel del metabolismo de los aminoácidos. Tras reacciones de desaminación oxidativa o bien de transaminación, la mayoría de los a.a. se transforman en ácidos α -cetónicos, independientemente que pertenezcan al ciclo de Krebs (ácido α -ceto-glutárico, ácido oxalacético...) o al catabolismo glicídico (ácido pirúvico) su degradación final precisa la colaboración del CoA.

- Reacciones de biosíntesis

El CoA es asimismo indispensable para un elevado número de reacciones anabólicas. La condensación de los radicales acetilo, primer tiempo de la cetogénesis, y la estructuración de largas cadenas de ácidos grasos (a partir de grupos básicos de dos átomos de carbono) no pueden realizarse sin el concurso del CoA. Otro tanto ocurriría en la esterificación de las funciones alcohólicas del glicerol por los ácidos grasos (formación de triglicéridos), en la síntesis de esteroles y esteroides, en la biosíntesis de grasas neutras o lípidos más complejos, en la formación del núcleo tetrapirrólico de la hemoglobina y de las profirinas... Es decir, siempre que exista una unión de cadenas carbonadas elementales.

La avitaminosis B_5 apenas está descrita, contrastando la importancia biológica del ácido pantoténico con la escasa trascendencia clínica que supone su carencia.

IV.- MATERIAL Y METODOS

La vitamina B₆ es un derivado de la piridina, siendo tres los componentes dotados de actividad vitamínica (piridoxina, piridoxal y piridoxamina) diferenciables únicamente por el grupo funcional situado en la posición 4 de la fórmula desarrollada (alcohol, aldehído, amina respectivamente).

No se conocen con exactitud ni el mecanismo ni los factores que favorecen la absorción de vitamina B₆ en el intestino. En cualquier caso, se sabe que se absorbe muy rápidamente (menos de dos horas después de ser administrada se detecta ya en orina indicio de vitamina B₆ y, sobre todo, una elevada proporción de ácido 4-piridóxico, principal metabolito excretado.

Por otra parte, un minuto después de la inyección de piridoxal marcado con C14, se ha comprobado su presencia en hígado y su transformación, casi completa, en piridoxal-fosfato al cabo de quince minutos.

La actividad biológica de los tres compuestos vitamínicamente activos parece deberse a la presencia de un grupo fenólico (OH) en el carbono de posición 3. Absorbida principalmente en forma de piridoxina (o piridoxol), la vitamina B₆ va a sufrir en el organismo, a nivel del C4, ora una oxidación en piridoxal, ora una aminación en piridoxamina; a continuación, bajo el efecto de la piridoxal-fosfocinasa, se fosforiliza el grupo alcohólico en posición 5, conduciendo a piridoxal-5-fosfato (forma activa de coenzima) o a piridoxamín-fosfato (forma de reserva que puede transformarse en piridoxal-5-fosfato por simple desaminación). No se ha determinado con certeza el orden de estas transformaciones metabólicas y se ignora concretamente si la oxidación en aldehído del piridoxol (piridoxina) se produciría antes o después de la fosforilización.

La vitamina B₆ participa en un gran número de reacciones meta-

IV.- MATERIAL Y METODOS

bólicas, habiéndose identificado al menos sesenta sistemas enzimáticos en los que desempeña un papel fisiológico (el piridoxal-5-fosfato es el grupo prostético de numerosas enzimas). Resultando, sobre todo, esencial para el metabolismo de proteínas y aminoácidos, al extremo que una carencia de B₆ puede determinar retención nitrogenada sin la existencia de disfunción renal.

- Metabolismo de los aminoácidos. La piridoxina se encuentra íntimamente relacionada con diversas reacciones específicas de estos principios inmediatos.

a) Reacciones de transaminación, en el transcurso de las cuales el fosfato de piridoxal se transforma en piridoxamina al fijar un grupo amina, que es transferido posteriormente al ácido α -cetónico correspondiente; prototipos de esta reacción serían la alanín-aminotransferasa (SGPT) y la aspártico-aminotransferasa (SGOT) que catalizarían la formación a partir de la alanina, ácido aspártico y ácido alfa-ceto-glutárico de ácido glutámico, ácido pirúvico y ácido oxalacético respectivamente (los ácidos pirúvico y oxalacético serían reintroducidos en el ciclo de Krebs, mientras que el ácido glutámico tras perder una molécula de amoníaco - desaminación - regeneraría el ácido α -ceto-glutárico). Debido a su reversibilidad, estas reacciones de transaminación desempeñarían un papel muy importante, tanto en los procesos catabólicos como en los anabólicos de los a.a., constituyendo el nexo de unión entre los metabolismos proteico y glicídico a través de la gluconeogénesis.

b) Reacciones de descarboxilación, en las que enzimas específicos con grupos prostéticos constituidos por piridoxal-5-fosfato aseguran la pérdida de radicales -COOH de ciertos aminoácidos, originando su amina correspondiente. Algunas de

IV.- MATERIAL Y METODOS

estas aminas (histamina, serotonina, adrenalina, noradrenalina, dopamina...) resultan esenciales para el eufisiologismo orgánico, siendo conocidas por al denominación de aminas biógenas.

c) Reacciones de desaminación. Se han aislado en el hígado ciertos enzimas catalizadores de la desaminación oxidativa de la serina (conversión en ácido pirúvico) y de la treonina (transformación en ácido α -ceto-butírico) cuyo grupo prostético sería el piridoxal-5-fosfato.

d) Reacciones específicas de ciertos aminoácidos.

El piridoxal-5-fosfato es componente de las transulfurasas (homocisteína + serina = cisteína + homoserina) y de las desulfhidrasas (cisteína + homoserina = ácido pirúvico + SH_2 + NH_3) que controlarían la transferencia de un radical tiol, pudiendo ser sintetizada la cisteína a partir de la metionina.

El destino metabólico del triptófano puede ser triple: Biosíntesis proteica (90%), vía de la cirunenina (8%) conducente a la síntesis de ácido nicotínico (vitamina PP) y vía de los hidroxindoles (2%) que finaliza en la biosíntesis de serotonina; estas dos últimas rutas metabólicas serían piridoxín-dependientes.

Al favorecer la transaminación del ácido glioxílico en glicina, la vitamina B_6 permitiría reducir las concentraciones urinarias de ácido oxálico. Presente, igualmente, en la síntesis del ácido δ -aminolevulínico participaría en la formación de los núcleos porfirínicos.

- Metabolismo de los glúcidos. Como coenzima de las fosforilasas participaría en el proceso glucógenolítico a nivel hepático y muscular. Por otro lado, cooperaría en la síntesis or

IV.- MATERIAL Y METODOS

gánica del ácido γ -aminobutírico (GABA), importante regulador cerebral actuando como inhibidor a nivel de la corteza encefálica: El ácido α -cetoglutárico, procedente del ciclo de Krebs, por transaminación se convertiría en ácido glutámico, el cual tras descarboxilación originaría ácido γ -aminobutírico; el piridoxal-5-fosfato es el grupo prostético indispensable para la evolución de estas reacciones, como también para la ulterior degradación del GABA en semialdehído succínico que, una vez oxidado (ácido succínico) se reincorporaría al ciclo de Krebs, lo que se denomina "shunt GABA de Laborit".

- Metabolismo de los lípidos. La vitamina B₆ ha sido implicada en el metabolismo intermediario de los ácidos grasos poliinsaturados, aunque resulta viable que no resulte una acción directa.

Hasta hace pocos años se desconocían cuadros clínicos carenciales, y mientras las concentraciones sanguíneas de piridoxina (0,6-1,8 ug%) se consideraban como informativas de los aportes vitamínicos recientes las determinaciones plasmáticas de piridoxal-5-fosfato (1,2 ug%) se estimaban índices del contenido orgánico total de esta vitamina. En la actualidad, se deslindan dos grandes entidades clínicas relacionadas con el déficit de piridoxina: Enfermedades carenciales propiamente dichas y enfermedades "dependientes". Las enfermedades carenciales propiamente dichas serían debidas a alteraciones del metabolismo de la vitamina B₆ o a un incremento de sus necesidades, habiendo sido descritos en mujeres tomando anticonceptivos orales y en pacientes tratados con L-dopa; los principales cuadros atribuibles a su carencia serían convulsiones infantiles, anemia normoblástica hipocroma, litiasis renal con cálculos de oxalato cálcico. En enfer-

IV.- MATERIAL Y METODOS

medades "dependientes" se englobarían aquellos cuadros nosológicos que sin ser debidos a la carencia de piridoxina, responderían favorablemente al tratamiento con la misma; se trataría de un grupo de enzimopatías tales como xanturenuria, cistationuria, anemia sensible a la piridoxina...

La vitamina B₈ (biotina, vitamina H) es el ácido 2-ceto-3-4-imidazolido-tetrahidrotiofan-valeriánico, constituido por un núcleo imidazol unido a un núcleo azufrado (tiófano) que en su segundo carbono podría contener: Acido valeriánico normal (β -biotina) o un isómero ramificado del mismo (α -biotina). Al ser una molécula ópticamente activa, solamente el isómero dextrógiro (D-biotina) posee una actividad vitamínica del 100%.

La biotina es absorbida en el intestino delgado, a partir del cual pasa a la sangre y los tejidos donde resulta almacenada (la piel es sumamente rica en esta vitamina, el cerebro la contiene en cantidades elevadas y las reservas hepáticas son importantes alcanzando valores de 0,2 mg/100 gr).

Su eliminación orgánica acaece en forma libre, parte por la orina (30-50 ug/día) y parte por las heces, a cuyo nivel resulta imposible distinguir entre biotina ingerida y biotina sintetizada por la flora intestinal.

La biotina se encuentra funcionalmente relacionada con el metabolismo intermediario de los glúcidos, lípidos y proteínas, así como el metabolismo de determinadas vitaminas y con la reactividad inmunológica. Su función biológica radicaría en actuar como coenzima especializado en el transporte activo de los radicales CO₂, erigiéndose como agente fundamental de las reacciones de carboxilación y transcarboxilación.

IV.- MATERIAL Y METODOS

- Metabolismo glicídico. La carboxilación reversible del ácido pirúvico en ácido oxalacético se encuentra bajo la regulación de la biotina; su déficit producirá una disminución de la neoglucogénesis por interferencia con el metabolismo del piruvato.
- Metabolismo lipídico. La interconversión del ácido propiónico en ácido succínico por mediación de la metil-malonil-CoA (reacción de carboxilación y de posterior transcarboxilación) etapa final de la β -oxidación de los ácidos grasos de número impar de átomos de carbono, estaría controlada por la vitamina H. Del mismo modo, ejercería una actividad catalizadora en la transformación del acetil-CoA en malonil-CoA (carboxilación) primera etapa en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga. Por otro lado, la deficiencia de biotina parece incrementar los niveles de colesterol, habiéndose comprobado que también influye sobre su metabolismo y almacenamiento.
- Metabolismo proteico. En las reacciones de transcarboxilación que aseguran la degradación de ciertos aminoácidos (leucina e isoleucina) e indirectamente en la biosíntesis de la glicina, leucina, metionina, ornitina-citrulina (ciclo de la urea), purinas y pirimidinas; su carencia conduce a una disminución de la síntesis proteica, además de interferir con el metabolismo del RNA.
- Vitaminas. Parece ser que la biotina facilita la conversión del folato conjugado en la forma no conjugada, extremo no demostrado categóricamente.
- Sistema inmunitario. Los estudios realizados en este aspecto indican que una carencia de biotina induciría decremento de los niveles séricos de IgA, falta de producción de anticuer-

IV.- MATERIAL Y METODOS

pos, ausencia de reacciones de hipersensibilidad cutánea retardada y descenso en la producción de linfocitos T "in vitro" con las pruebas de mitógenos.

La carencia orgánica de biotina, sólo producida por la presencia de antagonistas de la vitamina en la dieta, se traduce en síntomas cutáneo-mucosos y generales inespecíficos.

La vitamina B₁₂ (cianocobalamina) existe en el organismo bajo diferentes formas, conocidas con el nombre genérico de cobalaminas; al parecer, todos los derivados de la cobalamina (caracterizados por una compleja estructura molecular) son activos desde un punto de vista fisiológico. Un radical situado "por encima de la estructura plana de la molécula" y unido al átomo de cobalto, permitiría identificar a cada uno de los diferentes factores con propiedades vitamínicas B₁₂: Radical ciánico (C=N) en el caso de cianocobalamina y radical hidroxilo (OH) en el supuesto de la hidroxicobalamina.

La cianocobalamina libre se absorbe, ya sea por difusión pasiva o por mecanismo activo, en el tracto gastrointestinal pasando al torrente circulatorio en donde se une a proteínas transportadoras específicas (transcobalaminas). En la actualidad se conocen diversos tipos de transcobalaminas: Transcobalamina I (α -1-globulina) ó TC I, secretada por los granulocitos neutrófilos y eosinófilos y que la transporta en forma de metil-cobalamina, por lo que se trataría más bien de una forma circulante de almacenamiento. La transcobalamina II (β -globulina) ó TC II, sintetizada por el hígado y que no sólo asegura la liberación de B₁₂ por el enterocito, sino también la distribución de la misma por los tejidos, poseyendo gran importancia desde un punto de vista

IV.- MATERIAL Y METODOS

fisiológico. Posteriormente se ha identificado una tercera transcobalamina, aun cuando no se ha dilucidado convenientemente su funcionalidad. En base a las importantes reservas hepáticas de vitamina B₁₂ (del orden de 2-3 mg) y de sus ínfimas necesidades cotidianas (4 ug/día), la avitaminosis resultaría un evento excepcional (el hígado cubriría las necesidades orgánicas durante un periodo de tiempo no inferior a tres años).

La bilis va a constituir la principal vía excretora de la cianocobalamina, y mientras las dos terceras partes de la vitamina son reabsorbidas a nivel de la mucosa del ileon terminal originando un auténtico ciclo enterohepático, el tercio restante se pierde con las heces (se detecta en las heces incluso cuando ha sido administrada parenteralmente). La eliminación urinaria de B₁₂ resulta, normalmente, mínima (<0,25 ug/día) si bien puede incrementarse en situaciones de aportes extraordinarios.

En el hombre, las funciones de las cobalaminas no han sido elucidadas suficientemente, aceptándose que diversas reacciones metabólicas precisan de la intervención de la vitamina B₁₂ en forma de coenzima. Se considera que tanto la cianocobalamina como la hidroxicobalamina constituirían meras "formas de transición", de modo que los radicales CN (ciánico) y OH (hidroxilo) serían sustituidos ora por un grupo metilo (metilcobalamina) ora por un residuo adenosílico (5-desoxi-adenosilcobalamina) para establecerse los principios coenzimáticos activos.

- Metabolismo lipídico. La 5-desoxi-adenosilcobalamina es el coenzima indispensable de la metilmalonilmutasa (conversión de la metilmalonil-CoA en succinil-CoA, enzima fundamental en la vía catabólica oxidativa de los ácidos grasos con un número impar de átomos de carbono; tras la actuación de la metilmalonilmutasa la succinil-CoA se hidrolizaría y el áci-

IV.- MATERIAL Y METODOS

do succínico se incorporaría al ciclo de Krebs. De modo teórico, pero observado en las bacterias, la vitamina B₁₂ mantendría en forma reducida el glutatió eritrocitario y de los radicales sulfhidrilos necesarios para la activación de numerosos equipos enzimáticos, interviniendo directamente en el metabolismo de los lípidos al favorecer la reducción de los enlaces disulfuro (S-S) realizados por el CoA en su forma activa (S-H).

- Metabolismo de los aminoácidos. La 5-adenosilcobalamina participaría en la oxidación de determinados aminoácidos (valina, isoleucina, treonina...). La metilcobalamina es el coenzima preciso para llevarse a efecto la interconversión de homocisteína en metionina, reacción sumamente importante al encontrarse acoplada a la transformación del ácido N-5-metiltetrahidrofólico en ácido tetrahidrofólico (plataforma giratoria del metabolismo de los folatos); de forma que, en caso de carencia de B₁₂ se produciría no sólo una reducción en la síntesis de metionina, sino también una acumulación de 5-metil-FH₄ (con niveles plasmáticos altos), lo que perturbaría la metilación del ácido desoxiuridílico en ácido desoxitimidílico, indispensable para la biosíntesis de las pirimidinas y secundariamente del ADN. La B₁₂ parece asimismo ser necesaria para el metabolismo de la creatina, la cual, en forma de creatínfosfato constituye una importante reserva energética.
- Metabolismo de los ácidos nucleicos. Para ciertos autores, la B₁₂ sería el coenzima de determinadas reductasas, que garantizarían la reducción de ribosa en desoxiribosa, la transformación de los ribonucleótidos (adenina, guanosina...) en desoxiribonucleótidos (ácido desoxiadenílico, ácido desoxiguanílico...) cuya unión constituiría las cadenas polinucleo

IV.- MATERIAL Y METODOS

tídicas del ADN. En una situación carencial de B_{12} , estas reacciones se afectarían de forma que se produjese un bloqueo en la síntesis de ADN con hiperproducción relativa de ARN (gigantismo celular con desarrollo asincrónico del núcleo y del citoplasma por deficiencias de la mitosis).

La carencia orgánica de B_{12} produce un cuadro clínico de anemia perniciosa, definida por: Anemia megaloblástica, alteraciones digestivas (glositis, aquilia...) y lesiones neurológicas (pseudotabes, paraplejía espástica...).

La vitamina B_c (ácido fólico) está constituida por la conjunción de una molécula de ácido pterico unida a una función amino del ácido glutámico.

Numerosos experimentos han demostrado que el ácido pteroilmono glutámico es la única forma de vitamina B_c absorbible a nivel de la mucosa duodenoyeyunal (los poliglutamatos de la dieta deben, por tanto, ser hidrolizados por acción de una conjugasa), merced a un mecanismo activo atraviesa la pared intestinal en forma no modificada pasando rápidamente a la sangre. Desde el plasma se distribuye por los diferentes tejidos, a cuyo nivel resulta acumulado o se transforma en coenzima activa; el ácido fólico es reducido (1ª reducción) en ácido dihidrofólico (DHF ó FH2) bajo la actuación de la ácido-fólicoreductasa y a continuación sufre una segunda reducción conducente a ácido tetrahidrofólico (THF ó FH4) regulada por la FH2-reductasa que, al contrario de la ácido-fóli coreductasa, precisa del ácido ascórbico y es inhibida por la actividad de las sustancias antifólicas. El FH4 formado da origen a una serie de derivados de sustitución por fijación de diversos radicales monocarbonados (formilo, formínico, metileno, metilo.)

IV.- MATERIAL Y METODOS

a nivel de los nitrógenos 5 y 10 del ácido pterico (el ácido 5-metil-FH4 constituiría el ácido folínico o "factor citrovorum") El contenido total orgánico de ácido fólico se estima en unos 70 mg., de los cuales, un tercio se hallaría depositado en el hígado (5-15 ug/gr) en forma de 5-metil-FH4; cualesquiera que sean el sexo y la edad, en condiciones normales se encuentran concentraciones plasmáticas constantes de ácido 5-metil-FH4 (5-10ug/ml) aun cuando se detecten variaciones nictemerales en función del horario de las comidas (el ácido fólico participante en la eritropoyesis alcanza dinteles de 200-300 ng/ml en los hematíes).

Su eliminación se efectúa por la bilis y por la orina. En bilis se detectan concentraciones diez veces superiores a las plasmáticas, y al no ser reabsorbido por el intestino el contenido fecal de ácido fólico (60-90 ug/24 horas) representaría el sumatorio de su excreción biliar, del sintetizado por la flora intestinal y el de origen alimenticio no absorbido. Los dinteles urinarios de B_c serían de unos 2-5 ug/día.

El ácido tetrahidrofólico (FH4) constituye el substrato común de la globalidad de los coenzimas fólicos, cuya actividad específica dependería del grupo químico que sustituye a un átomo de hidrógeno en posición 5 ó 10 a nivel del núcleo pterico. En líneas generales, todos los coenzimas fólicos participan en la transferencia de grupos monocarbonados procedentes de la serina e histidina que son utilizados para la biosíntesis de metionina, purinas y ácidos nucleicos.

- Metabolismo de los aminoácidos.

a) La degradación de la histidina en ácido glutámico se efectúa en diversas etapas, siendo el último intermediario el ácido forminoglutámico (FIGLU) que es transformado en ácido glutámico en presencia de FH4, el cual haciendo el papel de

IV.- MATERIAL Y METODOS

aceptor del radical formimínico se convierte en ácido formi-notetrahidrofólico.

b) La interconversión de la serina en glicina, merced a una reacción reversible (glicina + hidroximetil FH4 = serina + FH4) implicaría que mientras una de las vías degradativas de la glicina pasa por su conversión en serina, la reacción inversa (degradación de serina en glicina) resultaría de capital importancia para la producción de grupos monocarbonados (del tipo radical hidroximetilo $-\text{CH}_2-\text{OH}-$); cualquiera que sea el sentido de la reacción reversible se precisa siempre la intervención de la piridoxina.

c) En la formación de la metionina a partir de la homocisteína, el ácido 5-metil-FH4 haría las funciones de dador de radicales metilo (catalizada por la B_{12} que previamente se convierte en metilcobalamina para revertir en la fase final a su estado original).

- Síntesis de las purinas. La formación del ácido inosínico, primera etapa en la formación de las bases púricas (adenina, guanina, xantina) requiere la presencia de diversos substratos y, en un momento preciso, la de un elemento monocarbonado, que es proporcionado por los derivados N-10-formilo y N-5,10-metileno FH4.
- Síntesis de las pirimidinas. El complejo proceso de biosíntesis de las pirimidinas conduce, en una primera fase, a la formación del ácido orótico básico para la ulterior estructuración de las bases pirimidínicas (citosina, timina, uracilo) el N-5,10-metileno FH4 sería el donante de radicales metilo que permitiría la transformación del ácido desoxiuridílico en ácido desoxitimidílico, indispensable para la síntesis de ADN.

IV.- MATERIAL Y METODOS

La avitaminosis B_c se presenta como una intensa anemia megaloblástica que contrasta con un buen estado general; no tendría nada de extraño esta sintomatología, dado que la deficiencia de ácido fólico (como cooperador en la biosíntesis de los ácidos nucleicos) interferiría en la división celular y, por ende, en la hematopoyesis.

La vitamina C (ácido ascórbico) es la lactona de un ácido hexurónico, que consta de una función alcohólica primaria (C6), de una función alcohólica secundaria (C5) y de una función lactona que une los carbonos 1-4. El elemento funcional fundamental parece ser el grupo enediol (situado entre C2-C3), que por oxidación puede dar lugar a dos funciones cetona; el ácido dehidroascórbico, así obtenido, presenta idénticas propiedades vitamínicas que el ácido ascórbico reducido y, en los tejidos, se encuentra un equilibrio reversible entre ambos compuestos orgánicos. La presencia de carbonos asimétricos explicaría la existencia de formas enantioméricas (estereoisómeros ópticos, de las que la dextrógira carecería de toda actividad biológica.

En el hombre, ante la carencia del enzima necesario para la transformación de la L-gulonolactona en ácido L-ascórbico, la demanda orgánica de vitamina C debe ser cubierta, única y exclusivamente, por la aportación alimenticia. La absorción se produce, al menos en dos terceras partes, en la mitad proximal del intestino delgado, elevándose inmediatamente después la concentración plasmática de ácido ascórbico (los dinteles detectados en leucocitos y plaquetas son significativamente superiores a los existentes en hematíes y plasma). El ácido l-ascórbico se distribuye universalmente por la totalidad de los tejidos, aunque de

IV.- MATERIAL Y METODOS

modo heterogéneo: Elevadas concentraciones en hígado, corteza suprarrenal, hipófisis, cristalino, humores acuoso y vítreo, leucocitos. Bajas concentraciones en cerebro, músculos, páncreas y hematíes. Distribución difícilmente explicable, habiéndose considerado que los leucocitos constituirían simultáneamente un medio de transporte y un depósito de reserva orgánica. Las reservas orgánicas de vitamina C se han establecido en unos 20-50 mg/Kg peso corporal, y un 3% de las mismas (1-1,7 mg/Kg peso corporal) serían diariamente catabolizadas en periodos sin estrés.

Las principales vías de eliminación del ácido ascórbico serían: La orina, el sudor y las heces. Las pérdidas por heces y sudor son prácticamente insignificantes en condiciones normales, representando alrededor del 1%. La excreción urinaria de vitamina C depende de la cantidad absorbida, de las posibilidades de almacenamiento y del estado funcional del riñón; el ácido ascórbico sufre filtración glomerular y reabsorción tubular (97-99,5% de la cantidad filtrada) siendo eliminado al medio externo en forma de ácido ascórbico inalterado, de ácido dehidroascórbico (25%), de ácido 2-3-dicetogulónico (2%) y de ácido oxálico (55%).

El ácido ascórbico y el ácido dehidroascórbico representan sobre todo las dos formas (reducida y oxidada respectivamente) de un sistema redox reversible, elemento esencial en la regulación del potencial oxidoreductor celular, pero que no compendiaría la totalidad de las diversas acciones biológicas que despliega la vitamina C.

- Metabolismo de los lípidos.

a) Síntesis de los corticosteroides. La riqueza de la corteza suprarrenal en ácido l-ascórbico (máxima en las zonas fascicular y reticulada) sugeriría una evidente participación de esta vitamina en la hidroxilación de las hormonas esteroides.

IV.- MATERIAL Y METODOS

deas. Está demostrado que toda estimulación de la corteza suprarrenal (ACTH) provoca no sólo un aumento de la secreción corticosteroidea, sino también se acompaña de marcados descensos en las concentraciones plasmática y tisular del ácido ascórbico.

- Metabolismo de las proteínas.

a) Metabolismo de la tirosina. En ausencia de vitamina C, el catabolismo de la tirosina se interrumpe a nivel del ácido p-OH-fenilpirúvico, ante la presencia de un exceso de tirosina este metabolito es excretado en cantidades anormalmente elevadas por la orina, a consecuencia de la inhibición de la p-OH-fenilpirúvico oxidasa (transformación del ácido p-OH-fenilpirúvico en ácido homogentísico) cuya actividad revierte a la normalidad en presencia de vitamina C. Por otro lado, es probable que el ácido ascórbico debido a sus características redox participe en las reacciones de hidroxilación que, a partir de la fenilalanina y la tirosina, conducen a la formación de aminas cerebrales (dopamina, adrenalina y noradrenalina); participando igualmente en las reacciones de O-metilación que conducen a la degradación de dichos compuestos.

b) Síntesis del colágeno. La vitamina C parece resultar imprescindible para la formación del colágeno, aunque su mecanismo íntimo no resulta exactamente conocido. Con probabilidad, el efecto debe tener lugar a nivel de la conversión de prolina en hidroxiprolina, componente básico de la substancia fundamental. De acuerdo con diversas hipótesis, la hidroxilación de la prolina requeriría la presencia de un radical OH libre que sería proporcionado por el ácido ascórbico (la existencia en el organismo de otros radicales hidroxilos libres independientes de la vitamina C, explicaría que la sín

IV.- MATERIAL Y METODOS

tesis del colágeno prosiga con normalidad, aunque más lenta, en casos de carencia vitamínica C).

c) Biosíntesis de las inmunoglobulinas.

La síntesis de gammaglobulinas requiere la presencia de un aminoácido azufrado, la cisteína; cuando las necesidades orgánicas de cisteína se elevan en cantidades considerables, solamente pueden ser cubiertas mediante la reducción de la cistina en presencia de vitamina C. La posterior oxidación de los radicales sulfhidrilo en puentes disulfuro (-S-S-) precisa de la intervención de la vitamina C en su forma oxidada (ácido dehidroascórbico). Por todo lo cual, puede afirmarse que esta vitamina participaría directamente en la biosíntesis de los anticuerpos, merced a sus propiedades oxidoreductoras.

Por un mecanismo diferente, también participaría en la resistencia del huésped frente a las enfermedades virales: Al producir una modificación del equilibrio existente entre las diversas tensiones superficiales de los elementos estructurales de la unidad vírica (ácidos nucleicos, nucleoproteínas circundantes y cápsula lipídica). La saturación tisular de ácido l-ascórbico daría lugar a una disminución de los componentes virales, con lo que la molécula de ácido nucleico vírico quedaría a merced de las nucleasas del huésped, que lo destruirían.

d) Metabolismo del hierro. El ácido ascórbico desempeña un papel esencial en la transferencia de los iones férricos de la transferrina, proteína que asegura la circulación plasmática del Fe, a iones ferrosos de la ferritina, forma de almacenamiento del hierro en el hígado, el bazo y la médula ósea. Esta transferencia de hierro, desde la transferrina a la fe-

IV.- MATERIAL Y METODOS

rritina, requiere la presencia de O_2 y ATP e implica el acoplamiento de dos reacciones redox: La oxidación del ácido ascórbico a ácido dehidroascórbico y la reducción de los iones férricos a iones ferrosos.

- Funciones desintoxicantes. Distintos trabajos experimentales han puesto de manifiesto una correlación entre el contenido orgánico de vitamina C y las concentraciones celulares del citocromo P450, ubicado en las mitocondrias de las células hepáticas, renales y suprarrenales. El denominado citocromo P450 es una homoproteína, que en su forma reducida y en presencia de CO presenta un pico de absorción a 450 nm, representa por sí sola el 20% de las proteínas del retículo endoplasmático. Una disminución rápida (24-28 horas) de la concentración de citocromo P450 (vida media muy corta) se debería a la insuficiencia de la síntesis del hemo, a su vez, secundaria a la carencia de ácido l-ascórbico.

El citocromo P450 desarrolla una función fundamental en el proceso degradativo de los compuestos o sustancias exógenas introducidas en el organismo (anestésicos, analgésicos, antibióticos...); la hidroxilación de estos productos requeriría la presencia de O_2 , de NADPH y del citocromo P450 (formado en el retículo endoplásmico bajo la acción del enzima mitocondrial "sintetasa del ácido δ -aminolevulínico" ó ALA-sintetasa). De este modo, la vitamina C a través del citocromo P450 participaría en ciertos procesos de desintoxicación y, haya o no inducción enzimática, en las actividades de los enzimas hepáticos responsables del metabolismo medicamentoso (pero también en el metabolismo de determinados productos endógenos, tales como las hormonas y la bilirrubina).

- Potenciación de los efectos del AMP-c y GMP-c.

IV.- MATERIAL Y METODOS

La administración de altas dosis de vitamina C resultaría susceptible de reforzar la acción del AMP-c y del GMP-c, nucleótidos que controlan la mayoría de las secreciones hormonales. Bien por acción directa bien por potenciación de la acción adrenalínica, el ácido ascórbico potencia los efectos de la adenilciclase (enzima transformadora del ATP en AMP-c) inhibiendo, a su vez, por efecto competitivo la acción de las fosfodiesterasas (hidrolizadoras tanto del AMP-c como del GMP-c); acción que parece ser tanto más importante cuánto más elevadas son las concentraciones tisulares del ácido ascórbico.

