

Servicio de Nutrición Clínica. Hospital General Universitario “Calixto García Íñiguez”. La Habana

SOBRE LAS CONSECUENCIAS DEL AYUNO PERIOPERATORIO EN LA EVOLUCIÓN Y LA RESPUESTA DEL PACIENTE

Luis Garcés García-Espinosa^{1†}.

RESUMEN

El organismo necesita de un aporte continuo de nutrientes para sostener las necesidades diarias de recambio tisular y síntesis de nuevas estructuras y compuestos. La interrupción de tal aporte, o el suministro de cantidades insuficientes de nutrientes, resulta en la aparición de deficiencias nutrimentales a mediano plazo. El ayuno significa el cese en el ingreso de nutrientes que se ha prolongado (independientemente de la causa) más allá de la capacidad natural del organismo de continuar funcionando autárquicamente a expensas de las reservas corporales de glucógeno hepático. La instalación del ayuno provoca cambios profundos en la maquinaria metabólica del organismo, y el paso de una actividad metabólica (dominantemente anabólica) regida por la hormona insulina hacia otra (primordialmente catabólica) gobernada por el glucagón. El objetivo de los cambios metabólicos introducidos por el ayuno será siempre asegurar el suministro de glucosa a la neurona. La síntesis *de novo* de glucosa se satisface mediante la activación de la proteólisis muscular y la estimulación de la gluconeogénesis hepática. La respuesta metabólica al ayuno incluye una etapa intermedia de adaptación mediante la promoción de la lipólisis, la emisión de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, y la degradación mitocondrial de los mismos hasta cuerpos cetónicos para soportar el metabolismo neuronal. De prolongarse en el tiempo, el ayuno se convierte en inanición, y el sujeto comenzará a mostrar las secuelas de la desnutrición, entre ellas la pérdida de peso, el abandono de funciones, la susceptibilidad incrementada a las infecciones, los fracasos en la cicatrización y la reparación tisulares, la falla orgánica, y en última instancia, la muerte. El ayuno sigue siendo una práctica hospitalaria más frecuente de lo que se quisiera admitir (o tolerar), y desencadena, agrava y perpetúa la desnutrición asociada | secundaria a las enfermedades. La colocación del paciente en situación de ayuno no está justificada en modo alguno, sobre todo si se ha de completar una cirugía electiva, y todos los esfuerzos deben hacerse para minimizar el ayuno perioperatorio y rehabilitar el uso de la vía oral tan pronto como concluyan las etapas de reanimación, rehidratación y resucitación post-operatorias. Si la reapertura post-quirúrgica de la vía oral no fuera posible dentro de un tiempo prudencial, entonces el grupo básico de trabajo debe anticipar las acciones requeridas para el diseño, implementación y conducción de los correspondientes esquemas de apoyo nutricional.

¹ Licenciado en Ciencias de los Alimentos. Profesor Asistente. Máster en Farmacia Clínica. Jefe del Servicio.

[†] In Memoriam (1982 – 2020).

Garcés García-Espinosa L. *Sobre las consecuencias del ayuno perioperatorio en la evolución y la respuesta del paciente. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2020;30(2 Supl 1):S40-S52. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Cirugía / Ayuno / Metabolismo / Gluconeogénesis.*

INTRODUCCIÓN

El organismo humano requiere de un suministro de nutrientes que sea continuo en el tiempo para el sostén de las funciones vitales diarias, entre ellas, el recambio celular y tisular, la síntesis de nuevas estructuras y compuestos, el mantenimiento de la constancia del medio interno, y la inmunocompetencia.¹ Es inmediato entonces que la interrupción de tal aporte (o por la misma razón, la afectación del mismo) repercute profundamente en todas estas funciones vitales, y coloca al sujeto en riesgo incrementado de disfunción orgánica, inmunocompromiso y muerte.²

En un escenario hospitalario la suspensión de la vía oral es un ejercicio más frecuente que lo que cabría admitir.³ Durante la atención hospitalaria el paciente es colocado en situación de ayuno en anticipación de la realización de pruebas diagnósticas de diverso tipo. La suspensión de la vía oral también se integra dentro de las acciones terapéuticas que se adoptan durante la contención de episodios gastrointestinales agudos.

