

# Necesidades de agua y nutrición

**Francisco Grande  
Covián**

Artículo publicado  
por la Fundación  
Española de la Nutrición  
en la Serie Informes,  
número 5. Madrid:  
Ediciones Ayala, 1993.  
ISBN: 84-604-6870-4

*Cedido por Dña. Gloria  
Grande Mingo,  
Presidenta  
de la Fundación  
Grande Covián.  
Reproducido con  
autorización  
de la Fundación  
española de la Nutrición*

## Resumen

Es de esperar, que los ejemplos de alteraciones del contenido y distribución del agua corporal descritas en los estudios experimentales y clínicos citados, sirvan para comprender la estrecha asociación entre dichas alteraciones y los cambios del estado de nutrición. Deben servir también para recordar, que los cambios de peso corporal producidos en situaciones de balance positivo, o negativo, de energía no se deben sólo a los cambios en el contenido corporal de grasas y proteínas. Hecho que, lamentablemente, parece olvidarse con frecuencia.

El no haber tenido en cuenta los cambios de agua corporal ha dado lugar a la aparición en la literatura de no pocos resultados erróneos, algunos de los cuales han sido señalados.

El considerable desarrollo de los métodos para el estudio de la composición corporal, nos permite disponer de un número considerable de técnicas diferentes. Pero todas ellas tienen limitaciones, que no han sido siempre debidamente consideradas (Grande 1975).

El método basado en las medidas de los balances de energía y nitrógeno, que en nuestras manos, y las de otros autores, ha suministrado valiosos datos, aparte de su laboriosidad, tiene el inconveniente de requerir periodos de observación de cierta duración. No es por tanto el método ideal para estudiar los cambios del contenido de agua asociados a cambios en el estado de nutrición, en estudios de corta duración. Dado que algunos de los cambios en el contenido y distribución del agua corporal deben producirse con alguna rapidez, es cada vez más urgente disponer de métodos capaces de medirlos con exactitud y con un tiempo mínimo de observación.

La introducción de métodos para la determinación de la composición corporal, basados en la medida de la impedancia bioeléctrica, ofrecen la posibilidad de medir con facilidad los cambios en contenido y distribución del agua corporal en el hombre (Segal, *et al.*, 1991, Deurenberg y Schouten, 1992, Van Loan y Mayclin, 1992), producidos en distintos momentos durante el cambio en el estado de nutrición de los sujetos. De confirmarse la utilidad de estas nuevas técnicas, podemos esperar la obtención en un futuro próximo de la información que necesitamos para poder comprender mejor el mecanismo de producción de dichos cambios. Esta información, a su vez, es necesaria para explicar las relaciones que al parecer existen, entre los cambios en el balance de energía y de ciertos nutrientes

esenciales y los cambios en el contenido y distribución de agua en el organismo humano.

Recuérdese a este respecto, que Dahlstrom (1950), encontró una elevada correlación entre los volúmenes de líquido extracelular y el metabolismo basal, calculado utilizando las tablas de Harris y Benedict. Pero la correlación fue menor con los valores de metabolismo basal directamente medidos. En opinión de Dahlstrom, el volumen de líquido extracelular está relacionado con el tamaño de la masa "protoplásmica" activa, y que el equilibrio entre los volúmenes de sangre y de líquido intersticial se ajusta en el sujeto normal en cada momento, para responder a las demandas de la actividad física y los cambios producidos por estímulos hormonales.

Pero es evidente, como muestran los datos que hemos analizado, que en los sujetos malnutridos el volumen de líquido extracelular puede mantenerse constante en términos absolutos, mientras que el de agua intracelular disminuye, indicando una disminución del volumen de la masa celular.

## Introducción

El agua es, cuantitativamente, el componente más importante de todos los seres vivos. En el caso del hombre y de los animales superiores, el agua constituye cerca de las dos terceras partes de su peso, y nuestro organismo posee una serie de mecanismos que le permiten mantener constante su contenido de agua, mediante un ajuste entre los ingresos y las pérdidas de dicho líquido. El fracaso de estos mecanismos, y las consiguientes alteraciones del balance acuoso, pueden producir grandes trastornos capaces de poner en peligro la vida del individuo.

En el adulto sano, como hemos dicho, el contenido de agua corporal se mantiene prácticamente constante, a pesar de que las moléculas de agua contenidas en el organismo animal cambian continuamente. Mediante la utilización de agua marcada con isótopos de Hidrógeno es posible determinar la vida media del agua contenido en nuestro organismo. Los datos obtenidos por Haxhe (1963) y otros, indican que la

vida media de nuestro agua corporal es del orden de 7,5 a 11,5 días. En el perro es de 5,1 a 6,7 días, en la rata es de 3,5 días y en el ratón de 1,1 día. La renovación del agua corporal se hace más lenta conforme aumenta el tamaño del animal, y es aproximadamente proporcional a la potencia 0,8 del peso corporal. Nótese que esta potencia no está muy alejada de la potencia 0,75 del peso corporal que, como es sabido, determinan la intensidad del metabolismo basal.

Un hombre en estado normal de nutrición puede sobrevivir 60 a 70 días la privación total de alimento, pero no sobrevive más de 2 semanas la privación total de alimento y agua de bebida.

En 1903 demostró Rubner (citado por Lusk) que los pichones en ayuno sobrevivían 12 días, mientras sólo sobrevivían de 4 a 5 días cuando a la privación de alimento se le añadía la privación de agua.

Las necesidades de agua del organismo humano están en parte determinadas por la composición de la dieta que consume, y los cambios en el estado de nutrición pueden ocasionar cambios importantes en el contenido y distribución del agua corporal. A pesar de ello, no todas las obras de nutrición dedican particular atención a estas cuestiones. En el presente ensayo nos proponemos analizar el papel del agua en relación con la nutrición humana.

## Algunas propiedades del agua y las soluciones acuosas

Un conocido tratado de Química física (Steel, 1928), describía el agua como "el más grande solvente", aludiendo a su capacidad para disolver las más diversas sustancias. Esta importante propiedad del agua, se atribuye a que sus dos átomos de hidrógeno, covalentemente unidos al átomo de oxígeno, se encuentran separados por un ángulo de 105 grados. El transporte por la sangre de las sustancias necesarias para la nutrición de las células que componen nuestro organismo, requiere su solubilidad en agua, o su asociación con otras sustancias que permitan hacerlas solubles. Como solvente, ha escrito Henderson, no hay nada que pueda compararse literalmente con el agua.

Otras propiedades del agua y las soluciones acuosas, de considerable importancia biológica, son su elevada capacidad dieléctrica, que favorece la ionización de las sustancias en ella disueltas, y su elevada tensión superficial, así como su elevado calor específico,

que le permite retener una cantidad de calor con un mínimo cambio de su temperatura.

Las concentraciones de las sustancias disueltas en los líquidos orgánicos, varían considerablemente de unos compartimentos corporales a otros. La concentración de proteínas por ej. es más elevada en el líquido intracelular, algo menor en el plasma sanguíneo, y más baja en el líquido intersticial.

La distribución iónica se caracteriza por la elevada concentración de Na y baja de K en el líquido extracelular, y por la elevada concentración de K y baja de Na en el intracelular. El mantenimiento de esta distribución iónica se lleva a cabo merced al mecanismo que denominamos "bomba de sodio" y no debemos olvidar que el mantenimiento de esta distribución, junto con el coste del transporte activo de sustancias a través de la membrana celular, constituyen una fracción importante de las necesidades de energía de mantenimiento de nuestro organismo (Grande, 1982).

Aparte de la bomba de sodio, el efecto Donnan influye sobre la distribución iónica en dos espacios separados por una membrana semipermeable. Dicho efecto se produce, cuando una partícula no difusible se encuentra en uno de los compartimentos separados por la membrana. En tal situación, la carga negativa de una molécula, como una proteína, atrae iones difusibles con carga positiva dando lugar al aumento en la concentración de partículas osmóticamente activas en el lado de la membrana en el que se encuentra la partícula no difusible. El efecto combinado de la proteína y los iones desplazados por el efecto Donnan, es lo que llamamos "presión oncótica".

La presión osmótica ejercida por una solución puede ser calculada si conocemos su osmolaridad y el número de partículas disociables, mediante la ecuación van't Hoff:  $P_o = n C R T$ , en la que  $P_o$  es presión osmótica en milímetros de mercurio,  $n$  el número de partículas disociables,  $C$  la concentración molar (moles por kg de agua),  $R$  la constante de los gases, y  $T$  la temperatura en grados Kelvin.

La existencia de transporte activo de agua a través de las membranas biológicas, no es admitida por la mayoría de los investigadores, pero algunos creen que puede darse en ciertas especies de invertebrados (Janssen, 1990). En el caso de los mamíferos se acepta generalmente que el movimiento de agua a través de las membranas es el resultado de gradientes osmóticos y de diferencias de presión hidráulica. Nótese que siguiendo a Janssen utilizamos la expresión "Presión hidráulica", en vez de

la más habitual “Presión hidrostática”, porque esta última es incorrecta cuando se trata de líquidos en movimiento.

Hace casi 100 años, postuló Starling la existencia de una presión osmótica coloidal en el plasma sanguíneo, capaz de atraer agua de los espacios líquidos circundantes a través de la pared capilar. El intercambio de agua a través de dicha pared obedece a la ecuación siguiente:  $Q = K_f [(P_{hc} - P_{ht}) - (P_{oc} - P_{ot})]$ . en la que Q representa la cantidad de líquido,  $K_f$  el coeficiente de permeabilidad,  $P_{hc}$  la presión hidráulica en el interior del capilar,  $P_{ht}$  la presión hidráulica en el tejido,  $P_{oc}$  la presión oncótica en el plasma y  $P_{ot}$  la presión oncótica en el tejido.

En el lado arterial del capilar, el paso de líquido al espacio intersticial se debe a que la presión hidráulica es mayor que la presión oncótica del plasma. En el lado venoso, por el contrario, la presión oncótica del plasma es superior a la presión hidráulica, permitiendo el paso de líquido desde el espacio intersticial a la sangre circulante.

Si se tiene en cuenta que las células reciben de la sangre las sustancias que necesitan para la nutrición, y que devuelven a ella los productos de deshecho de las mismas, no es difícil comprender la importancia de este continuo intercambio para la nutrición celular.

El sistema linfático contribuye al mantenimiento del volumen la composición del líquido intersticial, eliminando pequeñas cantidades de agua y de proteínas.

## Factores que influyen sobre el contenido de agua corporal

De la voluminosa información que poseemos acerca del contenido de agua del organismo humano, y de los animales superiores, podemos deducir dos principios generales, a saber:

- La proporción de agua corporal disminuye con la edad.
- La proporción de agua corporal guarda una relación inversa con la proporción de grasa.

Desde los estudios de von Bezold (1858), sabemos que la proporción de agua corporal tiende a disminuir con la edad. El feto humano de 28 semanas tiene un contenido de agua de un 88 por ciento, el del niño recién nacido es del orden de un 80 por ciento, desciende a un 73-77 por ciento a la edad de 4 a 6 semanas, y a un 65 por ciento a los 6 meses.

El contenido de agua corporal de una persona de edad avanzada es, en general, un poco inferior a la media de los adultos más jóvenes (Mc Cance y Widdowson, 1951, Norris, *et al.* 1963).

Davidson y Passmore (1986) han escrito que el secreto de una feliz edad avanzada puede depender de una “deseccación afortunada”.

En 1923 introdujo Moulton el concepto de “madurez química” para designar el momento de la vida en el que el animal alcanza la concentración de agua corporal característica del adulto de la especie a la que pertenece. Pensaba Moulton, que el tiempo necesario para alcanzar la “madurez química” es una fracción, constante para todas las especies, de la duración de su vida. No será necesario recordar el paralelismo que existe entre esta idea y la formulada mucho antes por Aristóteles, según la cual la duración de la vida de una especie animal es un múltiplo constante para todas ellas de la duración del periodo de crecimiento.

La relación inversa entre el contenido de agua y contenido de grasa es fácil de comprender. Puesto que la grasa no se mezcla con el agua, es posible concebir al organismo humano como un sistema de dos componentes: Grasa y No-grasa (en inglés Fat free Body, o FFB), componente este último que contiene la totalidad del agua corporal. Suponiendo que el cuerpo libre de grasa tiene una proporción aproximadamente constante de agua, es posible calcular su tamaño midiendo la cantidad de agua corporal, para lo que, disponemos en la actualidad de distintos métodos. Lo que acabamos de decir debe servir para recordar la importancia de los métodos de determinación de la composición corporal, en el estudio de los cambios que dicha composición experimenta en las alteraciones del estado de nutrición del hombre.

## Contenido y distribución del agua corporal en el hombre normal

El contenido de agua, y su distribución en el organismo humano normal, se muestra en el “Cuerpo de referencia” utilizado en nuestro laboratorio como base para nuestros estudios sobre composición corporal (Brozek, *et al.*, 1963). La composición de este Cuerpo de referencia fue calculada utilizando datos de análisis completo de tres cadáveres humanos de sexo masculino, en estado normal de nutrición en el momento de la muerte, cuya media de edad era 35,3 años, y cuyo peso medio era 65,4 kg. Puede verse en la Tabla 1 que el contenido medio de agua es de

*Tabla 1.*  
*Composición del cuerpo de referencia y sus distintos compartimentos, calculada por Brozek, Grande, Anderson y Keys (1963) a partir de datos de análisis completo de tres cadáveres masculinos. Peso medio = 65,4 kg. Valores en por ciento.*

Componente	Cuerpo de referencia	Cuerpo libre de grasa (FBB)	Masa celular (MC)
Agua	62,4	73,8	72,7
Proteínas	16,4	19,4	25,7
Grasa	15,3	–	–
Minerales:			
- Mineral óseo	4,8	5,6	–
- Otros	1,1	1,2	1,6
Por ciento del total	100,00	84,7	63,9

62,4 por ciento para el cuerpo entero, de 73,8 por ciento para el cuerpo libre de grasa, y de 72,7 por ciento para la Masa celular del mismo.