En individuos sometidos a trabajos penosos, y que recibieron suplementos orales de vitamina C (1 gr/día), se observó un incremento de las concentraciones sanguíneas de los ácidos grasos libres (FFA) coincidentes con una movilización de catecolaminas y una mayor excreción de ácido vanilmandélico; habida cuenta de que la degradación oxidativa del ácido palmítico proporcionaría 131 moles de ATP frente a los 38 moles de ATP obtenidos por oxidación de una molécula de glucosa, se llegó a la conclusión de que los individuos tratados con vitamina C a pesar de una glucemia normal, o ligeramente inferior a la misma, se encontraban desde un punto de vista energético en condiciones más favorables para la ejecución de su trabajo.

La carencia de vitamina C da origen al cuadro clínico del escorbuto, caracterizado por: Sintomatología general, epistaxis, hemorragias gingivales, hemorragias a distintos niveles...

IV.- MATERIAL Y METODOS

4. Sistema de administración

El sistema de administración de la nutrición parenteral total estaba constituido por tres componentes:

- La bolsa nutriente
- La bomba de perfusión
- El catéter intravenoso

4.1. La bolsa nutriente

En la bolsa nutriente se distingue la bolsa depositaria de los diferentes elementos nutrientes (NUTRIBOLSA NBA-302) y el sistema infusor con un método de conexión tipo "luer-lock", denominada en su conjunto NUTRILINEA NL-10.

La NUTRIBOLSA NBA-302 está fabricada con material EVA (etileno-vinil-acetato) médico, protegida por una cubierta plástica externa con filtro protector contra los rayos ultravioleta y con una capacidad de 3.000 cc. El EVA es un material plástico formado por copolímeros de etileno y acetato de vinilo que, correctamente fabricado, presenta una gran pureza química resultando inerte; parece reunir las características mecánicas del PVC (cloruro de polivinilo) y dada su elevada flexibilidad no precisa la adición de plastificante alguno. No obstante, no hay que olvidar que es imprescindible exigir la total ausencia de sustancias empleadas para aminorar la adherencia de las paredes de la bolsa en el proceso de fabricación (agentes antiadherentes del tipo oleamida, erucilamida...), así como residuos de agentes antioxidantes que pueden emigrar al medio nutritivo (utilizados de modo ocasional para proteger el EVA frente a elevadas temperaturas). Complementariamente a estas dos premisas físico-químicas, es preciso valorar que se trata de un material permeable al oxígeno, por lo que tanto las grasas como los aminoácidos podrían ser oxi

IV.- MATERIAL Y METODOS

dados si su almacenamiento se prolonga durante largos periodos de tiempo; Jepson (1984)^{74...} aportó una nula degradación de glúcidos, lípidos y aminoácidos al cabo de 96 horas de almacenamiento a temperatura ambiente, el mismo autor (Jepson 1987)^{75...} obtuvo resultados de estabilidad durante siete días cuando las mezclas nutritivas contenidas en bolsas de EVA se mantenían en frigorífico.

El sistema infusor consiste en un catéter de PVC (cloruro de polivinilo) con un sistema de conexión "luer-lock" y un filtro de 15u. intercalado en la línea de flujo. Desde un punto de vista microbiológico, la utilización de filtros en nutrición parenteral ha sido objeto de numerosas polémicas: El filtro bacteriano absoluto es el Millipore de 0,22u., mientras que el Millipore de 0,45u. sería teóricamente menos eficaz, al permitir el paso de algún tipo de Pseudomonas. Tanto un tipo como otro fueron sucesivamente desechados en la clínica, al ser causantes de una serie de manipulaciones extras por dificultar el tránsito a través de los mismos de las soluciones lipídicas y de las soluciones glicídicas muy concentradas, dadas sus elevadas viscosidades. La preparación de las soluciones nutrientes en condiciones asépticas (campanas de flujo laminar) como se realiza en la actualidad, soslayaría en teoría la contaminación microorgánica de las mezclas, haciendo inútil el empleo de filtros de retención microbiana. El filtro ubicado en el sistema NUTRILINEA NL-10 tendría la finalidad de acumular posibles macropartículas provenientes de la agregación de los elementos nutrientes, y que perfundidas podrían desplegar efectos deletéreos (microembolias) en el organismo.

El método para la elaboración de la mezcla nutritiva consistió en la reunión de todos los elementos nutrientes, a excep-

IV.- MATERIAL Y METODOS

ción de las vitaminas, en la NUTRIBOLSA NBA-302 lo que se conoce como la técnica de "todo en uno" ("all-in-one"), descrita y desarrollada por Solassol (1974)^{1 2 9 . . .} en Francia. Como otras opciones de preparación, está sujeta a una serie de ventajas e inconvenientes que en el criterio de Brown (1986)^{2 3 . . .} podría esquematizarse en: VENTAJAS reduce el tiempo de dedicación del personal de enfermería, su facilidad de administración implica un mayor cumplimiento de la terapéutica nutricional, disminuye el riesgo de contaminación extrínseca debido al menor número de manipulaciones invertidas en su elaboración, la inclusión de lípidos con lleva una reducción de la osmolaridad final del preparado. DES-VENTAJAS favorece el crecimiento de una amplia variedad de micro organismos en mayor medida que las mezclas convencionales, el componente lipídico comporta riesgos de interacción con determinados agentes plastificantes, las mezclas completas dificultan su tránsito a través de filtros de retención microbiana.

A pesar de las ventajas técnicas que esta modalidad de preparación conlleva, los problemas de estabilidad de la solución nutriente, protagonizados sobre todo por el componente lipídico, condicionan su composición y el tiempo de almacenamiento. Las emulsiones lipídicas que se utilizan en nutrición parenteral (véase pg. 728) son sistemas termodinámicamente inestables, su aparente estabilidad les es conferida porque las lecitinas forman unas cargas negativas en la interfase aceite-agua que, median te mecanismos de repulsión electrostática entre sus partículas, inhiben los procesos de floculación y coalescencia. Dichas fuerzas revulsivas electrostáticas resultan de la ionización de la mitad hidrofílica del agente estabilizante en la interfase aceite-agua, el potencial de superficie resultante de esta ionización (potencial zeta) mantiene la separación de las partículas.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Las emulsiones lipídicas parenterales se elaboran con un pH cercano a 8 y poseen un potencial zeta próximo a -35mv; en general, el potencial de superficie que imparte alta estabilidad a una emulsión lipídica ocurre en un rango de pH entre 5 y 10 (Font No²guera 1988)^{1 1}. Toda emulsión lipídica con el paso del tiempo sufre un proceso paulatino e irreversible (agregación o floculación, creaming, coalescencia) tendente a la ruptura del sistema con separación total de las dos fases (acuosa-oleosa).

La problemática de la estabilidad de las soluciones nutritivas (todo en uno), con respecto a su composición y su conservación, radicaría en tres factores:

- A) Escasa estabilidad física de las emulsiones grasas
- B) Riesgo de precipitación de determinados electrolitos
- C) Limitada estabilidad química de ciertas vitaminas

A) La inestabilidad física "per se" de las emulsiones lipídicas, se acrecienta en las mezclas nutritivas preparadas según la técnica del "todo en uno") ante la presencia de múltiples factores desestabilizadores (pH, glícidos, ácidos grasos, aminoácidos, electrolitos y oligoelementos).

El pH, dado que el potencial zeta depende del grado de ionización del agente emulsificante. La disminución del pH de la emulsión traerá consigo el decremento de las fuerzas electrostáticas revulsivas por la neutralización de las cargas negativas del mismo, consecuentemente a menor pH menor estabilidad de la emulsión sobreviniendo la floculación a pH próximos a 2,5 (Davis 1983)^{2 8 .}.

Los glícidos debido a los bajos pH de las soluciones de glucosa (Hardy 1983)^{5 5} junto a su capacidad de desnaturalización de los fosfolípidos (emulsificantes) con la subsiguiente liberación de ácidos grasos a determinadas concentraciones (Parmerl 1984)^{1 0 1}.

IV.- MATERIAL Y METODOS

Los ácidos grasos, al incrementar el potencial de superficie de la interfase aceite-agua, factor desestabilizante de la emulsión (Washington 1987)^{139...}

Los aminoácidos, al contrario que los otros principios inmediatos, pueden ser adicionados con total seguridad a las emulsiones lipídicas. Además de no alterar su estabilidad, los a.a. parecen ejercer un efecto protector frente a otros aditivos, en base a: Absorción a la interfase aceite-agua e incremento de la barrera mecánica a la coalescencia (Black 1981)^{16...}. Interacción iónica pH-dependiente entre determinados a.a. y la emulsión lipídica (Davis 1983)^{28...}. Efecto buffer permitiendo su capacidad tampón la adición de glucosa a las emulsiones lipídicas sin pérdida de estabilidad (Allwood 1984)^{3...}. Formación de complejos con determinados componentes, tales como el calcio (Washington 1987)¹³⁹

Los electrolitos, el principal efecto desestabilizante sería debido a los cationes. La adición de iones de carga opuesta a la del potencial de superficie origina una reducción del mismo; la concentración de cationes a la cual la barrera eléctrica es insuficiente para prevenir la floculación se denomina "concentración crítica de floculación" (CCF) y puede ser calculada a partir de la fórmula de Schultze-Hardy ($CCF = a + 64b + 729c$) que compendia la suma de cationes monovalentes (a), divalentes (b) y trivalentes (c) en mmoles/l; lo que permitiría predecir posibles estados de agregación sin considerar la posible acción de otros factores (pH, glúcidos...), Burnham (1983)^{25...} señaló como estables las soluciones con un CCF inferior a 130 mmoles/l.

Los oligoelementos han demostrado que no sólo son estables en las mezclas nutrientes, sino que tampoco contribuyen significativamente a su degradación.

IV.- MATERIAL Y METODOS

B) El riesgo de precipitación de determinados electrolitos, derivado de la incompatibilidad de ciertas combinaciones de los mismos. La principal de ellas, calcio+fósforo, daría lugar a la precipitación de sales insolubles como el fósforo cálcico. Los factores que afectarían, directa o indirectamente, la solubilidad de las sales de calcio serían (Jiménez Torres 1987)^{76...}: El pH y las concentraciones de Ca y P. La forma de administración del calcio y del fósforo, así como la concentración del magnesio. Concentración y composición en a.a. junto al orden de mezclado de las sales. Tiempo y temperatura de conservación. Grado de infusión y temperatura ambiente, temperatura corporal del paciente. De todos los factores reseñados, el pH es el que ejerce la principal influencia en la solubilidad de las sales de fósforo cálcico (al respecto puede consultarse el diagrama de compatibilidad Ca-P en función del pH de las mezclas propuesto por Jiménez Torres). Entre las múltiples alternativas propuestas para evitar la precipitación de calcio y fósforo en las mezclas nutrientes, destaca la utilización de glucosa-1-fósforo (sal orgánica) que parece resolver definitivamente el problema de incompatibilidad (Ronchera 1986)^{112...}.

C) La estabilidad de las vitaminas en una mezcla nutriente puede verse afectada por: El pH de la solución, la presencia de electrolitos, elementos traza, otras vitaminas, temperatura y exposición a la luz (durante la preparación y la administración). En el concepto de De Ritter (1982)^{31...} las vitaminas más lábiles serían: Vitamina A, vitamina K, tiamina, ácido ascórbico, ácido fólico y vitamina C.

La vitamina A se degradaría debido a su elevada adherencia a la matriz plástica de la bolsa de nutrición-sistema perfusor y a su fotosensibilidad. La magnitud de pérdida de vitamina A por ambos

IV.- MATERIAL Y METODOS

procesos está en función del tiempo y temperatura de conservación, del tiempo de infusión y del tipo de equipo utilizado. El empleo de palmitato de vitamina A (no adherente al plástico) y la protección de la luz, serían las medidas a tomar en un intento de evitar, en parte, la degradación del principio vitamínico.

La vitamina K, aunque no existen demasiados estudios acerca de la estabilidad de esta vitamina, parece ser que sufre degradación cuando es expuesta a la luz, aunque con una mínima pérdida (10-15%/24 horas) de su actividad biológica.

La tiamina se ve influenciada por el pH de la solución, la temperatura y tiempo de conservación y, fundamentalmente, por la presencia de sulfitos o bisulfitos (agentes estabilizantes).

El ácido fólico presenta problemas de compatibilidad e interacciones con las sales de calcio, el ácido ascórbico y la riboflavina (aun cuando la luz ambiental tiene escaso efecto sobre la estabilidad del ácido fólico, debe evitarse su exposición directa a la luz solar).

La vitamina C se va a degradar en función de la cantidad de O_2 disuelto en la mezcla, reacción que es catalizada por iones metálicos (Cu). La cuantía de la degradación del ácido ascórbico se relaciona con el tiempo de conservación de la mezcla.

En nuestro estudio, las vitaminas no fueron adicionadas a la bolsa de nutrición parenteral en un intento de evitar al máximo su biodegradación y pérdida de su actividad biológica. De conformidad con los criterios de Nordfjeld (1984)^{98...}, se administraron en una solución de cloruro sódico isotónica (100 cc. + vitaminas liposolubles + vitaminas hidrosolubles) conectada en Y al sistema perfusor principal y perfundida en una hora.

En la programación de nutriciones parenterales totales ha constituido, desde siempre, motivo de controversia si estos de-

IV.- MATERIAL Y METODOS

ben diseñarse o no diariamente para cada paciente en función de sus necesidades y evolución clínica. En la realización del presente estudio, se diseñó un protocolo de nutrición parenteral total (no coincidente con ninguno de los disponibles en el Servicio de Farmacia) fundamentado en los criterios que han ido siendo analizados a lo largo del presente capítulo; no obstante, se denegó por parte del Servicio de Farmacia la posibilidad de individualizar un programa específico para cada paciente, en base al tiempo de ocupación del personal sanitario y al coste económico. Como contrapartida, la preparación estandarizada del mismo programa de nutrición parenteral total destinado a los pacientes objeto del estudio, presentaría una serie de ventajas importantes:

- Menor manipulación y menores posibilidades de error.
- Conocimiento previo de los datos de estabilidad, compatibilidad, pH, osmolaridad... de la solución nutriente utilizada.
- Disminución del tiempo de preparación de la solución nutriente.

4.2. La bomba de perfusión

La bomba de perfusión utilizada fué el modelo INFUSOMAT SE CURA (industrias Palex). Se trata de una bomba de infusión volumétrica, peristáltica y digital, con una velocidad de flujo comprendida entre 1-999 cc/hora (en pasos de 1cc/hora para programación). Con capacidad de preselección programable del flujo e indicación continua de la cantidad suministrada. Control automático y continuo de la velocidad de infusión (sensor de flujo), dispositivo de alarma (óptica y acústica) frente a desviaciones de la velocidad de aporte ajustado ($\pm 5\%$) y en caso de aporte erróneo ($\pm 0,5\%$). Dotada con un detector de burbujas de aire (ultrasonico) para actuar incluso en soluciones opacas, tanto por adición de microburbujas o identificación unitaria de burbujas

IV.- MATERIAL Y METODOS

La bomba está equipada con pinza de seguridad para evitar la caída libre de flujo, aún en caso de apertura accidental de la puerta de acceso al sistema impulsor, el cual desarrolla una presión de cierre de 1,5 bar. Su funcionamiento energético depende de la red eléctrica o de una batería incorporada, con conmutación automática en caso de avería de la red.

4.3. El catéter intravenoso

De entre las vías parenterales, es decir, aquellas que precisan de una solución de continuidad cutánea para la penetración de la "sustancia" en la intimidad orgánica, la vía intravenosa es la de elección en nutrición parenteral. Si el extremo distal del catéter se sitúa antes del origen de los troncos innominados se habla de venoclisis periférica, niveles más proximales a los grandes troncos venosos constituirían venoclisis centrales (caterismo venoso central).

La venoclisis periférica no resulta habitualmente apta para la nutrición parenteral, a causa de: Necesidad de punciones reiterativas, alta osmolaridad de las soluciones perfundidas y el pH de las mismas (mezclas de aminoácidos). Las flebitis derivadas de los tres eventos constituyen una auténtica morbilidad para el paciente. En consecuencia se debe acceder a los grandes troncos venosos, a través de diversas vías a nivel del cuello (venas yugulares), del miembro superior (vena cefálica, vena basílica, vena subclavia) o del miembro inferior (vena femoral).

En el presente estudio, se consiguió un acceso a la circulación venosa a través de las venas de la fosa cubital (vena cefálica, vena basílica o vena mediana), con preferente cateterización de la vena basílica (la vena cefálica desemboca en ángulo

IV.- MATERIAL Y METODOS

recto en el sistema venoso profundo, lo que condiciona dificultades en el avance del catéter, malposiciones e incluso perforaciones venosas a este nivel. La punción venosa se realizó durante el acto operatorio, con el paciente anestesiado, en un intento de evitar sufrimientos superfluos al paciente.

El tipo de catéter estuvo constituido por el modelo DRUM CARTRIDGE CATHETER (Venisystems Abbot), formado por: Aguja siliconada externamente, de 50 mm. de longitud, con cubierta protectora. Catéter de polietileno radiopaco, de 71 cm. de longitud y 1,1 mm. de diámetro, con conexión incorporada en su extremo proximal y fiados metálico en su interior. Tambor rotatorio propulsor del catéter.

El polietileno es una sustancia totalmente inerte, flexible y blanda, que no causa ningún tipo de daño tisular y mantiene sus propiedades a lo largo del tiempo.

Los compuestos orgánicos del oxígeno y silicio, especialmente los de larga cadena (siliconas), tienen una gran viscosidad y se caracterizan por la hidrofobia junto a una tensión superficial baja. Por estas razones, resulta un material muy utilizado para recubrir los catéteres fabricados en otros materiales, disminuyendo considerablemente la formación de trombos.

5. Controles pernutricionales

Durante los tres días que los pacientes recibieron nutrición parenteral total, fueron sometidos a controles clínicos y analíticos cotidianos.

Entre los controles clínicos se valoró: Evolución general postoperatoria. temperatura corporal, diuresis y estado de hidrata-

IV.- MATERIAL Y METODOS

ción.

Los controles analíticos realizados diariamente, al igual que los controles clínicos, implicaron análisis de sangre y análisis de orina. En la analítica sanguínea fueron determinados los parámetros: Serie roja (hematíes/mm³, Hb%, VCM, HCM, CHCM), Serie blanca (leucocitos/mm³, fórmula leucocitaria), Plaquetas, Hematocrito, Coloides (proteínas totales), Cristaloides (glucosa, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina), Electrolitos (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, PO₄H⁻⁻⁻, Cl⁻) y Gasometría arterial. En la uroanalítica fueron objetivados los siguientes datos: Densidad, pH, Glucosuria, Proteinuria, Urea, Creatinina, Cuerpos cetónicos, Pigmentos biliares, Sangre y Sedimento.

6. Análisis estadístico

El estudio bioestadístico de los resultados numéricos obtenidos en el presente ensayo clínico se efectuó por un método de cálculo automático, utilizando un ordenador COMPAQ 386/20e y un ordenador TANDON 386/33. La introducción de los datos y su depuración se efectuaron según la metodología del Prof. J.L. Carrasco de la Peña compendiada en el programa informático SIGMA, mientras que su análisis matemático se realizó con el programa BMDP versión 386 (módulos 1D, 2D, 3D, 3S, 4F, 9D, 2V y 4M). En todas las pruebas se buscó una seguridad mínima del 95% (p<0.05)

Se realizó la introducción de los datos en el programa SIGMA, con posterior depuración de las variables cuantitativas merced a la utilización de ± 2 desviaciones típicas. Tras lo cual se exportaron los datos al programa BMDP.

La estadística descriptiva para variables cuantitativas, agru

IV.- MATERIAL Y METODOS

padar según criterios cualitativos, mostraron: Media, mediana, moda, rango, desviación típica, error estándar de la media, asimetría, curtosis y distribución. La estadística descriptiva para variables cualitativas mostró: Frecuencia absoluta y relativa.

Se efectuaron el test de Saphiro-Wilks para analizar el ajuste a la distribución normal de Gauss en las variables cuantitativas el test de Chí-cuadrado (χ^2) de Pearson para relacionar las variables cualitativas y el test exacto de Fisher, cuando el tamaño muestral y la distribución de la misma así lo indicaba. Así mismo se determinaron el test de Levene para análisis de la homogeneidad de las varianzas y la prueba t^2 de Hotelling para la comparación global de las variables entre ambas muestras poblacionales.

Se recurrió a la distribución t de Student para el contraste de medias de muestras apareadas e independientes cuando se cumplieron las condiciones de homogeneidad de varianzas y ajuste a la normalidad. Mientras que se utilizaron los test de Wilcoxon para contraste de medias en muestras pareadas y el test de Mann-Whitney para el contraste de medias en muestras independientes cuando no se verificaban las condiciones de homogeneidad de varianzas y/o de ajuste a la distribución normal de Gauss.

Mediante la transformación logarítmica de la variable se obtuvo la matriz de coeficientes de correlación, para analizar la dependencia entre las variables. La matriz de correlación de Spearman se constató cuando la variable podía ser ordenada por rango.

Como métodos meramente exploratorios, con neto cariz predictivo, se llevaron a cabo: El análisis de la varianza para diseños apareados en un intento de analizar la influencia de los distintos factores, mediante el uso de polinomios ortogonales (para valores repetidos con solo dos mediciones se asumió que la varian-

IV.- MATERIAL Y METODOS

za intraindividual era una y por lo tanto homogénea, no recurriéndose a las correcciones de Welch o de Brown-Forsythe). El análisis factorial para agrupaciones de variables en factores, aplicando el método de componentes principales con rotación ortogonal. La predeterminación del tamaño de la muestra presuponiendo la normalidad en la distribución del parámetro estudiado, y ante valores de la variable no demasiado homogéneos.

V.- RESULTADOS

V.- RESULTADOS

Los pacientes que, de modo aleatorio, fueron incluidos en el grupo control del estudio clínico presentaban las siguientes entidades nosológicas:

GRUPO CONTROL

<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>INTERVENCION</u>
Bocio multinodular (4)	Tiroidectomía subtotal (4)
Hiperparatiroidismo primario (3)	Adenomectomía (3)
Ginecomastia bilateral (1)	Mastectomía subcutánea (1)
Hernia del hiato (2)	Funduplicatura Nissen (2)
Ulcus gástrico (1)	Gastrectomía parcial (1)
Ulcus duodenal (3)	Vagotomía+Píloroplastia (3)
Pseudoquiste pancreático (2)	Quistoyeyunostomía (2)
Lingangioma mesentérico (1)	Exéresis en bloque (1)
Colelitiasis (4)	Colecistectomía (4)
Colelitia.+Colédocolitiasis (3)	Colecistec.+Papilotomía (3)
Diverticulosis sigmoidea (2)	Sigmoidectomía (2)
Púrpura trombocitopénica id. (1)	Esplenectomía (1)
Eventración postoperatoria (3)	Reparación pared abd. (3)

V.- RESULTADOS

Los pacientes que, de modo randómico, fueron incluidos en el grupo estudio presentaron las siguientes entidades nosológicas

GRUPO ESTUDIO

<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>INTERVENCION</u>
Bocio multinodular (5)	Tiroidectomía subtotal (5)
Hiperparatiroidismo primario (1)	Adenomectomía (1)
Hernia del hiato (3)	Funduplicatura Nissen (3)
Ulcus gástrico (2)	Gastrectomía parcial (2)
Ulcus duodenal (2)	Vagotomía+Píloroplastia (2)
Hidatidosis hepática (1)	Quistoperiquistectomía (1)
Pancreatitis crónica (1)	Pancreáticoyeyunostomía (1)
Pseudoquiste pancreático (1)	Quistoyeyunostomía (1)
Colelitiasis (6)	Colecistectomía (6)
Colelitia.+Colédocolitiasis (3)	Colecistec.+Papilotomía (3)
Diverticulosis sigmoidea (2)	Sigmoidectomía (2)
Púrpura trombocitopénica id. (2)	Esplenectomía (2)
Eventración postoperatoria (2)	Reparación pared abd. (2)

V.- RESULTADOS

En el proceso de depuración de datos no fué necesario descartar ninguno de los valores obtenidos, correspondientes a los diversos parámetros valorados.

El test de Shapiro-Wilks demostró una distribución normal, ajustada a la curva de Gauss, de las siguientes variables:

Parámetros Nutricionales

Indice perímetro del brazo	Masa magra corporal
Perímetro muscular del brazo	Prealbúmina
Area muscular del brazo	Colinesterasa

Parámetros Analíticos

Hematíes	Plaquetas
Hemoglobina	Triglicéridos
VCM	Colesterol
HCM	Fósforo inorgánico
Leucocitos neutrófilos	pH arterial
Hematocrito	

Parámetros Inmunológicos

Recuento leucocitario	Linfocitos B (CD21)
Recuento linfocitario	Recuento monocítico
Linfocitos T maduros (CD3)	Monocitos totales (CD14)
Linfocitos T inductores (CD4)	Monocitos CD4+
Linfocitos T supresores (CD8)	

V.- RESULTADOS

Se asumió que, ante la negatividad del test de Shapiro-Wilks, el resto de las variables (representativas de los diversos parámetros analizados) no se ajustaban a la curva normal de Gauss. En un intento de rigor científico a ultranza, dado que la practica totalidad de los parámetros analizados, a excepción de las aminotransferasas, se distribuyen siguiendo curvas de Gauss. Este razonamiento nos supuso el hallazgo de dos factores de índole negativo en el desarrollo analítico-matemático de los datos numéricos objetivados: Por un lado, la insuficiencia del tamaño de las muestras aleatoriamente seleccionadas. De otro, la necesidad de recurrir, de un modo casi sistemático, a las pruebas no paramétricas de menor sensibilidad matemática y, por lo tanto, de inferior fiabilidad.

En la prueba de X^2 de Pearson, para valorar la asociación de caracteres cualitativos, se construyó una tabla de 2x2 elementos, obteniéndose para 1 grado de libertad un valor de $X^2=0.0108$ con $p=0.91711$ (no significativo). Lo que implacaba una homogeneidad del grupo control y del grupo estudio, en cuanto a grupo y sexo se refiere.

En la prueba t^2 de Hotelling, comparación multivariante de medias, se procede a la comparación de un vector de medias (resultado global de todas las variables analizadas) en dos muestras independientes. En nuestro ensayo clínico se constató $p=0.0027$ (significativo), lo que nos permitía afirmar que: El grupo control mostraba una disminución global de todos los parámetros o el grupo estudio mostraba un aumento global de todos los parámetros, en la fase postoperatoria.

En los datos descriptivos estadísticos solamente se reseñarán el valor de la media y la desviación típica en las diversas

V.- RESULTADOS

muestras obtenidas, mientras que se especificarán la media y el error estándar de la media en las diversas pruebas de contraste de medias (pareados o intergrupos).

