

CAPÍTULO 2: FISIOPATOLOGÍA DEL AYUNO CORTO Y PROLONGADO Y DEL ESTRÉS

Oliva Mompeán F.¹, Manjón Collado M.T.², Pérez Sánchez A.¹, Pérez Huertas R.¹

Unidad de Cirugía de Urgencias. H.U. Virgen Macarena de Sevilla¹. SCCU. Hospital La Merced².

Introducción

En los últimos años existe una especial preocupación así como un interés creciente de los profesionales de la Salud y de la Administración Sanitaria sobre la importancia de una adecuada nutrición de la población general y de aquellos pacientes que demandan asistencia sanitaria. Existe una correlación entre el estado nutricional previo y la existencia de complicaciones derivadas de la asistencia prestada, ya que, con frecuencia los pacientes acuden con diferentes grados de desnutrición al hospital como consecuencia de patología tumoral, enfermedades inflamatorias intestinales crónicas o procesos agudos que se ocasionan cuadros de sepsis grave. Así mismo, los traumatismos y las intervenciones quirúrgicas suponen un incremento notable del catabolismo con lo que se potencia la desnutrición rápida y progresiva, así como las complicaciones si no se recurre a un adecuado plan de aporte de nutrientes con el fin de equilibrar las pérdidas y conseguir una nutrición adecuada.

El organismo humano está en continua renovación aunque de forma aparente presenta una forma física constante. Debido a las leyes de la termodinámica todos los cuerpos tienden a romperse en fragmentos más sencillos y a la vez más pobres en energía y ello se controla por complejos sistemas enzimáticos celulares. Por ello, los procesos catabólicos se han de compensar por reacciones similares de sentido contrario conformando procesos anabólicos o de síntesis¹.

La materia prima para esta síntesis y para la producción de energía la obtiene el ser humano a través de la alimentación por el tubo digestivo. Así, en condiciones normales y en el individuo adulto los procesos anabólicos son similares a los que provocan catabolismo, obteniéndose un equilibrio dinámico que mantienen peso y forma constantes.

Cuando existe un desequilibrio entre anabolismo y gasto energético, se produce un incremento del estado catabólico que conduce a la desnutrición. Ello se caracteriza por una expansión del espacio intersticial asociado a un déficit de masa muscular. Además, existe una disminución del tejido

graso e hipoproteinemia, lo que afecta a la respuesta normal del organismo frente a la enfermedad^{2,3}.

Entre las causas de desnutrición se observan la existencia de un ayuno previo prolongado, la presencia de complicaciones derivadas del tratamiento médico o quirúrgico en pacientes con malnutrición crónica y los pacientes politraumatizados y quemados que tienen altas demandas energéticas⁴.

Bases fisiopatológicas

En circunstancias normales, la ingesta diaria permite cubrir las necesidades energéticas y proteicas del organismo consiguiéndose un equilibrio metabólico dinámico entre anabolismo y catabolismo. En determinadas situaciones como el ayuno y el estrés se modifica este equilibrio de forma substancial.

El organismo humano utiliza usualmente para la síntesis estructural y enzimática a las proteínas musculares y orgánicas, confiriéndoles una capacidad plástica. Si en diversas situaciones éstas son empleadas como mera fuente de energía en lugar de su función estructural, ello supone un gran gasto corporal (un adulto sano de 70 kilos está estimado en 6 kilos de proteínas disponibles (24.000 calorías) y tras consumir el 30-40% de éstas, no es posible la recuperación y sobreviene la muerte). Las reservas de energía habituales manejadas por el organismo residen en los depósitos lipídicos que constan de aproximadamente 15 kilos equivalentes a 141.000 calorías. Por último, sólo se dispone de 0,23 Kgrs de glucógeno en el músculo y en el hígado (900 calorías). Los combustibles circulantes en los líquidos orgánicos son de tan solo 113 calorías.

Los hidratos de carbono constituyen una escasa reserva energética pues sólo suponen 75 gramos de glucógeno

hepático disponible que se consume rápidamente. El glucógeno muscular no está disponible para la producción directa de glucosa debido a que el músculo carece de la enzima G-6-Fosfatasa. Sin embargo, la glucosa del músculo se convierte en piruvato-lactato y éste en alanina por transaminación, constituyendo uno de los mecanismos neoglucogénicos más importantes, como se verá más adelante⁵.

Respuesta metabólica al ayuno

La desnutrición proteico-calórica provocada por una falta de aporte de nutrientes en la alimentación sin estar asociada a ningún mecanismo de estrés, con sólo ingesta de agua, provoca en el metabolismo intermediario una modificación profunda. Existen dos situaciones diferenciadas:

AYUNO DE CORTA DURACIÓN Fase neoglucogénica:

Ocurre durante la primera semana del ayuno y los cambios se aprecian a partir del segundo o tercer día. Se produce una rápida depleción del glucógeno hepático (75 grs.=300 calorías) y consumo de la glucosa disuelta en los líquidos orgánicos en las primeras horas, pasadas las cuales la glucosa se ha de obtener por neoglucogénesis. Existen tejidos como el Sistema nervioso central y sistema hematopoyético (leucocitos y eritrocitos) que necesitan glucosa para su funcionamiento que se obtienen por ésta. Al no existir alimentación, no hay estímulo de secreción de insulina, sus niveles permanecen bajos, mientras que el glucagón tiene un incremento relativo. Todo ello permite la movilización de substratos:

Glucogenolisis: las reservas de glucógeno, estimadas en 120 gramos en el músculo (no disponible de forma inmediata) y 75 gramos en el hígado, junto a la glucosa extracelular (20 gramos) se consumen en las primeras horas con lo que se agotan dichas reservas a las 60 horas de ayuno.

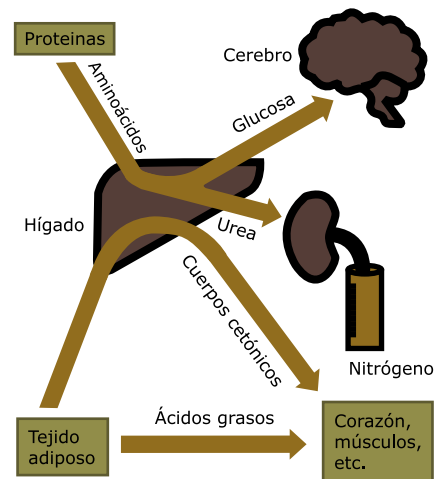
Lipolisis: al consumirse la glucosa, la mayoría de los órganos utilizan como fuente de energía los ácidos grasos procedentes de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo, que constituyen la mayor fuente de reserva energética de que dispone el organismo.

Se estimula la actividad de lipasa en los adipocitos con liberación de ácidos grasos libres que aportan fuente de energía al hígado para la neoglucogénesis que alimenta corazón y músculos, fundamentalmente.