Téngase en cuenta, que el compartimento que denominamos Masa (o residuo) celular, contiene todas las proteínas del cuerpo, el agua intracelular y los minerales óseos.

Según Davidson y Passmore (1986) el cuerpo de un hombre de 65 Kg. contiene unos 40 Kg. de agua total, de los cuales 25 se encuentra en el interior de las células, y unos 15 en el espacio extracelular, que incluye el plasma sanguíneo y los líquidos intersticiales. Por consiguiente, el agua contenida en las células (compartimento intracelular) corresponde a un 62,5 por ciento, y la contenida en el espacio extracelular a un 37,5 por ciento del agua corporal total.

La distribución del agua corporal en nuestro "Cuerpo de referencia" (Tabla 1) ha sido calculada teniendo en cuenta que el agua contenida en el espacio extracelular corresponde a un 16 por ciento del peso corporal, y utilizando los datos de agua total obtenidos por el análisis de cadáveres humanos. Según este cálculo, un 74 por ciento del agua total se encuentra en el espacio intracelular y un 26 por ciento de la misma en el espacio extracelular.

El agua contenida en los distintos compartimentos corporales se intercambia con notable rapidez. Según los cálculos de Flexner (Hevesy, 1948), un volumen de agua equivalente a un 73 por ciento de la contenida en la sangre pasa cada minuto del espacio extracelular al intracelular y viceversa.

## Balance acuoso

En condiciones normales, como hemos dicho, el contenido de agua del cuerpo humano se mantiene

prácticamente constante, mediante el ajuste entre los ingresos y las pérdidas de agua. Los ingresos están constituidos por el agua de bebida, la contenida en los alimentos, y una fracción menor resultante de la oxidación de los principios inmediatos en el organismo. Se calcula habitualmente que 1 gramo de hidratos de carbono (almidón) produce 0,6 gramos de agua, 1 gramo de proteína 0,41 g y 1 gramo de grasa 1,07 g. Para una dieta como la dieta media consumida en nuestro país, puede calcularse que el agua de oxidación (o agua metabólica), corresponde a unos 100-140 g por 1000 kilocalorías.

Las pérdidas de agua se componen de la eliminada por la orina, la pérdida por evaporación, y en su caso por el sudor, y la pérdida con las heces fecales. En la Tabla 2 presentamos como ejemplo el balance de agua de un joven de actividad sedentaria, que consume una dieta de 2100 kilocalorías por día.

Puede verse en la Tabla 2, que el agua de bebida y la contenida en los alimentos son aproximadamente de la misma magnitud, mientras que el agua metabólica, formada por la oxidación de los principios inmediatos, representa poco más del 10 por ciento del ingreso total de agua. El volumen urinario, y el del agua perdida por evaporación, son prácticamente iguales entre sí, y ligeramente superiores a los volúmenes de agua ingresados como agua de bebida y agua de los alimentos.

La cantidad de agua perdida por evaporación (perspiración insensible), puede medirse determinando la pérdida de peso del sujeto durante un cierto tiempo, sin evacuar orina ni heces, corrigiendo dicha pérdida teniendo en cuenta la diferencia de peso entre el CO<sub>2</sub> producido (1,96 g por litro), y el del O<sub>2</sub> consumido durante el periodo de observación (1,43 g por litro).

La pérdida de agua por evaporación a través de la piel y las vías respiratorias es responsable, aproximadamente, de una cuarta parte de la pérdida de calor del

sujeto humano en condiciones basales. Recuérdese, que el calor latente de evaporación del agua es del orden de 0,589 kilocalorías por gramo.

Existe por tanto una relación entre las necesidades de energía de mantenimiento, medidas como metabolismo basal, y la pérdida de calor por evaporación. Esta cuestión ha dado lugar a una voluminosa literatura, de la que se deduce que la pérdida de calor por evaporación corresponde a un 24 por ciento del metabolismo basal del hombre. Pudo pensarse, que la medida de la evaporación de agua podría servir para la predicción del metabolismo basal, pero las dificultades para obtener medidas correctas han impedido su uso. El lector interesado por esta cuestión puede encontrar información más extensa, en la obra clásica de Du Bois (1936).

La pérdida de agua puede elevarse considerablemente cuando se produce sudoración. Las personas que viven en climas cálidos, o realizan trabajo físico intenso en ambientes calurosos, pueden producir cantidades de sudor realmente sorprendentes. La pérdida de medio litro de sudor por hora no es excepcional, y en la literatura se citan casos en los que el volumen de sudor llegó a 2,5 litros por hora. En soldados que marchaban sobre un tapiz rodante a la velocidad de 5,6 km por hora, con una elevación del 10 por ciento, a temperatura ambiente de 25,5°C, la producción de sudor era del orden de 800ml por hora (Grande, *et al.*, 1958).

La deshidratación producida por la pérdida de una cantidad de agua superior a un 10 por ciento del agua total del cuerpo puede producir síntomas graves si la pérdida no es compensada mediante la administración de agua. Consolazio, *et al.* (1967 a, b), estiman que cuando la pérdida de agua corporal equivale a un 5 por ciento del peso del sujeto, se producen alteraciones que limitan notablemente la capacidad mental y física del mismo.

Parte del agua perdida por evaporación es evaporada en las superficies respiratorias porque el aire espirado está saturado de vapor de agua a 37°C. En condiciones normales esta cantidad asciende a unos 300ml de agua por día, pero esta cantidad puede elevarse considerablemente en la altura, debido a la sequedad y baja temperatura del aire, y al aumento de los movimientos respiratorios debido a la baja tensión de oxígeno. Se dice que el éxito de la expedición de Sir John Hunt al Everest, se debió al cuidado que se tuvo en mantener la hidratación de los expedicionarios, haciéndoles beber 3 a 4 litros diarios de agua (Hunt, 1953).

La pérdida fecal de agua es muy limitada en condiciones normales, debido a la gran capacidad del intestino

	Agua (ml. por día)
<b>Ingresos</b>	
Agua contenida en los alimentos	1.115
Agua de bebida	1.180
Agua metabólica	279
Total	2.574
<b>Pérdidas</b>	
Orina	1.295
Pérdida por evaporación	1.214
Agua fecal	56
Total	2.565
<b>Balance acuoso</b>	<b>+9</b>

Tabla 2.  
Balance diario de agua de un joven de actividad sedentaria, que consume una dieta diaria de 2.110 kilocalorías (8,8 MJ), según Davidson y Passmore (1986)

para absorber el agua que a él llega. Téngase en cuenta además, que las secreciones digestivas (saliva, jugo gástrico, bilis, jugos pancreáticos e intestinal) tienen por sí solas un volumen de unos 8 litros por día. El vómito y la diarrea pueden causar pérdidas importantes de agua, y de electrolitos, particularmente graves en los niños de corta edad.

La eliminación urinaria de agua es muy variable, y refleja generalmente el volumen de agua ingerido. Pero el volumen mínimo de orina está determinado por la naturaleza de la dieta consumida, debido a que la capacidad de concentración del riñón es limitada. La orina es normalmente más concentrada que el plasma sanguíneo, y para mantener esta diferencia de concentración, el riñón debe realizar trabajo osmótico. La osmolaridad del plasma es de unos 300 miliosmoles y la de la orina puede llegar a 1200 miliosmoles. Debemos pues examinar la relación entre la composición de la dieta y el volumen de orina.

## Dieta y volumen urinario

Los principales componentes orgánicos de la orina son productos nitrogenados, de los cuales la urea constituye aproximadamente un 80 por ciento. Entre los componentes inorgánicos debemos recordar principalmente el cloruro de sodio. Existen más de un centenar de sustancias diferentes en la orina, pero si se prescinde de los productos nitrogenados y del cloruro de sodio, su contribución a la osmolaridad de la orina no es más de un 15 por ciento de su osmolaridad total. Puesto que la osmolaridad de la orina depende principalmente de la urea y del cloruro sódico, el contenido de proteínas y de cloruro sódico de

la dieta son los principales determinantes del trabajo de concentración que el riñón debe realizar.

Supóngase una dieta diaria que contiene 100 gramos de proteínas, y 10 gramos de cloruro de sodio (ClNa). Los 100 gramos de proteínas dan lugar a la formación de unos 30 gramos de urea, cuyo peso molecular es 60. Dicha cantidad de urea contribuye por tanto 500 miliosmoles a la osmolaridad de la orina. Los 10 gramos de ClNa (Peso molecular = 58,5) corresponden a unos 170 miliosmoles, más como el ClNa se disocia en Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup>, su contribución a la osmolaridad de la orina será de  $170 \times 2 = 340$  miliosmoles. Por consiguiente, la carga osmótica total será  $500 + 340 = 840$  miliosmoles. Teniendo en cuenta el resto de los componentes de la orina, podemos calcular que la osmolaridad de la misma en estas condiciones, es cercana a los 1000 miliosmoles. El riñón humano no es capaz de producir orina de concentración superior a 1200 miliosmoles, que corresponden a una densidad urinaria de 1,030.

En consecuencia, la persona que consume dicha dieta necesita eliminar no menos de 833 ml de agua urinaria. Esto es lo que llamamos «volumen obligatorio de orina», es decir el volumen mínimo de orina necesario para que el riñón pueda eliminar la carga osmótica aportada por la dieta. Esta carga osmótica es comparable a la producida por la dieta media española según los datos de Varela, *et al.* (1985).

Es útil que las personas sometidas a limitación de agua de bebida, o que sufran grandes pérdidas acuosas debido a que realizan trabajo físico intenso o a permanencia en un clima caluroso, tengan en cuenta este cálculo para evitar que el déficit de agua ponga en peligro su función renal. Debemos advertir a este respecto, el peligro de las dietas de adelgazamiento que preconizan la limitación de agua de bebida. Es este un engaño peligroso. Hace pocos años, una modelo neoyorquina sometida a la dieta macrobiótica con limitación de agua de bebida, falleció con un cuadro de insuficiencia renal.

El volumen de orina es regulado por un mecanismo en el que intervienen principalmente los centros hipotalámicos y la hormona antidiurética del lóbulo posterior de la hipófisis. La dilución del plasma sanguíneo, como ocurre después de beber una cierta cantidad de agua, inhibe la secreción de la hormona antidiurética aumentando el volumen urinario, y a la inversa. La administración de 1 litro de agua, por ejemplo, produce un aumento del volumen urinario que empieza a notarse entre 15 y 30 minutos después de la administración. El volumen de agua administrado es eliminado en el curso de unas 3 horas.

Normalmente, la sensación de sed, invitándonos a beber, permite satisfacer nuestras necesidades de agua, pero no siempre ocurre así. La sensación de sed se despierta por la depleción de agua, pero no tanto por la pérdida de sal. Los individuos que sudan copiosamente pueden padecer deshidratación sin que su sensación de sed aumente. Es el fenómeno que llamamos “deshidratación voluntaria” (Leithead y Pallister, 1960), que constituyó un problema durante la última guerra mundial para las tropas europeas trasladadas a zonas cálidas a las que no estaban adaptadas. La vigilancia del volumen urinario, como ya se ha dicho, es de utilidad para evitar que las personas en tales circunstancias, al no estar motivadas por la sed, dejen de beber el agua que necesitan para el mantenimiento de su función renal.

## Variaciones en el contenido de agua corporal en las alteraciones del estado de nutrición

Como ya se ha señalado, los contenidos de agua y de grasa del organismo guardan entre sí una relación inversa, de modo que la proporción de agua aumenta cuando la de grasa disminuye y viceversa. Este hecho ha sido demostrado hace ya muchos años, por el análisis de distintos tejidos en el hombre y los animales en diferentes estados de nutrición (Pfeiffer, 1886, Bozenraad, 1911).

Medidas más recientes del volumen de agua extracelular demuestran, prácticamente sin excepción, que el agua extracelular constituye un mayor porcentaje del peso total en los sujetos desnutridos que en aquellos en estado normal de nutrición. Debemos considerar ahora algunos de los datos que poseemos acerca de los cambios en el contenido y distribución del agua corporal, observados en sujetos en los que se han producido cambios de su estado de nutrición.

Hace tiempo demostró Gamble (1951), que la pérdida de peso durante el ayuno se acompaña de la pérdida de agua. Pero ésta, a su vez, se acompaña de la pérdida de electrolitos, porque la osmolaridad de los líquidos orgánicos tiende a mantenerse constante. Éste es el significado de lo que Gamble llamó “El compañerismo del agua y los electrolitos en la organización de los líquidos orgánicos”. Es importante recordar que tanto la pérdida como la ganancia de agua corporal, llevan consigo la pérdida o ganancia de electrolitos, para poder comprender las limitaciones de algunos de los datos que vamos a exponer a continuación.

