

ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FISICAS, QUIMICAS
Y NATURALES DE ZARAGOZA

COMPOSICION CORPORAL
Y
METABOLISMO ENERGETICO

DISCURSO DE INGRESO LEIDO POR EL ACADEMICO ELECTO

Ilmo. Sr. D. FRANCISCO GRANDE COVIAN

*EN EL ACTO DE SU RECEPCION SOLEMNE
CELEBRADO EL DIA 24 DE FEBRERO DE 1982*

Y

DISCURSO DE CONTESTACION POR EL ACADEMICO

Ilmo. Sr. D. ENRIQUE MELENDEZ ANDREU



Z A R A G O Z A

1 9 8 2

ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FISICAS, QUIMICAS
Y NATURALES DE ZARAGOZA



COMPOSICION CORPORAL
Y
METABOLISMO ENERGETICO

DISCURSO DE INGRESO LEIDO POR EL ACADEMICO ELECTO

Ilmo. Sr. D. FRANCISCO GRANDE COVIAN

*EN EL ACTO DE SU RECEPCION SOLEMNE
CELEBRADO EL DIA 24 DE FEBRERO DE 1982*

Y

DISCURSO DE CONTESTACION POR EL

Ilmo. Sr. D. ENRIQUE MELENDEZ ANDREU

Académico numerario



ZARAGOZA

1982

Depósito legal: Z. 71 — 1982
Imprime:
Cooperativa de Artes Gráficas
LIBRERIA GENERAL
Pedro Cerbuna, 23
Zaragoza

**DONADO A LA
BIBLIOTECA POR:**

Fco. GRANDE GUÁN

*Ältestes bewahrt mit Treue
Freundlich aufgefasstes Neue
Heitern Sinn und reine Zwecke
Nun, man kommt wohl eine Strecke*

J.W. Goethe

Conserva lo viejo con fidelidad
Comprende afable lo nuevo
Con espíritu sereno y objetivo puro,
el progreso es cierto.

COMPOSICION CORPORAL Y METABOLISMO ENERGETICO

por el

ILMO. SR. D. FRANCISCO GRANDE COVIÁN

Excmo. Sr. Presidente,
Ilmos. Srs. Académicos,
Señoras y Señores:

Es obligado que mis primeras palabras sean para agradecer al Sr. Presidente y a todos los Señores Académicos, el honor que me han concedido al elegirme Académico numerario de esta docta Corporación. Estoy seguro, de que en esta elección, vuestra benevolencia y vuestra generosidad han pesado más que los méritos de mi modesta labor científica, lo que hace mayor la deuda de gratitud con vosotros contraída.

Sospecho que vuestra decisión puede estar de algún modo relacionada con mi participación en las tareas de la Facultad de Ciencias de esta Universidad. Quiero pues aprovechar esta solemne ocasión para expresar públicamente mi agradecimiento a las autoridades académicas y a los colegas de la Facultad, por la cordialidad con que me han acogido y por el apoyo y estímulo que de ellos he recibido en todo momento. Muy particularmente deseo expresar mi agradecimiento al Profesor D. Enrique Meléndez, a cuya iniciativa se debe mi incorporación a la Facultad, por su constante ayuda y consejo; y por haber tenido la bondad de aceptar la responsabilidad de contestar a mi discurso de ingreso en este acto memorable.

Así mismo, deseo proclamar el agradecimiento que debo a todos los miembros del Departamento de Bioquímica, por la entusiasta e infatigable colaboración que en todo momento me han prestado.

El discurso de ingreso que voy a tener el honor de pronunciar, versa sobre los factores que determinan el recambio de energía en el hombre y los animales superiores. Es este un tema que ha atraído mi interés desde el comienzo de mi carrera y del que he tenido la fortuna de poder ocuparme desde distintos ángulos a lo largo de muchos años.

Mi mayor deseo es que los datos e ideas que voy a someter a vuestra consideración, sean dignos del honor que me concedéis.