La hidrólisis de triglicéridos se descompone en glicerol y tres moléculas de ácidos grasos. El glicerol puede ser reconvertido a piruvato y éste a glucosa por neoglucogénesis, aunque su importancia es menor en las primeras horas de ayuno, su compensación aumenta a medida que el ayuno progresa. Así, a las 60 horas de ayuno su reconversión es del 85% y a las 120 horas es del 100%⁶.

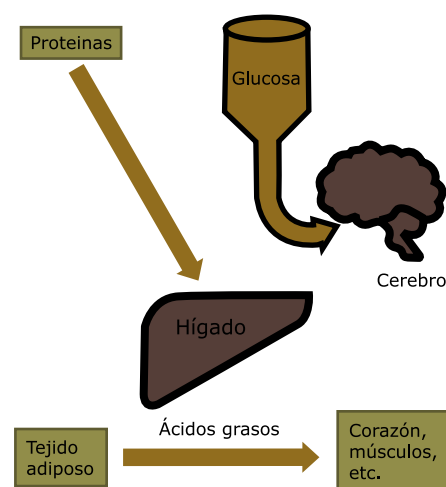
Proteolisis: en la primera fase de ayuno hay una gran degradación de proteínas para suministrar aminoácidos que van a sintetizarse en glucosa mediante el ciclo de la alanina y glutamina. En este proceso hay síntesis de urea en el hígado que es excretada por el riñón (el 90% del nitrógeno eliminado en orina es N ureico). Así, se excretan 10-12 gramos de N ureico al día lo que equivale a catabolizar 62,5 a 75

gramos de proteínas al día. Teniendo en cuenta que 1 gramo de N equivalen a 6.25 gramos de proteínas y a 30 gramos de masa magra, el organismo está consumiendo alrededor de 300 a 360 gramos de músculo y vísceras diariamente. A nivel muscular, el piruvato tiene importancia por transformarse en alanina mediante una reacción de transaminación y es uno de los aminoácidos glucogenéticos más importantes, al ser retenido por el hígado en un 40-50% más que el resto de ellos⁵.



Metabolismo durante el ayuno de corta duración: La mayoría de los órganos utilizan como fuente de energía los ácidos grasos del tejido adiposo, pero algunos como el cerebro necesitan glucosa de forma obligada que, al agotarse las reservas, se obtiene por gluconeogénesis⁷

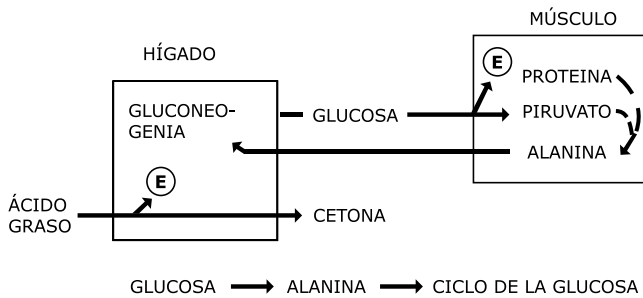
Bajo estas consideraciones, el principal objetivo para evitar el catabolismo proteico es suficiente suministrar una pequeña cantidad de hidratos de carbono, entre 100-200 gramos de glucosa en 24 horas, que aunque suponen un aporte calórico muy inferior a las necesidades del sujeto, actúan frenando la gluconeogénesis y el catabolismo proteico. De esta forma los depósitos grasos proporcionan el combustible para la mayoría de los órganos a partir de los triglicéridos (glicerol y ácidos grasos).



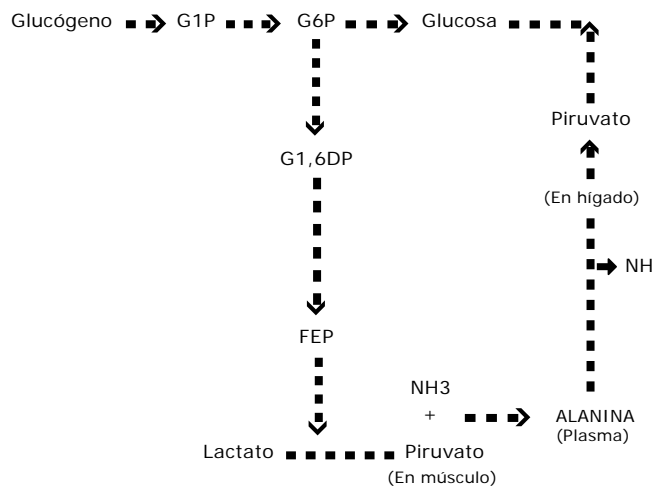
Efecto de la administración de una pequeña cantidad de hidratos de carbono en el ayuno no complicado. La glucosa se consume en el cerebro con lo cual se frena la gluconeogénesis⁷.

Gluconeogénesis: una vez agotadas las reservas de glucógeno, el organismo debe suministrar glucosa, en ausencia de ingesta, al SNC y sistema eritropoyético mediante la gluconeogénesis que se realiza en el hígado utilizando como fuente de energía los aminoácidos que transforma en glucosa, lo que implica una importante pérdida de material proteico estructural.

En las primeras fases de la gluconeogénesis los substratos más importantes son el lactato-piruvato y la alanina, posteriormente el glicerol⁸.



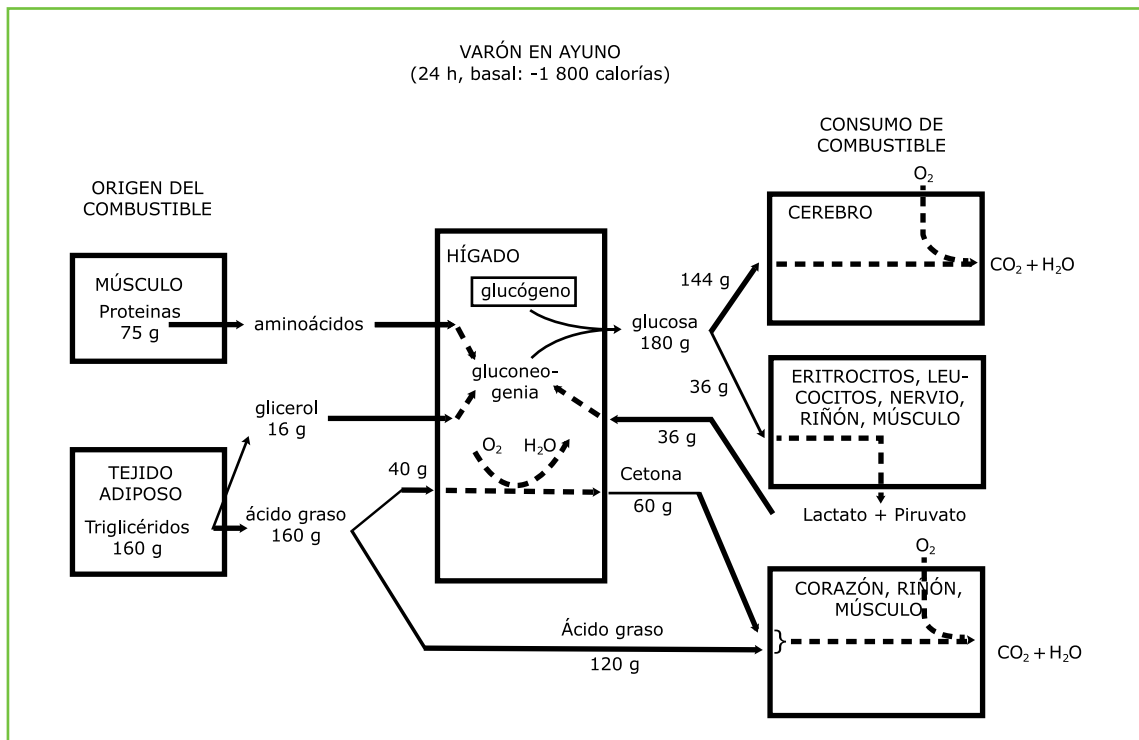
Ciclo de la alanina: la glucosa se metaboliza a piruvato en el músculo (al no tener g-6p-DH Gasa) no está disponible la glucosa a nivel muscular. El piruvato se transforma en alanina por transaminación (+NH₂) y en el hígado se transforma en glucosa al liberar la molécula de NH₂⁹.