### **Efecto de la restricción prolongada de alimentos**

Los resultados del experimento de Minnesota (Keys, *et al.*, 1950) son de interés en este respecto. Treinta y dos jóvenes voluntarios de sexo masculino, fueron sometidos durante 24 semanas a una dieta cuyo valor calórico era sólo un 45 por ciento del de su dieta habitual, al tiempo que realizaban trabajo físico durante dos horas al día, y sin limitación alguna de agua de bebida.

Al final del experimento, los resultados (ajustado para un peso medio de 65 kg) demostraron que la cantidad de agua extracelular no había sufrido variación en términos absolutos. El valor medio era 15 kg por sujeto, antes y después del experimento. Mas como el peso había descendido de 65 a 48,8 kg, el líquido extracelular correspondía al fin del experimento a un 30,7 por ciento del peso total, mientras que al comienzo del mismo era sólo un 23,0 por ciento de dicho peso.

El contenido de agua total descendió de 40 kg antes de comenzar el experimento, a 34,0 kg al fin del mismo. Pero como los sujetos habían perdido por término medio 16,2 kg de peso, la proporción de agua corporal total, que era de 61,5 por ciento antes del experimento, se elevó a un 69,7 por ciento al final del mismo.

Puede calcularse que los 16,2 kg de peso perdidos por los sujetos se componían de un 40 por ciento de grasa, un 37,0 por ciento de agua y un 18,5 por ciento de proteínas. Así pues, la pérdida de agua es, en términos absolutos, casi igual a la de grasa. Pero la proporción de agua corporal total aumenta, porque su pérdida (6,0 kg) es menor que la suma de las pérdidas de grasa y proteínas (6,5 y 3,0 kg, respectivamente), sin contar con las pérdidas menores de hidratos de carbono y minerales.

Este experimento de larga duración, y llevado a cabo con el mayor rigor, demuestra claramente que una buena parte del peso perdido durante un periodo de restricción calórica, sin limitación de agua de bebida, da lugar a una considerable pérdida de agua corporal, que corresponde a un 37 por ciento de la pérdida total de peso.

### **Efecto de la restricción alimenticia de más breve duración**

La pérdida de peso es generalmente muy marcada al comienzo de la restricción de los alimentos, sin limitación de agua de bebida, como demuestran los

resultados de uno de nuestros experimentos, que describimos a continuación.

Trece soldados, en excelentes condiciones físicas después de un periodo de entrenamiento, fueron estudiados durante 21 días mientras consumían su dieta habitual compuesta principalmente por raciones del ejército, y realizaban diariamente 2 horas de ejercicio en un tapiz rodante a la velocidad de 5,6 km por hora, con un 10 por ciento de elevación. El costo de la actividad física era del orden de 1100 kilocalorías diarias, y el gasto diario de energía era de unas 3000 kilocalorías.

A continuación y durante 24 días, fueron alimentados con una dieta de 1000 kilocalorías diarias, compuesta exclusivamente de hidratos de carbono, suplementada con 4,5 g de CINA y un preparado multivitamínico, continuando con el mismo nivel de actividad física. Finalmente, durante otros 19 días, fueron alimentados con la misma dieta del primer periodo *ad libitum*. Durante las tres fases del experimento bebían agua a voluntad. Todos los experimentos fueron realizados en laboratorios a temperatura constante de 25,5°C y 40-45 por ciento de humedad. Los soldados se alojaban en el mismo edificio del laboratorio.

La pérdida media de peso de estos soldados durante los tres primeros días de restricción alimenticia fue de 2,4 kg, es decir 0,8 kg por día.

La composición del peso perdido, fue calculada utilizando el método del balance de energía y balance de nitrógeno (Grande, 1961), midiendo su metabolismo basal, el consumo de oxígeno durante el ejercicio y las actividades en el laboratorio, y analizando la orina y las heces para determinar las pérdidas de nitrógeno.

Los cálculos realizados demostraron que durante los tres primeros días del experimento, los soldados habían perdido 1,68 kg de agua corporal, que corresponde a un 70 por ciento del peso perdido.

La pérdida de peso, y la proporción de agua en ella, fueron haciéndose menores en el curso del experimento. En los días 11 a 13 del experimento la pérdida media diaria de peso fue de 0,233 kg por sujeto, y la pérdida de agua correspondía a un 19 por ciento del peso perdido. Al fin del experimento (días 22-24) la pérdida diaria de peso fue 0,167 kg por sujeto y no se detectó pérdida de agua. El peso corporal perdido durante esos días estaba constituido en un 85 por ciento por grasa y en un 15 por ciento por proteínas (Brozek, *et al.*, 1957, Grande, *et al.*, 1958).

Sabemos ahora que esta pérdida inicial de agua corporal se debe a la pérdida del agua de hidratación del glucógeno, según han demostrado Olsson y Saltin (1970). Es bien sabido desde hace muchos años que el glucógeno se deposita en los tejidos con una cantidad de agua equivalente a unas 3 a 4 veces su peso. Esto quiere decir que los soldados deberían haber perdido, por término medio, entre 560 y 420 gramos de glucógeno durante los tres primeros días de la restricción calórica, para poder explicar la pérdida de agua observada.

Garrow (1974), analizando un experimento semejante de Passmore, *et al.* (1985), supone una pérdida de glucógeno de 300 g durante la primera semana de restricción calórica. Es pues posible que no todo el agua perdida por nuestros soldados procediese del glucógeno. Nuestros soldados recibían sin duda más hidratos de Carbono que los sujetos obesos de Passmore, *et al.*, pero el déficit calórico era evidentemente mayor en los soldados que en los obesos, debido al ejercicio al que aquellos fueron sometidos.

En todo caso, es evidente que los soldados sometidos a un balance negativo de energía del orden de 2000 kilocalorías diarias experimentan una notable pérdida de peso, y que el peso perdido está constituido en buena parte por agua. Es evidente también, que la pérdida de peso va haciéndose menor con el paso del tiempo y que, al final del experimento, el peso perdido estaba compuesto casi exclusivamente por grasa y proteínas.

### **Cambios de agua corporal en el ayuno, sin limitación de agua**

El ayuno absoluto, sin privación de agua de bebida, causa modificaciones del contenido de agua corporal y de su distribución, pero los resultados que aparecen en la literatura no son siempre coincidentes.

En 1947 midió Sunderman los volúmenes de plasma sanguíneo de un varón que pesaba inicialmente 63,3 kg, y cuyo peso se redujo a 44,1 kg, al cabo de 45 días de ayuno, sin limitación de agua de bebida. Después de 43 días de realimentación, su peso se elevó a 60,9 kg.

Durante el ayuno había perdido por tanto 19,2 kg, ganando 16,8 kg durante el periodo de realimentación.

El volumen de plasma era 2,54 litros al final del ayuno (57,6 ml por kg), y se elevó a 2,88 litros después de la realimentación. Pero debido al aumento de peso, el volumen plasmático se redujo a 47,3 ml por kg. El espacio de tiocianato (SCN) era en términos

absolutos 14,7 litros al final del periodo de ayuno (33,3 por ciento de su peso), y no se modificó al final del periodo de realimentación. Pero como el peso se había elevado, el espacio de tiocianato representaba en dicho momento un 24,1 por ciento de su peso.

Taylor, *et al.* (1954), realizaron un estudio acerca del efecto del ayuno con trabajo físico, sobre el volumen de plasma y el espacio de tiocianato en 12 jóvenes voluntarios. El diseño de estos experimentos es de interés, porque al añadir el trabajo físico al ayuno se produce una deficiencia calórica mayor que la producida por sólo el ayuno. La pérdida de peso el primer día de ayuno fue, en consecuencia, 2,2 veces mayor en los sujetos que ayunaban y realizaban ejercicio físico, que en los que ayunaban solamente.

Al cabo de 4,5 días de ayuno con ejercicio físico, se observó una disminución del volumen plasmático del 18 por ciento y una disminución del 8 por ciento del espacio de tiocianato. Estas pérdidas representaban un 27 por ciento de la pérdida de peso, que fue de 5,5 kg por término medio. Los sujetos fueron realimentados y volvieron a su peso inicial entre los días 3 a 5 de la realimentación. Se observó un aumento del volumen plasmático y del espacio de tiocianato equivalente a un 30 por ciento del peso ganado a los 4 días de realimentación.

Es de interés señalar, que el espacio de distribución del tiocianato es mayor que el volumen del espacio extracelular. Siguiendo a Keys y Brozek (1953), los autores del trabajo que comentamos afirman que el volumen del espacio extracelular puede ser calculado satisfactoriamente, multiplicando el espacio de distribución del tiocianato por 0,7.

El estudio de Consolazio, *et al.* (1967a) en 6 varones adultos (21 a 52 años de edad), sometidos durante 10 días al ayuno absoluto sin privación de agua, y sin ejercicio, describe pérdidas de agua de enorme magnitud. Los autores señalan, acertadamente, la dificultad de calcular la cantidad de grasa utilizada durante el ayuno, si no se conoce con exactitud el balance de agua. Pero como veremos, los datos de balance de agua publicados por estos autores son difícilmente aceptables.

Según sus datos, el balance de agua, determinado midiendo el agua de bebida y el volumen de orina y calculando las pérdidas por evaporación, fue de -650 g de agua por día, es decir, -6,5 kg por sujeto para los 10 días del experimento. La pérdida de peso durante los 10 días de ayuno fue de -7,27 kg (9,5 por ciento del peso inicial). La pérdida de agua corresponde por tanto a un 89,4 por ciento de la pérdida de peso. La pérdida de sólidos corporales

es por consiguiente  $7,27-6,5 = 0,77$  kg en 10 días, es decir 77 gramos por día. Suponiendo como caso extremo, que esta pérdida fuese grasa en su totalidad, podemos calcular que el gasto calórico diario por sujeto sería  $77 \times 9,35 = 720$  kilocalorías.

Esta cifra es totalmente inadmisibles. Los mismos autores (1976b) dan datos de consumo de oxígeno y cociente respiratorio de los sujetos, que permiten calcular su metabolismo basal. Utilizando sus datos hemos calculado que el metabolismo basal de los sujetos no podía ser menor de unas 1450 kilocalorías por día; el doble de la cantidad de energía que los sujetos podían obtener, aún suponiendo que la pérdida de sólidos corporales fuese exclusivamente grasa.

Es pues evidente que los datos de balance acuoso sobreestiman las pérdidas de agua, que deben haber sido mucho menores, a fin de ser compatibles con consideraciones elementales de balance de energía. Es sorprendente que Consolazio, *et al.*, después de llamar la atención acerca de la necesidad de disponer los datos fiables de balance acuoso, no se hayan dado cuenta de la imposibilidad de los resultados por ellos publicados.

En un trabajo posterior de este grupo de investigadores (Krzywicki, *et al.*, 1972), se describen cambios de composición corporal en sujetos sometidos a una dieta hipocalórica de hidratos de carbono (420 Kcal por día), sin y con un suplemento mineral, y realimentados con una dieta de 3250 Kcal diarias. Consideraciones de balance de energía hacen difícil aceptar los resultados (Garrow, 1974.p. 204 y 205).

### **Efectos de la restricción calórica asociada a la limitación de agua de bebida**

En vista de los resultados obtenidos con los soldados sometidos a una dieta diaria de 1000 kilocalorías de hidratos de Carbono, mientras realizaban 2 horas de ejercicio físico, a los que antes nos hemos referido, se decidió realizar un nuevo experimento en las mismas condiciones, pero limitando el consumo de agua (Grande, *et al.* 1958). En este nuevo experimento, 6 soldados recibieron 1800 ml de agua por día, mientras que otros 6 recibían solamente 900 ml por día. Durante los primeros 5 días del experimento, los soldados que recibían agua sin limitación, perdieron por término medio 3,10 kg de peso. Los que recibían 1800 ml de agua por día perdieron 4,37 kg, y los que recibían 900ml, 6,41 kg. Estas pérdidas de peso correspondían, respectivamente, a 4,5, 6,0 y 8,5 por ciento del peso inicial de los sujetos.

Los balances de agua fueron calculados en las tres situaciones utilizando la fórmula de Peters, *et al.*

(1946):  $WB = (W2 - W1) + (SE Sf) + (C + 0,54P + F)$ , en la que WB representa el balance de agua., W2 el peso final de 24 horas de observación y W1 el peso al comienzo de dicho periodo de observación. Se representa el peso de los sólidos en los excreta (orina y heces), Sf el peso seco del alimento ingerido, C peso de los hidratos de Carbono oxidados, P el de las proteínas oxidadas y F el de la grasa oxidada. Los métodos empleados para la obtención de estas medidas se describen en la publicación de Grande, *et al.* (1958).

Los balances de agua para los 5 primeros días de los experimentos fueron  $-1,8$  kg para los soldados que bebían agua a voluntad,  $-3$  kg para los que recibían 1800 ml de agua por día y  $-5,0$  kg para los que recibían 900 ml por día. Estas pérdidas de agua representaban respectivamente 58,7, 68,6 y 78,0 por ciento del peso perdido durante los 5 días.

En la mañana del día 6 se administró agua *ad libitum* a los soldados que recibían 900 ml de agua por día, y su peso se elevó rápidamente, alcanzando unos 3 kg al cabo de 3 días, para volver a descender progresivamente, aunque continuaban consumiendo agua a voluntad. La comparación de las curvas de peso de los 3 grupos de soldados indica que la administración de agua eleva el peso de los sujetos, pero no la hace volver al valor original. Podría decirse en consecuencia que, en las condiciones de estos experimentos, la administración de agua corrige la pérdida de peso debida a la limitación de agua de bebida, pero no la causada por la restricción calórica.