Sin embargo, es muy frecuente encontrar enfermos hospitalizados en los que la vía oral se suspende sin que exista una razón de peso para ello. En un reciente estudio descriptivo, Franklin *et al.* (2011)⁴ reportaron la suspensión de la vía oral en la quinta parte de los ingresos hospitalarios ocurridos durante la ventana de observación de la investigación. En las dos terceras partes de las historias clínicas no se pudo encontrar una justificación para tal acción terapéutica.⁴ De acuerdo con el Estudio Cubano de Desnutrición Hospitalaria, el 11.0 % de los pacientes encuestados tenía la vía oral suspendida en el momento del estudio.⁵ De hecho, el 4.1 % de los enfermos hospitalizados acumulaba un ayuno > 5 días.⁵ A pesar del “pequeño” número de estos pacientes, en solo la tercera parte de ellos se conducía un esquema especificado de apoyo nutricional.⁵

La suspensión de la vía oral es también una práctica común entre los pacientes que se operan electivamente.⁶⁻⁷ Como parte de la actividad quirúrgica, el paciente es colocado en situación de ayuno desde la noche previa a la cirugía. La vía oral no se reanuda hasta que el paciente expulse heces o gases, y ello suele tardar entre 2 – 3 días tras completada la cirugía. Si se suman todas las interrupciones de la vía oral, el tiempo total de ayuno perioperatorio podría sumar hasta la cuarta parte de la estadía hospitalaria (en el más conservador de los casos). Siempre de acuerdo con el Estudio Cubano de Desnutrición Hospitalaria, la cirugía programada se había completado en el 28.0 % de los pacientes encuestados.⁵ Casi la mitad de ellos tenía en el momento de la encuesta una estadía hospitalaria > 5 días.⁵ El 80.0 % de ellos no había recibido ningún tipo de apoyo nutricional.⁵ Es muy plausible entonces que una parte importante de tales pacientes fuera mantenida en “Nada por boca”.

Tabla 1. Nutrientes y funciones biológicas.

Nutriente	Funciones biológicas
Agua	Medio donde ocurren todas las reacciones del organismo Transportador de nutrientes Vehículo para eliminar sustancias de desecho Permite la termorregulación del organismo
Carbohidratos	Constituyen la principal fuente de energía de los organismos Precusores de oligosacáridos y polisacáridos Precusores de aminoácidos glucogénicos Precusores de nucleósidos y nucleótidos
Nucleótidos	Almacenan y transfieren energía metabólicamente útil (ATP y GTP) Actúan como coenzimas Participan como segundos mensajeros en la acción hormonal Participan en la activación de precusores de la síntesis de algunas moléculas Precusores de los ácidos nucleicos
Aminoácidos	Precusores de péptidos y proteínas Precusores de neurotransmisores Precusores de hormonas Propiedades inmunológicas Propiedades energéticas
Lípidos	Componentes de estructuras y moléculas Propiedades energéticas Hormonas Propiedades inmunológicas Detergentes biológicos
Vitaminas	Reguladores del metabolismo corporal Antioxidantes Propiedades inmunológicas
Minerales	Componentes de estructuras y moléculas Activadores enzimáticos Reguladores Antioxidantes

Fuente: Construcción propia del autor con elementos colectados de la literatura consultada.

La práctica de la suspensión de la vía oral ha caído bajo un intenso escrutinio con el advenimiento del paradigma ERAS. Habida cuenta del bajo riesgo metabólico que representan las técnicas corrientes de cirugía laparoscópica y/o de mínimo acceso, hoy se comprende mejor que el ayuno perioperatorio, lejos de beneficiar al paciente y asegurar el éxito terapéutico, se convierte en un determinante de una peor evolución post-quirúrgica y una tasa mayor de fracasos, con el consiguiente incremento de los costos de salud.⁸⁻¹⁰ En el momento actual, nada justifica el ayuno perioperatorio como acción a prescribir en un hospital.

Figura 1. El ayuno. Definición. Relación con la estadía hospitalaria.



Fuente: Construcción propia del autor con elementos colectados de la literatura consultada.

Sobre las causas y consecuencias del ayuno

La actividad alimentaria del ser humano alterna entre períodos de ingesta activa de alimentos y de reposo.¹¹ El reposo alimentario comprende tanto la etapa posprandial (que sigue al cese de la ingesta) como el preprandrio (que precede a la siguiente frecuencia de ingestión y que en otros textos aparece como post-absortivo). El organismo responde coherentemente a las cantidades ingentes de nutrientes que arriban a la sangre tras la digestión luminal y la absorción intestinal promoviendo por un lado la secreción pancreática de insulina, y una mayor internalización de la glucosa sanguínea por el otro. De esta manera, la glucosa internalizada es utilizada para la síntesis de glucógeno: la forma molecular especializada de almacenamiento de la energía en el interior de la célula.

En dependencia del tejido que exprese actividad glucogénica, así será el destino de la glucosa internalizada. En el músculo esquelético, el diafragma y el corazón, la glucosa se emplea como sustrato energético en situaciones de emergencia.¹² En el riñón, la actividad glucogénica permite sostener las varias y complejas funciones que el órgano desarrolla, entre ellas, la depuración de sustancias tóxicas, la síntesis de eritropoietina (EPO), la concentración de la orina, y la reabsorción tubular.¹³⁻¹⁴

Tabla 2. Macromoléculas. Contenido corporal, y equivalentes energéticos.