Ciclo de la alanina.

Suponiendo un adulto de 70 Kilos de peso, previamente bien nutrido, a partir del segundo o tercer día de ayuno el metabolismo basal se fija en un gasto de 1800 Kcalorías (26 Kilocal/Kgr) y se consumen diariamente 160 grs. de triglicéridos y 75 grs. de proteínas (proporción 2:1). La equivalencia aproximada es de 1 Kcal x kgr x hora.

El gasto de glucosa extrahepática es de 180 grs/día, de los cuales se metabolizan hasta 144 grs en el cerebro y 36 grs en los demás sistemas glucodependientes (médula renal, ósea, elementos formes de la sangre y órganos hematopoyéticos). La glucemia suele disminuir hasta estabilizarse en 60 mgr/100 ml.

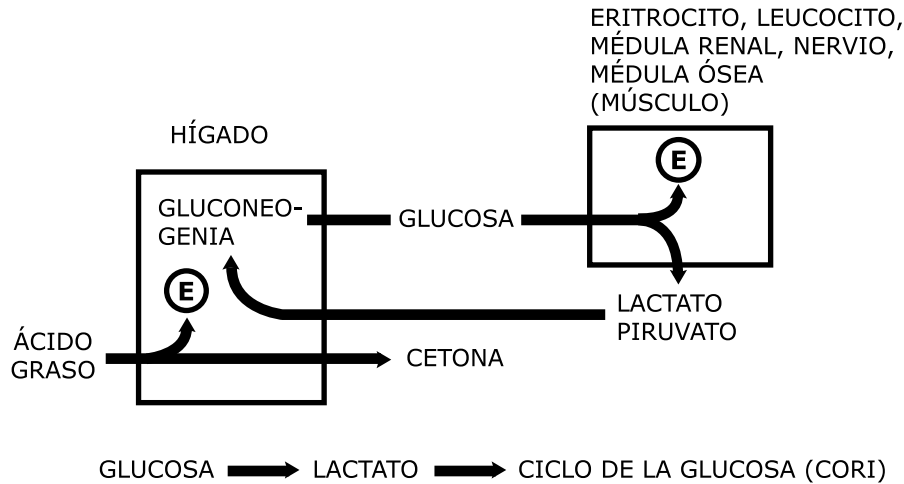


Esquema de uso del combustible en un varón normal en ayuno corto. Las dos fuentes de energía son proteína muscular y grasa. El cerebro oxida la glucosa completamente. El músculo, médula renal y sistema hematopoyético descomponen la glucosa por glucólisis aerobia o anaerobia en lactato y piruvato que son reconvertidos en el hígado a glucosa por neoglucoogénesis. El resto del cuerpo oxida ácidos grasos y cetonas¹⁰.

En resumen, la respuesta metabólica al ayuno de corta duración (inferior a 5 días) se caracteriza por:

1) La depleción del glucógeno hepático en las primeras 24-48 horas.

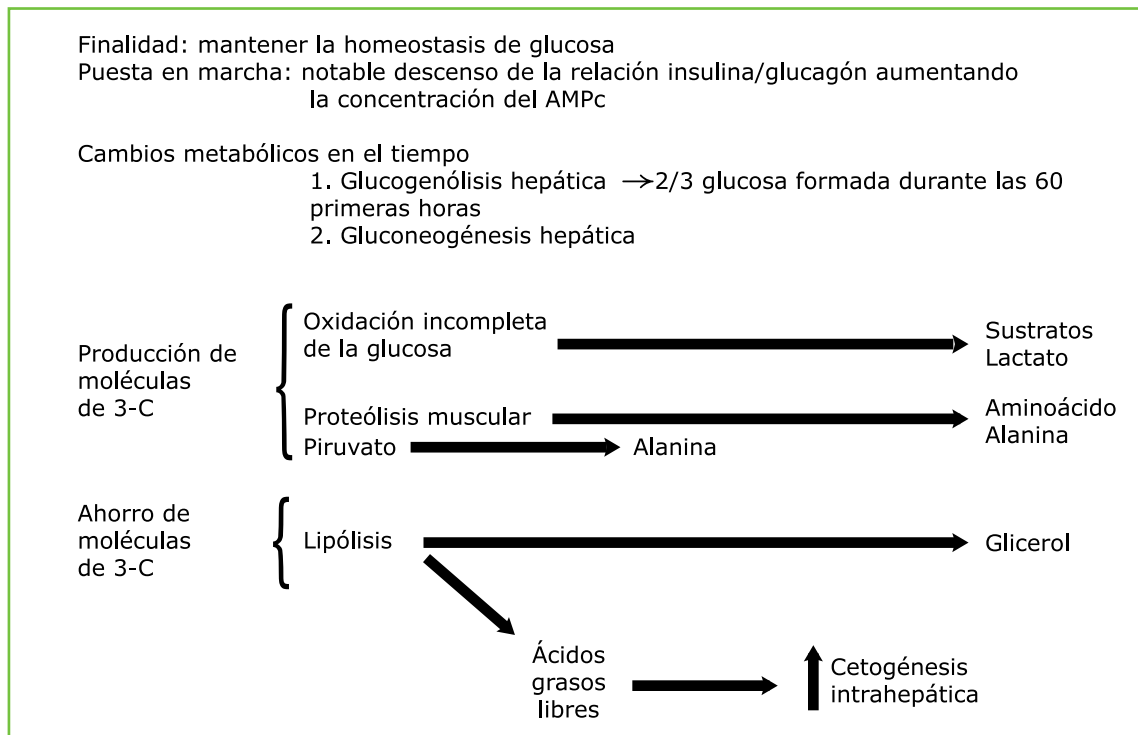
2) Síntesis hepática de glucosa (gluconeogénesis) de unos 180 grs/día a partir de metabolitos como el lactato-piruvato, glicerol y aminoácidos como la alanina. La alanina proviene de la proteólisis muscular, el lactato es liberado por el músculo esquelético después de la ruptura del glucógeno endógeno y también por los eritrocitos y leucocitos por glucólisis aerobia o anaerobia. En el hígado el lactato se convierte en glucosa por medio del ciclo de Cori, que aprovecha la energía suministrada por los ácidos grasos para transformar el lactato liberado en tejidos periféricos por glucólisis en glucosa de nuevo¹¹.