Por otra parte, los soldados que recibían 900 ml de agua por día consumían durante estos primeros 5 días, 4,5 litros menos de agua que los que los que recibían, 1800ml por día. Como el balance de agua de estos últimos era de  $-3,0$  kg podría esperarse que el de los que consumían 900 ml por día fuese de  $-(3,0 + 4,5)$  es decir  $-7,5$  kg, cuando en realidad sólo fue de  $-5,0$  kg. Esto parece indicar que los soldados que recibían la menor ración de agua habían realizado una conservación de agua del orden de 2,5 kg (es decir  $7,5 - 5,0$ ), durante estos 5 días.

El mecanismo de conservación de agua en las condiciones de estos experimentos es de evidente interés. La producción de sudor durante la hora de ejercicio en el tapiz rodante ascendió a 820g por hora durante el periodo de control (media de 17 determinaciones), y fue descendiendo progresivamente durante el periodo de restricción calórica y acuosa. En el grupo que recibió 900 ml de agua por día, la producción de sudor en la mañana del día 6, antes de comen-

zar a beber agua a voluntad, descendió a 412g por hora, aumentando progresivamente después. Pero a la terminación del experimento (día 16) era todavía 552g por hora.

Del mismo modo se afectó la pérdida de agua por evaporación, que fue medida pesando a los sujetos al acostarse y al levantarse por la mañana antes de vaciar la vejiga, corrigiendo el cambio de peso por la diferencia de peso entre el CO<sub>2</sub> producido y el O<sub>2</sub> consumido.

En los soldados que recibieron 1800 ml de agua por día la producción de sudor durante una hora de ejercicio en el tapiz rodante se redujo de una media de 840g por hora, a 538 en la mañana del día 11, antes de permitirles beber agua a voluntad. En este grupo, el consumo de agua a voluntad apenas modificó la producción de sudor que era de 508g por hora al final del experimento (día 16). La pérdida de agua por evaporación medida durante la noche, se comportó de manera muy parecida.

Es importante señalar que la restricción calórica, sin limitación de agua de bebida, produce una disminución de las necesidades de agua. Los datos obtenidos en los soldados sometidos a restricciones calóricas sin limitación del consumo de agua muestran un descenso medio del agua de bebida de unos 1,4 litros por día, cuando las medidas de agua espontáneamente consumida durante el periodo de control se compararon con las obtenidas con las obtenidas durante el periodo de restricción calórica. Téngase en cuenta, que los sujetos sudaban copiosamente debido al ejercicio que realizaban y que la dieta consumida durante el periodo de restricción calórica no contenía agua, y estaba compuesta exclusivamente por hidratos de carbono, aparte de un suplemento de minerales y vitaminas, como se ha dicho.

Estos datos indican claramente que la limitación de agua de bebida añadida a la restricción calórica pone en marcha una respuesta que permite al organismo reducir las pérdidas de agua, al parecer encaminada a mantener el contenido de agua corporal.

Pero la economía de agua tiene consecuencias desfavorables que debemos considerar ahora. El aumento de la temperatura rectal de los soldados al terminar 1 hora de marcha en el tapiz rodante fue de 1,14°C durante el periodo de control. En los soldados que recibieron 900ml de agua por día la elevación de la temperatura rectal en la mañana del día 6 (antes de permitirles beber agua a voluntad) fue de 2,65°C (p < 0,01). La temperatura rectal al final de 1 hora de ejercicio en el tapiz rodante, disminuyó rápidamente después de la administración de agua a voluntad.

Los soldados que recibían 1800 ml de agua por día mostraron elevaciones de la temperatura rectal al fin de 1 hora de ejercicio muy parecidas a las observadas durante el periodo de control (Grande, *et al.*, 1957).

Estos datos indican por tanto, que los individuos sometidos al consumo de 900 ml de agua por día, sacrifican, por así decir, la regulación de su temperatura a fin de mantener su contenido de agua corporal. En las condiciones de estos experimentos, con limitación de agua de bebida añadida a la restricción calórica, el organismo parece llevar a cabo una conservación de agua, con detrimento de la regulación térmica. Es evidente que tal conservación de agua no tiene lugar cuando las condiciones experimentales son diferentes, tal es el caso de los sujetos sometidos a temperaturas extremadamente elevadas (Grande, 1964b). La reducción en la producción de sudor durante el ejercicio, observada en nuestros experimentos, no debe interpretarse como prueba de incapacidad de las glándulas sudoríparas para producir sudor. Los datos de la literatura en cuyo análisis no debemos entrar ahora, indican que, muy probablemente, la deshidratación produce una disminución de la sensibilidad de los mecanismos termorreguladores. Esta cuestión es detalladamente analizada en nuestra publicación de 1964 b.

Otro interesante resultado de los experimentos en los que la restricción calórica se acompañó de la limitación de agua de bebida, comparados con los obtenidos por la misma restricción calórica sin limitación de agua, en idénticas condiciones experimentales, pero bebiendo agua a voluntad, fue la observación de un notable aumento en la pérdida urinaria de nitrógeno en los sometidos a limitación de agua. Hay pocos antecedentes de este fenómeno en la literatura y es importante considerar estos resultados, porque demuestran claramente el efecto perjudicial de la restricción de agua añadida a la restricción calórica.

La eliminación diaria de Nitrógeno urinario, durante los 5 primeros días del experimento (ajustada para 70 kg de peso) fue de 5,8g para los 13 soldados que recibían agua *ad libitum*, de 7,1g para los 6 soldados que recibían 1800 ml de agua por día, y de 9,4g para los 6 soldados que recibían 900 ml de agua por día. Puesto que la dieta de los soldados se componía exclusivamente de hidratos de Carbono, este nitrógeno debe proceder evidentemente de la destrucción de proteínas corporales. Durante los primeros 5 días del experimento, la pérdida de proteínas ascendía por tanto a 181 gramos en los soldados que bebían agua a voluntad, a 222g en los que recibían 1800 ml de agua por día, y a 294g en los que sólo bebían 900

ml de agua por día. Si se tiene en cuenta que la masa celular (Tabla 1) tiene un contenido proteico de 25,7 por ciento, las pérdidas de masa celular corresponden respectivamente a 700, 864, y 1144 gramos.

La pérdida fecal de Nitrógeno no se modificó apreciablemente, y la pérdida de Nitrógeno por el sudor permaneció constante o ligeramente disminuida. Al quinto día del experimento, los soldados que recibían solamente 900 ml de agua por día mostraron una notable elevación del Nitrógeno ureico en la sangre, y un considerable deterioro físico, que obligó a administrar agua en la mañana del sexto día.

La mayor eliminación de nitrógeno urinario en los soldados que recibían 900 ml de agua por día, dio lugar a una elevación del volumen de orina. Al quinto día del experimento, la cantidad media de agua urinaria en estos soldados era de 463 g por día, mientras que en los que recibían 1800 ml de agua por día la eliminación de agua urinaria era de 35 g por día.

Puesto que la cantidad de agua de la masa celular corresponde aproximadamente a 2,8 veces su contenido de proteínas, es posible calcular la cantidad de agua que corresponde a la destrucción de dicha masa. Esta cantidad, restada de la pérdida total de agua nos da una idea de la "deshidratación real" o "deshidratación corregida". Calculamos que la pérdida de 1g de Nitrógeno urinario corresponde, aproximadamente, a 17,5 g de agua (Brozek, *et al.* 1957). Esta deshidratación corregida fue calculada individualmente para los 13 soldados que recibían agua *ad libitum*, los 6 que recibían 1800 ml de agua por día, y los 6 que recibían solamente 900 ml por día. El análisis estadístico demostró una elevada correlación entre la deshidratación corregida y la eliminación urinaria de Nitrógeno ( $r = + 0,89$ ). La ecuación de regresión derivada de estos datos, para el quinto día experimental es:  $y = 1,24 x + 4,19$ , en la que  $y =$  pérdida urinaria de Nitrógeno (g por día),  $x =$  deshidratación corregida (kg de agua), (Grande, *et al.* 1957, Grande, 1964b).

El aumento de la eliminación urinaria de Nitrógeno durante la limitación del agua de bebida puede considerarse como un ejemplo de respuesta catabólica al «stress», semejante a la producida por un trauma, una intervención quirúrgica, o una infección. Se ha propuesto (ver Grande, 1964b) que esta respuesta catabólica sirve para proporcionar agua al organismo deshidratado, pero es en realidad, un mecanismo ineficaz. La cantidad de agua formada por la destrucción de la masa celular, más la formada por la oxidación de las proteínas procedentes de dicha destrucción, sólo constituye una mitad del aumento del volumen urinario observado el quinto día del experimento, al comparar los soldados que bebían 900 ml de agua por día con

los que recibían 1800ml (Grande,1964b). Es evidente que los resultados de estos experimentos pueden ser diferentes de los obtenidos en otras condiciones experimentales, en cuanto se refiere a temperatura ambiente, intensidad del déficit calórico, composición de la dieta etc. El interés de estos resultados está en que demuestran que la limitación de agua de bebida, en sujetos sometidos a un balance negativo de energía, se traduce en importantes alteraciones de la regulación de la temperatura corporal, y en un aumento del catabolismo proteico. Deben servir de advertencia para quienes emplean irreflexivamente, la restricción calórica combinada con la limitación de agua, en el tratamiento de la obesidad.

### ***Diferencias en el contenido y distribución del agua corporal, entre sujetos emaciados y sujetos de peso normal***

El estudio de Mc Conkey (1959) presenta datos de interés acerca del contenido y distribución del agua corporal en sujetos que habían experimentado una notable pérdida de peso, comparados con sujetos del mismo sexo, edad y talla, y de peso "normal".

Doce sujetos emaciados (7 mujeres y 5 hombres), fueron comparados con otros tantos sujetos de peso normal. Estos últimos fueron elegidos de manera que cada uno de ellos correspondía en sexo, edad, talla, y peso inicial a uno de los sujetos emaciados.

Ocho de los sujetos emaciados eran enfermos mentales, quienes en el curso de su enfermedad habían limitado marcadamente su consumo de alimentos. Una de las mujeres de este grupo había sido sometida a una gastrectomía, y otra padecía esteatorrea. Uno de los hombres emaciados padecía un cáncer gástrico y otro había sido sometido a una gastroenterostomía. Siete de los sujetos de peso normal eran también enfermos mentales.

Las características de los sujetos se describen en la Tabla 3.

Puede verse en la tabla, que las mujeres emaciadas habían perdido por término medio un 40 por ciento de su peso inicial, mientras que los hombres emaciados mostraban una pérdida media de peso de un 27 por ciento.

Los volúmenes de líquido extracelular fueron medidos mediante la infusión de Tiosulfato sódico, y mediante la infusión de Bromuro sódico. El volumen de agua total fue determinado mediante la infusión de Antipirina.

Tabla 3.  
Edad, talla y peso  
de los sujetos estudiados  
por Mc Conkey (1959)  
Valores medios para siete  
mujeres y cinco hombres

	Peso normal				Emaciados					
	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (kg)	Peso relativo	Edad (años)	Talla (cm)	Peso inicial (kg)	Peso actual (kg)	Peso perdido (kg)	Peso perdido (%)
Mujeres	40,0	157	54	93	43	158	56	33	23	40
Hombres	42,6	171	68	101	52	169	68	49	19	27

Tabla 4.  
Volumen de distribución  
(litros) de tiosulfato  
(S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), bromuro sódico  
(Br) y antipirina (AP),  
en sujetos de peso normal  
y en sujetos emaciados.  
Valores medios para siete  
mujeres y cinco hombres  
(McConkey, 1959)

	Peso normal			Emaciados		
	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Br	AP	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Br	AP
Mujeres	11,2	15,5	27,9	10,6	15,5	23,0
Hombres	13,9	19,8	35,2	12,6	17,3	28,5

Los datos de la Tabla 4 muestran que tanto los volúmenes de distribución del Tiosulfato, como los del Bromuro sódico, fueron prácticamente iguales para los dos grupos de sujetos. El volumen de distribución del Bromuro, fue más elevado que el del Tiosulfato en todos los casos, pero el cociente Espacio de distribución de Bromuro / Espacio de distribución de Tiosulfato, fue del orden de 1,4 y se mantuvo constante para los dos grupos, tanto en los hombres como en las mujeres.

El espacio de distribución de la Antipirina, mostró una neta disminución en los sujetos emaciados. Disminución que fue menor en las mujeres, a pesar de su mayor pérdida de peso, y que Mc Conkey atribuye al mayor contenido de grasa de las mismas.

Los resultados de este estudio, de acuerdo con la mayoría de los que existen en la literatura, indican que el volumen de líquido extracelular permanece prácticamente constante, a pesar de la pérdida de peso de los sujetos. Por consiguiente, si las medidas de líquido extracelular se expresan en por ciento del peso del sujeto, encontraremos un aumento del mismo proporcional a la pérdida de peso.

La disminución del espacio de distribución de la Antipirina muestra, indudablemente, una disminución del contenido de agua total en los sujetos emaciados y, puesto que el volumen de líquido extracelular no se había modificado, este resultado indica que los sujetos emaciados habían experimentado una pérdida de agua intracelular.