Sustrato	Contenido corporal total	Depósitos utilizables		Tasa diaria de utilización	Tiempo de agotamiento
	kg	g	kcal	g.día ⁻¹	días
Glúcidos	0.5	150	600	150 [¶]	< 24 horas
Proteínas	11.0	2,400	9,600	60	40
Lípidos	9.0	6,500	50,000	150	40

[¶] Todo el contenido corporal de glúcidos se consume durante el primer día de ayuno.

Fuente: Construcción propia del autor con elementos colectados en la literatura consultada.

El hígado es el órgano glucogénico por excelencia.¹⁴⁻¹⁵ Mediante la glucogénesis, el hígado garantiza suficiente glucosa para el consumo de los órganos de la periferia durante el período interandrial, No es exagerado afirmar que gran parte de la glucogénesis hepática se orienta a asegurarle un suministro continuo e ininterrumpido de glucosa al cerebro.¹⁶ La neurona es estrictamente dependiente de glucosa y oxígeno, y la privación de estos nutrientes puede causar muerte neuronal en un tiempo crítico desafortunadamente muy breve. Se ha de recordar que el cerebro consume hasta la tercera parte de los requerimientos energéticos diarios en forma de glucosa, lo que equivale a 150 gramos diarios (unas 400 kcal) de este sustrato.

La continua extracción de glucosa desde la sangre por la periferia consumidora provocaría una caída significativa de los niveles séricos de la misma si no existieran mecanismos compensatorios en la etapa preandrial.¹⁷ La disminución de la glucosa sérica circulante desencadena la producción pancreática de la hormona glucagón, quien antagoniza y complementa las acciones de la insulina. El glucagón bloquea la internalización de la glucosa, y la conversión de la misma en glucógeno induciendo la disminución del número de receptores a la insulina expuestos en la superficie celular, e interrumpiendo la cadena de eventos post-receptor en los tejidos consumidores. Al mismo tiempo, el glucagón estimula la glucogenolisis hepática, y con ello, la liberación de glucosa hacia la sangre para sostener los valores “normales” de este sustrato. Así, se asegura la constancia de las cifras de la glucosa circulantes en sangre para beneficio de la periferia*. Llegado el nuevo período de ingestión de alimentos, se apaga el tono glucagón, se activa la influencia de la insulina, y se reanuda la internalización de la glucosa y su conversión en glucógeno.

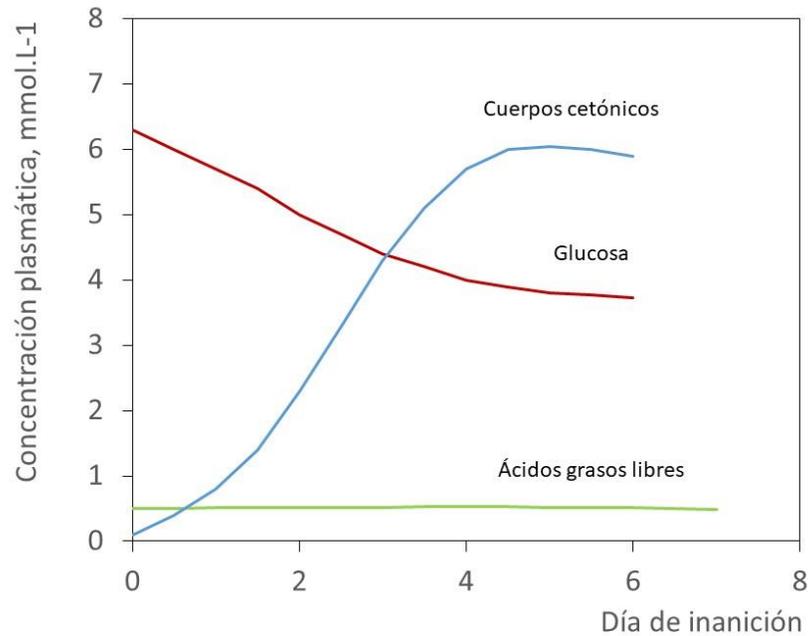
Si un sujeto se coloca en situación de ayuno durante más de lo que marcaría el preandrio (léase también estado post-absortivo), el tono glucagón prevalente agotaría los depósitos de glucógeno hepático, lo que traería como consecuencia una hipoglicemia fatal para la economía, a menos que existan otros mecanismos compensatorios^{†‡}. En efecto, el tono glucagón promueve la gluconeogénesis hepática, y mediante ella, la síntesis de *novo* de glucosa a partir de otros sillares | precursores estructurales como el ácido láctico, el ácido pirúvico, la alanina y la glutamina.¹⁸⁻¹⁹

* El cerebro exhibe una actividad hexoquinasa para la captación e internalización de la glucosa que es independiente de las cifras séricas de la misma. La afinidad de la hexoquinasa por la glucosa es tan exquisita, que garantiza la captación cerebral de glucosa aún en presencia de concentraciones séricas < 3.5 mmol.L⁻¹.