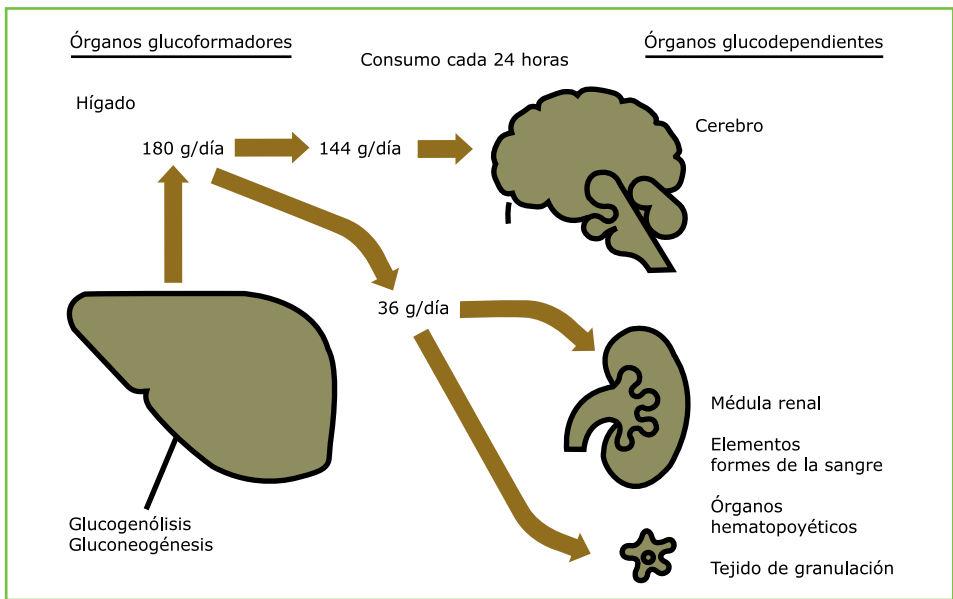
El Ciclo de Cori: La glucosa proporciona energía en la periferia por glucólisis aerobia o anaerobia a lactato y piruvato y éste se transforma de nuevo en glucosa en el hígado utilizando la energía proveniente del metabolismo de los ácidos grasos.

3) Proteólisis: consumo diario de 75 grs de proteína que provee al hígado de aminoácidos gluconeogénicos y aumento de excreción diaria de nitrógeno urinario hasta los 10-11 grs/día.

4) Disminución del cociente insulina/glucagón, con aumento relativo del glucagón.



5) Lipólisis a nivel del adipocito con liberación de glicerol y ácidos grasos libres.



Producción y consumo de glucosa en la fase de ayuno corto¹². Resumen del metabolismo en la fase de ayuno de corta duración.

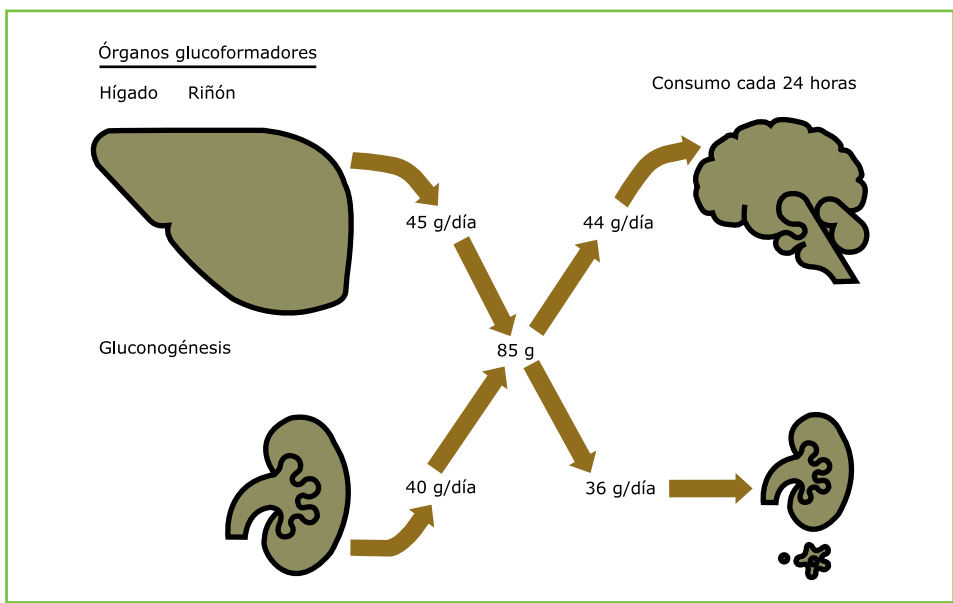
La mayor producción de cuerpos cetónicos en el hígado permitirá aumentar la oferta a los tejidos periféricos (músculo y cerebro) donde serán utilizados como sustrato energético, ahorrando moléculas tricarboxílicas y de 3-C, sustrato de la gluconeogénesis.