En resumen, los sujetos que han experimentado una importante pérdida de peso, como los descritos en este estudio, mantienen constante el volumen de líquido extracelular, muestran una pérdida evidente de agua total, y por tanto de agua intracelular, y muestran un aumento en la proporción de agua total que se encuentra en el espacio extracelular.

### Cambios de agua corporal en pacientes obesos sometidos a dietas de adelgazamiento

Las pérdidas de peso producidas en personas obesas sometidas a dietas de adelgazamiento, se acompañan de cambios en el contenido de agua corporal que no difieren esencialmente de las observadas en personas de peso normal, sometidas a restricción calórica. Así puede verse en las publicaciones referidas en nuestra revisión (Grande, 1964 a, p. 915) sobre los mecanismos de adaptación a la deficiencia calórica. Estas, y otras publicaciones, coinciden en demostrar que buena parte del peso perdido en tales condiciones, está constituida por agua.

Uno de los más importantes estudios sobre esta cuestión fue publicado por Passmore, *et al.* en 1958. Siete pacientes obesos (5 mujeres y 2 hombres) fueron sometidos durante 6 semanas a una dieta mixta de 400 kilocalorías diarias (1,67 MJ). La composición del peso perdido fue calculada mediante el método del balance de energía y balance de Nitrógeno, de forma parecida a como se hizo en nuestros experimentos con soldados, antes descritos, y sin tener en cuenta las pérdidas de glucógeno.

Durante la primera semana la pérdida media diaria de peso fue de 718 g (5,03 kg por semana). La pérdida de agua corporal (391g por día) corresponde a un 54,4 por ciento del peso perdido, la de grasa (283 g por día) a un 39,4 por ciento, y la de proteínas (44 g por día) a un 6,1 por ciento. La pérdida de agua es por tanto mayor que la de ninguno de los demás componentes calculados.

Al cabo de las 6 semanas, la pérdida media diaria de peso para todo el periodo era de 356 g (14,95 kg de pérdida media al fin del estudio). La contribución del agua a la pérdida de peso era de un 17,5 por ciento, la de grasa de un 77,5 por ciento y la de proteínas de un 5,3 por ciento. Estos datos muestran claramente que la pérdida de peso va haciéndose menor con el paso del tiempo, que la contribución del agua a la pérdida de peso disminuye aún más rápidamente,

y que la contribución de la grasa al peso perdido aumenta marcadamente, mientras que la de las proteínas sólo muestra un ligero descenso. Estos resultados son pues perfectamente concordantes con los obtenidos en nuestros soldados sometidos a un elevado déficit calórico producido combinando la restricción calórica y el ejercicio físico.

Ni en los experimentos de Passmore, *et al.*, ni en los nuestros, se tuvo en cuenta la pérdida de glucógeno, de cuya agua de hidratación se piensa que procede, como se ha dicho, buena parte del agua perdida en los primeros días de restricción calórica. Garrow (1974) ha corregido los resultados de Passmore, *et al.*, suponiendo que durante los primeros 5 días de restricción calórica se pierden unos 300 g de glucógeno. Esta corrección modifica ligeramente las proporciones de agua y grasa en el peso perdido, pero no afecta a la pérdida de proteínas, calculada independientemente a partir del balance de Nitrógeno. La contribución de la grasa al peso perdido durante la primera semana del experimento, pasa a ser un 51 por ciento y la del agua un 36,6 por ciento, debido a que la pérdida de glucógeno explica un 6,7 por ciento de la pérdida de peso durante dicho periodo.

El problema, aparte de la incertidumbre en cuanto a la cantidad de glucógeno realmente perdido, está en que la pérdida de agua no es explicada por la sola pérdida de glucógeno. Según la corrección de Garrow la pérdida de agua durante la primera semana asciende a 365 g por día, y la de glucógeno a 48 g por día. Por consiguiente, si el agua procede solamente del glucógeno perdido, esta sería de  $365/48 = 7,6$  g de agua por gramo de glucógeno. Como se ha dicho anteriormente, el agua de hidratación del glucógeno es del orden de 3 a 4 g de agua por gramos de glucógeno (Olsson y Saltin, 1970). Por tanto, la cantidad de agua perdida excede de la que puede derivarse de la pérdida de glucógeno, como parece ocurrir en los experimentos con nuestros soldados, según se ha señalado.

La introducción del ayuno absoluto (sin privación de agua), como remedio heroico para el tratamiento de la obesidad extrema, ha dado lugar a una extensa serie de observaciones de las que debemos ocuparnos ahora. El estudio de Barnard, *et al.* (1969), describe los resultados obtenidos en 7 mujeres muy obesas (entre 100,5 y 150 kg, peso medio 123,7 kg), que fueron sometidas al ayuno total durante periodos que variaron entre 10 y 45 semanas, con una duración media de 23,5 semanas (164 días). El volumen de agua total fue medido mediante la administración de agua tritiada, y el de agua extracelular mediante infusión de  $^{24}\text{Na}$ . El volumen de agua intracelular

fue calculado como la diferencia entre los volúmenes de agua total y de agua extracelular.

El volumen medio de agua total antes del experimento, era de 49,8 litros, equivalente a un 40 por ciento del peso inicial de las pacientes. Esta cifra es evidentemente muy inferior a la de 62,4 por ciento calculada para nuestro cuerpo de referencia (Tabla 1). Si calculamos el contenido de agua en el cuerpo libre de grasa (FFB) nos encontramos con un contenido de agua de 73,3 por ciento. Pero esto no quiere decir que el contenido de agua del FFB de estas obesas fuese prácticamente el mismo que el del FFB de nuestro cuerpo de referencia. Este resultado se debe a que los autores emplearon la fórmula de Pace y Rathbun (1945) para calcular el contenido de grasa, fórmula que predice la cantidad de grasa como diferencia entre el peso total del sujeto y el volumen de agua total dividido por 0,732. Es evidente en todo caso, que la proporción de agua total era considerablemente baja en estas obesas, pero la falta de una determinación independiente del contenido de grasa nos impide saber en qué medida esta disminución del agua total se debe al aumento de grasa corporal.

La pérdida media de peso de estas obesas fue de 43,7 kg y la de agua total de 13,9 litros, lo que quiere decir que, sin tener en cuenta la densidad del agua a 36°C (0,99371), el peso perdido contenía aproximadamente un 31,8 por ciento de agua.

El volumen medio de agua extracelular era de 24,7 litros antes del ayuno y de 20,4 litros a la terminación del mismo. Se produjo por tanto una pérdida media de agua extracelular de 4,3 litros, que equivale a un 9,8 por ciento de la pérdida media de peso, y a un 17,4 por ciento del volumen inicial de agua extracelular. Hubo pues indudablemente una pérdida de agua extracelular.

El volumen medio de agua intracelular era 25,1 litros antes del ayuno y 15,5 litros a su terminación. La pérdida media de agua intracelular fue por tanto de 9,6 litros, que equivalen a un 22 por ciento de la pérdida media de peso. La pérdida total de agua se componía por tanto en un 30,9 por ciento de agua extracelular y en un 69,1 por ciento de agua intracelular.

Es de interés comparar estas cifras con las de distribución de agua en el sujeto normal. En nuestro Cuerpo de referencia según se ha señalado, la cantidad de agua presente en el espacio intracelular corresponde a un 74 por ciento del agua total y el agua extracelular a un 26 por ciento. En las mujeres obesas incluidas en este estudio, la distribución del agua corporal total antes del ayuno era un 50,4 por ciento de agua intracelular y un 49,6 de agua extracelular. A la terminación

del ayuno la distribución era 43,2 por ciento de agua intracelular y 56,8 por ciento de agua extracelular. La pérdida de peso producida por el ayuno, además de producir una notable pérdida de agua, produjo un notable cambio en la distribución del agua corporal que consiste en una disminución de la proporción de agua intracelular y un aumento de la proporción de agua extracelular. Este resultado parece indicar que, como ocurre en sujetos de peso normal, la restricción calórica resulta en una disminución muy marcada de la proporción de agua intracelular con un aumento de la proporción de agua extracelular, aunque ambas fracciones acuosas se encuentran considerablemente reducidas en términos absolutos.

La literatura referente a los cambios de composición corporal producidos por la restricción calórica, está llena de datos contradictorios difíciles de aceptar. En el estudio de Benoit, *et al.* (1965) por ej., se afirma que una dieta rica en grasa (dieta cetógena) de 1000 kilocalorías por día produce en sujetos obesos una pérdida de grasa corporal prácticamente el doble de la producida por el ayuno. Esta conclusión es inadmisibles. El cálculo del gasto calórico de los sujetos a partir de las cantidades de grasa y proteínas calculadas por los autores, demostró que este pasaba de 3451 kilocalorías por día durante el ayuno, a 6776 durante la dieta cetógena. Es difícil aceptar que sujetos internados en una clínica tuviesen un gasto calórico medio diario de 3451 kilocalorías, pero es totalmente inadmisibles que la administración de una dieta cetógena de 1000 kilocalorías por día elevase el gasto calórico a la increíble cifra de 6776 kilocalorías por día. Esto nos movió a analizar los resultados de tres publicaciones aparecidas por la misma época (Grande, 1968, a, b, y 1981). Se demostró, que el error en el cálculo de los cambios de composición corporal se debía principalmente a errores en la medida del agua corporal, que no fueron percibidos por los autores. Esta es una de las razones de nuestro interés por el estudio de los cambios en el contenido y distribución del agua corporal, producidos por el ayuno y por la limitación calórica. El cálculo del gasto calórico a partir de los cambios de composición corporal, es una manera sencilla de detectar posibles errores en los estudios de los

cambios de composición corporal. Pero como escribe Garrow (1974): "Después del devastador análisis de Grande, como advertencia, podría haberse esperado que los investigadores tuviesen la precaución de ver si sus resultados eran posibles empleando criterios de balance de energía; pero no ha ocurrido así."

Motivados por nuestro análisis, Yang y van Itallie (1976) llevaron a cabo un estudio en 6 hombres obesos que fueron sometidos durante 10 días, a cada uno de tres regímenes distintos de adelgazamiento: Dieta mixta de 800 kilocalorías diarias, dieta cetógena de 800 kilocalorías diarias y ayuno absoluto. Las dietas se administraron de tal manera que ninguno de los sujetos las consumió en el mismo orden. La dieta mixta derivaba un 25 por ciento de su energía de proteínas, un 30 por ciento de grasas, y un 45 por ciento de hidratos de Carbono. La dieta cetógena tenía la misma proporción de proteínas, pero derivaba un 70 por ciento de su energía de la grasa y sólo un 5 por ciento de los hidratos de Carbono.

Las pérdidas medias diarias de peso fueron 277,9 g con la dieta mixta, 466,6 g con la dieta cetógena y 750,7 g con el ayuno. Las pérdidas medias de agua fueron, respectivamente, 101,7 g, 285,3 g y 457 g por día. La pérdida de grasa fue prácticamente igual para la dieta mixta y la dieta cetógena (166,7 y 163,4 g por día). La pérdida media de proteínas fue 9,5 g por día para la dieta mixta, 17,9 g para la dieta cetógena y 50,4 g para el ayuno.

La composición del peso perdido con cada una de las dietas, se presenta en la Tabla 5.

Los resultados de este estudio indican claramente que la pérdida de grasa es una función del déficit calórico, que la mayor pérdida de peso producida por la dieta cetógena se debe principalmente al aumento de la pérdida de agua y que ésta fue aún mayor durante el ayuno. El ayuno produjo también, como cabía esperar, la mayor pérdida de grasa (243,1 g por día) y la mayor pérdida de proteínas, que fue unas 5 veces mayor que la observada durante la dieta mixta de 800 kilocalorías por día.

El gasto energético de los sujetos se estimó entre 2000 y 3000 kilocalorías por día. Nuestros cálculos, utilizando los datos originales de cambio de la composición corporal, indican un gasto calórico de 2400 a 2500 kilocalorías por día, y están de acuerdo con las medidas obtenidas por otros autores en situaciones semejantes (Buskirk, *et al.* 1963, Gilder, *et al.* 1967).

Un importante resultado de este experimento, es que la pérdida de agua corporal es modificada por la com-

Tabla 5.  
Composición media del peso perdido por seis varones obesos (peso inicial medio 140 kg), sometidos durante 10 días a tres diferentes dietas de adelgazamiento, sin tener en cuenta la pérdida de glucógeno. Según Yang y Van Itallie (1976)

Dieta	Pérdida media de peso (g/día)	Composición del peso perdido en %		
		Agua	Grasa	Proteínas
Mixta	278	37,1	59,5	3,4
Cetógena	467	61,2	35,0	3,8
Ayuno	751	60,9	32,4	6,7

posición de la dieta hipocalórica, como demuestra la diferencia observada entre la dieta mixta y la dieta cetógena, y que la pérdida de agua es mayor con el ayuno absoluto que con las dietas de 800 kilocalorías por día, en los mismos sujetos.

Los datos del excelente estudio de Yang y Van Itallie permiten calcular la cantidad de glucógeno, necesaria para proporcionar el agua perdida por los sujetos sometidos a las diferentes dietas utilizadas. De hecho, Garrow (1974 y 1978) ha encontrado una buena correlación entre cambio de peso y pequeñas modificaciones del balance de energía. La pendiente de la línea de regresión es del orden de 1 g por kilocaloría, que corresponde a una mezcla de 1 g de glucógeno y 3 g de agua. Estima Garrow que el depósito de glucógeno es del orden de 500 g, con 1500 g de agua de hidratación.