Las unidades en que son expresadas las diferentes variables analizadas serían:

Parámetros Nutricionales

SEXO

EDAD en años

ESTATURA en centímetros (cms)

PESO ACTUAL en kilogramos (Kgs)

PESO IDEAL en kilogramos (Kgs)

PESO HABITUAL en kilogrmos (Kgs)

INDICE PESO ACTUAL/PESO IDEAL en tanto por ciento (%)

INDICE DE VARIACION PONDERAL en tanto por ciento (%)

PLIEGUE CUTANEO TRICIPITAL en centímetros (cms)

INDICE DEL PLIEGUE CUTANEO TRICIPITAL en tanto por ciento (%)

AREA GRASA DEL BRAZO en centímetros cuadrados (cm²)

GRASA CORPORAL TOTAL en kilogramos (Kgs)

PERIMETRO DEL BRAZO en centímetros (cms)

INDICE DEL PERIMETRO DEL BRAZO en tanto por ciento (%)

PERIMETRO MUSCULAR DEL BRAZO en centímetros (cms)

INDICE DEL PERIMETRO MUSCULAR DEL BRAZO en tanto por ciento (%)

AREA MUSCULAR DEL BRAZO en centímetros cuadrados (cm²)

MASA MAGRA CORPORAL en kilogramos (Kgs)

PREALBUMINA miligramos por 100 mililitros (mg%)

ALBUMINA en gramos por 100 mililitros (gr%)

TRANSFERRINA en miligramos por 100 mililitros (mg%)

COLINESTERASA en unidades internacionales por litro (UI/l)

CREATININA en miligramos por 100 mililitros (mg%)

V.- RESULTADOS

Parámetros Nutricionales

UREA en miligramos por 100 mililitros (mg%)

Parámetros Analíticos

HEMTIES en células x 10^6 por milimetro cúbico ($\times 10^6/\text{mm}^3$)

HEMOGLOBINA en gramos por 100 mililitros (gr%)

VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO en micras cúbicas (μ^3)

HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA en picogramos (pg)

CONCENTRACION HB CORPUSCULAR MEDIA en gramos por 100 mililitros

RECUESTO LEUCOCITARIO en células x 10^3 por milimetro cúbico

LEUCOCITOS NEUTROFILOS en células x 10^3 por milimetro cúbico

LEUCOCITOS EOSINOFILOS en células x 10^3 por milimetros cúbico

LEUCOCITOS BASOFILOS en células x 10^3 por milimetro cúbico

HEMATOCRITO en tanto por ciento (%)

PLAQUETAS en células x 10^3 por milimetros cúbico

GLUCOSA en miligramos por 100 mililitros (mg%)

TRIGLICERIDOS en miligramos por 100 mililitros (mg%)

COLESTEROL en miligramos por 100 mililitros (mg%)

PROTEINAS TOTALES en gramos por 100 mililitros (gr%)

ACIDO URICO en miligramos por 100 mililitros (mg%)

BILIRRUBINA TOTAL en miligramos por 100 mililitros (mg%)

SODIO en miliequivalentes por litro (mEq/l)

POTASIO en miliequivalentes por litro (mEq/l)

CALCIO en miligramos por 100 mililitros (mg%)

MAGNESIO en miligramos por 100 mililitros (mg%)

CLORO en miliequivalentes por litro (mEq/l)

FOSFORO INORGANICO en miligramos por 100 mililitros (mg%)

pH en unidades internacionales

V.- RESULTADOS

Parámetros Analíticos

pO₂ en milímetros de mercurio (mm Hg)
CO₂ total en miliequivalentes por litro (mEq/l)
HIERRO en microgramos por 100 mililitros (ug%)
ZINC en microgramos por 100 mililitros (ug%)
FOSFATASA ALCALINA en unidades por litro (U/l)
GAMMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA en unidades por litro (U/l)
LACTODESHIDROGENASA en unidades por litro (U/l)
AST (SGOT) en unidades por litro (U/l)
ALT (SGPT) en unidades por litro (U/l)

Parámetros Inmunológicos

RECuento LINFOCITARIO en células por milímetro cúbico
LINFOCITOS T CD2 en células por milímetro cúbico
LINFOCITOS T CD3 en tanto por ciento de recuento linfocitario
LINFOCITOS T CD4 en tanto por ciento de recuento linfocitario
LINFOCITOS T CD8 en tanto por ciento de recuento linfocitario
COEFICIENTE CD4/CD8 en tanto por ciento (%)
CELULAS NATURAL KILLER en tanto por ciento de recuento linfocita.
LINFOCITOS B en tanto por ciento de recuento linfocitario
RECuento MONOCITICO en células por milímetro cúbico
MONOCITOS CD14 en células por milímetro cúbico
MONOCITOS CD4 en células por milímetro cúbico
LINFOCITOS CONTROL en impactos radiactivos por minuto
LINFOCITOS PHA en impactos radiactivos por minuto
LINFOCITOS PWM en impactos radiactivos por minuto
LINFOCITOS ANTI-CD3 en impactos radiactivos por minuto
BIOLUMINISCENCIA en impactos radiactivos por minuto

V.- RESULTADOS

Parámetros Inmunológicos

IgG en miligramos por 100 mililitros (mg%)
IgA en miligramos por 100 mililitros (mg%)
IgM en miligramos por 100 mililitros (mg%)
C1q en miligramos por 100 mililitros (mg%)
C3 en miligramos por 100 mililitros (mg%)
C4 en miligramos por 100 mililitros (mg%)
C9 en miligramos por 100 mililitros (mg%)
PRUEBAS CUTANEAS promedio (score) en milímetros

V.- RESULTADOS

SEXO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Hombres	11	12
Mujeres	19	18

EDAD

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	59.60±12.80	53.50±13.50
Rango	33-83	32-79

ESTATURA

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	158±8	159±9
Rango	142-170	140-173

PESO IDEAL

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	63.98±7.77	64.57±9.27
Hombres	70.49±3.35	72.14±2.64
Mujeres	60.01±6.98	59.52±8.64

- Contraste entre grupos: $p=0.6113$ (No significativo)

PESO HABITUAL

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	68.90±11.41	72.35±14.26
Hombres	70.06±14.68	75.52±13.86
Mujeres	68.19±9.27	70.24±14.52

- Contraste entre grupos: $p=0.3102$ (No significativo)

V.- RESULTADOS

PESO ACTUAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	67.68±12.00	70.79±14.26
Hombres	68.28±15.48	73.34±14.30
Mujeres	67.31±9.79	69.09±14.38

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	65.29±11.92	69.94±14.19
Hombres	65.35±15.50	72.10±14.29
Mujeres	65.26±9.62	68.51±14.35

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.6008 (No significativo)
Hombres	p=0.3397 (No significativo)
Mujeres	p=0.9495 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	2.39±0.76	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	2.93±0.26	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	2.06±0.77	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.85±0.61	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1.24±0.62	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	0.59±0.45	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2618 (No significativo)
Hombres	p=0.1757 (No significativo)
Mujeres	p=0.6576 (No significativo)

V.- RESULTADOS

INDICE PESO ACTUAL / PESO IDEAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	107.18±21.74	111.25±23.72
Hombres	97.11±23.22	101.86±20.07
Mujeres	113.33±18.85	117.51±24.41

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	103.40±21.54	109.86±23.66
Hombres	92.90±23.13	100.03±20.19
Mujeres	109.81±18.30	116.42±24.03

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.6934 (No significativo)
Hombres	p=0.7119 (No significativo)
Mujeres	p=0.6127 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	3.78±1.16	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	4.21±0.30	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	3.52±1.40	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	1.39±1.01	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1.83±0.96	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	1.09±0.95	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.3550 (No significativo)
Hombres	p=0.3889 (No significativo)
Mujeres	p=0.4382 (No significativo)

V.- RESULTADOS

INDICE DE VARIACION PONDERAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	2.41±2.56	2.18±2.42
Hombres	3.18±2.63	2.99±3.13
Mujeres	1.94±2.46	1.63±1.69

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	3.66±1.31	1.21±0.86
Hombres	4.54±0.99	1.76±0.87
Mujeres	3.12±1.20	0.85±0.66

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7498 (No significativo)
Hombres	p=0.7816 (No significativo)
Mujeres	p=0.9873 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-1.25±2.09	p=0.0091 (Ascenso significativo)
Hombres	-1.34±1.99	p=0.0393 (Ascenso significativo)
Mujeres	-1.19±2.20	p=0.0428 (Ascenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.96±2.17	p=0.0916 (No significativo)
Hombres	1.23±2.78	p=0.2662 (No significativo)
Mujeres	0.78±1.72	p=0.2225 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0000 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.0000 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.0000 (Control > Estudio significativo)

V.- RESULTADOS

PLIEGUE CUTANEO TRICIPITAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	1.90±0.71	1.28±0.56
Hombres	1.31±0.59	0.86±0.37
Mujeres	2.26±0.52	1.55±0.49

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	1.73±0.71	1.24±0.56
Hombres	1.11±0.52	0.83±0.36
Mujeres	2.11±0.51	1.51±0.50

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0011 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.0439 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.0006 (Control > Estudio significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.17±0.19	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	0.20±0.29	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	0.15±0.09	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.04±0.03	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	0.03±0.02	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	0.04±0.03	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0078 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.0079 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.0024 (Control > Estudio significativo)

V.- RESULTADOS

INDICE DEL PLIEGUE CUTANEO TRICIPITAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	101.91±36.95	69.76±24.52
Hombres	110.01±50.38	70.11±28.41
Mujeres	96.96±26.23	69.53±22.43

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	94.65±37.47	67.61±24.23
Hombres	101.09±51.85	67.46±27.21
Mujeres	90.71±26.22	67.72±22.85

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0006 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.0176 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.0082 (Control > Estudio significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	7.26±4.96	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	8.92±6.66	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	6.25±3.39	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	2.14±1.52	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	2.64±1.68	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	1.81±1.34	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0058 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.0184 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.0176 (Control > Estudio significativo)

V.- RESULTADOS

AREA GRASA DEL BRAZO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	31.65±17.74	30.16±20.34
Hombres	17.84±12.09	19.54±12.63
Mujeres	40.10±15.27	37.24±21.68

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	25.09±15.22	27.54±20.51
Hombres	14.45±10.49	16.97±11.09
Mujeres	32.48±12.83	34.59±22.50

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.4950 (No significativo)
Hombres	p=0.3246 (No significativo)
Mujeres	p=0.1839 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	6.56±3.90	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	4.83±2.64	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	7.62±4.22	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	2.62±2.43	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	2.58±2.08	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	2.64±2.69	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.9819 (No significativo)
Hombres	p=0.2184 (No significativo)
Mujeres	p=0.5372 (No significativo)

V.- RESULTADOS

GRASA CORPORAL TOTAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	24.11±8.41	24.12±8.43
Hombres	21.85±9.79	20.71±4.89
Mujeres	26.60±6.54	27.06±9.10

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	22.67±8.32	23.68±8.45
Hombres	19.65±9.62	20.14±4.72
Mujeres	25.25±6.40	26.77±9.11

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0633 (No significativo)
Hombres	p=0.6443 (No significativo)
Mujeres	p=0.0875 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	1.44±0.56	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1.60±0.66	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	1.34±0.49	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.43±0.32	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	0.56±0.30	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	0.35±0.31	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.1975 (No significativo)
Hombres	p=0.7119 (No significativo)
Mujeres	p=0.1137 (No significativo)

V.- RESULTADOS

PERIMETRO DEL BRAZO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	28.63±3.05	28.72±4.04
Hombres	27.85±3.43	28.25±3.37
Mujeres	29.10±2.79	29.03±4.50

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	27.05±2.93	28.08±4.12
Hombres	26.24±3.25	27.54±3.29
Mujeres	27.55±2.68	28.44±4.64

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.5691 (No significativo)
Hombres	p=0.9754 (No significativo)
Mujeres	p=0.5255 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	1.58±0.64	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1.61±0.63	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	1.55±0.67	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.63±0.47	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	0.70±0.37	p=0.0020 (Descenso significativo)
Mujeres	0.59±0.54	p=0.0011 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.6987 (No significativo)
Hombres	p=0.4782 (No significativo)
Mujeres	p=0.9369 (No significativo)

V.- RESULTADOS

INDICE DEL PERIMETRO DEL BRAZO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	105.67±11.77	105.82±13.17
Hombres	102.22±14.08	101.71±8.21
Mujeres	107.77±9.95	108.56±15.24

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	99.74±11.63	103.53±13.84
Hombres	96.08±13.87	99.07±8.35
Mujeres	101.98±9.78	106.50±16.07

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.9639 (No significativo)
Hombres	p=0.9149 (No significativo)
Mujeres	p=0.8566 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	5.92±2.36	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	6.14±2.42	p=0.0000 (Descenso significativo)
Mujeres	5.79±2.39	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	2.29±1.96	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	2.63±1.41	p=0.0000 (Descenso significativo)
Mujeres	2.06±2.26	p=0.0013 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2610 (No significativo)
Hombres	p=0.5333 (No significativo)
Mujeres	p=0.3156 (No significativo)

V.- RESULTADOS

PERIMETRO MUSCULAR DEL BRAZO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	21.98±2.63	22.22±3.45
Hombres	23.89±2.60	24.20±2.72
Mujeres	20.80±1.90	20.90±3.30

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	20.87±2.48	21.78±3.49
Hombres	22.63±2.32	23.67±2.74
Mujeres	19.80±1.93	20.53±3.42

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7619 (No significativo)
Hombres	p=0.7860 (No significativo)
Mujeres	p=0.9153 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	1.10±0.49	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1.26±0.53	p=0.0000 (Descenso significativo)
Mujeres	1.00±0.45	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.44±0.34	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	0.53±0.24	p=0.0000 (Descenso significativo)
Mujeres	0.37±0.39	p=0.0008 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2547 (No significativo)
Hombres	p=0.3425 (No significativo)
Mujeres	p=0.4373 (No significativo)

V.- RESULTADOS

INDICE DEL PERIMETRO MUSCULAR DEL BRAZO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	104.70±10.29	105.37±12.69
Hombres	101.84±12.20	101.92±7.62
Mujeres	106.45±8.84	107.66±14.94

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	99.47±10.14	103.21±12.92
Hombres	96.44±11.55	99.66±7.56
Mujeres	101.32±9.01	105.57±15.26

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7501 (No significativo)
Hombres	p=0.4600 (No significativo)
Mujeres	p=0.6124 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	5.24±2.25	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	5.40±2.20	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	5.14±2.33	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	2.16±1.58	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	2.26±1.08	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	2.09±1.87	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.3874 (No significativo)
Hombres	p=0.2182 (No significativo)
Mujeres	p=0.6578 (No significativo)

V.- RESULTADOS

AREA MUSCULAR DEL BRAZO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	39.04±9.94	40.05±11.82
Hombres	45.59±9.42	47.39±10.38
Mujeres	35.03±5.89	35.15±10.25

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	35.35±8.20	38.56±11.78
Hombres	40.95±8.42	45.99±10.32
Mujeres	31.94±6.04	34.00±10.62

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7137 (No significativo)
Hombres	p=0.6691 (No significativo)
Mujeres	p=0.9662 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	3.68±1.79	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	4.64±1.99	p=0.0000 (Descenso significativo)
Mujeres	3.10±1.40	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	1.49±1.20	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1.99±1.00	p=0.0000 (Descenso significativo)
Mujeres	1.15±1.22	p=0.0009 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2318 (No significativo)
Hombres	p=0.2731 (No significativo)
Mujeres	p=0.4779 (No significativo)

V.- RESULTADOS

MASA MAGRA CORPORAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	43.57±7.05	50.63±9.61
Hombres	48.23±8.35	57.50±10.23
Mujeres	40.72±4.26	46.05±5.87

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	42.62±6.80	50.22±9.51
Hombres	46.91±8.09	56.82±10.33
Mujeres	40.00±4.30	45.82±5.83

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0022 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0076 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.0037 (Estudio > Control significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.94±0.62	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1.32±0.57	p=0.0000 (Descenso significativo)
Mujeres	0.71±0.54	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.41±0.36	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	0.68±0.40	p=0.0001 (Descenso significativo)
Mujeres	0.23±0.19	p=0.0001 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0009 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0188 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.0017 (Estudio > Control significativo)

V.- RESULTADOS

PREALBUMINA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	22.81±5.95	22.03±6.23
Hombres	23.54±6.71	25.17±5.39
Mujeres	22.37±5.59	19.94±5.99

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	17.34±4.69	18.40±5.71
Hombres	18.27±4.78	19.42±5.14
Mujeres	16.78±4.68	17.72±6.10

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.6248 (No significativo)
Hombres	p=0.5283 (No significativo)
Mujeres	p=0.2184 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	5.47±3.16	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	5.27±3.20	p=0.0003 (Descenso significativo)
Mujeres	5.59±3.23	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	3.63±3.08	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	5.75±3.02	p=0.0000 (Descenso significativo)
Mujeres	2.22±2.24	p=0.0006 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.4421 (No significativo)
Hombres	p=0.5873 (No significativo)
Mujeres	p=0.6060 (No significativo)

V.- RESULTADOS

ALBUMINA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	4.23±0.64	4.11±0.66
Hombres	4.27±0.76	4.19±0.71
Mujeres	4.21±0.57	4.05±0.65

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	3.68±0.70	3.83±0.51
Hombres	3.53±0.82	3.85±0.33
Mujeres	3.77±0.63	3.81±0.60

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.6815 (No significativo)
Hombres	p=0.8043 (No significativo)
Mujeres	p=0.6228 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.55±0.40	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	0.75±0.44	p=0.0029 (Descenso significativo)
Mujeres	0.43±0.32	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.28±0.40	p=0.0016 (Descenso significativo)
Hombres	0.34±0.52	p=0.0403 (Descenso significativo)
Mujeres	0.24±0.32	p=0.0082 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.7439 (No significativo)
Hombres	p=0.5163 (No significativo)
Mujeres	p=0.9747 (No significativo)

V.- RESULTADOS

TRANSFERRINA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	284.96±48.81	267.70±49.54
Hombres	275.54±64.62	270.08±32.47
Mujeres	290.72±37.09	266.11±59.14

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	230.41±33.95	243.03±59.84
Hombres	226.54±35.60	252.50±47.43
Mujeres	232.78±33.72	236.72±67.43

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0445 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.5383 (No significativo)
Mujeres	p=0.0429 (Control > Estudio significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	54.55±48.48	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	49.00±61.03	p=0.0207 (Descenso significativo)
Mujeres	57.94±40.59	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	24.67±22.37	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	17.58±25.05	p=0.0414 (Descenso significativo)
Mujeres	29.39±19.71	p=0.0003 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.8319 (No significativo)
Hombres	p=0.2545 (No significativo)
Mujeres	p=0.4667 (No significativo)

V.- RESULTADOS

COLINESTERASA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	7418±1766	7576±1966
Hombres	6631±1846	6758±2631
Mujeres	7899±1576	8121±1154

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	5947±1506	6172±1419
Hombres	5354±1665	5423±1508
Mujeres	6309±1319	6672±1142

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7470 (No significativo)
Hombres	p=0.8953 (No significativo)
Mujeres	p=0.6328 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	1471±811	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1277±677	p=0.0001 (Descenso significativo)
Mujeres	1590±879	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	1403±934	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1335±901	p=0.0045 (Descenso significativo)
Mujeres	1449±1045	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.5555 (No significativo)
Hombres	p=0.9173 (No significativo)
Mujeres	p=0.3835 (No significativo)

V.- RESULTADOS

INDICE DE EXCRECION DE CREATININA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	114±32	116±33
Hombres	101±36	105±29
Mujeres	122±28	123±35

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	104±30	112±33
Hombres	92±34	101±29
Mujeres	112±26	120±34

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.9516 (No significativo)
Hombres	p=0.4409 (No significativo)
Mujeres	p=0.9621 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	9±3	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	9±2	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	9±3	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	4±3	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	4±2	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	4±4	p=0.0000 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.4573 (No significativo)
Hombres	p=0.3881 (No significativo)
Mujeres	p=0.5474 (No significativo)

V.- RESULTADOS

BALANCE NITROGENADO

PREOPERATORIO

GRUPO CONTROL

GRUPO ESTUDIO

Global

Hombres

Mujeres

POSTOPERATORIO

GRUPO CONTROL

GRUPO ESTUDIO

Global -9.94±1.66

0.11±1.70

Hombres -11.04±1.06

-0.39±1.58

Mujeres -9.16±1.64

0.45±1.73

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global

Hombres

Mujeres

- Contraste pareado del grupo control:

Global

Hombres

Mujeres

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global

Hombres

Mujeres

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global p=0.0000 (Estudio > Control significativo)

Hombres p=0.0000 (Estudio > Control significativo)

Mujeres p=0.0000 (Estudio > Control significativo)

V.- RESULTADOS

RECuento de Hematíes

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	4.54±0.64	4.53±0.50
Hombres	4.56±0.90	4.49±0.67
Mujeres	4.53±0.44	4.63±0.34

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	4.24±0.66	4.29±0.49
Hombres	4.27±0.94	4.19±0.39
Mujeres	4.22±0.43	4.49±0.46

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.9424 (No significativo)
Hombres	p=0.6215 (No significativo)
Mujeres	p=0.4885 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.30±0.41	p=0.0004 (Descenso significativo)
Hombres	0.29±0.51	p=0.0334 (Descenso significativo)
Mujeres	0.22±0.35	p=0.0614 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.24 0.45	p=0.0068 (Descenso significativo)
Hombres	0.30 0.47	p=0.0126 (Descenso significativo)
Mujeres	0.13 0.42	p=0.1991 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.7233 (No significativo)
Hombres	p=0.3515 (No significativo)
Mujeres	p=0.0744 (No significativo)

V.- RESULTADOS

HEMOGLOBINA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	13.41±2.05	13.52±1.86
Hombres	13.44±2.81	13.56±2.46
Mujeres	13.40±1.50	13.49±1.40

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	12.25±1.75	12.56±1.19
Hombres	12.21±2.25	12.38±1.43
Mujeres	12.28±1.43	12.68±1.02

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.8301 (No significativo)
Hombres	p=0.9127 (No significativo)
Mujeres	p=0.8376 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	1.15±1.18	p=0.0000 (Descenso significativo)
Hombres	1.23±1.31	p=0.0113 (Descenso significativo)
Mujeres	1.11±1.13	p=0.0006 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.96 1.42	p=0.0009 (Descenso significativo)
Hombres	1.17 1.64	p=0.0308 (Descenso significativo)
Mujeres	0.82 1.27	p=0.0147 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.4350 (No significativo)
Hombres	p=0.8253 (No significativo)
Mujeres	p=0.3475 (No significativo)

V.- RESULTADOS

VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	89.67±5.52	89.86±7.64
Hombres	89.63±5.78	89.75±10.50
Mujeres	89.70±5.53	89.94±5.31

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	89.08±5.10	89.11±6.46
Hombres	89.14±5.30	89.17±7.31
Mujeres	89.04±5.13	89.06±5.03

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.9131 (No significativo)
Hombres	p=0.9730 (No significativo)
Mujeres	p=0.8956 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.60±4.36	p=0.4675 (No significativo)
Hombres	0.49±3.72	p=0.6713 (No significativo)
Mujeres	0.66±4.81	p=0.5677 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.60±5.66	p=0.4450 (No significativo)
Hombres	0.42±5.18	p=0.1342 (No significativo)
Mujeres	0.89±5.01	p=0.1233 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.9934 (No significativo)
Hombres	p=0.2718 (No significativo)
Mujeres	p=0.2539 (No significativo)

V.- RESULTADOS

HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	29.54±1.90	29.50±3.10
Hombres	29.67±2.56	30.08±3.87
Mujeres	29.46±1.43	29.11±2.52

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	29.13±1.94	30.00±3.17
Hombres	28.90±1.86	30.50±3.55
Mujeres	29.28±2.02	29.67±2.95

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.9512 (No significativo)
Hombres	p=0.7695 (No significativo)
Mujeres	p=0.6114 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.41±1.59	p=0.1801 (No significativo)
Hombres	0.77±1.50	p=0.1179 (No significativo)
Mujeres	0.18±1.65	p=0.6435 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-0.50±3.06	p=0.3781 (No significativo)
Hombres	-0.42±1.83	p=0.4474 (No significativo)
Mujeres	-0.55±3.71	p=0.5341 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2132 (No significativo)
Hombres	p=0.1969 (No significativo)
Mujeres	p=0.6476 (No significativo)

V.- RESULTADOS

CONCENTRACION DE Hb CORPUSCULAR MEDIA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO CONTROL</u>	<u>GRUPO ESTUDIO</u>
Global	32.91±1.44	32.53±2.08
Hombres	33.09±1.21	33.33±1.15
Mujeres	32.80±1.59	32.00±2.40

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO CONTROL</u>	<u>GRUPO ESTUDIO</u>
Global	32.50±1.39	32.20±1.90
Hombres	32.20±1.60	32.33±1.87
Mujeres	32.68±1.26	32.11±1.97

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.4594 (No significativo)
Hombres	p=0.7766 (No significativo)
Mujeres	p=0.2344 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.41±1.91	p=0.2715 (No significativo)
Hombres	0.89±1.69	p=0.1799 (No significativo)
Mujeres	0.12±2.02	p=0.7033 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.33±2.51	p=0.5500 (No significativo)
Hombres	1.00±2.04	p=0.1345 (No significativo)
Mujeres	-0.11±2.74	p=0.7148 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.9632 (No significativo)
Hombres	p=0.5972 (No significativo)
Mujeres	p=0.6749 (No significativo)

V.- RESULTADOS

RECuento de Leucocitos

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	7496±1969	8994±2713
Hombres	8147±1808	8665±1134
Mujeres	7098±2006	9213±3406

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	8650±2264	9238±2518
Hombres	9547±1852	9859±3005
Mujeres	8102±2364	8490±1870

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0187 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.4155 (No significativo)
Mujeres	p=0.0296 (Estudio > Control significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-1154±1907	p=0.0029 (Ascenso significativo)
Hombres	-1400±2759	p=0.1233 (No significativo)
Mujeres	-1004±1202	p=0.0025 (Ascenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-244±2699	p=0.6248 (No significativo)
Hombres	-1094±2629	p=0.0673 (No significativo)
Mujeres	723±2341	p=0.2075 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.3507 (No significativo)
Hombres	p=0.4493 (No significativo)
Mujeres	p=0.5888 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LEUCOCITOS NEUTROFILOS

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	4430±1700	6400±2700
Hombres	5220±1890	6360±930
Mujeres	3950±1420	6430±3450

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	5760±2300	6740±2550
Hombres	6430±2620	7180±2480
Mujeres	5350±2040	6450±2620

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0015 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0780 (No significativo)
Mujeres	p=0.0080 (Estudio > Control significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-1330±2220	p=0.0032 (Ascenso significativo)
Hombres	-1210±3010	p=0.2122 (No significativo)
Mujeres	-1400±1660	p=0.0024 (Ascenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-340±2820	p=0.5096 (No significativo)
Hombres	-820±2580	p=0.2951 (No significativo)
Mujeres	-30±3000	p=0.9698 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.1250 (No significativo)
Hombres	p=0.4908 (No significativo)
Mujeres	p=0.1673 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LEUCOCITOS EOSINOFILOS

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	120±80	120±120
Hombres	90±60	120±140
Mujeres	140±80	110±100

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	160±110	210±150
Hombres	150±100	260±200
Mujeres	160±120	180±100

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.3504 (No significativo)
Hombres	p=0.8052 (No significativo)
Mujeres	p=0.1990 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-30±110	p=0.0473 (Ascenso significativo)
Hombres	-60±70	p=0.0327 (Ascenso significativo)
Mujeres	-20±130	p=0.4064 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-90±140	p=0.0027 (Ascenso significativo)
Hombres	-130±190	p=0.0404 (Ascenso significativo)
Mujeres	-60±90	p=0.0252 (Ascenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.1692 (No significativo)
Hombres	p=0.1555 (No significativo)
Mujeres	p=0.3410 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LEUCOCITOS BASOFILOS

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	40±20	40±30
Hombres	40±20	40±50
Mujeres	40±30	40±10

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	30±20	50±30
Hombres	20±10	50±30
Mujeres	40±20	50±30

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7997 (No significativo)
Hombres	p=0.2864 (No significativo)
Mujeres	p=0.3000 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	7±20	p=0.1086 (No significativo)
Hombres	20±20	p=0.0550 (No significativo)
Mujeres	2±20	p=0.7983 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-9±40	p=0.0646 (No significativo)
Hombres	-10±60	p=0.2846 (No significativo)
Mujeres	-9±30	p=0.3416 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0023 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0023 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.1532 (No significativo)

V.- RESULTADOS

HEMATOCRITO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	40.61±5.74	40.83±4.46
Hombres	40.63±7.93	40.50±6.80
Mujeres	40.60±4.16	41.05±1.95

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	38.11±5.94	38.47±3.32
Hombres	38.29±7.53	38.75±3.98
Mujeres	38.00±4.97	38.28±2.91

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.8700 (No significativo)
Hombres	p=0.9674 (No significativo)
Mujeres	p=0.6802 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	2.50±3.60	p=0.0008 (Descenso significativo)
Hombres	2.34±3.48	p=0.0456 (Descenso significativo)
Mujeres	2.60±3.77	p=0.0094 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	2.37±3.42	p=0.0007 (Descenso significativo)
Hombres	1.75±4.29	p=0.1851 (No significativo)
Mujeres	2.78±2.76	p=0.0005 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.7783 (No significativo)
Hombres	p=0.8550 (No significativo)
Mujeres	p=0.8423 (No significativo)

V.- RESULTADOS

PLAQUETAS

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	299±126	315±71
Hombres	346±88	328±91
Mujeres	270±139	306±56

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	342±126	331±88
Hombres	380±136	332±117
Mujeres	319±116	330±66

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.5475 (No significativo)
Hombres	p=0.6303 (No significativo)
Mujeres	p=0.3118 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-43±105	p=0.0351 (Ascenso significativo)
Hombres	-34±106	p=0.3102 (No significativo)
Mujeres	-49±108	p=0.0705 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-16±62	p=0.1730 (No significativo)
Hombres	-4±87	p=0.8739 (No significativo)
Mujeres	-24±39	p=0.0991 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.6864 (No significativo)
Hombres	p=0.3706 (No significativo)
Mujeres	p=0.7269 (No significativo)

V.- RESULTADOS

GLUCOSA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	117.41±38.97	117.07±43.07
Hombres	132.36±52.29	101.17±7.07
Mujeres	108.28±25.68	127.67±53.24

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	118.65±27.46	108.83±15.16
Hombres	121.18±33.98	111.83±11.54
Mujeres	117.11±23.58	106.83±17.19

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.9395 (No significativo)
Hombres	p=0.0387 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.1833 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-1.24±31.21	p=0.2176 (No significativo)
Hombres	11.18±43.27	p=0.8938 (No significativo)
Mujeres	-8.83±18.51	p=0.0610 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	8.23±45.97	p=0.8881 (No significativo)
Hombres	-10.66±11.15	p=0.0946 (No significativo)
Mujeres	20.83±55.72	p=0.0549 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2458 (No significativo)
Hombres	p=0.7112 (No significativo)
Mujeres	p=0.2055 (No significativo)

V.- RESULTADOS

TRIGLICERIDOS

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	134.86±64.03	135.63±49.46
Hombres	129.00±64.93	154.58±33.16
Mujeres	138.44±65.09	116.33±49.76

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	159.17±53.30	118.97±18.40
Hombres	159.54±45.31	125.92±8.79
Mujeres	158.94±58.92	114.33±21.70

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.9588 (No significativo)
Hombres	p=0.1083 (No significativo)
Mujeres	p=0.2602 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-24.31±49.26	p=0.0129 (Ascenso significativo)
Hombres	-30.54±56.27	p=0.1020 (No significativo)
Mujeres	-20.50±45.76	p=0.0744 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	16.67±39.82	p=0.0293 (Descenso significativo)
Hombres	38.67±38.25	p=0.0050 (Descenso significativo)
Mujeres	2.00±34.47	p=0.8085 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0003 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.0197 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.0048 (Control > Estudio significativo)

V.- RESULTADOS

COLESTEROL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	220.59±75.66	190.53±41.87
Hombres	213.18±102.11	176.25±53.02
Mujeres	225.11±56.91	200.05±30.52

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	204.65±56.58	176.07±19.70
Hombres	175.73±64.72	169.75±15.53
Mujeres	222.33±44.00	180.28±21.43

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0630 (No significativo)
Hombres	p=0.2826 (No significativo)
Mujeres	p=0.1090 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	15.93±52.21	p=0.1115 (No significativo)
Hombres	37.45±56.79	p=0.0536 (No significativo)
Mujeres	2.78±45.93	p=0.8006 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	14.47 35.96	p=0.0356 (Descenso significativo)
Hombres	6.50 47.09	p=0.6419 (No significativo)
Mujeres	19.78 26.38	p=0.0055 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0116 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.7589 (No significativo)
Mujeres	p=0.0009 (Control > Estudio significativo)

V.- RESULTADOS

PROTEINAS_TOTALES

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	6.73±0.66	7.05±0.72
Hombres	6.89±0.59	7.08±0.88
Mujeres	6.64±0.70	7.03±0.63

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	6.19±0.78	6.91±0.42
Hombres	6.14±0.69	6.88±0.36
Mujeres	6.23±0.85	6.92±0.47

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0574 (No significativo)
Hombres	p=0.1550 (No significativo)
Mujeres	p=0.1093 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.54±0.52	p=0.0001 (Descenso significativo)
Hombres	0.75±0.47	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	0.41±0.51	p=0.0068 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.15±0.84	p=0.1267 (No significativo)
Hombres	0.20±1.17	p=0.2091 (No significativo)
Mujeres	0.11±0.57	p=0.6904 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0005 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0135 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.0189 (Estudio > Control significativo)

V.- RESULTADOS

CREATININA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	0.93±0.27	0.99±0.22
Hombres	1.08±0.36	1.07±0.29
Mujeres	0.84±0.15	0.94±0.15

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	0.97±0.20	0.87±0.16
Hombres	1.04±0.23	0.97±0.20
Mujeres	0.92±0.17	0.80±0.08

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.1534 (No significativo)
Hombres	p=0.8760 (No significativo)
Mujeres	p=0.0595 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-0.03±0.21	p=0.2361 (No significativo)
Hombres	-0.04±0.26	p=0.7197 (No significativo)
Mujeres	-0.08±0.17	p=0.0641 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.12±0.29	p=0.0332 (Descenso significativo)
Hombres	0.10±0.43	p=0.9638 (No significativo)
Mujeres	0.14±0.16	p=0.0031 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0219 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.7075 (No significativo)
Mujeres	p=0.0025 (Control > Estudio significativo)

V.- RESULTADOS

ACIDO URICO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	4.85±1.25	4.67±1.51
Hombres	5.04±1.31	5.61±0.80
Mujeres	4.73±1.24	4.04±1.55

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	4.40±1.45	4.08±1.20
Hombres	4.16±1.46	4.83±1.26
Mujeres	4.54±1.47	3.58±0.87