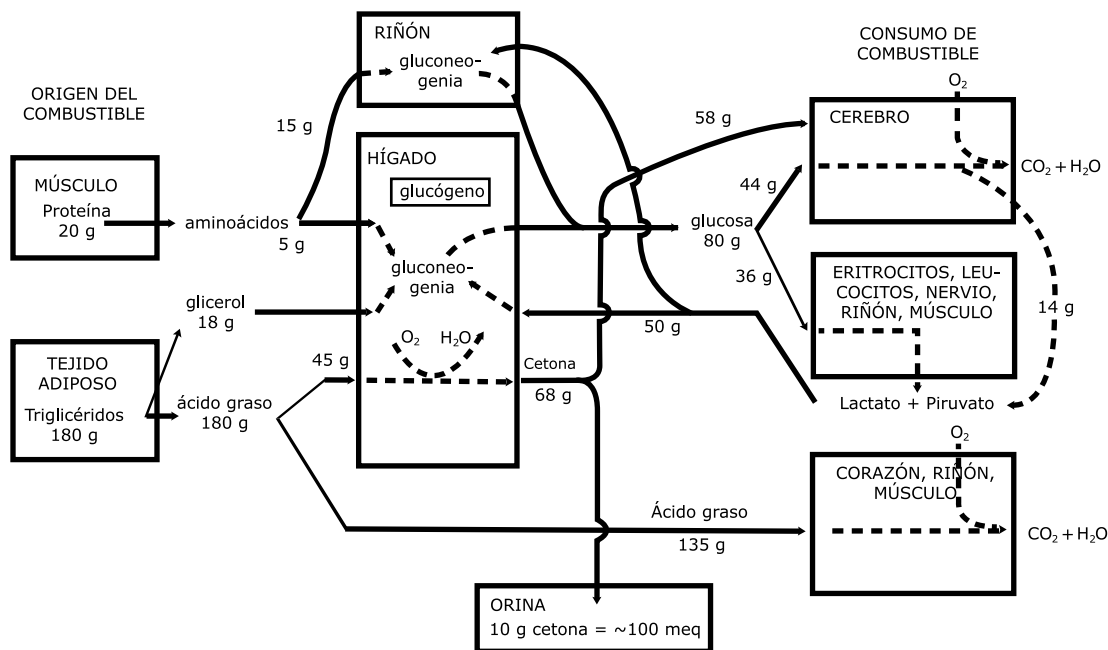
AYUNO PROLONGADO

A partir de los primeros días de ayuno (una semana) se suceden nuevos cambios de adaptación del organismo. En esta fase el metabolismo basal se fija en 1500 Kcal/día (20 Kcal/Kgrs.) y se consumen 180 gramos de triglicéridos y 20 gramos de proteínas (proporción de 7.5:1).

En esta fase se intenta minimizar el catabolismo proteico. Recordemos que la vida es incompatible con la pérdida del 30-40% de las proteínas corporales. El gasto extrahepático de glucosa desciende a 44 gr/día por la puesta en marcha de la gluconeogénesis renal. La glucosa neoformada (80 gr) sería totalmente insuficiente para cubrir las necesidades de los órganos glucodependientes si a nivel cerebral no descendiera el consumo a 44 grs/día sin modificarse en el resto de los tejidos. Esto ocurre básicamente por la capacidad que adquiere el cerebro para consumir, como sustrato energético, cuerpos cetónicos.

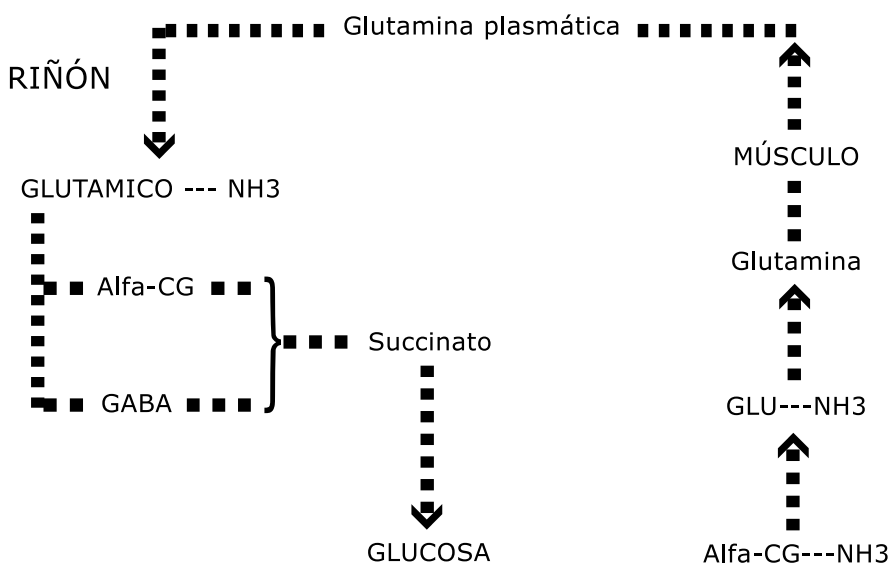
La disminución de la neoglucogénesis hepática depende de una modificación de los sustratos, disminuyendo la alanina al descender el piruvato a nivel muscular a consecuencia del menor consumo de glucosa.





Esquema del metabolismo después de 5-6 semanas de inanición. Se agotaron las fuentes de glucógeno hepático, hay una disminución de proteínas musculares y el cerebro utiliza cetonas. Gran parte de la neogluconeogénesis es de origen renal¹⁰.

La gluconeogénesis renal aumenta por el metabolismo de la glutamina y el glutamato que sirven como aminoácidos primarios y que llegan a producir hasta el 45% de la glucosa a nivel renal (40 grs./día). La proteólisis rápida de las proteínas corporales no continúa al ritmo de 75 grs./día más de 5-6 días, descendiendo a 20 grs./día que se corresponde al ritmo mínimo de excreción urinaria de nitrógeno de unos 2-4 grs./día. La reducción de la proteólisis ocurre a medida que el SNC se adapta a las cetonas que sustituyen en parte a la glucosa como fuente de energía.



Ciclo de la glutamina.

Finalidad: minimizar la proteólisis
 Regulación: descenso menos acentuado de la relación insulina/glucagón
 Cambios metabólicos
 Disminución de la gluconeogénesis hepática
 (de 180g/día a 45g/día [Assan])
 ↓↓ Consumo de glucosa → ↓↓ Piruvato → ↓↓ Alanina
 Puesta en marcha de la gluconeogénesis renal
 (40g/día [Assan])
 Substratos: glicina, glutamina (y alanina)
 Por ↑↑ acidosis (cetogénesis) → ↑ Amoniogénesis (de 7-8% a 60%) (Goodman)
 Por depleción potásica (Goodman)
 Disminución de la proteólisis muscular
 (eliminación de N urinario descendido de 9-10g/día a 3-4 g/día [Felig])