† Todo el glucógeno hepático se agota tras 12 horas de ayunas.

‡ Se recuerda que la actividad glucogenolítica del músculo esquelético, el diafragma y el corazón no es seguida de liberación de glucosa a la sangre por la ausencia de la actividad glucosa-6-fosfatasa que es esencial para retirar el grupo fosfato de alta energía de la molécula, y con ello, permitirle que difunda libremente hacia el exterior.

Figura 2. Cambios observados en sustratos metabólicos especificados durante la inanición.



Fuente: Construcción propia del autor con elementos colectados de la literatura consultada.

Interesantemente, el músculo esquelético se convierte en un emisor importante de aminoácidos glucogénicos durante los períodos prolongados de ayuno, gracias a la activación de la proteólisis que es inducida por el glucagón.²⁰⁻²¹ Así, la gluconeogénesis hepática permite sostener la constancia de la glicemia sérica durante un tiempo prudencial hasta la reanudación del aporte oral de alimentos.

Al mismo tiempo, la actividad glucagón estimula la lipólisis a nivel del tejido adiposo, y con ello, la liberación de ácidos grasos libres a la circulación general.²²⁻²⁴ La actividad glucagón estimula también la cetogénesis hepática para la conversión de los ácidos grasos liberados en cuerpos cetónicos como el ácido β -hidroxi-butírico. Un aumento en la disponibilidad de cuerpos cetónicos induce al cerebro a captarlos y utilizarlos con fines energéticos para, de esta manera, aminorar la proteólisis y tratar de conservar en lo posible el *pool* corporal de proteínas.²⁵⁻²⁶ Una ventaja adicional de la lipólisis aumentada sería la aparición de mayores cantidades en la sangre de glicerol:²⁷ el esqueleto carbonado que sostiene la estructura de los triglicéridos, y así, un mayor estímulo de la gluconeogénesis hepática. Luego, y en base a todo lo anteriormente dicho, el ayuno se define como aquel período en la vida del sujeto que se instala 14 – 16 horas después de la ingestión de la última comida, y una vez que se ha agotado el glucógeno hepático, y el organismo requiere de la gluconeogénesis hepática a partir de aminoácidos glucogénicos para el sostén de la glicemia y la satisfacción de las demandas de energía.

Tabla 3. Etapas del ayuno.

Etapa	Horas transcurridas desde la última ingestión de alimentos
Ingesta	T0
Digestiva	T2
Absortiva	T6
Post-absortiva	T12
Ayuno simple	T14 – T16
Ayuno breve	T24 – T48
Ayuno prolongado	T72 – T96
Inanición	> T96

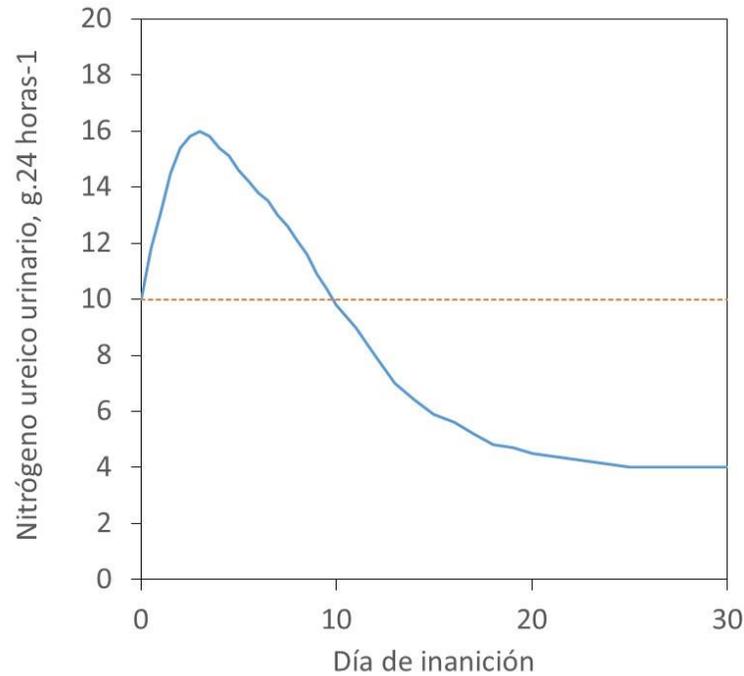
Fuente: Construcción propia del autor con elementos colectados de la literatura consultada.

La cetogénesis hepática y el consumo neuronal de cuerpos cetónicos son mecanismos adaptativos para soportar períodos prolongados de ayuno.²⁸ No obstante, la capacidad del sujeto de sobrevivir a la inanición (fase del ayuno caracterizada por la deprivación energética total) dependerá del tamaño del tejido adiposo como emisor de ácidos grasos libres, en primer lugar; y del músculo esquelético como fuente de aminoácidos glucogénicos, después. Una vez que el tejido adiposo se ha depletado más allá de un tamaño crítico, la cetogénesis hepática se interrumpe y se reactiva la proteólisis: evidentemente un signo de mal pronóstico en la evolución metabólica y clínica del sujeto ahora en inanición.