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7101 (No significativo)
Hombres	p=0.3550 (No significativo)
Mujeres	p=0.0996 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.45±1.37	p=0.1243 (No significativo)
Hombres	0.88±1.20	p=0.0593 (No significativo)
Mujeres	0.18±1.43	p=0.5559 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.58±1.37	p=0.0490 (Descenso significativo)
Hombres	0.77±1.21	p=0.0749 (No significativo)
Mujeres	0.45±1.49	p=0.2481 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.4078 (No significativo)
Hombres	p=0.2948 (No significativo)
Mujeres	p=0.0511 (No significativo)

V.- RESULTADOS

BILIRRUBINA TOTAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	1.44±4.55	1.88±4.54
Hombres	1.90±7.35	1.94±6.97
Mujeres	0.54±0.33	0.70±0.27

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	0.91±2.15	0.64±2.91
Hombres	1.04±3.45	0.94±4.39
Mujeres	0.47±0.28	0.48±0.12

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0169 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.2912 (No significativo)
Mujeres	p=0.0247 (Estudio > Control significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.52±2.41	p=0.0490 (Descenso significativo)
Hombres	1.25±3.90	p=0.0188 (Descenso significativo)
Mujeres	0.07±0.21	p=0.1503 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.54±1.76	p=0.0099 (Descenso significativo)
Hombres	1.00±2.79	p=0.0375 (Descenso significativo)
Mujeres	0.23±0.20	p=0.0877 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0693 (No significativo)
Hombres	p=0.0553 (No significativo)
Mujeres	p=0.2654 (No significativo)

V.- RESULTADOS

SODIO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	141.45±2.73	142.23±2.54
Hombres	140.09±3.11	141.00±2.33
Mujeres	142.28±2.16	143.05±2.39

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	141.21±2.16	142.20±1.27
Hombres	139.91±1.45	142.08±1.50
Mujeres	142.00±2.17	142.28±1.14

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.2655 (No significativo)
Hombres	p=0.4731 (No significativo)
Mujeres	p=0.2895 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.24±3.18	p=0.7453 (No significativo)
Hombres	0.18±3.22	p=0.6813 (No significativo)
Mujeres	0.28±3.25	p=0.7958 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.03±3.08	p=0.7623 (No significativo)
Hombres	-1.08±3.34	p=0.3835 (No significativo)
Mujeres	0.78±2.73	p=0.2668 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0112 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0033 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.3828 (No significativo)

V.- RESULTADOS

POTASIO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	4.45±0.46	4.23±0.32
Hombres	4.29±0.34	4.27±0.31
Mujeres	4.45±0.51	4.20±0.33

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	3.99±0.36	4.24±0.19
Hombres	3.94±0.45	4.27±0.21
Mujeres	4.03±0.30	4.22±0.19

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0774 (No significativo)
Hombres	p=0.9009 (No significativo)
Mujeres	p=0.0583 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.46±0.65	p=0.0012 (Descenso significativo)
Hombres	0.35±0.65	p=0.0969 (No significativo)
Mujeres	0.53±0.66	p=0.0055 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-0.01±0.39	p=0.7986 (No significativo)
Hombres	0.00±0.46	p=0.7224 (No significativo)
Mujeres	-0.02±0.35	p=0.9497 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0007 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0203 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.0198 (Estudio > Control significativo)

V.- RESULTADOS

CALCIO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	9.46±1.15	9.03±0.81
Hombres	9.05±1.27	9.18±0.92
Mujeres	9.71±1.02	8.99±0.74

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	8.98±0.69	9.07±0.42
Hombres	8.94±0.79	9.07±0.31
Mujeres	9.00±0.64	9.06±0.48

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0721 (No significativo)
Hombres	p=0.6435 (No significativo)
Mujeres	p=0.0555 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.48±1.20	p=0.0359 (Descenso significativo)
Hombres	0.12±0.98	p=0.5038 (No significativo)
Mujeres	0.70±1.29	p=0.0394 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-0.04±0.79	p=0.6884 (No significativo)
Hombres	0.11±0.66	p=0.2063 (No significativo)
Mujeres	-0.14±0.87	p=0.7942 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.3452 (No significativo)
Hombres	p=0.5768 (No significativo)
Mujeres	p=0.5779 (No significativo)

V.- RESULTADOS

MAGNESIO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	2.11±0.20	2.24±0.40
Hombres	2.16±0.15	2.12±0.55
Mujeres	2.08±0.22	2.23±0.24

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	2.03±0.34	2.07±0.32
Hombres	2.06±0.36	2.22±0.38
Mujeres	2.02±0.33	1.97±0.23

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.1534 (No significativo)
Hombres	p=0.3859 (No significativo)
Mujeres	p=0.0675 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	0.08±0.31	p=0.3099 (No significativo)
Hombres	0.10±0.41	p=0.5915 (No significativo)
Mujeres	0.07±0.24	p=0.2369 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.17±0.45	p=0.0498 (Descenso significativo)
Hombres	-0.11±0.50	p=0.5515 (No significativo)
Mujeres	0.35±0.30	p=0.0002 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.5662 (No significativo)
Hombres	p=0.8283 (No significativo)
Mujeres	p=0.4326 (No significativo)

V.- RESULTADOS

CLORO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	104.96±3.78	107.00±4.02
Hombres	103.82±4.31	105.50±1.24
Mujeres	105.67±3.36	108.00±4.90

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	103.76±2.20	105.77±1.38
Hombres	103.73±1.79	105.33±1.15
Mujeres	103.78±2.46	106.05±1.47

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.1413 (No significativo)
Hombres	p=0.4008 (No significativo)
Mujeres	p=0.1642 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	1.21±3.47	p=0.1159 (No significativo)
Hombres	0.09±3.11	p=0.8215 (No significativo)
Mujeres	1.89±3.58	p=0.0515 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	1.23±3.57	p=0.0834 (No significativo)
Hombres	0.17±1.80	p=0.7344 (No significativo)
Mujeres	1.94±4.28	p=0.0770 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0002 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0276 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.0033 (Estudio > Control significativo)

V.- RESULTADOS

FOSFORO INORGANICO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	3.08±0.51	3.10±0.54
Hombres	3.13±0.44	3.14±0.49
Mujeres	3.05±0.56	3.07±0.58

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	3.55±0.45	3.59±0.38
Hombres	3.54±0.42	3.74±0.49
Mujeres	3.56±0.49	3.49±0.25

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.8807 (No significativo)
Hombres	p=0.9419 (No significativo)
Mujeres	p=0.9081 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-0.47±0.58	p=0.0001 (Ascenso significativo)
Hombres	-0.41±0.61	p=0.0516 (No significativo)
Mujeres	-0.51±0.57	p=0.0013 (Ascenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-0.49±0.51	p=0.0000 (Ascenso significativo)
Hombres	-0.60±0.57	p=0.0037 (Ascenso significativo)
Mujeres	-0.42±0.48	p=0.0017 (Ascenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.7164 (No significativo)
Hombres	p=0.2977 (No significativo)
Mujeres	p=0.5952 (No significativo)

V.- RESULTADOS

pH_ ARTERIAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO_ _ _ _ CONTROL</u>	<u>GRUPO_ _ _ _ ESTUDIO</u>
Global	7.39±0.02	7.40±0.03
Hombres	7.39±0.03	7.40±0.03
Mujeres	7.39±0.02	7.40±0.02

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO_ _ _ _ CONTROL</u>	<u>GRUPO_ _ _ _ ESTUDIO</u>
Global	7.40±0.03	7.42±0.02
Hombres	7.40±0.03	7.41±0.03
Mujeres	7.40±0.03	7.42±0.02

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0522 (No significativo)
Hombres	p=0.0528 (No significativo)
Mujeres	p=0.2342 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-0.0017±0.03	p=0.7751 (No significativo)
Hombres	-0.0018±0.02	p=0.7835 (No significativo)
Mujeres	-0.0017±0.03	p=0.8543 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-0.0110 0.04	p=0.1497 (No significativo)
Hombres	-0.0133 0.05	p=0.1693 (No significativo)
Mujeres	-0.0272 0.02	p=0.1693 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0004 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.3197 (No significativo)
Mujeres	p=0.0001 (Estudio > Control significativo)

V.- RESULTADOS

PRESION PARCIAL DE OXIGENO ARTERIAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	77.10±6.95	81.97±10.90
Hombres	77.27±6.83	80.00±11.95
Mujeres	77.00±7.23	83.28±10.29

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	73.69±9.44	80.67±10.94
Hombres	73.04±6.72	76.42±12.71
Mujeres	73.95±9.13	83.50±8.85

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0637 (No significativo)
Hombres	p=0.4042 (No significativo)
Mujeres	p=0.0569 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	3.41±7.79	p=0.0185 (Descenso significativo)
Hombres	-5.36±6.87	p=0.0226 (Descenso significativo)
Mujeres	3.94±6.12	p=0.0154 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	1.30±15.27	p=0.5502 (No significativo)
Hombres	3.58±21.30	p=0.1693 (No significativo)
Mujeres	-0.22±9.92	p=0.6151 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0410 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.1561 (No significativo)
Mujeres	p=0.0015 (Estudio > Control significativo)

V.- RESULTADOS

CO₂ TOTAL

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	23.17±4.34	23.10±2.76
Hombres	22.82±5.56	24.25±3.47
Mujeres	23.39±3.57	22.33±1.91

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	24.19±3.30	23.87±1.45
Hombres	23.91±2.74	24.25±1.76
Mujeres	24.36±3.67	23.61±1.19

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.9696 (No significativo)
Hombres	p=0.4052 (No significativo)
Mujeres	p=0.4770 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-1.02±4.61	p=0.1852 (No significativo)
Hombres	-1.09±4.53	p=0.3491 (No significativo)
Mujeres	-0.97±4.78	p=0.3781 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-0.77±2.21	p=0.0911 (No significativo)
Hombres	0.00±2.52	p=0.7876 (No significativo)
Mujeres	-1.28±1.87	p=0.0933 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2152 (No significativo)
Hombres	p=0.9744 (No significativo)
Mujeres	p=0.2701 (No significativo)

V.- RESULTADOS

HIERRO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	92.65±34.66	85.80±53.04
Hombres	104.64±40.15	99.08±73.08
Mujeres	85.33±29.68	76.94±33.71

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	76.83±19.46	74.16±11.30
Hombres	78.09±17.05	75.83±10.40
Mujeres	76.05±21.24	73.05±12.02

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.2279 (No significativo)
Hombres	p=0.4601 (No significativo)
Mujeres	p=0.4379 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	15.83±27.06	p=0.0069 (Descenso significativo)
Hombres	26.54±25.47	p=0.0127 (Descenso significativo)
Mujeres	9.28±26.55	p=0.1504 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	11.63±53.07	p=0.3599 (No significativo)
Hombres	23.25±72.20	p=0.4800 (No significativo)
Mujeres	3.89±35.67	p=0.7604 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.5899 (No significativo)
Hombres	p=0.9019 (No significativo)
Mujeres	p=0.5790 (No significativo)

V.- RESULTADOS

ZINC

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	99.34±17.69	89.33±15.04
Hombres	101.73±18.90	96.17±7.42
Mujeres	97.89±17.31	84.78±17.18

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	86.24±17.71	92.30±12.58
Hombres	86.27±12.75	94.33±8.66
Mujeres	86.22±16.14	90.94±14.72

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0329 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.0687 (No significativo)
Mujeres	p=0.1448 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	13.10±18.79	p=0.0005 (Descenso significativo)
Hombres	15.45±13.29	p=0.0010 (Descenso significativo)
Mujeres	11.67±21.72	p=0.0260 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-2.97±19.77	p=0.3500 (No significativo)
Hombres	1.83±13.98	p=0.8936 (No significativo)
Mujeres	-6.17±22.66	p=0.2654 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0935 (No significativo)
Hombres	p=0.0443 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.3751 (No significativo)

V.- RESULTADOS

FOSFATASA ALCALINA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	134.00±97.42	129.63±95.88
Hombres	148.73±141.66	143.25±138.88
Mujeres	125.00±59.99	120.55±54.64

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	127.72±52.47	121.20±55.52
Hombres	147.27±67.92	137.00±68.82
Mujeres	115.78±37.71	110.67±43.58

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.8201 (No significativo)
Hombres	p=0.8777 (No significativo)
Mujeres	p=0.7880 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	6.27±76.67	p=0.4821 (No significativo)
Hombres	1.45±112.13	p=0.2860 (No significativo)
Mujeres	9.22±47.56	p=0.8445 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	8.43±87.02	p=0.9918 (No significativo)
Hombres	6.25±127.35	p=0.8753 (No significativo)
Mujeres	9.89±49.16	p=0.6790 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.3169 (No significativo)
Hombres	p=0.7349 (No significativo)
Mujeres	p=0.2416 (No significativo)

V.- RESULTADOS

GAMMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	51.62±124.58	67.93±97.07
Hombres	90.54±196.66	88.50±144.25
Mujeres	27.83±35.12	54.22±45.96

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	39.52±55.65	68.10±49.44
Hombres	60.18±87.52	98.42±58.09
Mujeres	26.89±12.28	47.89±30.09

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0281 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.2178 (No significativo)
Mujeres	p=0.0509 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	12.10±72.85	p=0.0964 (No significativo)
Hombres	30.36±111.03	p=0.4236 (No significativo)
Mujeres	0.94±33.78	p=0.1024 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-0.17±74.74	p=0.1331 (No significativo)
Hombres	-9.92±115.56	p=0.2093 (No significativo)
Mujeres	6.33±27.86	p=0.7769 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0013 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0061 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.0575 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LACTODESHIDROGENASA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	187.65±72.63	173.13±34.35
Hombres	197.00±74.41	184.75±30.55
Mujeres	181.94±73.08	165.39±37.65

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	182.83±70.48	173.26±38.53
Hombres	179.82±69.28	203.00±39.00
Mujeres	184.67±73.13	153.44±8.07

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.4528 (No significativo)
Hombres	p=0.4407 (No significativo)
Mujeres	p=0.5689 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	4.83±63.63	p=0.3469 (No significativo)
Hombres	17.18±39.85	p=0.2132 (No significativo)
Mujeres	-2.72±74.67	p=0.7771 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-0.13±47.70	p=0.9878 (No significativo)
Hombres	-18.25±57.71	p=0.2237 (No significativo)
Mujeres	11.94±36.63	p=0.1633 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.8615 (No significativo)
Hombres	p=0.0522 (No significativo)
Mujeres	p=0.2541 (No significativo)

V.- RESULTADOS

ASPARTATOTRANSFERASA (AST, SGOT)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	27.14±30.87	35.80±34.95
Hombres	30.09±40.93	41.42±46.64
Mujeres	25.33±23.98	32.05±24.04

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	29.17±20.41	25.73±11.70
Hombres	40.36±26.62	31.75±14.81
Mujeres	22.33±11.78	21.72±6.98

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0783 (No significativo)
Hombres	p=0.0960 (No significativo)
Mujeres	p=0.4472 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-2.03±21.82	p=0.1126 (No significativo)
Hombres	-10.27±17.66	p=0.0618 (No significativo)
Mujeres	3.00±23.02	p=0.9381 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	10.07±28.56	p=0.7373 (No significativo)
Hombres	9.67±34.01	p=0.4224 (No significativo)
Mujeres	10.33±25.36	p=0.3489 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.9274 (No significativo)
Hombres	p=0.1658 (No significativo)
Mujeres	p=0.5056 (No significativo)

V.- RESULTADOS

ALANINATRANSFERASA (ALT, SGPT)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	24.41±27.33	44.83±13.98
Hombres	28.73±40.87	44.03±16.91
Mujeres	21.78±15.10	46.13±12.11

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	41.03±44.92	39.47±30.06
Hombres	42.27±60.46	51.17±41.70
Mujeres	21.94±12.49	31.67±15.97

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0501 (No significativo)
Hombres	p=0.1848 (No significativo)
Mujeres	p=0.1275 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-16.62±43.77	p=0.0773 (No significativo)
Hombres	-13.54±59.74	p=0.0621 (No significativo)
Mujeres	-0.17±17.34	p=0.7402 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	4.57±11.18	p=0.8210 (No significativo)
Hombres	6.67±12.83	p=0.2091 (No significativo)
Mujeres	15.17±10.88	p=0.2574 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2025 (No significativo)
Hombres	p=0.5586 (No significativo)
Mujeres	p=0.0573 (No significativo)

V.- RESULTADOS

RECuento de Linfocitos

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	3054±837	2924±896
Hombres	3198±834	3180±987
Mujeres	2965±850	2754±815

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	2629±902	3023±734
Hombres	2113±589	3223±789
Mujeres	2946±926	2888±683

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.6799 (No significativo)
Hombres	p=0.8543 (No significativo)
Mujeres	p=0.4612 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	423±970	p=0.0399 (Descenso significativo)
Hombres	1085±508	p=0.0009 (Descenso significativo)
Mujeres	19±970	p=0.8997 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-99±1259	p=0.7093 (No significativo)
Hombres	-44±1288	p=0.8956 (No significativo)
Mujeres	-135±1275	p=0.6487 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0638 (No significativo)
Hombres	p=0.0009 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.7954 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS T TOTALES (CD2)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	2901±795	2778±851
Hombres	3038±792	3021±938
Mujeres	2817±808	2616±774

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	2498±857	2872±697
Hombres	2007±560	3062±750
Mujeres	2799±880	2744±649

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.5697 (No significativo)
Hombres	p=0.9618 (No significativo)
Mujeres	p=0.4522 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	402±922	p=0.0260 (Descenso significativo)
Hombres	1031±483	p=0.0001 (Descenso significativo)
Mujeres	18±922	p=0.9351 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-94±1196	p=0.6711 (No significativo)
Hombres	-42±1224	p=0.9082 (No significativo)
Mujeres	-128±1211	p=0.6588 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0712 (No significativo)
Hombres	p=0.0011 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.8346 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS T MADUROS (CD3)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	64±10	64±7
Hombres	61±7	65±7
Mujeres	66±12	64±8

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	66±7	67±7
Hombres	62±6	65±7
Mujeres	68±7	68±6

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7986 (No significativo)
Hombres	p=0.1359 (No significativo)
Mujeres	p=0.5899 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-2±10	p=0.2665 (No significativo)
Hombres	-1±7	p=0.5318 (No significativo)
Mujeres	-2±11	p=0.3694 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-3±7	p=0.0416 (Ascenso significativo)
Hombres	0±4	p=0.8908 (No significativo)
Mujeres	-4±8	p=0.0225 (Ascenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.5200 (No significativo)
Hombres	p=0.3167 (No significativo)
Mujeres	p=0.9061 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS T INDUCTORES (CD4)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	43±10	43±9
Hombres	40±9	39±10
Mujeres	45±10	45±8

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	49±8	45±7
Hombres	45±10	42±7
Mujeres	51±6	48±6

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7773 (No significativo)
Hombres	p=0.7917 (No significativo)
Mujeres	p=0.9173 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-6±10	p=0.0042 (Ascenso significativo)
Hombres	-5±7	p=0.0442 (Ascenso significativo)
Mujeres	-6±12	p=0.0334 (Ascenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-3±6	p=0.0202 (Ascenso significativo)
Hombres	-2±6	p=0.0388 (Ascenso significativo)
Mujeres	-3±6	p=0.0378 (Ascenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0702 (No significativo)
Hombres	p=0.2688 (No significativo)
Mujeres	p=0.1192 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS T SUPRESORES (CD8)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	28±8	25±9
Hombres	28±9	29±9
Mujeres	28±8	22±8

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	25±7	24±7
Hombres	23±6	28±8
Mujeres	26±7	21±6

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.1270 (No significativo)
Hombres	p=0.9548 (No significativo)
Mujeres	p=0.0336 (Control > Estudio significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	3±6	p=0.0095 (Descenso significativo)
Hombres	5±4	p=0.0027 (Descenso significativo)
Mujeres	2±7	p=0.2380 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	1±4	p=0.2808 (No significativo)
Hombres	1±2	p=0.3683 (No significativo)
Mujeres	1±5	p=0.4381 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.6491 (No significativo)
Hombres	p=0.1091 (No significativo)
Mujeres	p=0.0436 (Control > Estudio significativo)

V.- RESULTADOS

COCIENTE_LINFOCITOS_CD4_/_CD8

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	1.62±0.57	2.01±1.05
Hombres	1.49±0.48	1.55±0.76
Mujeres	1.69±0.62	2.32±1.12

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	2.13±0.78	2.08±0.78
Hombres	2.14±0.92	1.62±0.64
Mujeres	2.13±0.71	2.38±0.72

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.2606 (No significativo)
Hombres	p=0.9508 (No significativo)
Mujeres	p=0.1433 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-0.52±0.75	p=0.0009 (Ascenso significativo)
Hombres	-0.64±0.52	p=0.0020 (Ascenso significativo)
Mujeres	-0.44±0.87	p=0.0439 (Ascenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-0.07±0.77	p=0.0914 (No significativo)
Hombres	-0.07±0.18	p=0.3046 (No significativo)
Mujeres	-0.08±1.00	p=0.4620 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.8255 (No significativo)
Hombres	p=0.1372 (No significativo)
Mujeres	p=0.3171 (No significativo)

V.- RESULTADOS

CELULAS NATURAL KILLER (CD57)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	18±9	14±8
Hombres	18±9	19±8
Mujeres	19±9	11±7

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	16±8	13±6
Hombres	18±9	18±4
Mujeres	15±7	10±6

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0412 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.9754 (No significativo)
Mujeres	p=0.0030 (Control > Estudio significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	3±5	p=0.0165 (Descenso significativo)
Hombres	1±5	p=0.8780 (No significativo)
Mujeres	4±5	p=0.0047 (Descenso significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	1±6	p=0.6646 (No significativo)
Hombres	1±5	p=0.4795 (No significativo)
Mujeres	1±6	p=0.9867 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.3459 (No significativo)
Hombres	p=0.9263 (No significativo)
Mujeres	p=0.0581 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS B MADUROS (CD21)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	9±4	8±2
Hombres	8±4	7±2
Mujeres	9±4	8±2

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	7±3	8±3
Hombres	7±3	8±4
Mujeres	8±2	8±1

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.3642 (No significativo)
Hombres	p=0.6163 (No significativo)
Mujeres	p=0.4737 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	1.41±3.62	p=0.0446 (Descenso significativo)
Hombres	1.45±2.07	p=0.0418 (Descenso significativo)
Mujeres	1.39±4.37	p=0.1950 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.43±3.18	p=0.4615 (No significativo)
Hombres	-0.25±4.63	p=0.8552 (No significativo)
Mujeres	0.89±1.68	p=0.0980 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.8066 (No significativo)
Hombres	p=0.5335 (No significativo)
Mujeres	p=0.6228 (No significativo)

V.- RESULTADOS

RECuento DE MONOCITOS

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	420±285	684±279
Hombres	462±449	760±219
Mujeres	394±116	633±309

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	506±195	631±518
Hombres	570±255	656±713
Mujeres	466±143	608±200

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0007 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0030 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.0041 (Estudio > Control significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-85.83±281.99	p=0.1124 (No significativo)
Hombres	-108.00±411.09	p=0.4040 (No significativo)
Mujeres	-72.28±176.20	p=0.0999 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	52.76±550.70	p=0.6744 (No significativo)
Hombres	104.83±623.34	p=0.4711 (No significativo)
Mujeres	15.00±363.90	p=0.6599 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.1916 (No significativo)
Hombres	p=0.1439 (No significativo)
Mujeres	p=0.8918 (No significativo)

V.- RESULTADOS

MONOCITOS TOTALES (CD14)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	87±6	82±5
Hombres	85±4	80±7
Mujeres	88±7	83±3

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	84±7	84±4
Hombres	82±6	85±4
Mujeres	86±7	84±3

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0022 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.0628 (No significativo)
Mujeres	p=0.0149 (Control > Estudio significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	2.21±9.17	p=0.2058 (No significativo)
Hombres	3.00±7.50	p=0.2139 (No significativo)
Mujeres	1.72±10.24	p=0.4853 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-2.40±7.05	p=0.0724 (No significativo)
Hombres	-5.00±10.16	p=0.1164 (No significativo)
Mujeres	-0.67±3.16	p=0.3836 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.8420 (No significativo)
Hombres	p=0.1262 (No significativo)
Mujeres	p=0.1732 (No significativo)

V.- RESULTADOS

MONOCITOS_CD4_POSITIVOS

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	14±8	18±12
Hombres	13±8	20±9
Mujeres	14±9	16±13

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	12±6	15±8
Hombres	9±5	17±9
Mujeres	13±5	14±8

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.1213 (No significativo)
Hombres	p=0.0491 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.5927 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	2.03±8.70	p=0.2185 (No significativo)
Hombres	3.73±8.41	p=0.1726 (No significativo)
Mujeres	1.00±8.95	p=0.6415 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	2.60±16.14	p=0.3850 (No significativo)
Hombres	3.58±16.17	p=0.4588 (No significativo)
Mujeres	1.94±16.56	p=0.6249 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0504 (No significativo)
Hombres	p=0.0257 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.6127 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS ESTIMULADOS CONTROL NEGATIVO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	3965±2763	3030±1742
Hombres	3910±3181	2581±1013
Mujeres	3999±2573	3329±2067

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	3369±3168	3556±2799
Hombres	2292±950	3908±2858
Mujeres	4026±3846	3321±2817

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.2750 (No significativo)
Hombres	p=0.7119 (No significativo)
Mujeres	p=0.4668 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	597±3465	p=0.2386 (No significativo)
Hombres	1618±2811	p=0.1095 (No significativo)
Mujeres	-27±3747	p=0.8446 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-526±2671	p=0.6733 (No significativo)
Hombres	-1327±3134	p=0.2393 (No significativo)
Mujeres	8±2250	p=0.6791 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.9758 (No significativo)
Hombres	p=0.1757 (No significativo)
Mujeres	p=0.3267 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS ESTIMULADOS CON FITOHEMAGLUTININA (PHA)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	148790±104993	146271±71089
Hombres	174407±133934	109074±46820
Mujeres	133135±83188	171070±74664

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	82765±67629	114120±97699
Hombres	64089±43920	71191±82941
Mujeres	94178±77685	142739±98303

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.6383 (No significativo)
Hombres	p=0.3889 (No significativo)
Mujeres	p=0.1639 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	66025±124406	p=0.0118 (Descenso significativo)
Hombres	110318±166166	p=0.0912 (No significativo)
Mujeres	38957±84879	p=0.0707 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	32151±77392	p=0.0937 (No significativo)
Hombres	37882±65480	p=0.1579 (No significativo)
Mujeres	28330±86049	p=0.3720 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2955 (No significativo)
Hombres	p=0.9020 (No significativo)
Mujeres	p=0.1456 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS ESTIMULADOS CON FITOLACA (PWM)

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	34799±28121	25936±18961
Hombres	43749±28876	18438±12681
Mujeres	29330±26990	30936±21050

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	32658±19936	35705±18627
Hombres	28403±12450	29669±20623
Mujeres	35259±23336	39730±16547

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.3319 (No significativo)
Hombres	p=0.0097 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.3589 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	2141±22621	p=0.8542 (No significativo)
Hombres	15346±22316	p=0.0505 (No significativo)
Mujeres	-5929±19185	p=0.1024 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-9769±20954	p=0.0018 (Ascenso significativo)
Hombres	-11231±15382	p=0.0005 (Ascenso significativo)
Mujeres	-8794±24360	p=0.0707 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.3710 (No significativo)
Hombres	p=0.7119 (No significativo)
Mujeres	p=0.1946 (No significativo)

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS ESTIMULADOS CON ANTI-CD3

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	27069±21256	25991±22662
Hombres	21764±10656	30701±32188
Mujeres	30312±25457	22851±13402

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	33432±17534	37419±32970
Hombres	35093±19109	34179±37902
Mujeres	32417±16992	39579±30207

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.7330 (No significativo)
Hombres	p=0.8055 (No significativo)
Mujeres	p=0.6693 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-6362±23243	p=0.0817 (No significativo)
Hombres	-13329±17129	p=0.0409 (Ascenso significativo)
Mujeres	-2105±25819	p=0.5565 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-11427±29131	p=0.1064 (No significativo)
Hombres	-3477±13716	p=0.6379 (No significativo)
Mujeres	-16728±35377	p=0.1570 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.4129 (No significativo)
Hombres	p=0.2679 (No significativo)
Mujeres	p=0.9495 (No significativo)

V.- RESULTADOS

PRUEBA DE LA BIOLUMINISCENCIA

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	2974227±2947365	3049429±2580947
Hombres	3946980±4439730	3769545±3620513
Mujeres	2379766±1314024	2490676±1450688

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	3308160±2265413	3610439±2025329
Hombres	4045761±2602416	4213962±2399687
Mujeres	2857404±1975306	3010487±1795603

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.2930 (No significativo)
Hombres	p=0.4779 (No significativo)
Mujeres	p=0.3980 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-333934±3959930	p=0.1945 (No significativo)
Hombres	-98781±6027569	p=0.4236 (No significativo)
Mujeres	-337368±2097243	p=0.4079 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-358398±3667390	p=0.0125 (Ascenso significativo)
Hombres	-388495±5972699	p=0.0229 (Ascenso significativo)
Mujeres	-396847±1977446	p=0.1190 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0000 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0097 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.0004 (Estudio > Control significativo)

V.- RESULTADOS

INMUNOGLOBULINA_G

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	1049±209	1174±310
Hombres	1025±224	1113±259
Mujeres	1064±204	1215±340

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	1037±209	1169±259
Hombres	1015±270	1148±349
Mujeres	1050±169	1183±187

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.1046 (No significativo)
Hombres	p=0.2675 (No significativo)
Mujeres	p=0.2289 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	12.83±201.94	p=0.3413 (No significativo)
Hombres	10.27±173.08	p=0.8589 (No significativo)
Mujeres	14.39±222.58	p=0.2574 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	4.70±334.63	p=0.9836 (No significativo)
Hombres	-35.42±365.82	p=0.6948 (No significativo)
Mujeres	31.44±320.20	p=0.4589 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0654 (No significativo)
Hombres	p=0.3400 (No significativo)
Mujeres	p=0.0618 (No significativo)

V.- RESULTADOS

INMUNOGLOBULINA A

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	276±115	359±210
Hombres	296±132	352±174
Mujeres	264±105	364±235

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	290±126	352±116
Hombres	301±135	356±125
Mujeres	271±120	349±114

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.4086 (No significativo)
Hombres	p=0.5586 (No significativo)
Mujeres	p=0.6238 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-13.31±57.50	p=0.1095 (No significativo)
Hombres	-24.45±18.31	p=0.1020 (No significativo)
Mujeres	-6.50±71.54	p=0.9479 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	7.37±134.9	p=0.5962 (No significativo)
Hombres	-4.17±119.6	p=0.8752 (No significativo)
Mujeres	15.05±147.1	p=0.4925 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0414 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.2813 (No significativo)
Mujeres	p=0.0536 (No significativo)

V.- RESULTADOS

INMUNOGLOBULINA_M

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	130±94	181±67
Hombres	91±36	183±64
Mujeres	154±111	180±71

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	145±82	258±137
Hombres	121±50	251±154
Mujeres	160±94	262±128