Durante los 10 días en la dieta mixta de 800 kilocalorías, la pérdida media de agua de los sujetos fue de 1017 g de agua, lo que corresponde a 339 g de glucógeno. Para la dieta cetógena de 800 kilocalorías, la pérdida media de agua en 10 días fue de 2853 g, lo que requiere la pérdida de 951 g de glucógeno. Durante los 10 días de ayuno la pérdida media de agua fue de 4572 g de agua, lo que requiere la pérdida de 1524 g de glucógeno. Las pérdidas de glucógeno necesarias para explicar las pérdidas de agua observadas durante estas dos últimas situaciones experimentales son pues, evidentemente, muy superiores a las cantidades que pueden derivarse de los 500 g de glucógeno estimados por Garrow. Este cálculo indica, por tanto, que las pérdidas de agua observadas durante la dieta cetógena y el ayuno no pueden explicarse solamente por la pérdida del agua de hidratación de glucógeno. En el caso del ayuno, por ej. la pérdida de glucógeno necesaria para explicar la pérdida de agua observada, sería unas tres veces mayor que la cifra de depósito de glucógeno estimada por Garrow. Debemos concluir en consecuencia que, en esta situación experimental, dos terceras partes del agua corporal perdida deben tener otra procedencia.

### ***Cambios de agua corporal durante la ganancia de peso***

Muchos de los datos que poseemos acerca de los cambios de composición corporal durante la ganancia de peso producida por un balance positivo de energía, proceden de estudios realizados en sujetos obesos, o de peso normal, realimentados después de haber estado sometidos durante algún tiempo a la restricción calórica total o parcial.

Los resultados de estos estudios indican, casi sin excepción, que dichos sujetos ganan rápidamente peso, pero que al cabo de algún tiempo la ganancia de peso se detiene, o se hace muy lenta, a pesar de persistir el balance positivo de energía.

Así ocurrió con los soldados sometidos durante 24 días a una dieta diaria de 1000 kilocalorías de hidratos de Carbono, sin limitación de agua de bebida y que realizaban ejercicio capaz de producir un balance negativo de energía del orden de 2000 kilocalorías diarias al comienzo del experimento, a los que antes nos hemos referido.

Al cabo de los 24 días, mientras continuaban con el mismo régimen de actividad física se les permitió comer a voluntad. Su consumo alimenticio, medido cuidadosamente día a día, mostró un valor calórico medio de 5300 kilocalorías diarias para los 19 días que duró esta parte del experimento. Su gasto medio de energía, calculado a partir de medidas del recambio respiratorio, fue de 3270 kilocalorías por día, con un balance positivo medio de energía de 2030 kilocalorías por día. La ganancia media de peso al fin de la primera semana de realimentación fue de 4,2 kg (SD.1,48). Al fin de la segunda semana la ganancia de peso era de 5,0 kg (SD. 1,46) y al terminar el experimento a los 19 días era 5,1 kg (SD. 1,7). La rápida ganancia de peso observada durante la primera semana fue pues seguida de un aumento de peso muy moderado durante la segunda y el peso no se modificó prácticamente durante los últimos 5 días del experimento.

Los datos de balance de energía y de Nitrógeno, indican que si todo el exceso de energía y de Nitrógeno se hubiera acumulado como grasas y proteínas, el aumento de peso durante la primera semana no debería haber sido mayor de unos 2,5 kg. Parece evidente por tanto, que una buena parte del peso ganado durante dicha semana (1,7 kg) debe atribuirse a almacenamiento de agua corporal. Pero además, las mínimas ganancias de peso durante el resto del experimento, a pesar de persistir los balances positivos de energía y de nitrógeno, hacen pensar que el aumento de peso debido al almacenamiento de grasa y proteína durante esta parte del estudio ha debido ser contrarrestado por la pérdida de parte del agua almacenada durante la primera semana.

Algo semejante parece haber ocurrido con los sujetos obesos estudiados por Yang y van Itallie (1976), cuando después de 10 días de recibir la dieta mixta, o la dieta cetógena (ambas de 800 kilocalorías por día) o de 10 días de ayuno absoluto, fueron alimentados con una dieta mixta de 1200 kilocalorías por día, que derivaba un 17 por ciento de su energía

de proteínas, un 30 por ciento de grasa y un 53 por ciento de hidratos de Carbono. Las pérdidas de grasa fueron prácticamente iguales en las tres situaciones, mientras que existían notables diferencias en las pérdidas de agua y pequeñas diferencias en los balances de Nitrógeno.

Por otra parte, algunas personas sometidas durante un cierto tiempo a un balance positivo de energía, sin haber experimentado previamente limitación de alimentos, muestran un aumento de peso mucho menor del que cabía esperar. Tal es el caso de los varones constitucionalmente delgados estudiados por Passmore, *et al.* (1955 a, b). Se trataba de 3 jóvenes delgados que fueron alimentados durante periodos de 15 a 18 días con dietas cuyo valor calórico excedía entre 1300 y 1635 kilocalorías por día, al de sus necesidades de energía, en las condiciones experimentales observadas. La ganancia media de peso durante el periodo de cebamiento fue de 150,175 y 187 g por día, respectivamente. El aumento de peso esperado suponiendo que este tenía la composición del “Tejido de obesidad” descrito por Keys y Brozek (1953) debería haber sido, respectivamente, 220, 240 y 260 g por día. El cálculo de las grasas y proteínas depositadas, a partir de los balances de energía y Nitrógeno, correspondían a 148,185 y 174 g por día y coinciden con notable aproximación con las ganancias de peso observadas. La conclusión es por tanto, que la ganancia de peso de estos sujetos puede explicarse perfectamente por el almacenamiento de grasas y proteínas, sin ganancia apreciable de agua.

En 1955, Keys, *et al.* publicaron un estudio sobre varones esquizofrénicos de peso normal que fueron alimentados durante seis meses con raciones mayores de su dieta habitual, más algunos alimentos administrados entre horas. Los datos obtenidos en 10 de estos sujetos son analizados en nuestra publicación de 1963 (Brozek, *et al.*). La ganancia media de peso fue de 11,4 kg, cuya composición fue estimada en un 14 por ciento de agua extracelular, un 64 por ciento de grasa y un 22 por ciento de “Residuo celular”. Puesto que el Residuo celular calculado a partir de los datos de análisis de cadáveres contiene un 72,7 por ciento de agua (Tabla 1), es posible calcular que el peso ganado por estos sujetos contenía un 30 por ciento de agua total. Así pues, estos sujetos de peso normal, sometidos a un largo periodo de cebamiento, experimentaron una ganancia de peso en la que el agua correspondía aproximadamente a un 30 por ciento de dicha ganancia, en contraste con lo ocurrido a los sujetos constitucionalmente delgados estudiados por Passmore, *et al.* (1955, a, b).

### ***El concepto de “Tejido de obesidad”***

La ganancia, o la pérdida, de peso producidas por un balance positivo, o negativo, de energía, no consisten solamente en ganancia o pérdida de grasa. El peso perdido o ganado, como hemos visto en los ejemplos mencionados, se compone de grasa, proteínas y agua, en variable cantidad, aparte de cantidades de glucógeno y minerales. Por esta razón, los estudios de los cambios de composición corporal basados en considerar el cuerpo humano como un sistema de dos componentes: Grasa y cuerpo libre de grasa (o FFB), tienen evidentes limitaciones fáciles de comprender, que deben ser tenidas en cuenta. Para evitar este inconveniente, Keys y Brozek (1953) introdujeron el concepto de “Tejido de obesidad” para describir el conjunto de componentes corporales responsables de las pérdidas, o ganancias, de peso producidas por un balance negativo, o positivo, de energía. El “Tejido de obesidad” no corresponde por tanto a ningún tejido o compartimento corporal determinado y, en consecuencia, no debe ser identificado con el tejido adiposo, en sentido anatómico, como a veces se ha hecho (Wisnofski, 1952).

En su publicación de 1953, Keys y Brozek (p. 293) adjudicaron la siguiente composición al “Tejido de obesidad”: Grasa, 62 por ciento, agua, 31 por ciento y “Sólidos celulares”, 7 por ciento. Este último componente, según los datos de análisis de cadáveres utilizados para el cálculo de nuestro “Cuerpo de referencia”, se compone a su vez en un 94 por ciento de proteínas y un 6 por ciento de minerales. El “Tejido de obesidad” así definido tiene un valor calórico de unas 6100 kilocalorías por kg. Pero es evidente que un balance calórico negativo de 6100 kilocalorías no se acompaña necesariamente de la pérdida de un kg de peso corporal, del mismo modo que un balance calórico positivo no se acompaña siempre de la ganancia de un kg de peso. Esto quiere decir que el valor calórico del peso ganado o perdido, y por tanto su composición, deben variar en distintas condiciones experimentales.

En nuestra revisión de 1963 (Brozek, *et al.*) nos propusimos analizar esta cuestión, calculando la composición del Tejido de obesidad en tres situaciones distintas. 1. Ganancia de peso, 2. Pérdida de peso, y 3. Diferencia estática entre varones de igual edad y talla, pero distinta densidad corporal.

Los datos utilizados proceden de los tres experimentos descritos en nuestra publicación (Brozek, *et al.* 1963), en la que pueden encontrarse los resultados originales. La composición del Tejido de obesidad de ganancia de peso procede de los datos obtenidos con 10 esquizofrénicos de peso normal al comienzo, que

fueron mantenidos en balance positivo de energía durante 6 meses, y a los que acabamos de referirnos en el apartado anterior. La composición del Tejido de obesidad de pérdida de peso fue calculada para 10 varones jóvenes obesos, sometidos durante 10 semanas a un régimen alimenticio de reducción de peso. Su peso inicial medio era 102 kg (peso relativo 149 por ciento) y habían perdido por término medio 17,7 kg al fin del experimento. La composición del Tejido de obesidad de diferencia estática se calculó a partir de los datos de 21 hombres jóvenes (media de edad 24, talla media 176,5 cm, densidad corporal = 1,07 o mayor) y los de otros 16 jóvenes de la misma edad y talla, cuya densidad corporal era = 1,0449 o menor.

Todos los datos originales y los métodos empleados se encuentran, como hemos dicho, en la publicación de Brozek, *et al.* de 1963. Con estos datos hemos calculado la composición de los correspondientes Tejidos de obesidad en términos de agua, grasa, proteínas y minerales, utilizando para la composición de la masa celular los valores que aparecen en la Tabla 1.

Los resultados de este cálculo se presentan en la Tabla 6.

Sin olvidar las limitaciones de los cálculos, los datos que aparecen en la Tabla 6 muestran las diferencias de composición entre los Tejidos de obesidad estudiados. El Tejido de obesidad correspondiente a la ganancia de peso se compone en un 30 por ciento de agua, en un 64 por ciento de grasa y en un 5,6 por ciento de proteínas. Las proporciones de agua extra e intracelular son prácticamente iguales en este caso. El Tejido de obesidad de pérdida de peso tiene una proporción ligeramente menor de agua total, y una proporción casi 1,5 veces mayor de proteínas. La diferencia más notable con el Tejido de obesidad de ganancia de peso estriba en la distribución del agua. Mientras que en el Tejido de obesidad de ganancia de peso las proporciones de agua extra e intracelular son prácticamente iguales, en el de pérdida de peso el agua intracelular constituye prácticamente el 85 por ciento del agua total, lo que se acompaña de un mayor contenido de proteínas.

El Tejido de obesidad de diferencia estática contiene una menor proporción de agua total, menor que la de ninguno de los dos anteriores, una mayor proporción de grasa y un contenido intermedio de proteínas. En este Tejido de obesidad el agua intracelular es aproximadamente doble del agua extracelular.

Dos enseñanzas importantes pueden derivarse de estos cálculos. En primer lugar, que la composición del Tejido de obesidad no es la misma en las distintas

condiciones estudiadas, y que las diferencias no afectan tanto al contenido de agua, como a la distribución de la misma. En segundo lugar, que los cálculos densitométricos de los cambios de composición corporal basados en el sistema: Cuerpo de referencia - Tejido de obesidad, no son válidos si se utiliza la misma composición del Tejido de obesidad, puesto que esta cambia con las condiciones en las que el cambio de peso se ha verificado, según señalamos en nuestra publicación de 1963.

Por lo que al agua se refiere, y una vez más, teniendo en cuenta las limitaciones de los cálculos, los resultados que aparecen en la Tabla 6 parecen indicar una notable diferencia entre el Tejido de obesidad de ganancia y el de pérdida de peso, en cuanto a la distribución de la misma.

## El problema del edema de hambre

La aparición de edema en personas malnutridas, es conocida desde la antigüedad, según puede verse en la excelente revisión histórica de este problema por Mc Cance (1951). Pero el interés por el estudio del Edema de hambre en el presente siglo, se debe especialmente a su aparición en Alemania a la terminación de la primera Guerra Mundial, que dio lugar a una serie de importantes estudios en aquel país, en el que la enfermedad recibió originalmente el nombre de Ödemkrankheit (Enfermedad del edema).