En esta etapa del ayuno no solo el músculo esquelético (y el diafragma en particular), emiten aminoácidos glucogénicos destinados a la gluconeogénesis hepática: la única maquinaria posible de síntesis de glucosa. El músculo liso que compone el intestino delgado también se convierte en una fuente importante de esqueletos carbonados para la gluconeogénesis hepática, y durante un tiempo sustituye al músculo esquelético en estas funciones.²⁹⁻³⁰ Sin embargo, el contenido aminoacídico del músculo liso es inferior, y no pasa mucho tiempo sin que la proteólisis del músculo esquelético vuelva a ser la fuente de sustratos para la síntesis *de novo* de glucosa.

La proteólisis muscular se reconoce por un aumento en la excreción urinaria de nitrógeno ureico. En efecto, la proteólisis muscular libera cantidades ingentes de aminoácidos de los cuales se extrae el esqueleto carbonado con destino a la gluconeogénesis hepática.³¹⁻³² El grupo amonio restante se condensa con otro grupo amonio a nivel del hígado para rendir urea. La conversión del grupo amino en urea permite contrarrestar la toxicidad inherente del primero, y facilita su libre disposición a través de la orina. Como quiera que la urea representa el 90 % de la composición química de la orina, entonces la cuantificación del nitrógeno ureico urinario serviría como un indicador de la intensidad de la proteólisis muscular.³³

Figura 3. Cambio ocurrido en la tasa de excreción urinaria de nitrógeno ureico durante la inanición.

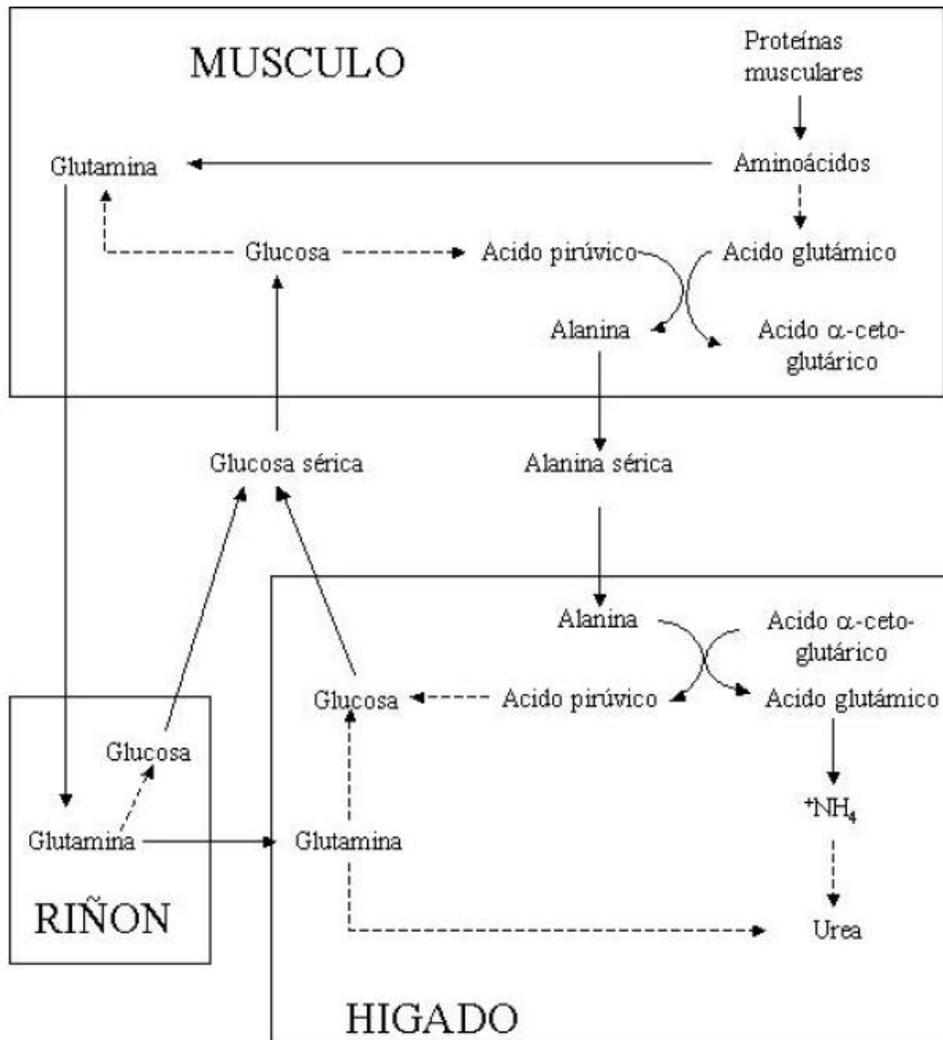


Fuente: Construcción propia del autor con elementos colectados de la literatura consultada.