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0012 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0009 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.1544 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-14.96±55.03	p=0.1240 (No significativo)
Hombres	-29.64±27.46	p=0.0676 (No significativo)
Mujeres	-6.00±65.73	p=0.7365 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-76.73±115.75	p=0.0050 (Ascenso significativo)
Hombres	-68.67±144.01	p=0.0139 (Ascenso significativo)
Mujeres	-82.11±96.74	p=0.0035 (Ascenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0005 (Estudio > Control significativo)
Hombres	p=0.0097 (Estudio > Control significativo)
Mujeres	p=0.0119 (Estudio > Control significativo)

V.- RESULTADOS

COMPONENTE C1q DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	13.65±2.12	12.00±2.23
Hombres	13.56±1.84	13.08±1.88
Mujeres	13.70±2.32	11.28±2.19

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	14.45±5.12	9.97±0.96
Hombres	15.44±4.63	9.83±1.11
Mujeres	13.85±5.43	10.05±0.87

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0104 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.6646 (No significativo)
Mujeres	p=0.0046 (Control > Estudio significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-0.81±3.83	p=0.3517 (No significativo)
Hombres	-1.88±3.21	p=0.1962 (No significativo)
Mujeres	-0.15±4.11	p=0.8614 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	2.03±2.25	p=0.0002 (Descenso significativo)
Hombres	3.25±1.60	p=0.0005 (Descenso significativo)
Mujeres	1.22±2.29	p=0.0372 (Descenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.0005 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.0093 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.0230 (Control > Estudio significativo)

V.- RESULTADOS

COMPONENTE C3 DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	141.45±33.65	117.67±29.59
Hombres	133.64±32.12	116.75±23.98
Mujeres	146.22±34.56	118.28±33.47

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	152.48±34.82	150.63±30.28
Hombres	149.73±24.92	162.25±32.70
Mujeres	154.17±40.29	142.89±26.70

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0051 (Control > Estudio significativo)
Hombres	p=0.1653 (No significativo)
Mujeres	p=0.0155 (Control > Estudio significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-11.03±40.82	p=0.3043 (No significativo)
Hombres	-16.09±43.56	p=0.1823 (No significativo)
Mujeres	-7.94±40.02	p=0.6950 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-32.97±42.88	p=0.0008 (Ascenso significativo)
Hombres	-45.50±43.76	p=0.0047 (Ascenso significativo)
Mujeres	-24.61±41.39	p=0.0312 (Ascenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.8854 (No significativo)
Hombres	p=0.4980 (No significativo)
Mujeres	p=0.5797 (No significativo)

V.- RESULTADOS

COMPONENTE C4 DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	28.84±8.87	26.33±7.41
Hombres	24.68±8.83	26.42±5.48
Mujeres	31.39±8.10	26.28±8.61

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	31.03±7.37	32.63±8.96
Hombres	28.82±6.40	33.75±3.52
Mujeres	32.39±7.76	31.89±11.29

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.2215 (No significativo)
Hombres	p=0.5995 (No significativo)
Mujeres	p=0.0615 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-2.19±7.17	p=0.1237 (No significativo)
Hombres	-4.14±7.22	p=0.0907 (No significativo)
Mujeres	-1.00±7.07	p=0.5516 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-6.30±7.64	p=0.0005 (Ascenso significativo)
Hombres	-7.33±4.60	p=0.0020 (Ascenso significativo)
Mujeres	-5.61±9.20	p=0.0248 (Ascenso significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.2332 (No significativo)
Hombres	p=0.1008 (No significativo)
Mujeres	p=0.7877 (No significativo)

V.- RESULTADOS

COMPONENTE C9 DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	36.11±25.85	22.30±9.81
Hombres	41.93±24.32	21.27±12.07
Mujeres	32.55±26.79	23.05±8.28

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> <u>ESTUDIO</u>
Global	25.69±8.72	25.37±7.68
Hombres	26.33±9.13	26.00±6.62
Mujeres	25.29±8.71	24.94±8.47

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.0797 (No significativo)
Hombres	p=0.0163 (Control > Estudio significativo)
Mujeres	p=0.8617 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	10.42±24.06	p=0.0726 (No significativo)
Hombres	15.60±18.57	p=0.0207 (Descenso significativo)
Mujeres	7.26±26.89	p=0.4857 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	-3.07±12.38	p=0.1503 (No significativo)
Hombres	-4.83±16.74	p=0.3073 (No significativo)
Mujeres	-1.89±8.73	p=0.3680 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.7270 (No significativo)
Hombres	p=0.8533 (No significativo)
Mujeres	p=0.6919 (No significativo)

V.- RESULTADOS

PRUEBAS CUTANEAS

PREOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	12.21±6.65	11.63±6.45
Hombres	15.18±7.52	15.33±5.56
Mujeres	10.39±5.51	9.17±5.89

POSTOPERATORIO

	<u>GRUPO</u> ___ <u>CONTROL</u>	<u>GRUPO</u> ___ <u>ESTUDIO</u>
Global	12.48±11.10	11.57±4.59
Hombres	14.36±13.38	12.08±5.57
Mujeres	11.33±9.70	11.22±3.95

- Contraste entre grupos preoperatorio:

Global	p=0.9093 (No significativo)
Hombres	p=0.6212 (No significativo)
Mujeres	p=0.4846 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo control:

Global	-0.27±8.73	p=0.6109 (No significativo)
Hombres	0.82±8.81	p=0.4758 (No significativo)
Mujeres	-0.94±8.87	p=0.9478 (No significativo)

- Contraste pareado del grupo estudio:

Global	0.07±9.19	p=0.8448 (No significativo)
Hombres	3.25±8.15	p=0.2874 (No significativo)
Mujeres	-2.06±9.45	p=0.3824 (No significativo)

- Contraste entre grupos postoperatorio:

Global	p=0.3015 (No significativo)
Hombres	p=0.6000 (No significativo)
Mujeres	p=0.5152 (No significativo)

V.- RESULTADOS

En la exposición de los resultados obtenidos recurriremos, de modo sistemático, a:

- El esquema de la composición corporal (analizado en la página 498 y siguientes).
- El índole fisiológico de los diversos parámetros objetivados (tal y como se expusieron en la página 672 y siguientes).
- Los datos estadísticos constatados (página 822 y siguientes).

ESTADIO PREOPERATORIO

I.- MASA CORPORAL TOTAL

El sexo femenino representó un 61.67% (37 mujeres) de los casos clínicos y el sexo masculino el 38.33% (23 hombres) restante.

La edad de la muestra poblacional se ubicaba en la quinta década de la vida.

La estatura se cifraba en unos valores situados en los márgenes inferiores de la normalidad, con respecto a los habitantes de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Los tres parámetros reseñados se hallarían homogéneamente distribuidos entre los grupos control y estudio.

Los índices del peso actual/peso ideal y de variación ponderal nos permitirían afirmar que no existía un estado de malnutrición en el conjunto muestral estudiado. Al respecto, es preciso puntualizar que la totalidad de los pacientes habían sido diagnosticados de sus procesos patológicos desde hacía, al menos, cuatro meses.

V.- RESULTADOS

II.- MASAS CORPORALES PARCIALES

A) COMPARTIMENTO GRASO

El índice del pliegue cutáneo tricipital nos indujo, en un principio, a sospechar la existencia de una moderada depleción grasa, sin distinción de sexos, entre las personas del grupo estudio con valores inferiores a las del grupo control, estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Los cálculos subsecuentes del área grasa del brazo y de la grasa corporal total, ambos dentro de la normalidad y sin diferencias estadísticas significativas entre grupos, nos disiparon las dudas planteadas y nos permitirían afirmar la equivalencia de los compartimentos grasos corporales de sendas subpoblaciones objeto de estudio y, por lo tanto, descartar la presencia de un cuadro de desnutrición energético-calórica en el grupo estudio.

B) COMPARTIMENTO MUSCULAR

Los índices del perímetro del brazo, del perímetro muscular del brazo y de excreción de creatinina, así como el área muscular del brazo, nos demostraron la integridad del compartimento muscular corporal en la totalidad de la muestra poblacional seleccionada, sin diferencias significativas entre grupos, y, por ende, la inexistencia de desnutrición proteica.

C) COMPARTIMENTO VISCERAL

La prealbúmina, la albúmina y la transferrina se cifraron dentro de los rangos de la normalidad, lo que objetivaba una proteína visceral intacta. No obstante, se detectó una superioridad de la población femenina del grupo control sobre la del grupo estudio ($p < 0.05$) en los niveles transferrinémicos.

La masa funcionante hepática, una de las vísceras clave en el desarrollo de la respuesta orgánica frente a la agresión qui-

V.- RESULTADOS

rúrgica, fué considerada como eufisiológica en base a la cuantificación de la colinesterasa sérica, dentro de la normalidad y sin disparidades estadísticas significativas.

Las aminotransferasas (transaminasas) se encontraban dentro de los márgenes de la normalidad, sin diferencias significativas entre ambas subpoblaciones muestrales. Si bien el grupo estudio mostró unas cifras centradas en los límites altos, más acentuadas en los dinteles de alanina transferasa (ALT, SGPT).

Las determinaciones de bilirrubina total, de fosfatasa alcalina y de gammaglutamiltranspeptidasa se hallaban en rangos suprafisiológicos, con un discreto predominio global ($p < 0.05$) del grupo estudio sobre el grupo control. Todo lo cual se interpretó como una consecuencia del elevado número de pacientes, doce, portadores de patología hepato-bilio-pancreática incluidos en el grupo estudio.

La lactodeshidrogenasa se mostró dentro de la normalidad, sin discrepancias estadísticas intergrupos.

D) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Citología hemática

La serie roja investigada mediante el recuento de hematíes, la hemoglobina, el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media y la concentración de hemoglobina corpuscular media objetivó unos valores fisiológicos, sin diferencias significativas entre sendos grupos. No obstante, la población masculina global, tanto del grupo control como del grupo estudio, mostraba unas tasas de hemoglobina en los límites inferiores de la normalidad.

En la serie blanca, el recuento leucocitario permaneció de modo global en los rangos normales, aun cuando se detectaba una

V.- RESULTADOS

leve superioridad de las mujeres del grupo estudio con respecto a las del grupo control ($p < 0.05$). Entre las subpoblaciones leucocitarias, todas ellas incluidas dentro de los rangos de la normalidad, mientras que los basófilos y los eosinófilos no presentaban diferencias estadísticamente significativas entre grupos, los neutrófilos mostraron unas cifras superiores entre las mujeres del grupo estudio con respecto a las del grupo control ($p < 0.01$).

El recuento plaquetario no objetivó anormalidades, sin diferencias estadísticamente significativas intergrupos.

El valor hematocrito demostraba una cierta tendencia a la hemodilución, más acentuada entre la población masculina, pero dentro de los límites inferiores de la normalidad y sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Metabolismo glicídico

Los dinteles de glucosa constataban una cierta tendencia a la hiperglucemia leve, tanto en la población femenina (sin diferencias significativas entre grupos) como en la población masculina (superioridad significativa ($p < 0.05$) del grupo control sobre el grupo estudio). Dato que, inicialmente, no se consideró en exceso anómalo dada la edad media de los pacientes estudiados.

Metabolismo lipídico

Los triglicéridos y el colesterol se cuantificaron dentro de los márgenes de la normalidad, sin disparidades estadísticamente significativas entre sendos grupos. Lo que, en cierto modo, ratificaría el aserto expuesto en el párrafo anterior sobre la leve hiperglucemia observada.

Metabolismo proteico

La creatinina y el ácido úrico permanecieron en los límites fisiológicos, sin diferencias significativas intergrupos.

V.- RESULTADOS

Equilibrios hidroelectrolítico y ácido-base

Los diversos cationes (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) determinados no demostraron anormalidades, sin disparidades estadísticas significativas. Entre los aniones, el PO_4^{--} inorgánico se hallaba dentro de los rangos de la normalidad, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos; mientras que el Cl^- mostraba una tendencia a la hipercloremia entre la población femenina estudio, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a las mujeres del grupo control.

El pH arterial homogéneamente eufisiológico. El CO_2 total se centraba en los márgenes inferiores de la normalidad, pero sin diferencias significativas intergrupos. Detectándose una cierta propensión generalizada hacia la hipoxemia, sin disparidades significativas entre grupos, lo que podría estar, lógicamente, relacionado con la edad media de los pacientes estudiados.

Elementos traza

Entre los oligoelementos cuantificados, mientras los niveles de sideremia se ubicaban dentro de la normalidad sin diferencias estadísticas significativas intergrupos, los dinteles de zinc quemia, aun dentro de la normalidad, mostraban una superioridad global significativa ($p < 0.05$) del grupo control sobre el grupo estudio.

E) COMPARTIMENTO PLASMATICO

Las proteínas plasmáticas totales se hallaban dentro de los márgenes fisiológicos, sin discrepancias estadísticamente significativas entre sendos grupos.

F) MASA MAGRA CORPORAL

Se identificó una superioridad global significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.01$) del grupo estudio con res-

V.- RESULTADOS

pecto al grupo control, lo cual sería previsible dadas la edad y la estatura medias, con el subsiguiente peso ideal superior, del grupo estudio.

III.- INMUNIDAD CELULAR

A) INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

El recuento linfocítico total permaneció en los márgenes fisiológicos de la normalidad, sin diferencias estadísticas entre grupos.

Entre las subpoblaciones de los linfocitos T, todas ellas comprendidas en los límites normales, se apreció:

- Los linfocitos totales (CD2) presentaban unas cifras superiores en la población masculina comparadas con la población femenina, sin diferencias estadísticas significativas.

- Los linfocitos maduros (CD3) se hallaban uniformemente distribuidos, por sexo y por grupo, sin disparidades estadísticas.

- Los linfocitos inductores (CD4) mostraron unas cifras superiores entre la población femenina en comparación con la población masculina, sin significado estadístico.

- Los linfocitos supresores (CD8) demostraban una preponderancia significativa ($p < 0.05$) de la población femenina control sobre la población femenina estudio.

El cociente linfocitos CD4/CD8 objetivaba valores superiores a la normalidad de las mujeres incluidas en el grupo estudio, sin diferencias significativas con respecto a las del grupo control.

Los linfocitos B maduros (CD21) demostraron unas cifras supranormales de modo global, sin disparidades estadísticas intergrupos.

Las células NK (CD57) se cifraban en márgenes superiores a

V.- RESULTADOS

la normalidad, a excepción de la población femenina del grupo estudio que se mostró significativamente ($p < 0.01$) inferior en relación con las mujeres del grupo control.

B) INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA

El recuento de leucocitos neutrófilos mostraba valores superiores a la normalidad entre los pacientes del grupo estudio, que en el caso de la población femenina alcanzaba significación estadística ($p < 0.01$) sobre el grupo control.

El recuento de monocitos objetivaba cifras supranormales en el grupo estudio, con una superioridad estadísticamente significativa ($p < 0.001$) sobre el grupo control.

Entre las subpoblaciones monocitarias se apreció:

- Los monocitos globales (CD14) permanecieron dentro del rango normal, pero con una preponderancia significativa ($p < 0.05$) de las mujeres control sobre las mujeres estudio.

- Los monocitos con receptores para CD4 ($CD4^+$) se encontraban globalmente incrementados, con superioridad significativa ($p < 0.05$) de los hombres estudio sobre los hombres control.

C) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS

La funcionalidad de la inmunidad celular específica se valoró mediante la fitohemaglutinina (PHA), los mitógenos de la fitolaca (PWM) y con suspensión anti-CD3, recabándose los datos:

Los linfocitos control negativo permanecieron dentro de la normalidad, de forma global y sin diferencias estadísticas significativas.

Los linfocitos estimulados con PHA aun cuando no objetivaron diferencias estadísticamente significativas intergrupos, demostraron unas cifras superiores a la normalidad entre la población masculina control y la población femenina estudio.

V.- RESULTADOS

Los linfocitos estimulados con PWM permanecieron dentro de los rangos normales, pero se constató una primacía de la población masculina control, estadísticamente significativa ($p < 0.01$), sobre la población masculina estudio.

Los linfocitos estimulados con anti-CD3 mostraron una distribución global eufisiológica y sin disparidades estadísticas intergrupos.

La funcionalidad de la inmunidad celular inespecífica, estudiada mediante la prueba de la bioluminiscencia, objetivó:

- Los granulocitos dentro de la normalidad, con una superioridad de la población femenina estudio ($p < 0.001$) sobre la población femenina control.

- La prueba de la bioluminiscencia, aun dentro de la normalidad y sin diferencias significativas, mostraba unos valores superiores de la población masculina sobre la población femenina.

IV.- INMUNIDAD HUMORAL

A) INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

La cuantificación de los niveles séricos de las diversas inmunoglobulinas aportó los siguientes datos:

La inmunoglobulina G (IgG) se encontraba homogéneamente distribuida, dentro de la normalidad y sin diferencias significativas.

La inmunoglobulina A (IgA), aun sin diferencias significativas, demostraba unos niveles discretamente superiores a la normalidad entre los componentes del grupo estudio.

La inmunoglobulina M (IgM) dentro de la normalidad, pero con predominio de los hombres del grupo estudio sobre los hombres del grupo control ($p < 0.001$)

V.- RESULTADOS

B) INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA

Los diversos componentes del sistema del complemento objetivos, demostraron:

- El C1q aún dentro de los rangos de la normalidad, presentaba una superioridad significativa ($p < 0.01$) de las mujeres control sobre las mujeres del grupo estudio.

- El C3 dentro de los límites eufisiológicos, con valores superiores, estadísticamente significativos ($p < 0.05$), de la población femenina control sobre la población femenina estudio.

- El C4 se mostró uniformemente distribuido, dentro de la normalidad y sin diferencias estadísticamente significativas.

- El C9 si bien permaneció en los dinteles normales, mostraba una primacía de los hombres control ($p < 0.05$) sobre los hombres estudio.

V.- INMUNIDAD INTEGRADA

El funcionalismo integral del sistema inmunitario se valoró a través de las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada, que permanecieron en unos valores considerados normales y sin disparidades estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El compendio de las diferencias, con rango de significado estadístico, detectadas entre el grupo control y el grupo estudio durante el periodo preoperatorio se expone seguidamente: Parámetros nutricionales (tabla V-1) y parámetros inmunológicos (tabla V-2).

V.- RESULTADOS

<u>ESTADIO PREOPERATORIO</u>			
<u>PARAMETROS NUTRICIONALES</u>			
	<u>Grupo Control</u>		<u>Grupo Estudio</u>
<u>MASA CORPORAL TOTAL</u>	-		-
<u>MASAS CORPORALES PARCIALES</u>			
Compartimento graso	-		-
Compartimento muscular	-		-
Compartimento visceral			
- Transferrina	Mujeres	>	Mujeres
Compartimento extracelular			
- Recuento leucocitario	Mujeres	<	Mujeres
- Recuento de neutrófilos	Mujeres	<	Mujeres
- Metabolismo glicídico	Hombres	>	Hombres
- Zinquemia	Global	>	Global
Compartimento plasmático	-		-
Masa Magra Corporal	Global	<	Global

Tabla V-1. Discrepancias de parámetros nutricionales, estadísticamente significativas, en el estadio preoperatorio.

V.- RESULTADOS

ESTADIO PREOPERATORIO

PARAMETROS INMUNOLOGICOS

	<u>Grupo control</u>		<u>Grupo estudio</u>
<u>INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA</u>			
- Linfocitos T supresores (CD8)	Mujeres	>	Mujeres
- Células NK (CD57)	Mujeres	>	Mujeres
<u>INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA</u>			
- Recuento de neutrófilos	Mujeres	<	Mujeres
- Recuento de monocitos	Global	<	Global
- Monocitos globales (CD14)	Mujeres	>	Mujeres
- Monocitos CD4 ⁺	Hombres	<	Hombres
<u>FUNCIONALIDAD CELULAR</u>			
- Linfocitos estimulados PWM	Hombres	>	Hombres
- Granulocitos	Mujeres	<	Mujeres
<u>INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA</u>			
- Inmunoglobulina M (IgM)	Hombres	<	Hombres
<u>INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA</u>			
- Componente C1q	Mujeres	>	Mujeres
- Componente C3	Mujeres	>	Mujeres
- Componente C9	Hombres	>	Hombres

Tabla V-2. Discrepancias de parámetros inmunológicos, estadísticamente significativas, en el estadio preoperatorio.

V.- RESULTADOS

ESTADIO POSTOPERATORIO

I.- MASA CORPORAL TOTAL

El índice del peso actual/peso ideal, aún permaneciendo en cifras superiores a los márgenes de depleción nutricional en la totalidad de la muestra poblacional estudiada, demostró unos descensos significativos de $-3.78 \pm 1.16\%$ ($p < 0.001$) en el grupo control y de $-1.39 \pm 1.01\%$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre ambos grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra objetivaría diferencias estadísticamente significativas intergrupos. Las influencias del factor tiempo y de la conjugación de los factores grupo-tiempo.

El índice de variación ponderal mostró un ascenso leve, pero significativo ($p < 0.01$), de $+1.25 \pm 2.09$ en el grupo control y un descenso de -0.96 ± 2.17 , sin significado estadístico, en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos detectó una superioridad ($p < 0.001$) del grupo control sobre el grupo estudio.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral ratificaron: La invariabilidad del índice de variación ponderal entre los pacientes del grupo estudio. Las influencias del factor tiempo y la actuación conjunta de los factores grupo-tiempo.

II.- MASAS CORPORALES PARCIALES

A) COMPARTIMENTO GRASO

El índice del pliegue cutáneo tricipital constataba unas

V.- RESULTADOS

cifras normales en el grupo control y una depleción moderada en el grupo estudio, con descensos significativos de $-7.26 \pm 4.96\%$ ($p < 0.001$) y de $-2.14 \pm 1.52\%$ ($p < 0.001$) respectivamente; de forma, que persistía la situación dispar preoperatoria (véase pg. 901). El contraste estadístico intergrupos reiteraba la superioridad del grupo control sobre el grupo estudio ($p < 0.01$).

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un incremento del tamaño de la muestra objetivaría diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Las influencias de los factores grupo y tiempo, así como la de su conjugación (grupo-tiempo).

El área grasa del brazo permaneció entre los límites de la normalidad, pero con decrementos significativos de $-6.56 \pm 3.90 \text{ cm}^2$ ($p < 0.001$) en el grupo control y de $-2.62 \pm 2.43 \text{ cm}^2$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no obtuvo resultados significativos.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Una elevación cuantitativa del tamaño muestral objetivaría diferencias estadísticas entre grupos. Las influencias del factor tiempo y de la confluencia de los factores grupo-tiempo.

La grasa corporal total se cifró en márgenes eufisiológicos de modo global, pero con descensos significativos de $-1.44 \pm 0.56 \text{ Kg}$ ($p < 0.001$) en el grupo control y de $-0.43 \pm 0.32 \text{ Kg}$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra lograría identificar diferencias estadísticamente significativas intergrupos. Las influencias del factor tiempo

V.- RESULTADOS

po y del binomio factorial grupo-tiempo.

B) COMPARTIMENTO MUSCULAR

El índice del perímetro del brazo mostró, globalmente, unas cifras normales, pero con descensos significativos de $-5.92 \pm 2.36\%$ ($p < 0.001$) en el grupo control y de $-2.29 \pm 1.96\%$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral objetivaron: Un incremento del tamaño de la muestra conseguiría identificar diferencias estadísticas significativas intergrupos. Las influencias del factor tiempo y de la actuación conjunta de los factores grupo-tiempo.

El índice del perímetro muscular del brazo se situó en cifras superiores a la depleción, en sendos grupos, pero con decrementos significativos de $-5.24 \pm 2.25\%$ ($p < 0.001$) en el grupo control y $-2.16 \pm 1.58\%$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no obtuvo resultados significativos.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un aumento del tamaño de la muestra reflejaría diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Las influencias del factor tiempo y de la actuación conjunta de los factores grupo-tiempo.

El área muscular del brazo permaneció entre los rangos de la normalidad de forma global, detectándose disminuciones significativas de $-3.68 \pm 1.79 \text{ cm}^2$ ($p < 0.001$) en el grupo control y de $-1.5 \pm 1.20 \text{ cm}^2$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral demostraron: Un aumento del tamaño de la muestra proporcionaría una diferencia significativa

V.- RESULTADOS

estadísticamente entre ambos grupos. Las influencias del factor tiempo y de la conjunción grupo-tiempo.

El índice de excreción de creatinina se mantuvo en los límites superiores a los estados de depleción, apreciándose decrementos significativos de $-9 \pm 3\%$ ($p < 0.001$) en el grupo control y de $-4 \pm 3\%$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos no alcanzó la significación estadística.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un aumento del tamaño de la muestra demostraría discrepancias significativas entre grupos. Las influencias del factor tiempo y del conjunto factorial grupo-tiempo.

C) COMPARTIMENTO VISCERAL

La prealbúmina mostró, de modo global, unas cifras ubicadas en un estado de leve depleción proteica visceral, con descensos significativos de -5.47 ± 3.16 ($p < 0.001$) en el grupo control y de -3.63 ± 3.08 ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un incremento del tamaño de la muestra confirmaría las disparidades estadísticamente significativas entre sendos grupos. Las influencias del factor tiempo y de la actuación conjunta del binomio grupo-tiempo.

La albúmina objetivaba unos valores, en la totalidad de la muestra poblacional estudiada, muy cercanos a la leve depleción proteica visceral, con disminuciones significativas de -0.55 ± 0.40 ($p < 0.001$) en el grupo control y de -0.28 ± 0.40 ($p < 0.01$) en el grupo estudio.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de

V.- RESULTADOS

predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un incremento del tamaño de la muestra permitiría detectar diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos. Las influencias del factor tiempo y del binomio factorial grupo-tiempo.

La transferrina permaneció, de modo global, en dinteles su periores a la depleción proteica visceral, con disminuciones significativas de -54.55 ± 48.48 ($p < 0.001$) en el grupo control y de -24.67 ± 22.37 ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo, lo que contrastaba fe hacientemente con los hallazgos en el estadio preoperatorio, en el que se apreció una superioridad significativa ($p < 0.05$) de la población femenina control sobre la población femenina estudio.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño de la muestra proporcionaron: Un incremento del tamaño muestral lograría identificar discrepancias estadísticas significativas intergrupos. Las influencias de los factores grupo y tiempo, así como de la interacción de ambos.

La colinesterasa se cifró, de modo global, entre los rangos de la normalidad, con decrementos significativos de -1471 ± 811 ($p < 0.001$) en el grupo control y de -1403 ± 934 ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no alcanzó la significación estadística.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral demostraron: Un aumento del tamaño de la muestra no lograría demostrar discrepancias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La influencia exclusiva del factor tiempo.

La bilirrubina total se hallaba dentro de la normalidad, con descensos significativos de -0.52 ± 2.41 ($p < 0.05$) en el grupo control y de -0.54 ± 1.76 ($p < 0.01$) en el grupo estudio. El contras-

V.- RESULTADOS

te estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un aumento del tamaño de la muestra no lograría patentizar diferencias significativas intergrupos. La ausencia de influencias por parte del factor grupo, del factor tiempo o de la conjugación de ambos.

La fosfatasa alcalina demostró unos valores suprafisiológicos en la población masculina, tanto del grupo control como del grupo estudio, pero con descensos no significativos de -6.27 ± 76.67 en el grupo control y de -8.43 ± 87.02 en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos no fué significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron unos resultados absolutamente superponibles a los obtenidos con los valores de bilirrubina total.

La gammaglutamiltranspeptidasa constataba unas cifras superiores a la normalidad entre los varones del grupo control y en la totalidad del grupo estudio, con descenso no significativo de -12.10 ± 72.85 en el grupo control y ascenso no significativo de $+0.17 \pm 74.74$ en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos demostró una primacía significativa ($p < 0.01$) del grupo estudio sobre el grupo control, perdurando la discrepancia objetivada en el estadio preoperatorio.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral demostraron un comportamiento paralelo a los recabados con la bilirrubina y la fosfatasa alcalina.

La aspárticotransferasa (AST, SGOT) se cifraba, globalmente dentro de la normalidad, con ascenso no significativo de $+2.03 \pm 21.82$ en el grupo control y descenso no significativo de $-10.07 \pm$

V.- RESULTADOS

± 28.56 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

La alaninatrtransferasa (ALT, SGPT) mostró unas cifras normales en la totalidad de la muestra estudiada, con ascensos no significativos de $+16.62 \pm 43.77$ en el grupo control y descensos no significativos de -4.57 ± 114.83 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no alcanzó el grado de significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral, aplicados a los valores de ambas aminotranferasas (AST y ALT) demostraron unos resultados parejos a los obtenidos con otras enzimas de funcionalidad hepática.

La lactodeshidrogenasa permaneció en los límites de la normalidad, de modo global, con descenso no significativo de -4.83 ± 63.63 en el grupo control y ascenso no significativo de $+0.13 \pm 47.70$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral objetivaron: Un aumento del tamaño de la muestra no conseguiría detectar diferencias estadísticamente significativas intergrupos. La falta de influencia de los factores grupo y tiempo, así como la de su actuación conjunta.

D) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Citología hemática

El recuento de hematíes mostró unas cifras próximas a los márgenes inferiores de la normalidad, globalmente, con descensos significativos de -0.30 ± 0.41 ($p < 0.001$) en el grupo control y de -0.24 ± 0.45 ($p < 0.01$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no obtuvo significación.

La hemoglobina se mostró con valores infranormales entre

V.- RESULTADOS

la globalidad de la población masculina, con descensos significativos de -1.15 ± 1.18 ($p < 0.001$) en el grupo control y de -0.96 ± 1.42 ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aplicados al recuento de hematíes y a las cifras de hemoglobina aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra no constataría disparidades estadísticas significativas. La influencia exclusiva del factor tiempo.

El volumen corpuscular medio permaneció en los márgenes altos de la normalidad, de modo global, con descensos no significativos de 0.60 ± 4.36 en el grupo control y de 0.60 ± 5.66 en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos resultó no significativo.

La hemoglobina corpuscular media se cifró dentro de la normalidad, con descenso no significativo de -0.41 ± 1.59 en el grupo control y ascenso no significativo de $+0.50 \pm 3.06$ en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos no fué significativo.

La concentración de hemoglobina corpuscular media se ubicó en los límites bajos de la normalidad, globalmente, con descensos no significativos de -0.41 ± 1.91 en el grupo control y de -0.33 ± 2.51 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no objetivó diferencias significativas.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral demostraron: Un incremento del tamaño de la muestra no conseguiría detectar diferencias significativas intergrupos de los diversos parámetros morfológicos del hematíe. La ausencia de influencias de los factores grupo, tiempo o grupo-tiempo sobre dichos parámetros morfológicos.

El recuento de leucocitos se encontraba dentro del eufisioo

V.- RESULTADOS

logismo, pero con ascenso significativo de $+1155 \pm 1907$ ($p < 0.01$) en el grupo control e incremento no significativo de $+244 \pm 2699$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no obtuvo resultados significativos, lo que suponía una discrepancia con respecto al estadio preoperatorio.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra no permitiría detectar diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Las influencias del factor grupo y del factor tiempo.