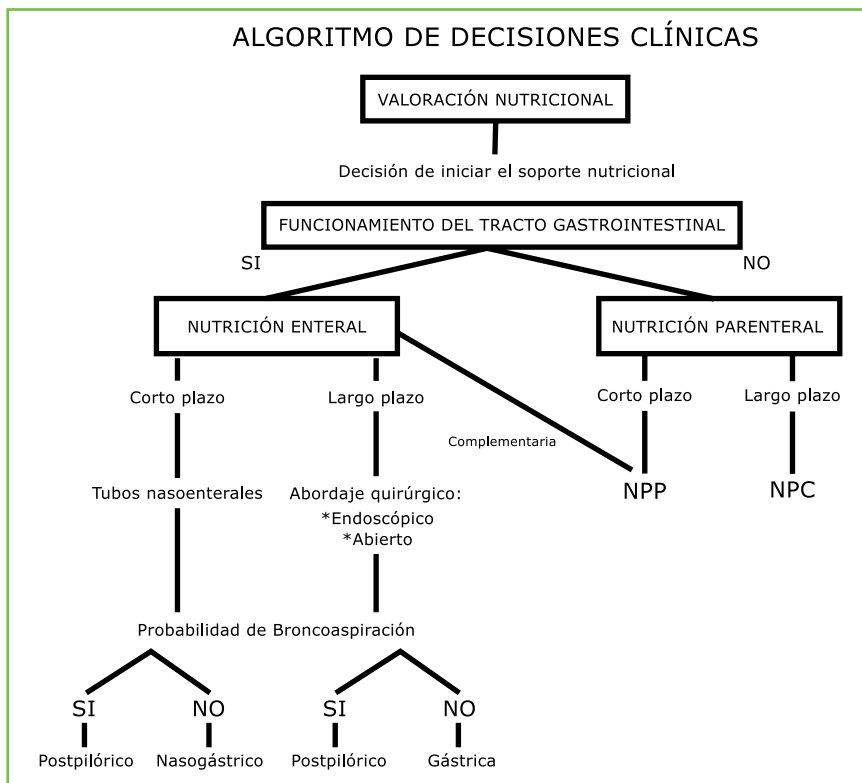
Resumen de cambios metabólicos de la fase de ayuno prolongado⁷.

Se mantienen los mismos cambios hormonales, si bien la concentración de glucagón no es tan elevada y, por tanto, no es tan acentuado el descenso de la relación insulina/glucagón.

Es destacable la disminución de las hormonas termogénicas, ya que se reduce el tono simpático, las catecolaminas y la triyodotironina (T3). El gasto energético disminuye en un 30%. En resumen, los cambios metabólicos son¹³:

1. **Lipólisis:** Se mantiene la liberación de ácidos grasos como principal fuente de energía.
2. **Cetogénesis:** Los cuerpos cetónicos son sintetizados en el hepatocito por oxidación y son utilizados por el SNC al adaptarse éste a su consumo como fuente de energía.
3. **Proteolisis:** Se reduce de forma considerable al descender el consumo desde 75 gr/día en los primeros días de ayuno hasta los 20 gr/día en el ayuno prolongado. La excreción de N ureico en orina desciende a niveles de 3-4 gr/ día.
4. **Disminución de la gluconeogénesis hepática** y puesta en marcha de la gluconeogénesis de origen renal.
5. **Mantenimiento relativo de la masa proteica visceral.** Ello es debido a la disminución de la proteolisis y el fenómeno de la cetoadaptación. Si ella no existiera, la supervivencia no sería superior a los 30 días (las pérdidas de proteínas de recambio rápido son de 6 Kgr., si desaparecen 1/3 de ellas= 2 kgrs, la situación es crítica para la vida).

Debido a estos cambios la vida se puede prolongar entre 60-90 días.



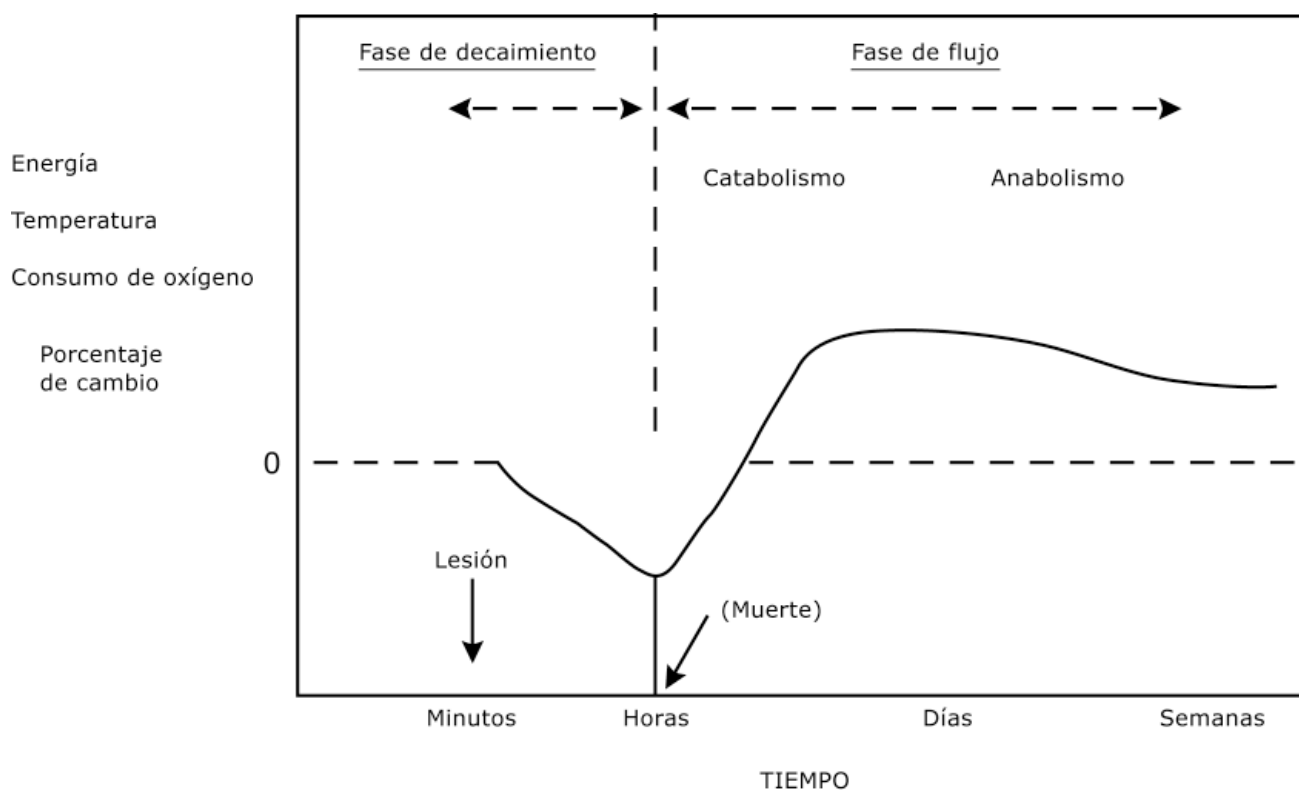
Árbol de decisión para evitar los cambios metabólicos secundarios al ayuno con el aporte adecuado de nutrientes después de realizar una adecuada valoración del estado nutricional.

Fisiopatología del estrés

El metabolismo después de una situación de estrés como sucede cuando acontece una lesión traumática, quirúrgica o un cuadro séptico, se divide en dos fases: decadencia y flujo.

La fase de decadencia, que ocurre durante las primeras horas después de una lesión, se caracteriza por un gasto de energía normal o reducido, hiperglucemia y restitución del volumen circulante y el riego tisular.