En los primeros momentos de la inanición, la resistencia a la insulina, la caída en las cifras séricas de glucosa, y el tono glucagón exaltado promueven también la liberación de catecolaminas y tiroxina (T_3).³⁴⁻³⁶ La exaltación de la actividad catecolaminérgica y tiroidea trae como resultado un aumento de la velocidad de la síntesis de *novo* de glucosa para cubrir las demandas aumentadas de la periferia. Sin embargo, y como otro de los mecanismos compensatorios desatados por la inanición, a medida que se prolonga la deprivación energética disminuyen las concentraciones séricas de catecolaminas y T_3 , y la gluconeogénesis hepática se reduce en su ritmo de progresión. El apagamiento de las influencias de las catecolaminas y la T_3 contribuye entonces a aumentar la capacidad adaptativa del sujeto a la deprivación energética. La tasa metabólica del sujeto también se aminora debido a la menor actividad física e intelectual que él mismo despliega en respuesta a la deprivación energética y la fatiga que le acompaña.

Las repercusiones de la deprivación energética total son absolutas. La proteólisis muscular, y el hipercatabolismo proteico, conducen a la depleción de la masa muscular esquelética, la afectación de la contracción muscular, y la aparición de fatiga muscular, postración y encamamiento.³⁷ La afectación de la masa muscular del diafragma se traslada a una mecánica ventilatoria deficiente, lo que a su vez conduce a la mala ventilación de las bases pulmonares, la insuficiencia respiratoria, y el riesgo aumentado de bronconeumonías.³⁸⁻⁴⁰ La depleción de los tejidos magros también afecta al intestino delgado, reduciendo el grosor del tracto intestinal, produciendo atrofia vellositaria, y favoreciendo la traslocación bacteriana.⁴¹⁻⁴²

Figura 4. Interrelaciones entre el músculo esquelético, el hígado y el riñón durante el metabolismo de los sustratos.



Fuente: Construcción propia del autor con elementos colectados de la literatura consultada.

La privación energética también afecta a las células inmunocompetentes, las cuales pierden la capacidad para proliferar, madurar y expresar sus propiedades biológicas y funcionales.⁴³⁻⁴⁵ La producción de inmunoglobulinas suele afectarse igualmente. De resultados de todo ello, la respuesta inmune (tanto innata como adaptativa) del sujeto se deteriora notablemente, a la vez que aumenta la susceptibilidad a las infecciones oportunistas. Muchas veces la muerte sobreviene después de la infección y la colonización bacteriana, y la instalación de una bronconeumonía ante la cual el sujeto no puede “montar” una respuesta inmune adecuada.

Figura 5. Diferencias humorales y metabólicas entre el ayuno breve y el ayuno prolongado



Fuente: Referencia [49].

Si el caso fuera de un paciente que evoluciona después de una cirugía, la incidencia de fracasos de la cicatrización tisular se hace intolerablemente elevada, y como consecuencia de ello, la aparición de fístulas, dehiscencias de anastomosis, y peritonitis.⁴⁶⁻⁴⁷ Las subsiguientes reintervenciones (y otras acciones para contener el daño ocurrido) no hacen más que amplificar la incapacidad del paciente de enfrentar adecuadamente las contingencias desencadenadas.⁴⁸

CONCLUSIONES

El ayuno perioperatorio prolongado, la demora en la reanudación de la vía oral, la falla en reconocer la presencia de trastornos nutricionales, y el retraso en la implementación y conducción de los esquemas requeridos de apoyo nutricional, solo repercuten negativamente en el resultado último de la cirugía electiva.

SUMMARY

The organism needs a constant supply of nutrients in order to meet the daily needs of tissue renovation and synthesis of new structures and compounds. Interruption of such supply, or the provision of nutrients in insufficient quantities, result in the onset of nutrient deficiencies in the median term. Fasting implies cessation of the intake of nutrients prolonged (no matter the cause) beyond the natural capability of the organism to keep on functioning on its own at the expense of the body reserves of liver glycogen. Installation of fasting provokes profound changes in the organism's metabolic machinery, and the transition from a metabolic activity (dominantly anabolic) ruled by the hormone insulin towards another