Los leucocitos neutrófilos se cifraron, globalmente, en límites altos de la normalidad, con ascenso significativo de $+1.33 \pm 2.22$ ($p < 0.01$) en el grupo control e incremento no significativo de $+0.34 \pm 2.82$ en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos no resultó significativo, lo que difería de los datos hallados en el estadio preoperatorio.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral comprobaron: Un aumento del tamaño de la muestra no lograría hallar diferencias significativas entre grupos. Las influencias de los factores grupo y tiempo.

Los leucocitos eosinófilos, aún permaneciendo dentro de la normalidad, mostraron ascensos significativos de $+0.03 \pm 0.11$ ($p < 0.05$) en el grupo control y de $+0.09 \pm 0.14$ ($p < 0.01$) en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos no fué significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un aumento del tamaño de la muestra no conseguiría la significación estadística. La influencia exclusiva del factor tiempo.

Los leucocitos basófilos permanecieron en cifras normales

V.- RESULTADOS

entre el grupo control y en los márgenes altos de la normalidad entre el grupo estudio, con descenso no significativo de -0.007 ± 0.02 en el grupo control y ascenso no significativo de $+0.009 \pm 0.04$ en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos de mostró una superioridad significativa ($p < 0.01$) del grupo estudio sobre el grupo control.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral demostraron: Un aumento del tamaño de la muestra no lograría constatar diferencias estadísticamente significativas intergrupos. La influencia exclusiva del factor grupo.

El recuento plaquetario se cifraba en los rangos altos de la normalidad entre la población masculina del grupo control, y normal en el resto, con ascenso significativo de $+43.38 \pm 105.46$ ($p < 0.05$) en el grupo control e incremento no significativo de $+15.83 \pm 62.08$ en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos no alcanzó los niveles de significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño de la muestra aportaron: Un aumento del tamaño muestral no permitiría hallar discrepancias estadísticas significativas intergrupos. La influencia exclusiva del factor tiempo.

El valor hematocrito se encontraba en los márgenes inferiores de la normalidad entre la población femenina global y en rangos infrafisiológicos en la totalidad de la población masculina, con descensos significativos de -2.50 ± 3.60 ($p < 0.001$) en el grupo control y de -2.37 ± 3.42 ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un aumento

V.- RESULTADOS

del tamaño de la muestra no ratificaría diferencias estadísticamente significativas entre grupos. La exclusiva influencia del factor tiempo.

Metabolismo glicídico

La glucosa se mantuvo en dinteles levemente hiperglucémicos en el grupo control, más acentuados entre la población masculina, y normales en el grupo estudio, con ascenso no significativo de $+1.24 \pm 31.21$ en el primer grupo y descenso no significativo de -8.23 ± 45.97 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no mostró diferencias significativas.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra no lograría identificar discrepancias significativas intergrupos. La exclusiva influencia del factor tiempo.

Metabolismo lipídico

Los triglicéridos se cuantificaron en cifras ubicadas en los márgenes altos de la normalidad en el grupo control y dentro de la normalidad en el grupo estudio, con ascenso significativo de $+24.31 \pm 49.26$ ($p < 0.05$) en el grupo control y decremento significativo de -16.67 ± 39.82 ($p < 0.05$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos constató una superioridad significativa ($p < 0.001$) del grupo control sobre el grupo estudio.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un aumento del tamaño de la muestra demostraría diferencias significativas intergrupos. Las influencias del factor tiempo y del binomio factorial grupo-tiempo.

El colesterol se encontraba, globalmente, en los límites de la normalidad, con decremento no significativo de -15.93 ± 52.21

V.- RESULTADOS

en el grupo control y descenso significativo de -14.47 ± 35.96 ($p < 0.05$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos constató una prioridad significativa ($p < 0.05$) del grupo control sobre el grupo estudio.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño muestral permitiría hallar diferencias significativas intergrupos. Las influencias del factor tiempo y de la conjunción de los factores grupo-tiempo.

Metabolismo proteico

La creatinina, aún globalmente dentro de la normalidad, detectó un ascenso no significativo de $+0.03 \pm 0.21$ en el grupo control y un descenso significativo de -0.12 ± 0.29 ($p < 0.05$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos detectó una superioridad del grupo control sobre el grupo estudio ($p < 0.05$).

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un aumento del tamaño de la muestra ratificaría la discrepancia intergrupos. Las influencias del factor tiempo y del binomio factorial grupo-tiempo.

El ácido úrico permaneció, globalmente, en los límites de la normalidad, con decremento no significativo de -0.45 ± 1.37 en el grupo control y descenso significativo de -0.58 ± 1.37 ($p < 0.05$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no obtuvo resultados significativos.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra no lograría diferencias significativas. La exclusiva influencia del factor tiempo.

V.- RESULTADOS

El balance nitrogenado resultó netamente de índole negativo en el grupo control (-9.94 ± 1.66) y levemente positivo en el grupo estudio ($+0.11 \pm 1.70$), aun cuando la población femenina de este grupo objetivó valores negativos de -0.39 ± 1.58 . El contraste estadístico entre grupos demostró la superioridad del grupo estudio sobre el grupo control ($p < 0.001$).

Equilibrios hidroelectrolítico y ácido-base

El sodio mostró unos niveles de natremia normales, globalmente, pero con descensos no significativos de -0.24 ± 3.18 en el grupo control y de -0.03 ± 3.08 en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos constató una prioridad significativa del grupo estudio sobre el grupo control ($p < 0.05$).

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral ratificaron: Un aumento en el tamaño de la muestra objetivaría diferencias significativas intergrupos. La influencia exclusiva del binomio factorial grupo-tiempo.

El potasio presentaba unas cifras próximas a los niveles de hipokaliemia en el grupo control y dentro de la normalidad en el grupo estudio, con descenso significativo de -0.46 ± 0.65 ($p < 0.01$) en el grupo control y ascenso no significativo de $+0.01 \pm 0.39$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos identificó una superioridad significativa ($p < 0.001$) del grupo estudio sobre el grupo control.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral confirmaron: Un aumento del tamaño de la muestra mostraría diferencias significativas entre ambos grupos. Las influencias de los factores tiempo y de la conjunción grupo-tiempo.

El calcio se situó en cifras próximas a los márgenes infe-

V.- RESULTADOS

riores de la normalidad, con descenso significativo de -0.48 ± 1.20 ($p < 0.05$) en el grupo control y ascenso no significativo de $+0.04 \pm 0.79$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra conseguiría demostrar discrepancias significativas entre grupos. Las influencias del factor tiempo y del conjunto grupo-tiempo.

El magnesio se cifró en los rangos de la normalidad, de modo global, con decremento no significativo de -0.08 ± 0.31 en el grupo control y descenso significativo de 0.17 ± 0.45 ($p < 0.05$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no fué significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral permitirían afirmar: Un aumento del tamaño muestral detectaría diferencias significativas intergrupos. Las influencias del factor tiempo y del conjunto grupo-tiempo.

El cloro se ubicó dentro de la normalidad en el grupo control y en los márgenes altos de la normalidad en el grupo estudio, con decrementos no significativos de -1.21 ± 3.47 en el grupo control y de -1.23 ± 3.57 en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos objetivó una prioridad del grupo estudio sobre el grupo control ($p < 0.001$).

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un aumento del tamaño de la muestra corroboraría las discrepancias estadísticas entre grupos. Las influencias de los factores tiempo y del binomio factorial grupo-tiempo.

V.- RESULTADOS

El fósforo inorgánico se hallaba, globalmente, dentro de la normalidad, con ascensos signifiactivos de $+0.47 \pm 0.58$ ($p < 0.001$) en el grupo control y de $+0.49 \pm 0.51$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra no detectaría diferencias estadísticas significativas entre grupos. La exclusiva influencia del factor tiempo.

El pH arterial permaneció en los límites eufisiológicos estrictos, globalmente, con incrementos no significativos de $+0.001 \pm 0.03$ en el grupo control y de $+0.011 \pm 0.04$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos demostró una superioridad significativa del grupo estudio sobre el grupo control ($p < 0.001$).

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral corroboraron: Un aumento del tamaño de la muestra demostraría disparidades estadísticamente significativas entre ambos grupos. Las influencias del factor tiempo y del binomio factorial grupo-tiempo.

El CO_2 total plasmático se cifró, de modo global, en los márgenes inferiores de la normalidad, con ascensos no significativos de $+1.02 \pm 4.61$ en el grupo control y de $+0.77 \pm 2.21$ en el grupo estudio. El contraste estadístico intergrupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra no conseguirían detectar diferencias significativas intergrupos. La exclusiva influencia del factor tiempo.

La pO_2 arterial se centraba en los márgenes bajos de la normalidad en el grupo estudio y en niveles hipoxémicos entre el grupo control, con descenso significativo de -3.41 ± 7.79 ($p < 0.05$)

V.- RESULTADOS

en este último grupo y decremento no significativo de -1.30 ± 15.27 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos demostró una primacía del grupo estudio sobre el grupo control ($p < 0.05$)

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra demostraría diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Las influencias de los factores tiempo y de la conjugación grupo-tiempo.

Elementos traza

El hierro se cuantificó, globalmente, dentro de la normalidad, con descenso significativo de -15.83 ± 27.06 ($p < 0.01$) en el grupo control y decremento no significativo de -11.63 ± 53.07 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no alcanzó el rango de significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un aumento del tamaño de la muestra no lograría demostrar diferencias significativas. La influencia exclusiva del factor tiempo.

El zinc se encontraba, de forma global, en los límites bajos de la normalidad, con descenso significativo de -13.10 ± 18.79 ($p < 0.001$) en el grupo control e incremento no significativo de $+2.97 \pm 19.77$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo, lo que discrepaba de los hallazgos preoperatorios.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral objetivaron: Un aumento del tamaño de la muestra conseguiría identificar discrepancias significativas intergrupos. Las influencias del factor tiempo y de la conjunción grupo-tiempo.

V.- RESULTADOS

E) COMPARTIMENTO PLASMATICO

Las proteínas plasmáticas totales se situaron próximas al límite inferior de la normalidad en el grupo control y en los rangos normales en el grupo estudio, con descenso significativo de -0.54 ± 0.52 ($p < 0.001$) en el grupo control y decremento no significativo de -0.15 ± 0.84 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos demostró una superioridad significativa ($p < 0.001$) del grupo estudio sobre el grupo control.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral ratificaron: Un aumento del tamaño de la muestra corroboraría las discrepancias estadísticas entre grupos. Las influencias de los factores tiempo y del conjunto grupo-tiempo.

F) MASA MAGRA CORPORAL

La masa magra corporal se cuantificó dentro de los rangos de la normalidad, con descensos significativos de -0.94 ± 0.62 ($p < 0.001$) en el grupo control y de -0.41 ± 0.36 ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos objetivó una superioridad significativa ($p < 0.001$) del grupo estudio sobre el grupo control.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral permitirían afirmar: Un aumento del tamaño de la muestra ratificaría la disparidad estadística intergrupos. Las influencias de los factores grupo y tiempo, así como del binomio factorial grupo-tiempo.

III.- INMUNIDAD CELULAR

A) INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

El recuento linfocitario se hallaba, globalmente, dentro

V.- RESULTADOS

de la normalidad, con descenso significativo de -423 ± 970 ($p < 0.05$) en el grupo control y ascenso no significativo de $+99 \pm 1259$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos constató una superioridad significativa ($p < 0.001$) de la población masculina es tudio sobre la masculina control.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del ta maño de la muestra lograría detectar diferencias estadísticas sig nificativas intergrupos. La exclusiva influencia del factor tiem po.

Los linfocitos T totales (CD2) se cifraron, de modo global, en los límites normales, con descenso significativo de -402 ± 922 ($p < 0.05$) en el grupo control y ascenso no significativo de $+94 \pm 1196$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos halló una diferencia significativa ($p < 0.01$) de superioridad de la población masculina estudio sobre la masculina control.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un aumento del ta maño de la muestra identificaría discrepancias significativas en tre grupos. La exclusiva influencia del factor tiempo.

Los linfocitos T maduros (CD3) se encontraban en los ran gos de la normalidad, con incremento no significativo de $+2 \pm 10$ en el grupo control y ascenso significativo de $+3 \pm 7$ ($p < 0.05$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un aumento en el tamaño de la muestra conseguiría objetivar diferencias sig nificativas intergrupos. La exclusiva influencia del factor tiem po.

V.- RESULTADOS

Los linfocitos T inductores (CD4) se cuantificaron en valores superiores a la normalidad en la totalidad de la población femenina, permaneciendo normales entre la población masculina, con ascensos significativos de $+6 \pm 10$ ($p < 0.01$) en el grupo control y de $+3 \pm 6$ ($p < 0.05$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no alcanzó el rango de significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral demostraron: Un aumento del tamaño de la muestra si permitiría hallar niveles de significación estadística intergrupos. La exclusiva influencia del factor tiempo.

Los linfocitos T supresores (CD8) se ubicaron en los límites eufisiológicos, de modo global, con descenso significativo de -3 ± 6 ($p < 0.01$) en el grupo control y decremento no significativo de -1 ± 4 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos mostró una superioridad significativa ($p < 0.05$) de la población femenina control sobre la femenina estudio.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento del tamaño de la muestra permitiría constatar disparidades estadísticas intergrupos. La exclusiva influencia del factor tiempo.

El cociente de linfocitos CD4/CD8 se hallaba en los márgenes altos de la normalidad en el grupo control y en valores supranormales en la población femenina estudio, con elevación significativa de $+0.52 \pm 0.75$ ($p < 0.001$) en el grupo control y ascenso no significativo de $+0.07 \pm 0.77$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no objetivó diferencias significativas.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un aumento del tamaño de la muestra constataría diferencias significativas

V.- RESULTADOS

entre grupos. Las influencias de los factores tiempo y del binomio factorial grupo-tiempo.

Las células NK (CD57) se hallaban en los márgenes altos de la normalidad, e incluso supranormales entre la población masculina, con descenso significativo de -3 ± 5 ($p < 0.05$) en el grupo control y decremento no significativo de -1 ± 6 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no alcanzó rangos de significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un aumento del tamaño de la muestra sería capaz de demostrar diferencias estadísticas intergrupos. La exclusiva influencia del factor tiempo.

Los linfocitos B maduros (CD21) se cifraron, globalmente, en los límites altos de la normalidad, con descenso significativo de -1.41 ± 3.62 ($p < 0.05$) en el grupo control y decremento no significativo de -0.43 ± 3.18 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral demostraron: Un aumento del tamaño de la muestra lograría hallar discrepancias significativas intergrupos. La exclusiva influencia del factor tiempo.

B) INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA

Los leucocitos neutrófilos se hallaron, globalmente, en límites altos de la normalidad, con ascenso significativo de $+1.33 \pm 2.22$ ($p < 0.01$) en el grupo control e incremento no significativo de $+0.34 \pm 2.82$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral probaron: Un aumento del ta-

V.- RESULTADOS

maño de la muestra no detectaría diferencias significativas intergrupos. Las influencias de los factores grupo y tiempo.

El recuento de monocitos se centró, de modo global, en los márgenes altos de la normalidad, con incremento no significativo de $+85.83 \pm 281.99$ en el grupo control y decremento no significativo de -42.67 ± 550.70 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un aumento en el tamaño de la muestra identificaría discrepancias significativas intergrupos. La exclusiva influencia del factor grupo.

Los monocitos totales (CD14) se encontraban dentro de los rangos de la normalidad, globalmente, con descenso no significativo de -2.21 ± 9.17 en el grupo control y un ascenso no significativo de $+2.40 \pm 7.05$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no alcanzó el rango de significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento en el tamaño de la muestra lograría detectar discrepancias significativas intergrupos. Las influencias de los factores grupo y de la asociación grupo-tiempo.

Los monocitos $CD4^+$ se mantuvieron en los límites altos de la normalidad en el grupo control y en valores supranormales en el grupo estudio, con descensos no significativos de -2.03 ± 8.70 en el grupo control y de -2.60 ± 16.14 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos demostró una superioridad significativa ($p < 0.05$) de la población masculina del grupo estudio sobre la del grupo control, del mismo sexo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral probaron: Un aumento en el

V.- RESULTADOS

tamaño de la muestra corroboraría las discrepancias estadísticas significativas intergrupos. La exclusiva influencia del factor grupo.

C) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS

Los linfocitos control negativo permanecieron, de modo global, en los márgenes de la normalidad, con descenso no significativo de -596.69 ± 3465.10 en el grupo control e incremento no significativo de $+525.83 \pm 2671.73$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no fué significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento en el tamaño de la muestra no lograría detectar diferencias estadísticamente significativas intergrupos. La inexistencia de factores influyentes del índole: Grupo, tiempo o grupo-tiempo.

Los linfocitos estimulados con fitohemaglutinina (PHA) se encontraban dentro de la normalidad, a excepción de la población masculina que mostraba unos valores centrados en los rangos inferiores de la normalidad, con descenso significativo de -66025 ± 124406 ($p < 0.05$) en el grupo control y decremento no significativo de -32151 ± 77392 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no alcanzó la significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un aumento en el tamaño de la muestra lograría identificar disparidades estadísticas intergrupos. La influencia exclusiva del factor tiempo.

Los linfocitos estimulados con los mitógenos de la fitolacca (PWM) se hallaban dentro de los rangos normales, con descenso no significativo de -2141 ± 22621 en el grupo control y ascenso significativo de $+9769 \pm 20954$ ($p < 0.01$) en el grupo estudio. El con-

V.- RESULTADOS

traste estadístico entre grupos no alcanzó niveles significativos.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral mostraron: Un aumento en el tamaño de la muestra sería capaz de detectar diferencias significativas intergrupos. Las influencias de los factores tiempo y del binomio factorial grupo-tiempo.

Los linfocitos estimulados con anti-CD3 se ubicaron, de modo global, en los rangos altos de la normalidad, con ascenso significativo de $+13329 \pm 17129$ ($p < 0.05$) entre la población masculina del grupo control, frente a los incrementos no significativos de $+6362 \pm 23243$ en la globalidad del grupo control y de $+11428 \pm 29131$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un aumento del tamaño de la muestra constatarían discrepancias estadísticas significativas intergrupos. La influencia exclusiva del factor tiempo.

El recuento de granulocitos se cifró en rangos normales entre el grupo control y centrado en los límites altos de la normalidad entre el grupo estudio, con ascensos significativos de $+495 \pm 2074$ ($p < 0.05$) en el grupo control y de $+753 \pm 2612$ ($p < 0.05$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos demostró la superioridad significativa ($p < 0.001$) del grupo estudio sobre el grupo control.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento en el tamaño de la muestra ratificaría las disparidades estadísticas significativas intergrupos. Las influencias de los factores tiempo y de la conjugación grupo-tiempo.

V.- RESULTADOS

La prueba de bioluminiscencia se ubicó dentro de la normalidad, globalmente, con incrementos no significativos de $+333934 \pm 3959930$ en el grupo control y ascenso significativo de $+358398 \pm 3667390$ ($p < 0.05$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos objetivó una superioridad significativa ($p < 0.001$) del grupo estudio sobre el grupo control.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento en el tamaño de la muestra iteraría las diferencias estadísticamente sig nificativas intergrupos. Las influencias de los factores tiempo y y de la asociación grupo-tiempo.

IV.- INMUNIDAD HUMORAL

A) INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

La inmunoglobulina G (IgG) mostró unos dinteles dentro de la normalidad, con descensos no significativos de -12.83 ± 201.94 en el grupo control y de -4.70 ± 334.63 en el grupo estudio. El con traste estadístico entre grupos no alcanzó niveles de significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral objetivaron: Un aumento del tamaño de la muestra identificaría discrepancias significativas intergrupos. La influencia exclusiva del factor grupo.

La inmunoglobulina A (IgA) se cifró en valores dentro de la normalidad, con tendencia a ubicarse en los límites superiores, con incremento no significativo de $+13.31 \pm 57.50$ en el grupo control y descenso no signifiactivo de -7.37 ± 134.90 en el grupo estu dio. El contraste estadístico entre grupos demostró una superiori dad significativa ($p < 0.05$) del grupo estudio sobre el grupo control.

V.- RESULTADOS

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral proporcionaron: Un aumento del tamaño de la muestra constataría diferencias estadísticamente significativas intergrupos. La influencia exclusiva del factor grupo.

La inmunoglobulina M (IgM) presentó unos valores dentro de la normalidad entre el grupo control y supranormales en el grupo estudio, con incremento no significativo de $+14.96 \pm 55.03$ en el grupo primero y ascenso significativo de $+76.73 \pm 115.75$ ($p < 0.01$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos evidenció una prioridad significativa ($p < 0.001$) del grupo estudio sobre el grupo control.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral objetivaron: Un aumento del tamaño de la muestra ratificaría las discrepancias estadísticas intergrupos. Las influencias de los factores grupo y tiempo, así como de la asociación de ambos (grupo-tiempo).

B) INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA

El componente Clq del sistema del complemento presentó unos valores dentro de la normalidad, globalmente, con ascenso no significativo de $+0.81 \pm 3.83$ en el grupo control y descenso significativo de -2.03 ± 2.25 ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste entre grupos puso de manifiesto una superioridad significativa del grupo control sobre el grupo estudio ($p < 0.001$)

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento en el tamaño de la muestra reiterarían las diferencias estadísticas intergrupos. Las influencias de los factores grupo y tiempo, así como del binomio factorial grupo-tiempo.

V.- RESULTADOS

El componente C3 del sistema del complemento se cifró, globalmente, en los rangos de la normalidad, con ascenso no significativo de $+11.03 \pm 40.82$ en el grupo control e incremento significativo de $+32.97 \pm 42.88$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no obtuvo el grado de significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral manifestaron: Un aumento del tamaño de la muestra evidenciaría discrepancias estadísticas intergrupos. Las influencias de los factores grupo y tiempo, así como de la conjugación grupo-tiempo.

El componente C4 del sistema del complemento permaneció en los límites eusfisiológicos, con incremento no significativo de $+2.19 \pm 7.17$ en el grupo control y ascenso significativo de $+6.30 \pm 7.64$ ($p < 0.001$) en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no obtuvo resultados significativos.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral aportaron: Un aumento en el tamaño de la muestra lograría detectar discrepancias estadísticamente significativas intergrupos. Las influencias de los factores tiempo y de la asociación grupo-tiempo.

El componente C9 del sistema del complemento se cuantificó en cifras normales, globalmente, con descenso significativo de -15.60 ± 18.57 ($p < 0.05$) entre la población masculina del grupo control, frente al descenso no significativo de -10.42 ± 24.06 de la globalidad de dicho grupo, y un ascenso no significativo de $+3.07 \pm 12.38$ en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no resultó significativo.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral objetivaron: Un aumento del tamaño de la muestra demostraría disparidades estadísticas inter-

V.- RESULTADOS

grupos. Las influencias de los factores grupo y tiempo, así como del binomio factorial grupo-tiempo.

V.- INMUNIDAD INTEGRADA

La hipersensibilidad dérmica retardada se mantuvo, globalmente, dentro de los márgenes de la normalidad, con ascenso no significativo de $+0.27 \pm 8.73$ en el grupo control y descenso no significativo de -0.07 ± 9.19 en el grupo estudio. El contraste estadístico entre grupos no alcanzó rangos de significación.

* Los cálculos predictivos del análisis de la varianza y de predeterminación del tamaño muestral objetivaron: Un aumento del tamaño de la muestra no conseguiría detectar discrepancias estadísticamente significativas intergrupos. La ausencia de influencias debidas a los factores grupo, tiempo o a la conjunción grupo-tiempo.

El compendio de las discrepancias, estadísticamente significativas, entre el grupo control y el grupo estudio durante el periodo postoperatorio se muestran en las tablas V-3 (Parámetros nutricionales) y V-4 (Parámetros inmunológicos) expuestas a continuación.

V.- RESULTADOS

<u>ESTADIO POSTOPERATORIO</u>			
<u>PARAMETROS NUTRICIONALES</u>			
	<u>Grupo Control</u>		<u>Grupo Estudio</u>
<u>MASA CORPORAL TOTAL</u>			
- Índice de variación ponderal	Global	>	Global
<u>MASAS CORPORALES PARCIALES</u>			
Compartimento graso	-		-
Compartimento muscular	-		-
Compartimento visceral	-		-
Compartimento extracelular			
- Leucocitos basófilos	Global	<	Global
- Triglicéridos	Global	>	Global
- Colesterol	Global	>	Global
- Creatinina	Global	>	Global
- Balance nitrogenado	Global	<	Global
- Sodio	Global	<	Global
- Potasio	Global	<	Global
- Cloro	Global	<	Global
- pH arterial	Global	<	Global
- pO ₂ arterial	Global	<	Global
Compartimento plasmático	Global	<	Global
Masa Magra Corporal	Global	<	Global

Tabla V-3.

V.- RESULTADOS

<u>ESTADIO POSTOPERATORIO</u>			
<u>PARAMETROS INMUNOLOGICOS</u>			
	<u>Grupo Control</u>		<u>Grupo Estudio</u>
<u>INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA</u>			
- Recuento linfocitario	Hombres	<	Hombres
- Linfocitos T totales (CD2)	Hombres	<	Hombres
- Linfocitos T supresores (CD8)	Mujeres	>	Mujeres
<u>INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA</u>			
- Monocitos CD4 ⁺	Hombres	<	Hombres
<u>FUNCIONALIDAD CELULAR</u>			
- Granulocitos	Global	<	Global
- P. de bioluminiscencia	Global	<	Global
<u>INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA</u>			
- Inmunoglobulina A (IgA)	Global	<	Global
- Inmunoglobulina M (IgM)	Global	<	Global
<u>INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA</u>			
- Componente Clq	Global	>	Global
<u>INMUNIDAD INTEGRADA</u>			
- Pruebas cutáneas	-		-

Tabla V-4.

V.- RESULTADOS

Las posibles interdependencias entre los parámetros analizados (nutricionales, analíticos e inmunológicos) se investigaron con los datos recogidos en el estadio preoperatorio de modo exclusivo, en un intento de soslayar las hipotéticas influencias de factores sobreañadidos inherentes a la intervención quirúrgica y a la nutrición parenteral.

Se calcularon el coeficiente de correlación ordinal de Spearman (r_s), también denominado prueba de la variación conjunta, y el coeficiente de correlación de Pearson (r), previa transformación logarítmica de la variable, obteniéndose las respectivas matrices de correlación. La matriz de correlación de Spearman se valoró únicamente con carácter orientativo, mientras que la matriz de correlación de Pearson se consideró de carácter informativo.

El coeficiente de Pearson (r) fué considerado como estadísticamente significativo, dado el tamaño muestral de $n=60$, cuando superaba los siguientes límites:

0.250 ($p=0.05$) 0.325 ($p=0.01$) 0.408 ($p=0.001$)

En la exposición de los resultados se recurrirá al esquema de la composición corporal, analizado en la pg. 498, especificándose en cada apartado los valores de r para los parámetros nutricionales (primera columna), para los parámetros analíticos (columna central) y para los parámetros inmunológicos (tercera columna). El grado de significación se representará mediante el método:

*=($p<0.05$) **=($p<0.01$) ***=($p<0.001$)

Las siglas de determinados parámetros corresponden a las expuestas en el capítulo de Material y Métodos. Las abreviaturas de otros a las usualmente utilizadas en los medios hospitalarios.