La fase de flujo, presenta un hipermetabolismo generalizado, balance de nitrógeno negativo, hiperglucemia e hipertermia. Esta situación puede durar de días a semanas, según la gravedad de la lesión, la salud previa de la persona y la intervención médica. Esta fase de flujo inicial es catabólica y la tardía anabólica¹⁴.



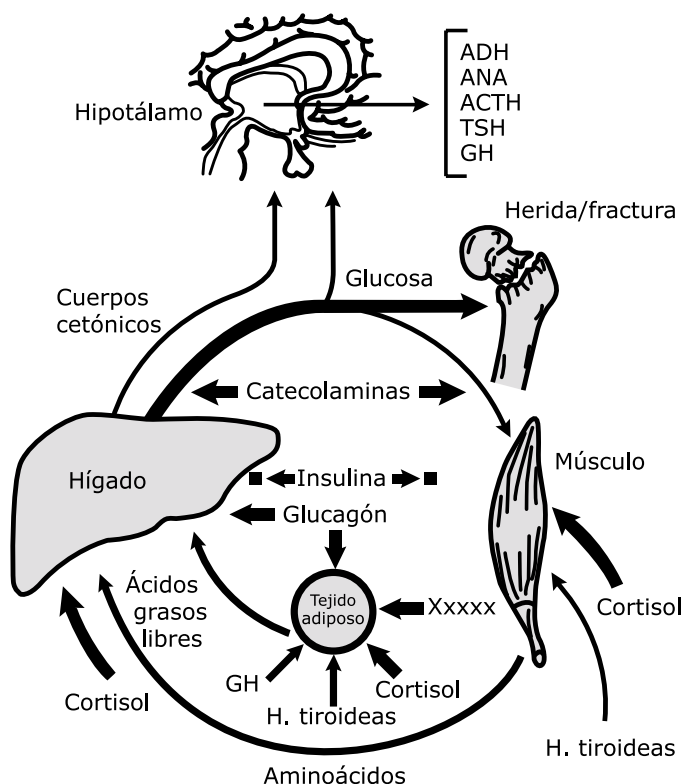
La fase de flujo inicial continúa aunque se corrijan los déficits de volumen, se controlen las infecciones, se elimine el dolor y se restablezca la oxigenación completa. La fase de flujo tardía o anabólica se caracteriza por una lenta acumulación de proteínas seguida de grasa corporal y se prolonga en el tiempo mucho más que la catabólica. Así pues, después de una situación de estrés, se producen los siguientes cambios:

FASE INICIAL: Pasados los primeros minutos de la fase de decaimiento se establece en las siguientes horas una fase inicial caracterizada por una depresión hemodinámica con tendencia al shock en la que están presentes la hipoperfusión, hipoxia tisular (acidosis láctica), hipometabolismo con disminución del consumo de oxígeno e hiperglucemia por glicólisis. Esta fase puede durar unas horas y se acompaña de gran estimulación del sistema simpático y del eje hipotálamo-hipofisario con niveles altos de adrenalina y noradrenalina, gluco y mineralcorticoides, TSH, GH y ADH. Los niveles de insulina son bajos y se eleva el glucagón.

FASE HIPERMETABÓLICA: puede durar días o semanas y está condicionada por los mediadores antes descritos. Existen los siguientes cambios¹⁵:

Aumento del gasto energético y del consumo de oxígeno: varía dependiendo de la gravedad de la lesión. Hay hipermetabolismo. En traumas o cirugía no complicada el gasto aumenta en 5-10% mientras que en la sepsis grave o grandes quemados puede elevarse en un 100%.

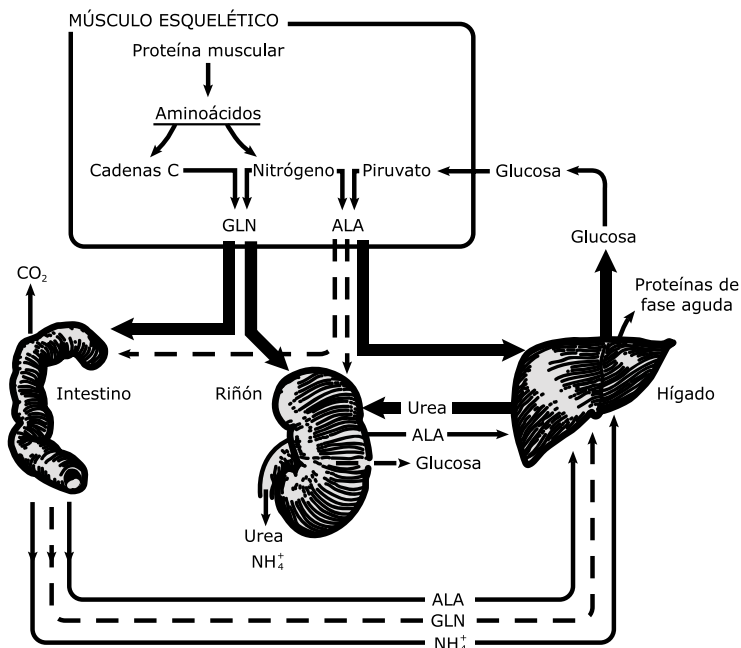
Metabolismo de la glucosa: el aumento de las hormonas catabólicas produce resistencia a la insulina, especialmente las catecolaminas. Se incrementa la neoglucogenia hepática y se produce hiperglucemia. La mayor disponibilidad de glucosa tiene por finalidad apoyar a tejidos de alta demanda (tejidos de reparación y células sanguíneas). A diferencia de lo que sucede en el ayuno sin estrés asociado, la neoglucogenia hepática no es inhibida por la administración exógena de glucosa.



Esquema de la respuesta metabólica a la agresión¹⁶.

Metabolismo de los lípidos: por el efecto del incremento del glucagón y de las catecolaminas, también de la GH y cortisol se acelera la lipólisis y la salida de ácidos grasos y su disponibilidad como sustrato energético. Sin embargo, debido a los niveles normales-altos de insulina la síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado está inhibida. No existe cetogénesis, en contraste con lo observado en la inanición, y la cetogénesis disminuye después de lesiones mayores, choque grave y sepsis, porque ésta es suprimida por los incrementos relativos de insulina y otros sustratos energéticos como la glucosa, alanina y lactato, así como el aumento de la captación y oxidación de los ácidos grasos libres¹⁷.

Metabolismo de proteínas: se acelera la síntesis y especialmente la degradación de proteínas (hipercatabolismo). La mayor proteólisis ocurre en músculo donde se oxidan aminoácidos ramificados y se sintetiza una mayor proporción de alanina y glutamina que forman neoglucogénesis. La mayor disponibilidad de aminoácidos permite la síntesis de proteínas prioritarias para la reparación de tejidos dañados y el sistema inmune.