*(primordially catabolic) governed by glucagon. The goal of the metabolic changes introduced by fasting will always be to secure the supply of glucose to the neuron. De novo synthesis of glucose is satisfied by means of the activation of muscle proteolysis and the stimulation of liver gluconeogenesis. The metabolic response to fasting includes an intermediate phase of adaptation by promoting lipolysis, emission of free fatty acids from the adipose tissue, and mitochondrial cleavage of them down to ketone bodies in order to sustain the neuronal metabolism. If prolonged in time, fasting becomes starvation, and the subject will start to show the sequelae of malnutrition, among them weight loss, abandonment of functions, increased susceptibility to infections, healing and tissue repairing tissues failures, organ failure, and death ultimately. Fasting is still a hospital practice more frequent than admitted (or tolerated), and unleashes, aggravates, and perpetuates malnutrition associated with | secondary to illness. Placement of the patient in a fasting situation is not justified at all, specially is an elective surgery is to be completed, and every effort must be made in order to minimize perioperative fasting, and to rehabilitate the use of the oral route as soon as the postoperative reanimation, rehydration and resuscitation phases conclude. If the postsurgical reopening of the oral route is not feasible within a prudential time, then the medical care team must anticipate the required actions for designing, implementing and conducting the corresponding schemes of nutritional support. **Garcés García-Espinosa L.** On the consequences of perioperative fasting upon the evolution and the response of the patient. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2020;30(2 Supl 1):S40-S52. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Subject headings: Surgery / Fasting / Metabolism / Gluconeogenesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcés García-Espinosa L. La nutrición en la integridad biológica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2013;23:322-337.
2. Winter TA. The effects of undernutrition and refeeding on metabolism and digestive function. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006;9(5):596-602. Disponible en: <http://doi:10.1097/01.mco.0000241670.24923.5b>. Fecha de última visita: 26 de Febrero del 2020.
3. Brown L, Heuberger R. Nothing by mouth at midnight: Saving or starving? A literature review. Gastroenterol Nurs 2014;37:14-23.
4. Franklin GA, McClave SA, Hurt RT, Lowen CC, Stout AE, Stogner LL; *et al.* Physician-delivered malnutrition: Why do patients receive nothing by mouth or a clear liquid diet in a university hospital setting? JPEN J Parenter Enteral Nutr 2011;35:337-42.
5. Santana Porbén S; para el Grupo Cubano de Estudio de la Desnutrición Hospitalaria. Estado de la desnutrición en los hospitales de Cuba: Una actualización necesaria. Nutrición Hospitalaria [España] 2015;31:1900-9. Reimpreso con autorización en: RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25:356-70.
6. Pimenta GP, de Aguilar-Nascimento JE. Prolonged preoperative fasting in elective surgical patients: Why should we reduce it? Nutr Clin Pract 2014;29:22-8.
7. McKinley AC, James RL, Mims 3rd GR. NPO after midnight before elective surgery is no longer common practice for the majority of anesthesiologists. Am J Anesthesiol 1995;22: 88-92.
8. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006;20:429-38.
9. Ljungqvist O. To fast or not to fast? Metabolic preparation for elective surgery. Scand J Nutr 2004;48:77-82.
10. Ljungqvist O, Søreide E. Preoperative fasting. Brit J Surg 2003;90:400-6.

11. Elia M, Folmer P, Schlatmann A, Goren A, Austin S. Carbohydrate, fat, and protein metabolism in muscle and in the whole body after mixed meal ingestion. *Metabolism* 1988; 37:542-51.
12. Glancy B, Balaban RS. Energy metabolism design of the striated muscle cell. *Physiol Rev* 2020;2020. Disponible en: <http://doi:10.1152/physrev.00040.2020>. Fecha de última visita: 24 de Febrero del 2020.
13. Schoolwerth AC, Smith BC, Culpepper RM. Renal gluconeogenesis. *Mineral Electrolyte Metab* 1988;14:347-61.
14. Stumvoll M, Meyer C, Perriello G, Kreider M, Welle S, Gerich J. Human kidney and liver gluconeogenesis: Evidence for organ substrate selectivity. *Am J Physiol* 1998;274: E817-E826.
15. Ross BD, Hems R, Krebs HA. The rate of gluconeogenesis from various precursors in the perfused rat liver. *Biochem J* 1967;102:942-51.
16. Dienel GA. Brain glucose metabolism: Integration of energetics with function. *Physiol Rev* 2019;99:949-1045.
17. Bich L, Mossio M, Soto AM. Glycemia regulation: From feedback loops to organizational closure. *Front Physiol* 2020;11:69-69. Disponible en: <http://doi:10.3389/fphys.2020.00069>. Fecha de última visita: 2 de Marzo del 2020.
18. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E671-E678.
19. Cahill Jr GF. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr* 2006;26:1-22.
20. Sarabhai T, Roden M. Hungry for your alanine: When liver depends on muscle proteolysis. *J Clin Invest* 2019;129:4563-6.
21. Pozefsky T, Tancredi RG, Moxley RT, Dupre J, Tobin JD. Effects of brief starvation on muscle amino acid metabolism in nonobese man. *J Clin Invest* 1976;57:444-9.
22. Finn PF, Dice JF. Proteolytic and lipolytic responses to starvation. *Nutrition* 2006;22:830-44.
23. Liljenquist JE, Bomboy JD, Lewis SB, Sinclair-Smith BC, Felts PW, Lacy WW; *et al.* Effects of glucagon on lipolysis and ketogenesis in normal and diabetic men. *J Clin Invest* 1974; 53:190-7.
24. Pereira MJ, Thombare K, Sarsenbayeva A, Kamble PG, Almby K, Lundqvist M, Eriksson JW. Direct effects of glucagon on glucose uptake and lipolysis in human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2020;503:110696. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.mce.2019.110696>. Fecha de última visita: 4 de Marzo del 2020.
25. Sokoloff L. Metabolism of ketone bodies by the brain. *Annu Rev Med* 1973;24:271-80.
26. Morris AAM. Cerebral ketone body metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:109-21.
27. Brisson D, Vohl MC, St-Pierre J, Hudson TJ, Gaudet D. Glycerol: A neglected variable in metabolic processes? *Bioessays* 2001;23:534-42.
28. Carlson MG, Snead WL, Campbell PJ. Fuel and energy metabolism in fasting humans. *Am J Clin Nutr* 1994;60:29-36.
29. Bass A, Brdiczka D, Eyer P, Hofer S, Pette D. Metabolic differentiation of distinct muscle types at the level of enzymatic organization. *Eur J Biochem* 1969;10:198-206.
30. Attia S, Feenstra M, Swain N, Cuesta M, Bandsma RH. Starved guts: Morphologic and functional intestinal changes in malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:491-5.
31. Schutz Y. Protein turnover, ureagenesis and gluconeogenesis. *Int J Vitam Nutr Res* 2011; 81(2-3):101-7. Disponible en: <http://doi:10.1024/0300-9831/a000064>. Fecha de última visita: 7 de Marzo del 2020.