INDICE

1. INTRODUCCION
2. EL CONCEPTO DE METABOLISMO BASAL
 - 2.1. Algunos datos cuantitativos sobre el metabolismo basal del hombre "normal".
 - 2.2. Unidades de referencia para el estudio del metabolismo basal en el hombre y los animales.
3. METABOLISMO BASAL Y TAMAÑO CORPORAL EN DISTINTAS ESPECIES:
LA "LEY DE SUPERFICIE" Y EL CONCEPTO DE "TAMAÑO METABOLICO"
 - 3.1. Metabolismo basal en mamíferos de distinto tamaño.
 - 3.2. La "Ley de superficie".
 - 3.3. La contribución de Rubner a la "Ley de superficie".
 - 3.4. La contribución de Richet.
 - 3.5. La contribución de von Hoesslin.
 - 3.6. El concepto de "Tamaño metabólico".
 - 3.7. Crítica de la "Ley de superficie".
4. EL CONCEPTO DE "MASA CELULAR ACTIVA"
 - 4.1. La determinación de la masa celular activa en el hombre.
 - 4.2. El cuerpo libre de grasa (FFB) y la masa celular (MC) como unidades de referencia del metabolismo basal (MB) en el hombre.
 - 4.3. Heterogeneidad metabólica de la masa celular (MC).
 - 4.4. Consumo de oxígeno por cortes de tejidos: "in vitro".
 - 4.5. La significación del metabolismo cerebral y el metabolismo basal en la infancia.
5. BALANCE DE ENERGIA Y CAMBIOS DE COMPOSICION CORPORAL
6. CONCLUSION: EL METABOLISMO BASAL A NIVEL MOLECULAR
7. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCION

Los seres vivos requieren un suministro continuo de energía libre, por tres razones principales: Para sufragar el costo de la síntesis de macromoléculas y otras moléculas de importancia biológica a partir de compuestos más simples; para mantener la distribución iónica y el transporte activo de iones y moléculas en las células que los constituyen, y para realizar trabajo mecánico tal como el desarrollado en los movimientos de los seres unicelulares, y la actividad muscular en los animales superiores.

Los cambios de energía que se realizan continuamente en los seres vivos obedecen a las leyes universales de la termodinámica, pues, como ha escrito Lehninger ⁶¹ : "No hay vitalismo ni magia negra capaz de hacer que los seres vivos puedan evadirse de la naturaleza inexorable de los principios termodinámicos". Puede decirse, de hecho, que el estudio de la Biología debe comenzar por el estudio de la aplicación de los principios termodinámicos a los seres vivos. El impresionante desarrollo de la Bioquímica y la Biología molecular en los últimos decenios, ha demostrado que las leyes termodinámicas desempeñan un papel de principio unificador en el estudio de los fenómenos biológicos, semejante al que han desempeñado en el estudio de los cambios físicos y químicos.

Los conceptos básicos del metabolismo animal fueron establecidos por Lavoisier a fines del siglo XVIII al comparar la vida con una combustión. Lavoisier y Laplace construyeron un calorímetro de hielo, mediante el cual era posible medir la cantidad de calor producido por un animal (un cobaya), determinando la cantidad de hielo fundido en un determinado período de tiempo. Midieron también el recambio respiratorio del animal determinando la cantidad de CO₂ producido, y demostraron la existencia de una relación entre la cantidad de calor producido y la magnitud del recambio respiratorio. Lavoisier midió también la cantidad de oxígeno consumido por el hombre y demostró que aumentaba con la ingestión de alimento y la actividad física.

En 1866 Pettenkofer y Voit ⁷² , en un clásico experimento, demostraron que las cantidades de grasas y proteínas oxidadas por un sujeto en ayunas, calculadas a partir de los balances de C y N, correspondían exactamente a la cantidad de oxígeno consumida por el sujeto durante el mismo período.

En 1894 Rubner ⁷⁸ , demostró que la cantidad de calor producida por un perro

en ayunas, mantenido en un calorímetro, era igual al calor de combustión de las grasas y proteínas catabolizadas por el animal, menos el calor de combustión de la orina eliminada durante la experiencia. Dos años más tarde Laulanié⁵⁸ utilizando cobayas, conejos, gansos y perros, tanto en ayunas como alimentados, demostró que el equivalente calórico del oxígeno consumido correspondía a 4,75 kcal/litro, mientras que el calculado a partir de los balances de C y N era de 4,71 kcal/litro.

En estos experimentos Rubner y Laulanié demostraron, por tanto, que el recambio energético de los animales, expresado como producción de calor, obedece al principio de conservación de la energía. En otras palabras, la cantidad de calor producida cuando 1 g de glucosa, por ejemplo, es oxidado en un calorímetro, es la misma que la producida cuando 1 g de glucosa es oxidado en el organismo animal.

Como ha hecho notar Kleiber⁵⁵, dichas observaciones demuestran que el metabolismo animal obedece a la ley de Hess, o ley de las sumas constantes de calor formulada en 1840. Según esta ley, que es una consecuencia del primer principio, la cantidad de calor desprendido en una reacción exotérmica es independiente del curso de la reacción y depende solamente del estado inicial y el estado final de la misma. Dada la complejidad de las reacciones bioquímicas, es fácil comprender la importancia de la ley de Hess, que nos permite predecir la cantidad de calor desarrollado durante la transformación de una sustancia dada, si conocemos los productos finales de la reacción, sin necesidad de conocer las reacciones intermedias.