Más recientemente, el Edema de hambre hizo su aparición en Madrid durante el último invierno de la Guerra Civil de 1936-1939, en donde pudimos estudiar 461 casos de dicha enfermedad (Jiménez y Grande, 1940, Grande y Jiménez 1940, a b), y en otros países europeos al final de la segunda Guerra Mundial, así como en los prisioneros europeos de los campos de concentración japoneses en el sur de Asia. La frecuente aparición de Edema de hambre en las poblaciones de los países menos desarrollados del mundo actual durante periodos de escasez de

Componente	Ganancia de peso	Pérdida de peso	Diferencia estática
Agua extracelular	14,0	4,0	7,0
Agua intracelular	16,0	23,3	14,5
Agua total	30,0	27,3	21,5
Grasa	64,0	64,0	73,0
Proteínas	5,6	8,2	5,1
Minerales	0,4	0,5	0,4

Tabla 6. Composición (gramos por 100 gramos) de los tejidos de obesidad de ganancia de peso, pérdida de peso y diferencia estática entre individuos de alta y baja densidad corporal. Calculada a partir de los datos de Brozek, *et al.* (1963), expresada en términos de grasa, agua, proteínas y minerales

alimentos, y su aparición en enfermos malnutridos a consecuencia de diversas enfermedades, están bien documentadas en una extensa literatura.

La asociación entre el consumo de dietas de bajo valor calórico, pobres en proteínas de buena calidad, y el desarrollo del Edema de hambre, así como el efecto curativo de la alimentación hipercalórica abundante en proteínas de buena calidad, son hechos bien conocidos. El Edema de hambre, en cambio, no suele presentarse en sujetos sometidos al ayuno absoluto sin limitación de agua (ver Schittenhelm, 1939, Keys, *et al.*, 1950, Davidson y Passmore 1986), pero puede presentarse en enfermos gravemente malnutridos, como consecuencia de diversos procesos patológicos.

El Edema de hambre es, sin duda, la manifestación más llamativa de un trastorno del recambio acuoso asociado con la malnutrición; por esta razón debemos ocuparnos de él. El mecanismo de producción del Edema de hambre no es bien conocido, según se deduce del análisis crítico realizado por Keys, *et al.* (1950), que contiene una extensa revisión de la literatura, incluyendo el análisis de los resultados del experimento de Minnesota anteriormente mencionado. Basados en esta revisión, y teniendo cuenta algunos datos más recientes, podemos resumir como sigue el estado actual de la cuestión:

- Los factores que determinan el intercambio de líquidos a través de la pared capilar, tenidos en cuenta en la ecuación de Starling antes mencionada, no bastan para explicar satisfactoriamente la producción del edema. Como señalan Keys, *et al.*, la aplicación de la ecuación de Starling no está justificada en estados de no-equilibrio, y dicha ecuación no tiene en cuenta las complicaciones causadas por el flujo linfático y la circulación pericapilar. El Edema de hambre puede desarrollarse en sujetos cuya concentración de proteínas plasmáticas se mantiene dentro de los límites considerados normales. Tal parece haber sido el caso de los pacientes estudiados por nosotros en Madrid, en los que los niveles de albúmina y de proteínas totales del plasma, no estaban marcadamente reducidos en todos los pacientes.

La hipoproteinemia y la hipoalbuminemia, o ambas, favorecen indudablemente el desarrollo del edema; pero como afirman Keys, *et al.*, no son esenciales para su producción. El desarrollo, la intensidad y la desaparición del edema, parecen ser relativamente independientes de los cambios de concentración de las proteínas plasmáticas. El tamaño molecular, y por tanto la

actividad osmótica de las proteínas plasmáticas por unidad de peso, pueden modificarse durante la hiponutrición prolongada, pero tales cambios sólo parecen afectar a una pequeña fracción de dichas proteínas, y no cabe esperar que produzcan cambios importantes de la presión osmótica coloidal por unidad de concentración de proteínas. Así lo demuestran los cálculos de Keys, *et al.* utilizando los datos del experimento de Minnesota y otros datos de la literatura, incluyendo entre ellos los obtenidos en Madrid por Jiménez Díaz y colaboradores (1942), en pacientes de Edema de hambre, estudiados después de la terminación de la Guerra Civil.

- No hay prueba convincente de que la permeabilidad de la pared capilar esté aumentada en el Edema de hambre. Por otro lado, Keys, *et al.* piensan que la presión osmótica coloidal de los líquidos tisulares no está aumentada en el Edema de hambre y que es, de hecho, inferior a la que existe en los sujetos normales.

Excepto en casos con complicaciones, la presión venosa es inferior a la normal en los pacientes con Edema de hambre, por lo que no puede considerarse como un factor contribuyente a un aumento de la filtración de líquido desde el capilar, hacia el espacio intersticial.

- La presión hidráulica en los tejidos es considerada inferior a la normal en el Edema de hambre. En 1936 propuso Youmans que la pérdida de grasa y de masa celular por los sujetos hiponutridos da lugar a una disminución del volumen tisular, y que la piel no es bastante elástica para adaptarse al tamaño corporal reducido, produciéndose así una disminución de la presión intratisular, que podría favorecer el paso de líquido desde la sangre a los espacios intersticiales. Este concepto tiene apoyo en el hecho que las personas de edad avanzada, cuya piel es menos elástica que la de los jóvenes, muestran con mayor frecuencia y gravedad Edema de hambre que los jóvenes. Pero es difícil obtener medidas exactas de la presión intratisular y se ha señalado que es necesaria una presión negativa de -15 mm de mercurio para que el edema se produzca. En todo caso, es importante recordar que la aparición de Edema de hambre en Madrid no tuvo lugar hasta el último año de la Guerra, cuando el suministro de alimentos a la población civil venía reduciéndose de forma progresiva desde noviembre de 1936 hasta el fin de la misma (Grande, 1939), y las manifestaciones de deficiencias vitamínicas habían desaparecido casi por completo. No es inverosímil que los pacientes de Edema de hambre fuesen, entre todos

los pacientes estudiados, los que habían perdido más peso antes de que el edema comenzase a desarrollarse. Pero no es posible documentar adecuadamente este supuesto. Todos los pacientes de Edema de hambre se quejaban de haber perdido mucho peso, pero muy pocos sabían cuál era su peso antes de enfermar. Como ya se ha dicho repetidamente, el volumen de líquido extracelular tiende a mantenerse constante en los sujetos hiponutridos, en términos absolutos. Pero hay un aumento relativo de dicho volumen, sobre todo en los casos de desnutrición prolongada, según hemos señalado. A este respecto Keys, *et al.* hacen notar que el aumento en el volumen relativo de agua extra-celular no siempre se acompaña de edema demostrable.

- De acuerdo con las observaciones de otros autores, señalan Keys, *et al.* que la función renal no está demostrablemente alterada en el Edema de hambre, aunque se ha notado en algunos casos un retraso en la eliminación de una sobrecarga de agua.

Debo recordar a este respecto, que el consumo de dietas pobres en proteínas, como lo son generalmente las consumidas por los pacientes de Edema de hambre, da lugar a una disminución del volumen de filtrado glomerular (Grande, 1992). Así ocurrió con los soldados sometidos a una dieta hipocalórica de hidratos de carbono anteriormente mencionados, en los que pudimos demostrar un notable descenso de dicho volumen, medido mediante la determinación del aclaramiento de creatinina endógena (Grande, *et al.*, 1955). Más recientemente se ha propuesto (Briggs y Schmermann, 1987), que el aumento del volumen de filtrado glomerular producido por la administración de proteínas, se debe a la pérdida del efecto reductor de dicho volumen ejercido por el sistema de retroalimentación túbulo-glomerular (Túbulo Glomerular Feedback, o TGF). Por otra parte, varios estudios indican una dependencia de la función renal del suministro de energía. En su revisión sobre metabolismo del agua, señalan Robinson y Mc Cance (1952) que los cortes de tejido renal tratados con 2,4-dinitrofenol, a pesar de mostrar un aumento de su consumo de oxígeno, aumentan de tamaño casi lo mismo que los tratados con cianuro. Esto hace pensar que la utilización de la energía oxidativa por las células renales depende de la formación de ATP. Varias publicaciones (ver Soltoff, 1986), estudian el papel del ATP en la regulación de la actividad de las células renales y de los mecanismos que regulan el volumen de la nefrona. Es posible, como afirman Montrose-Rafideh y

Guggino (1990), que la regulación del volumen de las células renales sea un factor esencial en los mecanismos de transporte que intervienen en el mantenimiento de un flujo adecuado de líquido a lo largo de la nefrona.

No es posible analizar en este lugar los datos aparecidos en la literatura reciente sobre esta cuestión, pero debemos recordar el comentario de Robinson y Mc Cance en su revisión de 1952: «El metabolismo del agua se ha hecho más “fluido”, y más interesante, y ha traído consigo mucha esperanza de futuro progreso” Debemos recordar también, que en 1950 Wolf llamó la atención acerca del papel del riñón en la regulación del volumen de los espacios líquidos del organismo.

- En resumen, para Keys, *et al.* la tendencia a la formación del Edema de hambre, puede explicarse sin necesidad de postular una alteración de los mecanismos que gobiernan el intercambio de líquido a través de la pared capilar. Creen por tanto, que el volumen de líquido extracelular se mantiene esencialmente constante en términos absolutos, y que la disminución progresiva de la masa celular de los tejidos conduce a un aumento relativo de la hidratación del organismo. Pero es evidente, que en casos de grandes edemas, como los observados por Simonart (1948), el volumen de líquido extracelular debe estar aumentado también en términos absolutos, lo que llevaría a considerar la producción de edema como una consecuencia del fracaso de los mecanismos que regulan el volumen de los espacios líquidos del organismo.

### Alteraciones del contenido y distribución del agua corporal en la malnutrición infantil

La malnutrición calórico-proteica es considerada como uno de los principales problemas de salud pública en los países menos desarrollados del mundo actual, y una de las principales causas de mortalidad infantil en dichos países. Varios millones de nuevos casos aparecen anualmente en ellos.

Dos formas clínicas principales de malnutrición calórico-proteica infantil se distinguen habitualmente:

- Marasmo, debido a la alimentación continuada con dietas pobres en energía, proteínas, y otros nutrientes. Ocurre generalmente en niños menores de un año que han sido destetados precozmente.

- Kwashiorkor, atribuido principalmente al consumo de dietas de bajo contenido proteico, cuyas proteínas son generalmente de baja calidad nutritiva, pero cuyo valor calórico puede ser adecuado. Se presenta habitualmente en niños mayores de un año, que han sido destetados después de un largo periodo de lactancia materna, y que reciben una dieta predominantemente hidrocarbonada.

Puede decirse, en términos muy generales, que en el Marasmo predomina la deficiencia calórica, mientras que en el Kwashiorkor predomina la deficiencia proteica. Pero existen toda suerte de formas intermedias de malnutrición calórico-proteica, con distinto grado de participación relativa de las deficiencias de energía y proteínas, combinadas con deficiencias de minerales y vitaminas y la presencia de enfermedades infecciosas y parasitarias (Mc Laren, 1972).

Es de advertir, que el nombre Kwashiorkor, puesto en circulación por Cicely Williams, describe la forma de malnutrición calórico-proteica infantil, originalmente observada en ciertos países africanos. Dicho nombre, en el dialecto Ga de Ghana, significa la enfermedad del primer hijo cuando, la madre queda embarazada por segunda vez.

Se piensa en la actualidad, que en la patogenia del Kwashiorkor interviene el consumo de alimentos contaminados por el hongo *Aspergillus flavus* y que, por tanto, contienen las aflatoxinas producidas por dicho hongo (Hendrickse, 1991). La deficiencia calórico-proteica infantil, no complicada por el consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas, correspondería más bien, a lo que los autores europeos llamaban en el pasado "Distrofia de farináceos", antes de que el término Kwashiorkor alcanzase la popularidad de la que hoy goza.

El interés de la malnutrición calórico-proteica infantil para el presente estudio, se debe a las alteraciones en el contenido de agua corporal que acompañan a dicha malnutrición, y a la diferencia que entre sus dos formas existe, en cuanto a la producción de edema se refiere. Son un ejemplo más, de las relaciones entre el estado de nutrición y el contenido y distribución del agua corporal.

Los niños que padecen malnutrición calórico-proteica muestran un elevado contenido de agua corporal que, en el caso de los que padecen Marasmo, puede llegar a un 80 por ciento de su peso, mientras que dicho contenido no suele pasar de un 60-62 por ciento en los niños normales de la misma edad (Garrow, *et al.* 1965). Este aumento en el contenido de agua corporal total, afecta principalmente al agua extracelular. Pero existe también un aumento de la proporción de agua

intracelular. Aparte del menor tamaño corporal del niño que padece malnutrición calórico-proteica, comparado con un niño normal de la misma edad, el aumento en la proporción de agua corporal total viene a corresponder aproximadamente, a la disminución de las proporciones de grasas y proteínas. Pero la reducción en el contenido de proteínas afecta principalmente a las proteínas celulares y las proteínas plasmáticas de recambio más rápido, dando lugar a un aumento notable en el contenido proporcional de colágeno (Picou, *et al.*, 1966).