El incremento de la proteólisis del músculo esquelético provoca salida de ALANINA y GLUTAMINA. Su consumo por órganos viscerales da lugar a formación de urea, amoníaco y pérdida de nitrógeno.

El hipercatabolismo se expresa en un notable aumento de las pérdidas de nitrógeno como N ureico urinario. Este puede llegar a cifras de 20-30 gr/día (equivalentes a 125-188 gr. de proteínas y a 600-900 gr. de masa magra).

Ello supone la pérdida de masa magra de un kilogramo por día y nos da idea de la magnitud de las pérdidas por catabolismo.

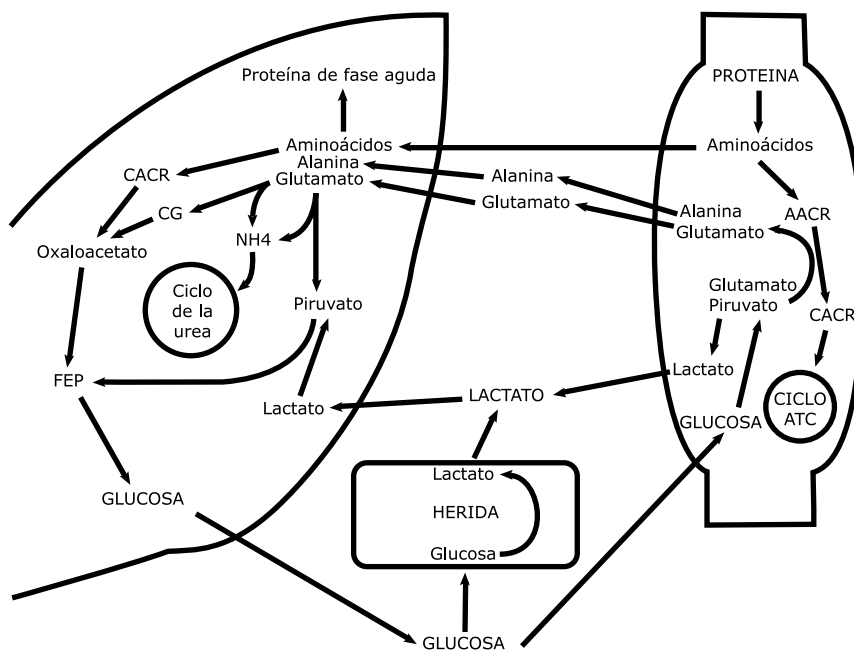
Existe pérdida de peso que es consecuencia del incremento del consumo de las reservas adiposas y de la masa magra y reservas proteicas. Por otra parte hay un aumento de la producción de agua endógena y tendencia a la retención de líquidos y sodio.

	g N ₂ /kg - Día	kcal no prot/g N ₂
Agresión leve / bien nutrido	0.15	150:1
Agresión leve / desnutrido	0.20	130:1
Agresión moderada	0.25	110:1
Agresión grave	0.30	80-100:1

Requerimientos proteicos según el grado de agresión.

FASE ANABÓLICA PRECOZ: después de la fase de catabolismo e hipermetabolía sucede una fase denominada de "retirada de los corticoides" que se inicia entre 4-8 días después de la agresión, sin sepsis, en la que disminuyen las pérdidas de nitrógeno y se restaura un balance de nitrógeno y potasio adecuados. Clínicamente coincide con un aumento de la diuresis del agua retenida y con la recuperación del apetito.

FASE ANABÓLICA TARDÍA: en este período de convalecencia que dura semanas e incluso meses, dependiendo del grado lesional previo, existe una recuperación gradual de las reservas de tejido adiposo y el balance de nitrógeno se normaliza.



Ciclo de sustratos entre la lesión, hígado y músculo. Las cadenas de carbono del músculo se usan para la neoglucogenia hepática. Abrev: AACR: aa ramificados. CACR: cetoácidos. CG: cetoglutarato. NH₄: Amonio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Culebras Fernandez, JM. Nutrición Parenteral.Principios generales. En Actualización en Cirugía del aparato Digestivo Moreno, E.pp437-446 Jarpyo De.1985.
2. Sitges Serra, A. Alimentación parenteral y enteral. Bases metabólicas y técnicas.Editorial Salvat 1986.pp18-36.
3. Kirby, DF; Delegge, MH et al: American Gastroenterological Associattion technical review on tube feeding for enteral nutrition. Gastroenterology, 1995; 108:1282-1301.
4. Sitges Serra, A.Nutrición parenteral en el paciente quirúrgico. Danone Chair Monograph. Institut Danone, 1999.
5. Felig, P; Marliss, E et al. Regulation d'équilibre énergétique chez l'homme. Pag 83. 1973. Masson et Cie, París.
6. Kinney, JM: Desnutrición proteico energética en los pacientes quirúrgicos. En GL Hill ed. "Nutrición en paciente quirúrgico", Salvat, Barcelona 1985.
7. Gómez Rubí JA: Nutrición parenteral. pp 1532-1538 En: Medicine. 1984.
8. Dietze, G et al: Physiology of metabolism during starvation. En: Parenteral Nutrition pag. 17-30.New York, 1976.
9. Felig, P; Sherwin, RS et al: Hormonal interactions in the regulation of blood glucosa. Recnt. Prog. Horm. Res. 35:501, 1979.
10. Schwartz Seymour, I. Principios de Cirugía. Pag. 30 y 32.1994. ED. Interamericana, Mc Graw-Hill Vol 1, 6ª edición.
11. Rafecas Renau, A et al: Nutrición en el paciente quirúrgico. En: Cirugía AEC pag. 3 Manual de la Asociación Española de Cirujanos, 2004.
12. Assan, R: El ayuno y su regulación hormonal. En: Hormonas y las regulaciones metabólicas (hidroelectrolítica, glucídica y lipídica) pag. 209. XII reunión de endocrinólogos franceses.Paris. Masson. 1973.
13. Arteaga A; Maiz A et al: Manual de nutrición clínica del adulto.Dpto de nutrición, diabetes y metabolismo.Escuela de Medicina. Universidad católica de Chile.1994.
14. Moore, FD; Brennan, MF: Surgical injury: Body composition, protein metabolism and neuroendocrinology: Manual of surgical nutrition. WB Saunders. Filadelfia. Pag 169. 1975.
15. Wilmore, GF: Starvation in man. N.Engl. J. Med. 1970; 282: 668-675.
16. Rafecas Renau, A. et al: En Nutrición en el paciente quirúrgico pag.4 Manual AEC de la Asociación Española de Cirujanos. 2004.
17. Schwartz Seymour I: Principios de Cirugía Pag. 36 .Respuestas endocrinas y metabólicas a lesiones.1994 ED Interamericana, Mc Graw-Hill Vol 1, 6ª Edición.