En 1899 Atwater y Benedict confirmaron los resultados de Rubner y Laulanié en el ser humano y en 1903 demostraron la aplicación del primer principio al hombre, durante la ejecución de trabajo muscular. Es de interés reproducir aquí la conclusión de su estudio: "Para todos los fines prácticos es justificado admitir que la ley de conservación de la energía se cumple en el organismo vivo y, de hecho, todas las razones hacen creer a priori que debe cumplirse"³.

Los principios que gobiernan el recambio de energía en los animales y el hombre quedaron pues sólidamente establecidos a principios del presente siglo, y no ha habido razón para modificarlos hasta el presente. Como escribe Brody¹⁷: "La primera ley de termodinámica se cumple tanto en los sistemas vivos como en los no vivientes: el equivalente energético del trabajo realizado por un animal, más la energía necesaria para el mantenimiento del mismo, más el incremento calórico asociado con el consumo de alimento, debe ser igual a la energía liberada por la oxidación de las sustancias

nutritivas. Este carácter definitivo da a la primera ley un sentido de finalidad universal y una base firme para las investigaciones bioenergéticas, aun cuando no conozcamos el mecanismo de las reacciones".

La energía que los seres vivos necesitan se deriva de la oxidación de los compuestos orgánicos contenidos en los alimentos (hidratos de carbono, grasas y proteínas), o de la oxidación de los propios componentes corporales, cuando el organismo se encuentra en la situación de ayuno ³⁶.

De los datos que preceden se deduce que es posible calcular el recambio energético del hombre y los animales, expresado en forma de producción de calor, de tres maneras diferentes:

- 1 - Midiendo el recambio respiratorio, es decir, la cantidad de O_2 consumido o de CO_2 producido (o ambas) durante un tiempo dado.
- 2 - Midiendo la cantidad de sustancias (alimentos o componentes corporales) oxidados durante un cierto tiempo.
- 3 - Midiendo directamente en un calorímetro, la cantidad de calor producida.

Los dos primeros métodos constituyen lo que habitualmente llamamos calorimetría indirecta, mientras que el tercer procedimiento constituye lo que llamamos calorimetría directa.

2. EL CONCEPTO DE METABOLISMO BASAL

El metabolismo basal (MB) representa el recambio de energía del organismo medido en condiciones tales que corresponda, idealmente, al recambio de energía mínimo necesario para el mantenimiento de los procesos vitales indispensables, en el momento en que la medida se realiza.

La expresión Metabolismo Basal, corresponde al término alemán *Grundumsatz* propuesto originalmente por Magnus-Levy⁶⁴ y a la expresión *Basal Metabolic Rate* (BMR) introducida por Plummer y Boothby en 1924 y generalmente utilizada en la literatura inglesa y americana ⁷³.

Aparte de las características individuales del sujeto, la magnitud del MB depende de las condiciones en que la medida se realiza. Estas condiciones pueden resumirse así: Sujeto en estado de reposo físico y mental, temperatura ambiente neutra (es decir aquella que mantiene la actividad termorreguladora del organismo al mínimo) y un lapso de 12 a 18 horas entre la última ingestión de alimento y el momento de la medida. Esta última condición tiene como objeto eliminar la influencia de la digestión, absorción y utilización metabólica de los alimentos sobre el recambio energético, es decir, lo que se ha llamado "acción dinámico-específica" o "efecto térmico del alimento". Por esta razón se ha empleado también el término de "Metabolismo post-absortivo" que me parece preferible al término de "Metabolismo en ayuno", que también se ha empleado y que, en mi opinión, debe reservarse para el MB de un sujeto privado de alimento durante un período de algunos días al menos.

En el supuesto que el MB representa el recambio de energía mínimo necesario para el mantenimiento del organismo y sus funciones, puede emplearse la expresión "Metabolismo de mantenimiento", que corresponde a la de *Erhaltungsumsatz* usada por Loewy.⁶²

Los autores americanos, sin embargo, distinguen las necesidades de mantenimiento, en términos de energía dietética, del MB. Así Brody¹⁷ escribe: "El mayor gasto de mantenimiento es el metabolismo basal"; pero de acuerdo con Lusk⁶³ opina que el MB es sólo un 85 por ciento de la energía de mantenimiento aproximadamente. Por su parte Benedict (citado por Brody p. 471) afirma: "El metabolismo basal es una cosa; la energía alimenticia necesaria para el mantenimiento es una cosa diferente".