Comparado con el niño que padece Marasmo, el niño afectado por Kwashiorkor muestra una menor pérdida de peso y edema. La presencia de edema, que enmascara la pérdida de peso, es generalmente considerada una característica fundamental, que distingue estas dos formas de malnutrición calórico-proteica. Pero el mecanismo de producción del edema, como hemos visto en el caso del Edema de hambre del adulto, no ha sido satisfactoriamente aclarado. La concentración de albúmina plasmática es generalmente más baja en el Kwashiorkor que en el Marasmo, y se piensa que puede contribuir a la formación del edema. Las nuevas ideas acerca de la participación de las aflatoxinas en la génesis del Kwashiorkor observado en los países africanos, hacen pensar en que dichas sustancias puedan desempeñar también un papel importante en relación con el desarrollo del edema. Entre los efectos metabólicos de las aflatoxinas se ha señalado que inhiben la síntesis de DNA y de RNA, y la síntesis proteica (Hendrickse, 1991). Es muy posible, por tanto, que el Kwashiorkor observado en los países africanos, como hemos señalado, sea en realidad una forma de malnutrición calórico-proteica complicada por la presencia de aflatoxinas en la leche materna, y en la dieta consumida después del destete. Pero parece más difícil pensar, que la presencia de aflatoxinas en la dieta pueda ser responsable del Edema de hambre observado en los adultos de los países europeos, en los que el consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas debe considerarse como una posibilidad remota, mientras no se demuestre lo contrario.

## Bibliografía

- Barnard DL, Ford J, Garnett ES, Mardell RJ, Whyman AE. Changes in Body Composition produced by Prolonged total Starvation and Refeeding. *Metabolism* 1969;18:564.
- Benoit FL, Martin RL, Watten RH. Changes in Body Composition in Obesity. Balance Studies comparing effects of Fasting and a Ketogenic Diet. *Ann Intern Med* 1965;63:604.

- Bezold A von. Das chemische Skelett der Wirbelthiere. *Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool.* 1858;9:241.
- Bozenraad O. Ueber der Wassergehalt des menschlichen Fettgewebes unter verschiedenen Bedingungen. *Detsch. Arch. klin. Med.* 1911;103:120.
- Briggs JF, Schmermann J. The tubuloglomerular feedback mechanism. Functional and biochemical aspects. *Ann. Rev. Physiol.* 1987;49:251.
- Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric analysis of Body Composition: Revisión of some quantitative assumptions. *Ann. New York Acad Sci* 1963;110:113.
- Brozek J, Grande F, Taylor HL, Buskirk ER, Keys A. Changes in body weight and body dimensions in men performing work on a low caloric carbohydrate diet. *J. Appl. Physiol.* 1957;10:412.
- Buskirk ER, Thompson RH, Lutwak L, Whedon GD. Energy balance of obese patients during weight reduction: Influence of diet restriction and exercise. *Ann. New York Acad. Sci.* 1963;110:918.
- Consolazio FC, Matoush LO, Johnson HL, Nelson RA, Krzywicki HJ. Metabolic aspects of acute starvation in normal humans (10 days). *Amer. J. Clin. Nutr.* 1967a;20:672.
- Consolazio FC, Nelson RA, Johnson HL, Matoush LO, Krzywicki HJ, Isaac GJ. Metabolic aspects of acute starvation in normal humans. Performance and cardiovascular evaluation. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1967 b;20:684.
- Dahlström H. Basal metabolism and extracellular fluid. *Acta Physiol. Scand.* 1950;21 (Suppl, 71).
- Davidson LSP, Passmore R. *Human Nutrition and Dietetics*, 8th edition by R.Passmore and M.A.Eastwood. Edinburgh and London: Churchill Livingstone 1986.
- Deurenberg P, Schoute FJM. Loss of total body water and extracellular water assessed by multiple frequency impedance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1992;46:247.
- Du Bois EF. *Basal Metabolism in Health and Disease* (3d edition). London: Bailliere, Tindall and Cox 1936.
- Gamble JL. *Companionship of water and electrolytes in the organization of body fluids*. Lane Medical Lectures. Stanford CA: Stanford University Press, 1951.
- Garrow JS. *Energy Balance and Obesity in Man*. Amsterdam: North Holland American Elsevier 1974.
- Garrow JS. *Energy Balance and Obesity in Man*. Amsterdam: Elsevier North Holland, 1978.
- Garrow JD, Fletcher K, Halliday D. Body composition in severe infantile malnutrition. *J. Clin. Invest.* 1965;44:417.
- Gilder H, Cornell GN, Thorbjarnarson B. Human energy expenditure in starvation, estimated by expired air analysis. *J. Appl. Physiol.* 1967;23:297.
- Grande F. La alimentación en Madrid durante la Guerra. *Rev. Sanidad e Higiene Pública*, Madrid, 1940.
- Grande F. Nutrition and Energy Balance in Body Composition Studies. En: Brozek J, Henschel A (eds). *Techniques for measuring body composition*. Washington D.C.: National Academy of Sciences, National Research Council 1961;163.
- Grande F. Man under caloric deficiency. En: Handbook of Physiology, section 4, Adaptation to environment. Washington D.C.: *American Physiological Society* 1964a;911.
- Grande F. Nitrogen metabolism and body temperature in man under combined restriction of food and water. En: *Environmental Physiology and Psychology in ariá conditions*. Proceedings of the Lucknow Symposium. Paris: UNE5CO, 1964b;103.
- Grande F. Energy balance and body composition changes. A critical study of three recent publications. *Ann. Intern. Med.* 1968a;68:467.
- Grande F. Energetics and weight reduction. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1968b;21:305.
- Grande F. Assessment of Body Fat in Man. En: Bray G.A. (ed). *Obesity in perspective*. Washington D.C.: DHW publications, N° (NIH) 75-708J,1975;189.
- Grande F. Energetic considerations in weight reduction diets. *Bibliotheca Nutritio et Dieta* 1981;30:166.
- Grande F. *Composición corporal y metabolismo energético*. Discurso de ingreso, Academia de Ciencias exactas, físicas, químicas y naturales. Zaragoza, 1982.
- Grande F. *Body weight, Composition and Energy Balance*. En: Present Knowledge in Nutrition, 5ª edición. Washington DC: The Nutrition Foundation 1984;7.
- Grande F. El aclaramiento de creatinina en el hombre. *Rev. Clin. Españ.* 1992;190:215.
- Grande F, Anderson JT, Keys A. Creatinine excretion of men in negative and positive nitrogen balance. *Federation Proc.* 1955;14:426.
- Grande F, Anderson JT, Taylor HL. Effect of restricted water intake on urine nitrogen output in man on a low caloric diet devoid of protein. *J. Appl. Physiol.* 1957;10:430.
- Grande F, Keys A. Body weight, Body Composition and Calorie Status. En: Goodhart RS, Shils ME (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease* (6a edición). Filadelfia: Lea and Febiger 1980;3.
- Grande F, Jiménez F. Los trastornos carenciales observados en Madrid durante la Guerra. II. La presentación en el tiempo de los distintos cuadros carenciales. *Rev. Clin. Españ.* 1940a;1:318.
- Grande F, Jiménez F. Los trastornos carenciales observados en Madrid durante la Guerra. III. La presentación de los cuadros carenciales en relación con el sexo y la edad de los pacientes. *Rev. Clin. Españ.* 1940b;1:323.
- Grande F, Monagle JE, Buskirk ER, Taylor HL. Body temperature responses to exercise in man on restricted food and water intake. *J. Appl. Physiol.* 1959;14:194.
- Grande F, Taylor HL, Anderson JT, Buskirk ER, Keys A. Water exchange in men on restricted water intake and a low

- caloric carbohydrate diet accompanied by physical work. *J Appl Physiol* 1958;12:202.
- Henderson LJ. *The Fitness of the Environment* (Introduction by G. Wald). Boston MA: Beacon Press 1958.
- Hendrickse RG. Kwashiorkor: La hipótesis que incrimina a las aflatoxinas. *Pediatrics* (edición española). 1991;3:59.
- Haxhe JJ. *La composition corporelle normale au cours de la sous alimentation et de l'hyperthyroïdie*. Bruselas: Ediciones Arsacia 1963.
- Hevesy G. *Radioactive indicators*. New York: Interscience 1948.
- Hunt J. *The ascent of Everest*. Londres: Hodder and Stoughton 1953;275.
- Janssen HF. Water. En: *Present Knowledge in Nutrition*, 6a edición. Washington D. C.: International Life Sciences Institute, Nutrition Foundation 1990;88.
- Jiménez F, Grande F. Los trastornos carenciales observados en Madrid durante la Guerra. I. Los cuadros carenciales presentados con mayor frecuencia y su clasificación. *Rev. Clin. España* 1940;313.
- Keys A, Anderson JT, Brozek J. Weight gain from simple overeating. I. Character of the tissue gained. *Metabolism* 1955;4:427.
- Keys A, Brozek J. Body fat in adult man. *Physiol. Rev.* 1953;33:245.
- Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL. *The Biology of Human Starvation* (2 volúmenes). Minneapolis MN: University of Minnesota Press 1950.
- Krzywicki HK, Consolazio FC, Johnson HL, Witt NF. Metabolic aspects of caloric restriction (420 kcal.): Body composition changes. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1972;25:67.
- Leithhead CS, Pallister MA. Voluntary dehydration. *Lancet* 1960;2:114.
- Lusk G. *The elements of the Science of Nutrition*. Philadelphia and London: WB Saunders 1928.
- Mc Cance RA. The history, significance and aetiology of hunger oedema. *Medical Research Council Special Report series*, n° 275. Londres, 1951. (p. 21)
- Mc Cance RA, Widdowson EM. Composition of the Body. *Brit Med. Bull.* 1951;7:217.
- Mc Conkey B. The effects of wasting on the body water. *Clin. Sci.* 1959;18:95.
- Mc Laren DS. *Nutrition and its disorders*. Edinburgh and London: Churchill Livingstone 1972.
- Montrose-Rafideh C, Guggino WB. Cell volume regulation in the nephron. *Ann. Rev. Physiol.* 1990;52:761.
- Moulton CR. Age and chemical development in mammals. *J. Biol. Chem.* 1923;57:79.
- Norris AH, Lundy T, Shock NW. Trends in selected indices of body composition in men between the ages 30 and 80 years. *Ann. New York. Acad. Sci.* 1963;110:623.
- Olsson KE, Saltin B. Variation in total body water with muscle glycogen in man. *Acta Physiol. Scand.* 1970;80:11.
- Pace N, Rathbun EN. Studies in body composition. *J. Biol. Chem.* 1945;158:685.
- Passmore R, Meiklejohn AP, Dewar AD, Thow RK. Energy utilization in overfed thin men. *Brit. J. Nutr.* 1955a;9:20.
- Passmore R, Meiklejohn AP, Dewar AD, Thow RK. An analysis of the gain in weight of overfed thin young men. *Brit. J. Nutr.* 1955b;9:27.
- Passmore R, Strong JA, Ritchie FJ. The chemical composition of the tissue lost by obese patients on a reducing regime. *Brit. J. Nutr.* 1958;12:113.
- Peters JP, van Slyke DD. *Quantitative Clinical Chemistry 2a* edición, (vol 1). Baltimore MD: Williams and Wilkins 1946;14.
- Pfeiffer L. Ueber der Fettgehalt des Körpers und verschiedener Theile desselben bei mageren und fetten Thieren. *Z. Biol* 1886;3:240.
- Picou E, Halliday D, Garrow JS. Total body protein collagen, an noncollagen protein in infantile malnutrition. *Clin Sci* 1966;30:345.
- Robinson JR, Mc Cance RA. Water metabolism. *Ann Rev Physiol* 1952;14:115.
- Schittenhelm A. Pathologie und Therapie der Ernährungs-krankheiten 3. odemtkrankheit (Hungerodem). En: Stepp W. *Ernährungslehre*. Berlín: Springer 1939;266.
- Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN, Wang J. Estimation of extracellular water and total body water by multiple frequency bioelectrical-impedance measurements. *Am J Clin Nutr* 1991;54:26r.
- Simonart EF. *La dénutrition de guerre. Elude clinique, allatomopathologique et thérapeutique*. París: Maloine 1948.
- Soltoff SP. ATP and the regulation of renal cell function. *Ann Rev Physiol* 1986;48:9.
- Starling EH. *The Fluids of the Body*. Londres: A.Constable and Co. 1909.
- Steel M. *Physical chemistry and biophysics*. New York: Wiley and Sons 1928.
- Sunderman FW. Studies in serum electrolytes. Changes in blood and body fluids in prolonged fasting. *Amer J Clin Path* 1947;17:169 r.
- Taylor HL, Henschel A, Mickelsen O, Keys A. Some effects of acute starvation with hard work on body weight, body fluids and metabolism. *J Appl Physiol* 1954;6:613.
- Van Loan MD, Mayclin PL. Use of multifrequency bioelectrical impedance analysis for the estimation of extracellular fluid. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:117.
- Várela G, Moreiras-Varela O, Requejo A. *Estudios sobre la nutrición*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística 1985.

Williams CD. A nutritional disease of children associated with maize diet. *Arch. Dis. Child.* 1933;8:423.

Wishnofsky M. Caloric equivalent of gained or lost weight. *Metabolism* 1952;1:554.

Wolf AV. *The urinary function of the kidney*. New York: Gruñe and Stratton 1950.

Yang MV, van Itallie TB. Composition of weight lost during short-term weight reduction. Metabolic responses of obese subjects to starvation and lowcalorie ketogenic and non ketogenic diets. *J Clin Invest* 1976;58:722.

Youmans JB. Nutritional oedema. *Int Clin* 1936;4:120.