V.- RESULTADOS

I.- MASA CORPORAL TOTAL

EDAD

-Pact/Pide	0.285*	-Hematocrit.	-0.259*	-Inmune.G	0.326**
-Ind. PCT	0.452***	-Glucosa	0.301*	-Inmune.A	0.447***
-Prealb.	-0.261*	-Triglic.	0.347**	-Inmune.M	-0.279*
-Albúmina	-0.429***	-Coleste.	0.276*	-Comp. C3	0.330**
-Transfer.	-0.286*	-Creatin.	0.404**	-Leu.Tot.	0.323*
		-Ac. úri.	0.296*	-Linf.CD3	-0.463***
		-Bilir.Tot.	0.262*	-Linf.CD4	-0.259*
		-GGT	0.295*	-Mon.CD14	0.288*
		-Fos.Alc.	0.370**	-Linf.PHA	-0.330**
		-LDH	0.477***	-Linf.-CD3	-0.291*
		-pO ₂ art.	-0.672***		

INDICE PESO ACTUAL/PESO IDEAL

-Edad	0.285*	-Leu.Bas.	-0.289*	-Comp. C9	-0.264*
-Var.Pond.	-0.327**	-Sodio	0.373***	-Linf.CD8	-0.340**
-Ind. PCT	0.514***				
-AGB	0.747***				
-GCT	0.802***				
-Ind. PB	0.859***				
-Ind. PMB	0.832***				
-AMB	0.533***				
-Ind.Ex.Cr.	0.964***				
-Prealb.	-0.277*				
-Colinest.	0.278*				
-MMC	0.462***				

V.- RESULTADOS

INDICE DE VARIACION PONDERAL

-Pact/Pide	-0.327**	-Rec.Plaq.	0.280*	-Comp.C9	0.435***
-AGB	-0.324*	-LDH	0.413***	-Linf.CD4	-0.345**
-GCT	-0.369**			-CD4/CD8	-0.305*
-Ind. PB	-0.351**				
-Ind. PMB	-0.349**				
-Ind.Ex.Cr.	-0.326**				

II.- MASAS CORPORALES PARCIALES

A) COMPARTIMENTO GRASO

INDICE DEL PLIEGUE CUTANEO TRICIPITAL

-Edad	0.452***	-VCM	-0.351**	-Comp.C3	0.402**
-Pact/Pide	0.514***	-HCM	-0.299*	-Cél. NK	0.252*
-AGB	0.442***	-Hematoc.	-0.272*	-Linf.PHA	-0.272*
-GCT	0.714***	-Ac. úri.	0.270*		
-Ind. PB	0.589***	-Zinc	0.276*		
-Ind. PMB	0.581***	-pO ₂ art.	-0.428***		
-AMB	0.525***				
-Ind.Ex.Cr.	0.557***				

AREA GRASA DEL BRAZO

-Pact/Pide	0.747***			-Linf.Cont.	0.331**
-Var. Pond.	-0.324*			-Linf.-CD3	0.292*
-Ind. PCT	0.442***				
-GCT	0.879***				
-Ind. PB	0.900***				
-Ind. PMB	0.877***				
-AMB	0.455***				
-Ind.Ex.Cr.	0.849***	-MMC	0.350**		

V.- RESULTADOS

GRASA CORPORAL TOTAL

-Pact/Pide	0.802***	-Creatin.	-0.278*	-Linf. B	0.261*
-Var. Pond.	-0.369**			-Linf.Cont.	0.304*
-Ind. PCT	0.714***				
-AGB	0.879***				
-Ind. PB	0.881***				
-Ind. PMB	0.871***				
-AMB	0.479***				
-Ind.Ex.Cr.	0.843***				
-MMC	0.276*				

B) COMPARTIMENTO MUSCULAR

INDICE DEL PERIMETRO DEL BRAZO

-Pact/Pide	0.859***	-Comp. C9	-0.296*
-Var. Pond.	-0.351**	-Linf.Cont.	0.282*
-Ind. PCT	0.589***	-Linf.-CD3	0.322*
-AGB	0.900***	-Linf.PWM	0.278*
-GCT	0.881***		
-Ind. PMB	0.993***		
-AMB	0.664***		
-Ind.Ex.Cr.	0.905***		
-MMC	0.469***		

INDICE DEL PERIMETRO MUSCULAR DEL BRAZO

-Pact/Pide	0.832***	-Comp. C9	-0.313*
-Var. Pond.	-0.349**	-Linf.Cont.	0.284*
-Ind. PCT	0.581***	-Linf.-CD3	0.339**
-AGB	0.877***	-Linf. PWM	0.279*
-GCT	0.871***		

V.- RESULTADOS

INDICE DEL PERIMETRO MUSCULAR DEL BRAZO

-Ind. PB 0.993***
-AMB 0.685***
-Ind.Ex.Cr. 0.865***
-MMC 0.475***

AREA MUSCULAR DEL BRAZO

-Pact/Pide	0.533***	-VCM	-0.254*	-Inmug.M	-0.274*
-Ind. PCT	0.525***	-Triglic.	0.267*	-Linf.-CD3	0.369**
-AGB	0.455***	-Ac. úri.	0.404**	-Linf. PWM	0.251*
-GCT	0.479***	-Zinc	0.288*		
-Ind. PB	0.664***	-pH art.	0.253*		
-Ind. PMB	0.685***				
-Ind.Ex.Cr.	0.572***				
-MMC	0.789***				

INDICE DE EXCRECION DE CREATININA

-Pact/Pide	0.964***	-Leu.Bas.	-0.286*	-Linf.CD8	-0.307*
-Var. Pond.	-0.326**	-Sodio	0.296*		
-Ind. PCT	0.557***				
-AGB	0.849***				
-GCT	0.843***				
-Ind. PB	0.905***				
-Ind. PMB	0.865***				
-AMB	0.572***				
-MMC	0.481***				
-Prealb.	-0.276*				

V.- RESULTADOS

C) COMPARTIMENTO VISCERAL

PREALBUMINA

-Edad	-0.261*	-Hematíes	0.564***	-Comp. Clq	-0.273*
-Pact/Pide	-0.277*	-Hemoglob.	0.668***	-Leu.Tot.	-0.334**
-Ind.Ex.Cr.	-0.276*	-CHCM	0.452***	-Linf.Tot.	0.379**
-Albúmina	0.672***	-Leu.Neu.	-0.340**	-Mon.Tot.	-0.332**
-Transf.	0.348**	-Hematoc.	0.506***	-Granuloc.	-0.491***
-Colinest.	0.310*	-Colester.	0.318*	-P.Biolum.	-0.422***
		-Prot.Tot.	0.483***	-P.Cutan.	0.379**
		-Ac úri.	0.346**		
		-Potasio	0.348**		
		-Calcio	0.607***		
		-Cloro	-0.357**		
		-Hierro	0.395**		
		-Zinc	0.315*		

ALBUMINA

-Edad	-0.429***	-Hematíes	0.581***	-Inmung.G	-0.441***
-Prealb.	0.672***	-Hemoglob.	0.569***	-Inmung.A	-0.455***
-Transf.	0.429***	-VCM	-0.261*	-Comp. C4	-0.314*
-Colinest.	0.472***	-Leu.Neu.	-0.310*	-Leu.Tot.	-0.365**
		-Hematoc.	0.506***	-Linf.Tot.	0.303*
		-Glucosa	-0.332**	-Linf.CD4	0.259*
		-Prot.Tot.	0.552***	-Mon.Tot.	-0.436***
		-GGT	-0.354**	-Linf.Cont.	0.275*
		-Fosf.Alc.	-0.280*	-Linf.PHA	0.423***
		-AST	-0.266*	-Granuloc.	-0.362**
		-Calcio	0.456***	-P.Biolum.	-0.277*
		-Hierro	0.382**	-P.Cutan.	0.325*
		-Zinc	0.265*		

V.- RESULTADOS

TRANSFERRINA

-Edad	-0.286*	-Hematíes	0.271*	-Inmung.G	-0.255*
-Prealb.	0.348**	-Leu.Neu.	-0.415***	-Inmung.A	-0.291*
-Albúmina	0.429***	-Glucosa	-0.362**	-Comp. C3	-0.279*
-Colinest.	0.315*	-Triglic.	-0.291*	-Comp. C4	-0.312*
		-Creatin.	-0.334**	-Leu.Tot.	-0.322*
		-GGT	-0.385**	-Mon.Tot.	-0.397**
		-Fosf.Alc.	-0.450***	-Granuloc.	-0.389**
		-AST	-0.269*		
		-ALT	-0.277*		
		-Calcio	0.272*		
		-Cloro	-0.264*		
		-Zinc	0.350**		

COLINESTERASA

-Pact/Pide	-0.278*	-Hematíes	0.593***	-Linf.PHA	0.317*
-Prealb.	0.310*	-Hemoglob.	0.451***		
-Albúmina	0.472***	-HCM	-0.315*		
-Transf.	0.315*	-Leu.Eos.	-0.338**		
		-Hematoc.	0.508***		
		-Prot.Tot.	0.313*		
		-Bilir.Tot.	-0.371**		
		-GGT	-0.399**		
		-Fosf.Alc.	-0.331**		
		-LDH	-0.272*		
		-AST	-0.352**		
		-ALT	-0.373**		
		-Sodio	0.349**		

V.- RESULTADOS

BILIRRUBINA TOTAL

-Edad	0.262*	-Hematies	-0.300*	-Mon.Tot.	0.470***
-Colinest.	-0.371**	-VCM	0.271*	-Mon.CD14	-0.358**
		-HCM	0.369**		
		-Triglic.	0.441***		
		-Creatin.	0.717***		
		-Ac. úri.	0.371**		
		-GGT	0.929***		
		-Fosf.Alc.	0.811***		
		-LDH	0.488***		
		-AST	0.802***		
		-ALT	0.612***		
		-Sodio	-0.406***		
		-Hierro	0.605***		

FOSFATASA ALCALINA

-Edad	0.370**	-Hematies	-0.369**	-Inmung.G	0.272*
-Albúmina	-0.280*	-VCM	0.292*	-Inmung.G	0.381**
-Transf.	-0.450***	-HCM	0.341**	-Leuc.Tot.	0.266*
-Colinest.	-0.331**	-Triglic.	0.522***	-Mon.Tot.	0.464***
		-Creatin.	0.722***		
		-Bilir.Tot.	0.811***		
		-GGT	0.866***		
		-LDH	0.433***		
		-AST	0.757***		
		-ALT	0.606***		
		-Sodio	-0.297*		
		-Hierro	0.491***		
		-Zinc	-0.269*		

V.- RESULTADOS

GAMMAGLUTAMILTRANSPEPTIDASA

-Edad	0.295*	-Hematíes	-0.409***	-Inmunog.A	0.360**
-Albúmina	-0.354**	-VCM	0.329**	-Mon.Tot.	0.514***
-Transf.	-0.385**	-HCM	0.375**	-Mon.CD14	-0.297*
-Colinest.	-0.399**	-Hematocit.	-0.251*		
		-Triglic.	0.461***		
		-Creatin.	0.712***		
		-Ac. úri.	0.284*		
		-Bilir.Tot.	0.929***		
		-Fosf.Alc.	0.866***		
		-LDH	0.505***		
		-AST	0.845***		
		-ALT	0.627***		
		-Sodio	-0.379**		
		-Hierro	0.460***		

ASPARTICOTRANSFERASA (AST, SGOT)

-Albúmina	-0.266*	-Hematíes	-0.389**	-Inmunog.A	0.383**
-Transf.	-0.269*	-VCM	0.320*	-Mon.Tot.	0.340**
-Colinest.	-0.352**	-HCM	0.412***	-Mon.CD14	-0.372**
		-Rec.Plaq.	0.276*	-Linf.PHA	-0.294*
		-Triglic.	0.398**		
		-Creatin.	0.502***		
		-Bilir.Tot.	0.802***		
		-GGT	0.845***		
		-Fosf.Alc.	0.757***		
		-LDH	0.483***		
		-ALT	0.799***		
		-Sodio	-0.280*		
		-Hierro	0.446***		

V.- RESULTADOS

ALANINATRANSFERASA (ALT, SGPT)

-Transf.	-0.277*	-HCM	0.379**	-Inmung.A	0.292*
-Colinest.	-0.373**	-CHCM	0.280*	-Linf.CD4	-0.251*
		-Creatin.	0.331**	-Mon.CD14	-0.470***
		-Bilir.Tot.	0.612***		
		-GGT	0.627***		
		-Fosf.Alc.	0.606***		
		-AST	0.799***		
		-Hierro	0.569***		

LACTODESHIDROGENASA

-Edad	0.477***	-Hematíes	-0.282*	-Inmung.G	0.274*
-Var. Pond.	0.413***	-Hematoct.	-0.258*	-Linf.CD4	-0.254*
-Colnest.	-0.272*	-Creatin.	0.484***	-Linf.CD8	0.272*
		-Bilir.Tot.	0.488***	-Cél. NK	0.287*
		-GGT	0.505***	-CD4/CD8	-0.292*
		-Fosf.Alc.	0.433***	-Mon.Tot.	0.279*
		-AST	0.483***	-Linf.PHA	-0.336**
		-pO ₂ art.	-0.267*		

D) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Citología hemática

HEMATIES

-Prealb.	0.564***	-Hemoglob.	0.857***	-Linf.Tot.	0.331**
-Albúmina	0.581***	-Leu.Eos.	-0.293*	-Linf.PHA	0.442***
-Transf.	0.271*	-Hematoct.	0.890***	-P.Cutan.	0.272*
-Colinest.	0.593***	-Coleste.	0.348**		
		-Prot.Tot.	0.510***		

V.- RESULTADOS

HEMATIES

-Bilir.Tot.-0.300*
-GGT -0.409***
-Fosf.Alc. -0.369**
-LDH -0.282*
-AST -0.389**
-Calcio 0.442***

HEMOGLOBINA

-Prealb. 0.668***	-Hematíes 0.857***	-Comp. Clq -0.306*
-Albúmina 0.569***	-HCM 0.299*	-Linf.Tot. 0.414***
-Colínest. 0.451***	-CHCM 0.361**	-Linf. PHA 0.316*
	-Leu.Eos. -0.372**	-Granuloc. -0.303*
	-Hematoc. 0.889***	-P.Biolum. -0.376**
	-Colester. 0.402**	-P.Cutan. 0.276*
	-Prot.Tot. 0.597***	
	-Ac. úri. 0.272*	
	-Calcio 0.573***	
	-Cloro -0.302*	
	-Hierro 0.432***	
	-Zinc 0.320*	

VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO

-Ind. PCT -0.351*	-HCM 0.657***	-Mon.Tot. 0.281*
-AMB -0.254*	-Colester. 0.257*	-Linf.CD3 -0.377**
-Albúmina -0.261*	-Bilir.Tot. 0.271*	
	-GGT 0.329**	
	-Fosf.Alc. 0.292*	
	-AST 0.320*	

V.- RESULTADOS

HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA

-Ind. PCT	-0.299*	-Hemoglob.	0.299*	-Linfoc.CD8	0.306*
-Colinest.	-0.315*	-VCM	0.657***	-CD4/CD8	-0.389**
		-CHCM	0.479***	-Linf.-CD3	-0.326**
		-Leu.Neu.	-0.281*	-Granuloc.	-0.288*
		-Colester.	0.318*	-P.Biolum.	-0.266*
		-Creatin.	0.256*		
		-Ac. úri.	0.292*		
		-Bilir.Tot.	0.369**		
		-GGT	0.375**		
		-Fosf.Alc.	0.341**		
		-AST	0.412***		
		-ALT	0.379**		
		-Calcio	0.275*		
		-Cloro	-0.309*		
		-Hierro	0.440***		

CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA

-Prealb.	0.452***	-Hemoglob.	0.361**	-Inmung.A	0.252*
		-HCM	0.479***	-Leuc.Tot.	-0.377**
		-Leuc.Neu.	-0.365**	-Linf.CD8	0.321*
		-Leuc.Bas.	-0.348**	-CD4/CD8	-0.369**
		-Rec.Plaq.	-0.286*	-Mon.Tot.	-0.312*
		-Triglic.	0.275*	-Granuloc.	-0.456***
		-Ac. úri.	0.566***	-P.Biolum.	-0.518***
		-ALT	0.280*		
		-Sodio	-0.381**		
		-Calcio	0.331**		
		-Cloro	-0.580***		

V.- RESULTADOS

CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA

-CO ₂ tot.	0.268*
-Hierro	0.443***
-Zinc	0.396**

RECUESTO LEUCOCITARIO

-Edad	0.323*	-CHCM	-0.377**	-Inmung.G	0.328**
-Prealb.	-0.334**	-Leuc.Neu.	0.909***	-Inmung.A	0.332**
-Albúmina	-0.365**	-Leuc.Bas.	0.330**	-Comp. C4	0.270*
-Transf.	-0.322*	-Rec.Plaq.	0.392**	-CD4/CD8	0.281*
		-Glucosa	0.302*	-Mon.Tot.	0.566***
		-Creatin.	0.366**	-Mon.CD14	-0.252*
		-Fosf.Alc.	0.266*	-Granuloc.	0.755***
		-Potasio	-0.351**	-P.Biolum.	0.630***
		-Calcio	-0.257*		
		-Cloro	0.303*		
		-Fósforo	-0.338**		
		-CO ₂ tot.	-0.255*		
		-Zinc	-0.565***		
		-pO ₂ art.	-0.273*		

LEUCOCITOS NEUTROFILOS

-Prealb.	-0.340**	-HCM	-0.281*	-Inmung.G	0.270*
-Albúmina	-0.310*	-CHCM	-0.365**	-Inmung.A	0.330**
-Transf.	-0.415***	-Rec.Plaq.	0.363**	-Comp. C4	0.257*
		-Glucosa	0.377**	-Leuc.Tot.	0.909***
		-Creatin.	0.278*	-Linf.CD8	-0.262*
		-Potasio	-0.420***	-CD4/CD8	0.280*
		-Calcio	-0.346**	-Mon.Tot.	0.496***

V.- RESULTADOS

LEUCOCITOS NEUTROFILOS

-Cloro	0.401**	-Mon.CD14	-0.324*
-Fósforo	-0.347**	-Granuloc.	0.812***
-CO ₂ tot.	-0.268*	-P.Biolum.	0.674***
-Hierro	-0.258*		
-Zinc	-0.577***		

LEUCOCITOS EOSINOFILOS

-Colinest.	-0.338**	-Hematíes	-0.293*	-Linf.Tot.	-0.251*
		-Hemoglob.	-0.372**		
		-Leuc.Bas.	0.290*		
		-Hematoc.	-0.386**		
		-Glucosa	-0.299*		
		-Prot.Tot.	-0.274*		
		-Magnesio	0.261*		
		-Fósforo	0.255*		

LEUCOCITOS BASOFILOS

-Pact/Pide	-0.289*	-CHCM	-0.348**	-Inmug.G	0.291*
-Ind.Ex.Cr.	-0.286*	-Leuc.Eos.	0.290*	-Leuc.Tot.	0.330**
-MMC	-0.273*	-Rec.Plaq.	0.436***	-Mon.CD4 ⁺	0.301*
		-Ac. úri.	-0.280*		
		-CO ₂ tot.	-0.274*		
		-Zinc	-0.266*		
		-pH art.	-0.322*		
		-pO ₂ art.	-0.296*		

V.- RESULTADOS

RECuento PLAQUETARIO

-Var. Pond.	0.280*	-CHCM	-0.286*	-Comp. C9	0.337**
		-Leuc. Neu.	0.363**	-Leuc. Tot.	0.392**
		-Leuc. Bas.	0.436***	-Linf. Tot.	0.473***
		-Triglic.	0.270*	-Linf. CD4	-0.267*
		-AST	0.276*	-Mon. Tot.	0.269*
		-pO ₂ art.	-0.303*		

VALOR HEMATOCRITO

-Edad	-0.259*	-Hematíes	0.890***	-Linf. Tot.	0.317*
-Ind. PCT	-0.272*	-Hemoglob.	0.889***	-Linf. Con.	0.327**
-Prealb.	0.506***	-Leuc. Eos.	-0.386**	-Linf. PHA	0.375**
-Albúmina	0.506***	-Coleste.	0.377**		
-Colinest.	0.508***	-Prot. Tot.	0.499***		
		-GGT	-0.251*		
		-LDH	-0.258*		
		-Calcio	0.481***		
		-Hierro	0.309*		

Metabolismo glicídico

GLUCOSA

-Edad	0.301*	-Leuc. Neu.	0.377**	-Inmung. G	0.553***
-Albúmina	-0.332**	-Leuc. Eos.	-0.299*	-Inmung. A	0.572***
-Transf.	-0.362**	-Fósforo	-0.370**	-Comp. C3	0.562***
		-Zinc	-0.265*	-Leuc. Tot.	0.302*
				-Linf. PHA	-0.404**
				-Linf. -CD3	-0.391**
				-Linf. PWM	-0.345**

V.- RESULTADOS

Metabolismo lipídico

TRIGLICERIDOS

-Edad	0.347**	-CHCM	0.275*	-Comp. C3	0.291*
-Transf.	-0.291*	-Rec.Plaq.	0.270*	-Linf.Tot.	0.293*
		-Colester.	0.352**	-Mon.Tot.	0.320*
		-Prot.Tot.	0.253*		
		-Creatin.	0.371**		
		-Ac. úri.	0.500***		
		-Bilir.Tot.	0.441***		
		-GGT	0.461***		
		-Fosf.Alc.	0.522***		
		-AST	0.398**		
		-Fósforo	0.272*		
		-pO ₂ art.	-0.317*		

COLESTEROL

-Edad	0.276*	-Hematíes	0.348**	-Linf.CD4	0.254*
-Prealb.	0.318*	-Hemoglob.	0.402**	-Linf. B	0.305*
		-VCM	0.257*		
		-HCM	0.318*		
		-Hematoc.	0.377**		
		-Triglic.	0.352**		
		-Prot.Tot.	0.253*		
		-Creatin.	0.341**		
		-Ac. úri.	0.340**		
		-Potasio	0.267*		
		-Calcio	0.422***		

V.- RESULTADOS

Metabolismo proteico

CREATININA

-Edad	0.404**	-HCM	0.256*	-Inmung.G	0.277*
-GCT	-0.278*	-Leuc.Neu.	0.278*	-Inmung.A	0.425***
-Transf.	-0.334**	-Triglic.	0.371**	-Leuc.Tot.	0.366**
		-Colester.	0.341**	-Mon.Tot.	0.633***
		-Prot.Tot.	0.299*	-Granuloc.	0.283*
		-Ac. úri.	0.362**		
		-Bilir.Tot.	0.717***		
		-GGT	0.712***		
		-Fosf.Alc.	0.722***		
		-LDH	0.484***		
		-AST	0.502***		
		-ALT	0.331**		
		-Sodio	-0.345**		
		-Hierro	0.368**		
		-pO ₂ art.	-0.264*		

ACIDO URICO

-Edad	0.296*	-Hemoglob.	0.272*	-Inmung.M	-0.306*
-Ind. PCT	0.270*	-HCM	0.292*	-Cél. NK	0.385**
-MMC	0.345**	-CHCM	0.566***	-CD4/CD8	-0.362**
-Prealb.	0.346**	-Leuc.Bas.	-0.280*		
		-Triglic.	0.500***		
		-Colester.	0.340**		
		-Prot.Tot.	0.275*		
		-Creatin.	0.362**		
		-Bilir.Tot.	0.371**		
		-GGT	0.284*		

V.- RESULTADOS

ACIDO URICO

-Calcio	0.348**
-Cloro	-0.342**
-Hierro	0.258*
-Zinc	0.355**

Equilibrios hidroelectrolítico y ácido-base

SODIO

-Pact/Pide	0.373**	-CHCM	-0.381**	-Comp. C4	0.290*
-Ind.Ex.Cr.	0.296	-Creatin.	-0.345**	-Comp. C9	-0.310*
-Colinest.	0.349**	-Bilir.Tot.	-0.406**	-Linf.CD8	-0.284*
		-GGT	-0.379**	-CD4/CD8	0.271*
		-Fosf.Alc.	-0.297*	-Granuloc.	0.337**
		-AST	-0.280*	-P.Biolum.	0.334**
		-Cloro	0.406**		
		-Hierro	-0.341*		

POTASIO

-Prealb.	0.348**	-Leuc.Neu.	-0.420***	-Leuc.Tot.	-0.351**
		-Colester.	0.267*	-Linf.CD8	0.271*
		-Calcio	0.458***	-CD4/CD8	-0.313*
		-Magnesio	-0.251*	-Mon.Tot.	-0.283*
		-pH art.	-0.252*	-Mon.CD14	0.373**
				-Linf.Con.	0.255*
				-Granuloc.	-0.450***
				-P.Biolum.	-0.394**

V.- RESULTADOS

CALCIO

-Prealb.	0.607***	-Hematíes	0.442***	-Leuc.Tot.	-0.257*
-Albúmina	0.456***	-Hemoglob.	0.573***	-Granuloc.	-0.526***
-Transf.	0.272*	-HCM	0.275*	-P.Biolum.	-0.467***
		-CHCM	0.331**		
		-Leuc.Neu.	-0.346**		
		-Hematoc.	0.481***		
		-Colester.	0.422***		
		-Prot.Tot.	0.444***		
		-Ac. úri.	0.348**		
		-Potasio	0.458***		
		-Cloro	-0.257*		
		-Hierro	0.332**		
		-pH art.	-0.269*		

MAGNESIO

-Leuc.Eos.	0.261*	-Linf.CD8	-0.356**
-Potasio	-0.251*	-Cél. NK	-0.400**
		-CD4/CD8	0.263*
		-Mon.CD14	-0.279*
		-P.Biolum.	0.316*

CLORO

-Prealb.	-0.357**	-Hemoglob.	-0.302*	-Leuc.Tot.	0.303*
-Transf.	-0.264*	-HCM	-0.309*	-Linf.Tot.	-0.433***
		-CHCM	-0.580***	-Linf.Con.	0.279*
		-Leuc.Neu.	0.401**	-Granuloc.	0.580***
		-Ac. úri.	-0.342**	-P.Biolum.	0.625***
		-Sodio	0.406**	-P.Cutan.	-0.296*

V.- RESULTADOS

C L O R O

-Calcio	-0.257*
-CO ₂ tot.	-0.369**
-Hierro	-0.339**
-Zinc	-0.536***

F O S F O R O _ I N O R G A N I C O

-Leuc.Neu.	-0.347**	-Leuc.Tot.	-0.338**
-Leuc.Eos.	0.255*	-Linf. B	0.254*
-Glucosa	-0.370**	-Linf.PWM	0.258*
-Triglic.	0.272*		
-Prot.Tot.	0.293*		
-Hierro	0.279*		
-Zinc	0.360**		

p H _ A R T E R I A L

-MMC	0.280*	-Leuc.Bas.	-0.322*	-Comp. C9	-0.255*
		-Potasio	-0.252*	-Mon.CD14	-0.377**
		-Calcio	-0.269*		
		-CO ₂ tot.	0.265*		

p O 2 _ A R T E R I A L

-Edad	-0.672***	-leuc.Bas.	-0.296*	-Inmung.A	-0.254*
-Ind. PCT	-0.428***	-Rec.Plaq.	-0.303*	-Comp. C3	-0.285*
		-Triglic.	-0.317*	-Comp. C1q	-0.317*
		-Creatin.	-0.264*	-Leuc.Tot.	-0.273*
		-LDH	-0.267*	-Linf.CD4	0.322*
				-Linf.CD8	-0.269*

V.- RESULTADOS

CO₂ TOTAL

-CHCM	0.268*	-Comp. C9	-0.338**
-Leuc.Neu.	-0.268*	-Leuc.Tot.	-0.255*
-Leuc.Bas.	-0.274*	-Mon.Tot.	-0.287*
-Cloro	-0.369**	-P.Cutan.	0.310*
-Zinc	0.356**		
-pH art.	0.265*		

Elementos traza

HIERRO

-MMC	0.272*	-Hemoglob.	0.432***	-Inmug.G	-0.315*
-Prealb.	0.395**	-HCM	0.440***	-Comp. C4	-0.262*
-Albúmina	0.382**	-CHCM	0.443***	-Mon.CD14	-0.260*
		-Leuc.Neu.	-0.258*	-Linf.Cont.	0.252*
		-Hematoc.	0.309*	-Linf.PHA	0.284*
		-Prot.Tot.	0.372**		
		-Creatin.	0.368**		
		-Ac. úri.	0.258*		
		-Bilir.Tot.	0.605***		
		-GGT	0.460***		
		-Fosf.Alc.	0.491***		
		-AST	0.446***		
		-ALT	0.569***		
		-Sodio	-0.341**		
		-Calcio	0.332**		
		-Cloro	-0.339**		
		-Fósforo	0.279*		
		-Zinc	0.283*		

V.- RESULTADOS

ZINC

-Ind. PCT	0.276*	-Hemoglob.	0.320*	-Inmung.G	-0.258*
-AMB	0.288*	-CHCM	0.396**	-Leuc.Tot.	-0.565***
-Prealb.	0.315*	-Leuc.Neu.	-0.577***	-Linf.Tot.	0.305*
-Albúmina	0.265*	-Leuc.Bas.	-0.266*	-Linf.CD8	0.302*
-Transf.	0.350**	-Glucosa	-0.265*	-Cél. NK	0.292*
		-Ac. úri.	0.355**	-CD4/CD8	-0.365**
		-Fosf.Alc.	-0.269*	-Mon.Tot.	-0.440***
		-Cloro	-0.536***	-Granuloc.	-0.584***
		-Fósforo	0.360**	-P.Biolum.	-0.392**
		-CO ₂ Tot.	0.356**		
		-Hierro	0.283*		

E) COMPARTIMENTO PLASMATICO

PROTEINAS PLASMATICAS TOTALES

-Prealb.	0.483***	-Hematíes	0.510***	-Inmung.M	0.263*
-Albúmina	0.552***	-Hemoglob.	0.597***	-Linf.Tot.	0.488***
-Colinest.	0.313*	-Leuc.Eos.	-0.274*	-Mon.CD4 ⁺	0.314*
		-Hematoc.	0.499***	-P.Cutan.	0.270*
		-Triglic.	0.253*		
		-Colester.	0.253*		
		-Creatin.	0.299*		
		-Ac. úri.	0.275*		
		-Calcio	0.444***		
		-Fósforo	0.293*		
		-Hierro	0.372**		

V.- RESULTADOS

F) MASA MAGRA CORPORAL

MASA MAGRA CORPORAL

-Pact/Pide	0.462***	-Leuc.Bas.	-0.273*	-Comp. C9	-0.312*
-AGB	0.350**	-Ac. úri.	0.345**	-mon.CD14	-0.256*
-GCT	0.276*	-Hierro	0.272*	-Linf.-CD3	0.374**
-Ind. PB	0.469***	-pH art.	0.280*		
-Ind. PMB	0.475***				
-AMB	0.789***				
-Ind.Ex.Cr.	0.481***				

III.- INMUNIDAD CELULAR

A) INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

LINFOCITOS T TOTALES (CD2)

-Prealb.	0.379**	-Hematies	0.331**	-Comp. C3	0.328**
-Albúmina	0.303*	-Hemoglob.	0.414***	-Mon.CD4 ⁺	0.316*
		-Leuc.Eos.	-0.251*	-Granuloc.	-0.307*
		-Rec.Plaq.	0.473***	-P.Biolum.	-0.306*
		-Hematoc.	0.317*	-P.Cutan.	0.349**
		-Triglic.	0.293*		
		-Prot.Tot.	0.488***		
		-Cloro	-0.433***		
		-Zinc	0.305*		

LINFOCITOS T MADUROS (CD3)

-Innung.G	-0.401**
-Innung.A	-0.262*
-Comp. C4	-0.261*
-Linf.CD4	0.347**
-Linf.-CD3	0.308*

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS T INDUCTORES (CD4)

-Edad	-0.259*	-Rec.Plaq.	-0.267*	-Inmung.A	-0.342**
-Var. Pond.	-0.345**	-Colester.	0.254*	-Linf.CD3	0.347**
-Albúmina	0.259*	-LDH	-0.254*	-Linf.CD8	-0.266*
		-AST	-0.251*	-Cél. NK	-0.417***
		-pO ₂ art.	0.322*	-CD4/CD8	0.543***
				-Linf.B	0.371**
				-Mon.CD14	0.503***
				-Linf.Cont.	0.314*
				-Linf.PHA	0.508***
				-Linf.-CD3	0.390**
				-Linf.PWM	0.504***

LINFOCITOS T SUPRESORES (CD8)

-Pact/Pide	-0.340**	-HCM	0.306*	-Linf.CD4	-0.266*
		-CHCM	0.321*	-Cél. NK	0.534***
		-Leuc.Neu.	-0.262*	-CD4/CD8	-0.846***
		-LDH	0.272*	-Mon.CD4 ⁺	0.353**
		-Sodio	-0.284*	-Linf.PHA	-0.266*
		-Potasio	0.271*	-Granuloc.	-0.364**
		-Magnesio	-0.356**	-P.Biolum.	-0.303*
		-Zinc	0.302*		
		-pO ₂	-0.269*		

CELULAS NK (CD57)

-Ind. PCT	0.252*	-Ac. úri.	0.385**	-Comp. C3	0.276*
		-LDH	0.287*	-Linf.CD4	-0.417***
		-Magnesio	-0.400**	-Linf.CD8	0.534***
		-Zinc	0.292*	-CD4/CD8	-0.554***

V.- RESULTADOS

CELULAS NK (CD57)

-Linf.Cont.-0.346**
-Linf.PHA -0.400**
-Linf.PWM -0.371**

COCIENTE LINFOCITOS CD4/ LINFOCITOS CD8

-Var. Pond.-0.305*	-HCM	-0.389**	-Comp. C3	-0.259*
	-CHCM	-0.369**	-Leuc.Tot.	0.281*
	-Leuc.Neu.	0.280*	-Linf.CD4	0.543***
	-Ac. úri.	-0.362**	-Linf.CD8	-0.846***
	-LDH	-0.292*	-Cél. NK	-0.554***
	-Sodio	0.271*	-Linf.PHA	0.403**
	-Potasio	-0.313*	-Linf.PWM	0.271*
	-Magnesio	0.263*	-Granuloc.	0.350**
	-Zinc	-0.365**	-P.Biolum.	0.345**

LINFOCITOS B MADUROS (CD21)

-GCT	0.261*	-Colesterol.	0.305*	-Linf.CD4	-0.371**
		-Fósforo	0.254*	-Mon.CD14	0.330**

B) INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA

RECuento DE MONOCITOS

-Edad	0.288*	-VCM	0.281*	-Inmung.G	0.319*
-Prealb.	-0.332**	-CHCM	-0.312*	-Leuc.Tot.	0.566***
-Albúmina	-0.436***	-Leuc.Neu.	0.496***	-Granuloc.	0.545***
-Transf.	-0.397**	-Rec.Plaq.	0.269*	-P.Biolum.	0.500***
		-Triglic.	0.320*		
		-Creatin.	0.633***		

V.- RESULTADOS

RECuento DE MONOCITOS

-Bilir.Tot.	0.470***
-GGT	0.514***
-Fosf.Alc.	0.464***
-LDH	0.279*
-AST	0.340**
-Potasio	-0.283*
-CO ₂ Tot.	-0.287*
-Zinc	-0.440***

MONOCITOS CD14

-MMC	-0.256*	-Leuc.Neu.	-0.324*	-Leuc.Tot.	-0.252*
		-Bilir.Tot.	-0.358**	-Linf.CD4	0.503***
		-GGT	-0.297*	-Linf. B	0.330**
		-AST	-0.372**	-Linf.-CD3	0.301*
		-ALT	-0.470***	-Linf.PWM	0.345**
		-Potasio	0.373**	-Granuloc.	-0.322*
		-Magnesio	-0.279*	-P.Biolum.	-0.256*
		-Hierro	-0.260*		
		-pH art.	-0.377**		

MONOCITOS CD4⁺

-Leuc.Bas.	0.301*	-Inmung.M	0.407**
-Prot.Tot.	0.314*	-Comp. C9	-0.296*
		-Linf.Tot.	0.316*
		-Linf.CD8	0.353**
		-P.Cutan.	0.324*

V.- RESULTADOS

C) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS

LINFOCITOS CONTROL NEGATIVO

-AGB	0.331**	-Hematocrit.	0.327**	-Inmune.A	-0.272*
-GCT	0.304*	-Potasio	0.255*	-Linf.CD4	0.314*
-Ind. PB	0.282*	-Cloro	0.279*	-Cél. NK	-0.346**
-Ind. PMB	0.284*	-Hierro	0.252*	-Linf.PHA	0.461***
-Albúmina	0.275*			-Linf.-CD3	0.347**
				-Linf.PWM	0.614***

LINFOCITOS ESTIMULADOS CON PHA

-Edad	-0.330**	-Hematíes	0.442***	-Inmune.G	-0.463***
-Ind. PCT	-0.272*	-Hemoglob.	0.316*	-Inmune.A	-0.469***
-Albúmina	0.423***	-Hematocrit.	0.375**	-Comp. C3	-0.457***
-Colinest.	0.317*	-Glucosa	-0.404**	-Linf.CD4	0.508***
		-LDH	-0.336**	-Linf.CD8	-0.266*
		-AST	-0.294*	-CD4/CD8	0.403**
		-Hierro	0.284*	-Cél. NK	-0.400**
				-Linf.Cont.	0.461***
				-Linf.-CD3	0.356**
				-Linf.PWM	0.586***

LINFOCITOS ESTIMULADOS CON ANTI-CD3

-Edad	-0.291*	-VCM	-0.377**	-Inmune.G	-0.372**
-AGB	0.292*	-HCM	-0.326**	-Inmune.A	-0.422***
-Ind. PB	0.322*	-Glucosa	-0.391**	-Linf.CD3	0.308*
-Ind. PMB	0.339**			-Linf.CD4	0.390**
-AMB	0.369**			-Mon.CD14	0.301*
-MMC	0.374**			-Linf.Cont.	0.347**
				-Linf.PHA	0.356**
				-linf.PWM	0.605***

V.- RESULTADOS

LINFOCITOS ESTIMULADOS CON PWM

-Ind. PB	0.278*	-Glucosa	-0.345**	-Inmung. G	-0.393**
-Ind. PMB	0.279*	-Fósforo	0.258*	-Inmung. A	-0.423***
-AMB	0.251*			-Comp. C3	-0.302*
				-Linf. CD4	0.504***
				-CD4/CD8	0.271*
				-Cél. NK	-0.371**
				-Mon. CD14	0.345**
				-Linf. Cont.	0.614***
				-Linf. PHA	0.586***
				-Linf.-CD3	0.605***

GRANULOCITOS

-Prealb.	-0.491***	-Hemoglob.	-0.303*	-Inmung. A	0.276*
-Albúmina	-0.362**	-HCM	-0.288*	-Comp. C4	0.251*
-Transf.	-0.389**	-CHCM	-0.456***	-Leuc. Tot.	0.755***
		-Leuc. Neu.	0.812***	-Linf. Tot.	-0.307*
		-Creatin.	0.283*	-Linf. CD8	-0.364**
		-Sodio	0.337**	-CD4/CD8	0.350**
		-Potasio	-0.450***	-Mon. Tot.	0.545***
		-Calcio	-0.526***	-Mon. CD14	-0.322*
		-Cloro	0.580***	-P. Biolum.	0.837***
		-Zinc	-0.584***	-P. Cutan.	-0.276*

PRUEBA DE LA BIOLUMINISCENCIA

-Prealb.	-0.422***	-Hemoglob.	-0.376**	-Leuc. Tot.	0.630***
-Albúmina	-0.277*	-HCM	-0.266*	-Linf. Tot.	-0.306*
		-CHCM	-0.518***	-Linf. CD8	-0.303*
		-Leuc. Neu.	0.674***	-CD4/CD8	0.345**

V.- RESULTADOS

PRUEBA DE LA BIOLUMINISCENCIA

-Sodio	0.334**	-Mon.Tot.	0.500***
-Potasio	-0.394**	-Mon.CD14	-0.256*
-Calcio	-0.467***	-Granuloc.	0.837***
-Magnesio	0.316*		
-Cloro	0.625***		
-Zinc	-0.392**		

IV.- INMUNIDAD HUMORAL

A) INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

INMUNOGLOBULINA G

-Edad	0.326**	-Leuc.Neu.	0.270*	-Inmung.A	0.683***
-Albúmina	-0.441***	-Leuc.Bas.	0.291*	-Inmung.M	0.260*
-Transf.	-0.255*	-Glucosa	0.553***	-Comp. C3	0.449***
		-Creatin.	0.277*	-Comp. C4	0.356**
		-Fosf.Alc.	0.272*	-Leuc.Tot.	0.328**
		-LDH	0.274*	-Linf.CD3	-0.401**
		-Hierro	-0.315*	-Mon.Tot.	0.319*
		-Zinc	-0.258*	-Linf.PHA	-0.463***
				-Linf.-CD3	-0.372**
				-Linf.PWM	-0.393**

INMUNOGLOBULINA A

-Edad	0.447***	-CHCM	0.252*	-Inmung.G	0.683***
-Albúmina	-0.455***	-Leuc.Neu.	0.330**	-Comp. C3	0.280*
-Transf.	-0.291*	-Glucosa	0.572***	-Leuc.Tot.	0.332**
		-Creatin.	0.425***	-Linf.CD3	-0.262*
		-GGT	0.360**	-Linf.CD4	-0.342**

V.- RESULTADOS

INMUNOGLOBULINA A

-Fosf.Alc.	0.381**	-Linf.Cont.	-0.272*
-AST	0.383**	-Linf.PHA	-0.469***
-ALT	0.292*	-Linf.-CD3	-0.422***
-pO ₂ art.	-0.254*	-Linf.PWM	-0.423***
		-Granuloc.	0.276*

INMUNOGLOBULINA M

-Edad	-0.279*	-Prot.Tot.	0.263*	-Inmung.G	0.260*
-AMB	-0.274*	-Ac. úri.	-0.306*	-Mon.CD4 ⁺	0.407**

B) INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA

COMPONENTE C1q DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

-Prealb.	-0.273*	-Hemoglob.	-0.306*	-Comp. C3	0.526***
		-pO ₂ art.	-0.317*	-Comp. C4	0.268*

COMPONENTE C3 DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

-Edad	0.330**	-Glucosa	0.562***	-Inmung.G	0.449***
-Ind. PCT	0.402**	-Triglic.	0.291*	-Inmung.A	0.280*
-Trans.	-0.279*	-pO ₂ art.	-0.285*	-Comp. C4	0.525***
				-Comp. C1q	0.526***
				-Linf.Tot.	0.328**
				-Cél. NK	0.276*
				-CD4/CD8	-0.259*
				-Linf.PHA	-0.457***
				-Linf.PWM	-0.302*

V.- RESULTADOS

COMPONENTE C4 DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- Albúmina	-0.314*	- Leuc. Neu.	0.257*	- Inmung. G	0.356**
- Transf.	-0.312*	- Sodio	0.290*	- Comp. C3	0.525***
		- Hierro	-0.262*	- Comp. C1q	0.268*
				- Leuc. Tot.	0.270*
				- Linf. CD3	-0.261*
				- Granuloc.	0.251*
				- P. Cutan.	-0.319*

COMPONENTE C9 DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- Pact/Pide	-0.264*	- Rec. Plaq.	0.337**	- Mon. CD4 ⁺	-0.296*
- Var. Pond.	0.435***	- Sodio	-0.310*		
- Ind. PB	-0.296*	- CO ₂ Tot.	-0.338**		
- Ind. PMB	-0.313*	- pH art.	-0.255*		
- MMC	-0.312*				

V.- INMUNIDAD INTEGRADA

PRUEBAS DE HIPERSENSIBILIDAD DERMICA RETARDADA

- Prealb.	0.379**	- Hematíes	0.272*	- Comp. C4	-0.319*
- Albúmina	0.325*	- Hemoglob.	0.276*	- Linf. Tot.	0.349**
		- Prot. Tot.	0.270*	- Mon. CD4 ⁺	0.324*
		- Cloro	-0.296*	- Granuloc.	-0.276*
		- CO ₂ Tot.	0.310*		

V.- RESULTADOS

A continuación se exponen las correlaciones constatadas en tre los diversos compartimentos orgánicos (véase pg. 498) y el sistema inmunitario, limitándonos a aquellos valores de r (coeficiente de correlación de Pearson) que alcanzaron una significación estadística de $p < 0.001$.

I.- MASA CORPORAL TOTAL

A) COMPARTIMENTO GRASO

Edad-Índice Pliegue Cutáneo Tricipital ($r=0.452$). Índice Peso Actual/ Peso ideal-Índice Pliegue Cutáneo Tricipital ($r=0.514$). Índice Peso Actual/ Peso Ideal-Area Grasa Brazo ($r=0.747$). Índice Peso Actual/ Peso Ideal-Grasa Corporal Total ($r=0.802$).

B) COMPARTIMENTO MUSCULAR

Índice Peso Actual/ Peso Ideal-Índice Perímetro Brazo ($r=0.859$). Índice Peso Actual/ Peso Ideal-Índice Perímetro Muscular del Brazo ($r=0.832$). Índice Peso Actual/ Peso Ideal-Area Muscular Brazo ($r=0.533$). Índice Peso Actual/ Peso Ideal-Índice Excreción Creatinina ($r=0.964$).

C) COMPARTIMENTO VISCERAL

Edad-Albúmina ($r=-0.429$). Edad-LDH ($r=0.477$). Índice Variación Ponderal-LDH ($r=0.413$).

D) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Equilibrios hidroelectrolítico y ácido-base

Edad- pO_2 ARTERIAL ($r=-0.672$). Índice Peso Actual/Peso Ideal-Sodio ($r=0.373$)

E) MASA MAGRA CORPORAL

Índice Peso Actual/ Peso I deal-Masa Magra Corporal ($r=0.462$).

V.- RESULTADOS

F) INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

Edad-Linfocitos CD3 ($r=-0.463$).

G) INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

Edad-IgA ($r=0.447$).

H) INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA

Indice Variación Ponderal-Componente C9 ($r=0.435$).

II.- COMPARTIMENTO GRASO

A) MASA CORPORAL TOTAL

Indice Pliegue Cutáneo Tricipital-Edad ($r=0.452$). Indice Pliegue Cutáneo Tricipital-Indice Peso Actual/ Peso Ideal ($r=0.514$). Area Grasa Brazo-Indice Peso Actual/ Peso Ideal ($r=0.747$). Grasa Corporal Total-Indice Peso Actual/ Peso Ideal ($r=0.802$).

B) COMPARTIMENTO GRASO

Indice Pliegue Cutáneo Tricipital-Area Grasa Brazo ($r=0.442$). Indice Pliegue Cutáneo Tricipital-Grasa Corporal Total ($r=0.714$). Area Grasa Brazo-Grasa Corporal Total ($r=0.879$).

C) COMPARTIMENTO MUSCULAR

Indice Pliegue Cutáneo tricipital-Indice Perímetro Brazo ($r=0.589$). Indice Pliegue Cutáneo Tricipital-Indice Perímetro Muscular Brazo ($r=0.581$). Indice Pliegue Cutáneo Tricipital-Area Muscular Brazo ($r=0.525$). Indice Pliegue Cutáneo Tricipital-Indice Excreción Creatinina ($r=0.557$). Area Grasa Brazo-Indice Perímetro Brazo ($r=0.900$). Area Grasa Brazo-Indice Perímetro Muscular Brazo ($r=0.877$). Area Grasa Brazo-Area Muscular Brazo ($r=0.455$).

V.- RESULTADOS

Area Grasa Brazo-Indice Excreción Creatinina ($r=0.849$). Grasa Corporal Total-Indice Perímetro Brazo ($r=0.881$). Grasa Corporal Total-Indice Perímetro Muscular Brazo ($r=0.871$). Grasa Corporal Total-Area Muscular Brazo ($r=0.479$). Grasa Corporal Total-Indice Excreción Creatinina ($r=0.843$).

D) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Indice Pliegue Cutáneo Tricipital- pO_2 ARTERIAL ($r=-0.428$).

III.- COMPARTIMENTO MUSCULAR

A) MASA CORPORAL TOTAL

Indice Perímetro Brazo-Indice Peso Actual/ Peso Ideal ($r=0.859$). Indice Perímetro Muscular Brazo-Indice Peso Actual/Peso Ideal ($r=0.832$). Area Muscular Brazo-Indice Peso Actual/ Peso Ideal ($r=0.533$). Indice Excreción Creatinina-Indice Peso Actual/ Peso Id. ($r=0.964$).

B) COMPARTIMENTO GRASO

Indice Perímetro Brazo-Indice Pliegue Cutáneo Tricipital ($r=0.589$). Indice Perímetro Brazo-Area Grasa Brazo ($r=0.900$). Indice Perímetro Brazo-Grasa Corporal Total ($r=0.881$). Indice Perímetro Muscular Brazo-Indice Pliegue Cutáneo Tricipital ($r=0.581$). Indice Perímetro Muscular Brazo-Area Grasa Brazo ($r=0.877$). Indice Perímetro Muscular Brazo-Grasa Corporal Total ($r=0.871$). Area Muscular Brazo-Indice Pliegue Cutáneo Tricipital ($r=0.525$). Area Muscular Brazo-Area Grasa Brazo ($r=0.455$). Area Muscular Brazo-Grasa Corporal Total ($r=0.479$). Indice Excreción Creatinina-Indice Pliegue Cutáneo Tricipital ($r=0.557$). Indice Excreción Creatinina-Area Grasa Brazo ($r=0.849$). Indice Excreción Creatinina-Gra-

V.- RESULTADOS

sa Corporal Total ($r=0.843$).

C) COMPARTIMENTO MUSCULAR

Indice Perímetro Brazo-Indice Perímetro Muscular Brazo ($r=0.993$)
Indice Perímetro Brazo-Area Muscular Brazo ($r=0.664$). Indice Perímetro Brazo-Indice Excreción Creatinina ($r=0.905$). Indice Perímetro Muscular Brazo-Area Muscular Brazo ($r=0.685$). Indice Perímetro Muscular Brazo-Indice Excreción Creatinina ($r=0.865$). Area Muscular Brazo-Indice Excreción Creatinina ($r=0.572$).

D) MASA MAGRA CORPORAL

Indice Perímetro Brazo-Masa Magra Corporal ($r=0.469$). Indice Perímetro Muscular Brazo-Masa Magra Corporal ($r=0.475$). Area Muscular Brazo-Masa Magra Corporal ($r=0.789$). Indice Excreción Creatinina-Masa Magra Corporal ($r=0.481$).

IV.- COMPARTIMENTO VISCERAL

A) MASA CORPORAL TOTAL

Albúmina-Edad ($r=-0.429$).

B) COMPARTIMENTO VISCERAL

Prealbúmina-Albúmina ($r=0.672$). Albúmina-Transferrina ($r=0.429$)
Albúmina-Colinesterasa ($r=0.472$).

C) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Citología hemática

Prealbúmina-Hematíes ($r=0.564$). Prealbúmina-Hemoglobina ($r=0.668$). Prealbúmina-CHCM ($r=0.452$). Prealbúmina-Hematocrito ($r=0.506$). Albúmina-Hematíes ($r=0.581$). Albúmina-Hemoglobina ($r=$

V.- RESULTADOS

0.569). Albúmina-Hematocrito ($r=0.506$). Transferrina-Leucocitos Neutrófilos ($r=-0.415$). Colinesterasa-Hematíes ($r=0.593$). Colinesterasa-Hemoglobina ($r=0.451$). Colinesterasa-Hematocrito ($r=0.508$)

Equilibrio hidroelectrolítico

Prealbúmina-Calcio ($r=0.607$). Albúmina-Calcio ($r=0.456$).

D) COMPARTIMENTO PLASMÁTICO

Prealbúmina-Proteínas Totales ($r=0.483$). Albúmina-Proteínas Totales ($r=0.552$).

E) INMUNIDAD CELULAR INESPECÍFICA

Albúmina-Monocitos Totales ($r=-0.436$).

F) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD CELULAR

Prealbúmina-Granulocitos ($r=-0.491$). Prealbúmina-Prueba Bioluminiscencia ($r=-0.422$). Albúmina-Linfocitos Estimulados PHA ($r=0.423$).

G) INMUNIDAD HUMORAL ESPECÍFICA

Albúmina-IgG ($r=-0.441$). Albúmina-IgA ($r=-0.455$).

Funcionalismo Hepático

1) COMPARTIMENTO VISCERAL

Fosfatasa Alcalina-Transferrina ($r=-0.450$)

2) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Citología hemática

GGT-Hematíes ($r=-0.409$). AST-HCM ($r=0.412$)

V.- RESULTADOS

Metabolismo lipídico

Bilirrubina Total-Triglicéridos ($r=0.441$). Fosfatasa Alcalina-Triglicéridos ($r=0.522$). GGT-Triglicéridos ($r=0.461$).

Metabolismo proteico

Bilirrubina Total-Creatinina ($r=0.717$). Fosfatasa Alcalina-Creatinina ($r=0.722$). GGT-Creatinina ($r=0.712$). AST-Creatinina ($r=0.502$). LDH-Creatinina ($r=0.484$).

Equilibrio hidroelectrolítico

Bilirrubina Total-Sodio ($r=-0.406$)

Elementos Traza

Bilirrubina Total-Hierro ($r=0.605$). Fosfatasa Alcalina-Hierro ($r=0.491$). GGT-Hierro ($r=0.460$). AST-Hierro ($r=0.446$). ALT-Hierro ($r=0.569$).

3) INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA

Bilirrubina Total-Monocitos Totales ($r=0.470$). Fosfatasa Alcalina-Monocitos Totales ($r=0.464$). GGT-Monocitos Totales ($r=0.514$). ALT-Monocitos CD14 ($r=-0.470$).

V.- COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

A) MASA CORPORAL TOTAL

pO_2 Arterial-Edad ($r=-0.672$).

B) COMPARTIMENTO GRASO

pO_2 Arterial-Indice Pliegue Cutáneo Tricipital ($r=-0.428$).

C) COMPARTIMENTO VISCERAL

V.- RESULTADOS

Hematíes-Prealbúmina ($r=0.564$). Hematíes-Albúmina ($r=0.581$). Hematíes-Colinesterasa ($r=0.593$). Hemoglobina-Prealbúmina ($r=0.668$). Hemoglobina-Albúmina ($r=0.569$). Hemoglobina-Colinesterasa ($r=0.451$). CHCM-Prealbúmina ($r=0.452$). Leucocitos Neutrófilos-Transferrina ($r=-0.415$). Hematocrito-Prealbúmina ($r=0.506$). Hematocrito-Albúmina ($r=0.506$). Hematocrito-Colinesterasa ($r=0.508$). Calcio-Prealbúmina ($r=0.607$). Calcio-Albúmina ($r=0.456$).

D) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Citología hemática

Hematíes-Hemoglobina ($r=0.857$). Hematíes-Hematocrito ($r=0.890$). Hemoglobina-Hematocrito ($r=0.889$). VCM-HCM ($r=0.657$). HCM-CHCM ($r=0.479$). Recuento Leucocitario-Leucocitos Neutrófilos ($r=0.909$). Leucocitos Basófilos-Recuento Plaquetario ($r=0.436$).

Metabolismo lipídico-proteico

CHCM-Acido úrico ($r=0.566$). Triglicéridos-Acido úrico ($r=0.500$).

Equilibrio hidroelectrolítico

Hematíes-Calcio ($r=0.442$). Hemoglobina-Calcio ($r=0.573$). Hematocrito-Calcio ($r=0.481$). CHCM-Cloro ($r=-0.580$). Leucocitos Neutrófilos-Potasio ($r=-0.420$). Colesterol-Calcio ($r=0.422$). Potasio-Calcio ($r=0.458$).

Elementos Traza

Hemoglobina-Hierro ($r=0.432$). HCM-Hierro ($r=0.440$). CHCM-Hierro ($r=0.443$). Recuento Leucocitario-Zinc ($r=-0.565$). Leucocitos Neutrófilos-Zinc ($r=-0.577$). Cloro-Zinc ($r=-0.536$).

E) COMPARTIMENTO PLASMÁTICO

Hematíes-Proteínas Totales ($r=0.510$). Hemoglobina-Proteínas To-

V.- RESULTADOS

tales ($r=0.597$). Hematocrito-Proteínas Totales ($r=0.499$). Calcio-Proteínas Totales ($r=0.444$)

F) INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

Hemoglobina-Linfocitos Totales CD2 ($r=0.414$). Recuento Plaquetario-Linfocitos Totales CD2 ($r=0.473$). Cloro-Linfocitos Totales CD2 ($r=-0.433$).

G) INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA

Recuento Leucocitario-Monocitos Totales ($r=0.566$). Leucocitos Neutrófilos-Monocitos Totales ($r=0.496$). Creatinina-Monocitos Totales ($r=0.633$). Zinc-Monocitos Totales ($r=-0.440$).

H) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD CELULAR

Hematíes-Linfocitos Estimulados PHA ($r=0.442$). CHCM-Granulocitos ($r=-0.456$). CHCM-Prueba Bioluminiscencia ($r=-0.518$). Recuento Leucocitario-Granulocitos ($r=0.755$). Recuento Leucocitario-Prueba Bioluminiscencia ($r=0.630$). Leucocitos Neutrófilos-Granulocitos ($r=0.812$). Leucocitos Neutrófilos-Prueba Bioluminiscencia ($r=0.674$). Potasio-Granulocitos ($r=-0.450$). Calcio-Granulocitos ($r=-0.526$). Calcio-Prueba Bioluminiscencia ($r=-0.467$). Cloro-Granulocitos ($r=0.580$). Cloro-Prueba Bioluminiscencia ($r=0.625$). Zinc-Granulocitos ($r=-0.584$).

I) INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

Glucosa-IgG ($r=0.553$). Glucosa-IgA ($r=0.572$). Creatinina-IgA ($r=0.425$).

J) INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA

Glucosa-Componente C3 ($r=0.562$).

V.- RESULTADOS

VI.- COMPARTIMENTO PLASMATICO

A) COMPARTIMENTO VISCERAL

Proteínas Totales-Prealbúmina ($r=0.483$). Proteínas Totales-Albúmina ($r=0.552$).

B) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Citología hemática

Proteínas Totales-Hematíes ($r=0.510$). Proteínas Totales-Hemoglobina ($r=0.597$). Proteínas Totales-Hematocrito ($r=0.499$).

Equilibrio hidroelectrolítico

Proteínas Totales-Calcio ($r=0.444$).

C) INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

Proteínas Totales-Linfocitos Totales CD2 ($r=0.488$).

VII.- MASA MAGRA CORPORAL

A) MASA CORPORAL TOTAL

Masa Magra Corporal-Indice Peso Actual/ Peso Ideal ($r=0.462$)

B) COMPARTIMENTO MUSCULAR

Masa Magra Corporal-Indice Perímetro Brazo ($r=0.469$). Masa Magra Corporal-Indice Perímetro Muscular Brazo ($r=0.475$). Masa Magra Corporal-Area Muscular Brazo ($r=0.789$). Masa Magra Corporal-Indice Excreción Creatinina ($r=0.481$).

V.- RESULTADOS

VIII.- INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

A) COMPONENTE EXTRACELULAR

Citología hemática

Linfocitos Totales CD2-Hemoglobina ($r=0.414$). Linfocitos Totales CD2-Recuento Plaquetario ($r=0.473$).

Equilibrio hidroelectrolítico

Linfocitos Totales CD2-Cloro ($r=-0.433$).

B) COMPONENTE PLASMATICO

Linfocitos Totales CD2-Proteínas Totales ($r=0.488$).

C) INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

Linfocitos CD4-Células NK ($r=-0.417$). Linfocitos CD4-Cociente Linfocitos CD4/CD8 ($r=0.543$). Linfocitos CD8-Células NK ($r=0.534$). Linfocitos CD8-Cociente Linfocitos CD4/CD8 ($r=-0.846$). Células NK -Cociente Linfocitos CD4/CD8 ($r=-0.554$).

D) INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA

Linfocitos CD4-Monocitos CD14 ($r=0.503$).

E) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD CELULAR

Linfocitos CD4-Linfocitos Estimulados PHA ($r=0.508$). Linfocitos CD4-Linfocitos Estimulados PWM ($r=0.504$).

IX.- INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA

A) COMPARTIMENTO VISCERAL

Monocitos Totales-Albúmina ($r=-0.436$).

V.- RESULTADOS

B) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Citología hemática

Monocitos Totales-Leucocitos Neutrófilos ($r=0.496$). Monocitos Totales-Recuento Leucocitario ($r=0.566$).

Metabolismo proteico

Monocitos Totales-Creatinina ($r=0.633$).

Elementos Traza

Monocitos Totales-Zinc ($r=-0.440$).

C) INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

Monocitos CD14-Linfocitos CD4 ($r=0.503$).

D) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD CELULAR

Monocitos Totales-Granulocitos ($r=0.545$). Monocitos Totales-Prueba Bioluminiscencia ($r=0.500$)

X.- FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD CELULAR

A) COMPARTIMENTO VISCERAL

Linfocitos Estimulados PHA-Albúmina ($r=0.423$). Granulocitos-Prealbúmina ($r=-0.491$). Prueba Bioluminiscencia-Prealbúmina ($r=-0.422$).

B) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Citología hemática

Linfocitos Estimulados PHA-Hematíes ($r=0.442$). Granulocitos-CHCM ($r=-0.456$). Granulocitos-Leucocitos Neutrófilos ($r=0.812$). Granulocitos-Recuento Leucocitario ($r=0.755$). Prueba Bioluminis-

V.- RESULTADOS

cencia-CHCM ($r=-0.518$). Prueba Bioluminiscencia-Leucocitos Neutrófilos ($r=0.674$). Prueba Bioluminiscencia-Recuento Leucocitario ($r=0.630$).

Equilibrio hidroelectrolítico

Granulocitos-Potasio ($r=-0.450$). Granulocitos-Calcio ($r=-0.526$). Granulocitos-Cloro ($r=0.580$). Prueba Bioluminiscencia-Calcio ($r=-0.467$). Prueba Bioluminiscencia-Cloro ($r=0.625$).

Elementos traza

Granulocitos-Zinc ($r=-0.584$).

C) INMUNIDAD CELULAR ESPECIFICA

Linfocitos Estimulados PHA-Linfocitos CD4 ($r=0.508$). Linfocitos Estimulados PWM-Linfocitos CD4 ($r=0.504$).

D) INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA

Granulocitos-Monocitos Totales ($r=0.545$). Prueba Bioluminiscencia-Monocitos Totales ($r=0.500$).

E) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD CELULAR

Linfocitos Control Negativo-Linfocitos Estimulados PHA ($r=0.461$). Linfocitos Control Negativo-Linfocitos Estimulados PWM ($r=0.614$). Linfocitos Estimulados PHA-Linfocitos Estimulados PWM ($r=0.586$). Linfocitos Estimulados anti-CD3-Linfocitos Estimulados PWM ($r=0.605$). Granulocitos-Prueba Bioluminiscencia ($r=0.837$).

F) INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

Linfocitos Estimulados PHA-IgG ($r=-0.463$). Linfocitos Estimulados PHA-IgA ($r=-0.469$). Linfocitos Estimulados antiCD3-IgA ($r=-0.422$). Linfocitos Estimulados PWM-IgA ($r=-0.423$).

V.- RESULTADOS

G) INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA

Linfocitos Estimulados PHA-Componente C3 ($r=-0.457$).

XI.- INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

A) MASA CORPORAL TOTAL

IgA-Edad ($r=0.447$).

B) COMPARTIMENTO VISCERAL

IgG-Albúmina ($r=-0.441$). IgA-Albúmina ($r=-0.455$).

C) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Metabolismo glicídico

IgG-Glucosa ($r=0.553$). IgA-Glucosa ($r=0.572$).

Metabolismo proteico

IgA-Creatinina ($r=0.425$).

D) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD CELULAR

IgG-Linfocitos Estimulados PHA ($r=-0.463$). IgA-Linfocitos Estimulados PHA ($r=-0.469$). IgA-Linfocitos Estimulados antiCD3 ($r=-0.422$). IgA-Linfocitos Estimulados PWM ($r=-0.423$).

E) INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

IgG-IgA ($r=0.683$).

F) INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA

IgG-Componente C3 ($r=0.449$).

V.- RESULTADOS

XII.- INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA

A) MASA CORPORAL TOTAL

Componente C9-Índice Variación Ponderal ($r=0.435$).

B) COMPARTIMENTO EXTRACELULAR

Metabolismo glicídico

Componente C3-Glucosa ($r=0.562$).

C) FUNCIONALIDAD DE LA INMUNIDAD CELULAR

Componente C3-Linfocitos Estimulados PHA ($r=-0.457$).

D) INMUNIDAD HUMORAL ESPECIFICA

Componente C3-IgG ($r=0.449$).

E) INMUNIDAD HUMORAL INESPECIFICA

Componente C1q-Componente C3 ($r=0.526$). Componente C3-Componente C4 ($r=0.525$).

El análisis factorial para agrupaciones de variables en factores, realizado con mero carácter exploratorio, corroboró los datos aportados por el estudio de los coeficientes de correlación de Pearson (r) entre las diversas variables analizadas:

- La relativa dependencia, entre sí, de las variables incluidas en cada categoría de parámetros (nutricionales, analíticos e inmunológicos).

- La relativa independencia de cada categoría de parámetros (nutricionales, analíticos e inmunológicos) entre sí.

ABRIR CAPÍTULO VI