32. Ruderman NB. Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis. *Annu Rev Med* 1975; 26:245-58.
33. Giesecke K, Magnusson I, Ahlberg M, Hagenfeldt L, Wahren J. Protein and amino acid metabolism during early starvation as reflected by excretion of urea and methylhistidines. *Metabolism* 1989;38:1196-200.
34. Douyon L, Schteingart DE. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:173-89.
35. Rondeel JM, Heide R, de Greef WJ, van Toor H, van Haasteren GA, Klootwijk W, Visser TJ. Effect of starvation and subsequent refeeding on thyroid function and release of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone. *Neuroendocrinology* 1992;56:348-53.
36. Merimee TJ, Fineberg ES. Starvation-induced alterations of circulating thyroid hormone concentrations in man. *Metabolism* 1976;25:79-83.
37. Fryburg DA, Barrett EJ, Louard RJ, Gelfand RA. Effect of starvation on human muscle protein metabolism and its response to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1990;259: E477-E482.
38. Rochester DF. Malnutrition and the respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1986;7:91-9.
39. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J Appl Physiol* 1982;52:64-70.
40. Lewis MI, Sieck GC. Effect of acute nutritional deprivation on diaphragm structure and function. *J Appl Physiol* 1990;68:1938-44.
41. Kelly P. Starvation and its effects on the gut. *Adv Nutr* 2020;2020:nmaa135. Disponible en: <http://doi:10.1093/advances/nmaa135>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2020.
42. Tickell KD, Sharmin R, Deichsel EL, Lamberti LM, Walson JL, Faruque ASG; *et al*. The effect of acute malnutrition on enteric pathogens, moderate-to-severe diarrhoea, and associated mortality in the Global Enteric Multicenter Study cohort: A post-hoc analysis. *The Lancet Global Health* 2020;8:e215-e224.
43. Neuvonen PT, Salo M. Effects of short-term starvation on the immune response. *Nutr Res* 1984;4:771-6.
44. Holm G. Acute energy deprivation in man: Effect on cell-mediated immunological reactions. *Clin Exp Immunol* 1976;25:207-11.
45. Palmblad J, Cantell K, Holm G, Norberg R, Strander H, Sunblad L. Acute energy deprivation in man: Effect on serum immunoglobulins antibody response, complement factors 3 and 4, acute phase reactants and interferon-producing capacity of blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1977;30:50-5.
46. Beyene RT, Derryberry SL, Barbul A. The effect of comorbidities on wound healing. *Surg Clin* 2020;100:695-705.
47. Irvin TT, Hunt TK. Effect of malnutrition on colonic healing. *Ann Surg* 1974;180:765-72.
48. García de Lorenzo A, Rodríguez JA. Metabolismo en el ayuno y la agresión. Su papel en el desarrollo de la desnutrición relacionada con la enfermedad. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2013;6:1-9.
49. Barendregt K, Soeters P, Allison S, Sobotka L. Basics in clinical nutrition: Simple and stress starvation. *e-SPEN Eur e-J Clin Nutr Metab* 2008;6:e267-e271.