Mi maestro Augusto Krogh⁵⁷ ha hecho notar muy acertadamente que ninguna de estas denominaciones es totalmente adecuada. En primer lugar porque nuestras medidas sólo son una aproximación al MB verdadero; concebido, según he dicho, como el recambio energético mínimo compatible con la vida. En segundo lugar, porque el MB no expresa realmente las necesidades energéticas de mantenimiento, ya que el organismo no podría mantenerse durante mucho tiempo en las condiciones en las que la medida se realiza habitualmente. Por estas razones, Krogh propuso la denominación "Metabolismo estandar" para significar que el recambio energético medido en las condiciones antes definidas, debe servir como estandar de referencia para evaluar las variaciones del metabolismo energético producidas por cambios en las actividades fisiológicas del sujeto, o a consecuencia de procesos patológicos. Nótese pues que la denominación "Metabolismo estandar", no sólo se refiere al hecho de haber realizado la medida en condiciones precisamente

definidas, sino a que dicha medida, como acabamos de señalar, debe servir como "estandar" para evaluar los cambios del metabolismo energético observados en otras circunstancias, fisiológicas o patológicas.

Krogh señala además que las por él llamadas "actividades funcionales" del organismo humano en reposo, con lo que se refiere principalmente a las actividades mecánicas de la circulación y la respiración, ascienden al menos a un 25 por ciento del metabolismo estandar, es decir, el recambio energético medido en las condiciones que antes hemos definido (Krogh p. 59). En consecuencia, opina Krogh que el MB verdadero o ideal no debe ser, a lo sumo, más de un 75 por ciento del metabolismo estandar.

En la medida que las actividades funcionales consideradas por Krogh son indispensables para el mantenimiento de la vida del sujeto, no me parece justificado deducirlas del valor del Metabolismo estandar, cuya determinación sería imposible si tales funciones no se realizan. Con respecto al comentario de Krogh es importante señalar, que según su cálculo indica, las que podríamos llamar funciones "mecánicas" son sólo una parte reducida del recambio energético medido en condiciones basales. De hecho, la estimación de Krogh es probablemente exagerada a la vista de datos más recientes.

Para nuestros fines emplearé la denominación "Metabolismo basal" (MB) para designar el recambio de energía del hombre, o los animales, medido en las condiciones antes señaladas: sujeto en reposo, ambiente térmicamente neutral y después de un período sin ingerir alimento. La duración de este período varía de unas especies a otras. Se estima habitualmente en 12 horas para la rata, 24 horas para el conejo y 4 días para la vaca (Kleiber). En el hombre la cifra habitual es de 12 a 18 horas²⁹, pero algunos autores han encontrado los valores mínimos de MB cuando la determinación se realiza entre 17 y 18 horas después de la última comida⁷⁴.

En la actualidad es frecuente hacer medidas en sujetos que no están en ayunas. La medida así obtenida se denomina Metabolismo de reposo (resting metabolic rate) habitualmente expresado en la literatura anglosajona como RMR en vez de BMR.

En nuestros estudios las determinaciones de MB fueron realizadas siempre inmediatamente después de un período de sueño de 8 horas y a las 14-16 horas de la última comida⁴⁰. Es importante realizar las medidas a la misma hora del día para evitar la influencia de los ritmos circadianos señalada por varios autores².



Una completa distensión muscular es necesaria para obtener cifras mínimas de MB, según ha sido señalado por varios autores y demostrado claramente en estudios en los que se registraron los potenciales de acción de los músculos durante la determinación⁶. Así el MB de A. Behnke (48 años, 93 Kg) en un estado de completa distensión muscular fue de 1751 kcal/24 horas. Cuando se produjo una ligera tensión muscular al retirar la almohada sobre la que descansaba la cabeza del sujeto, el MB subió a 1996 kcal/24 horas.

El concepto de MB ha sido criticado, sobre todo en los últimos años, argumentando que las condiciones en que habitualmente se practica su medida no corresponden a una situación fisiológica real, puesto que ni el hombre ni los animales se encuentran en tales condiciones más que de manera excepcional. Como ha escrito von Döbeln²⁴: "Tendríamos que buscar muy largo tiempo para poder encontrar en la naturaleza un animal en condiciones estandar, es decir, en ayunas y completa relajación muscular".

En mi opinión y aceptando lo que hay de verdad en esta objeción, creo que la medida del MB en condiciones estrictamente definidas suministra un valioso punto de referencia para evaluar e interpretar los cambios del metabolismo energético producidos en distintas circunstancias fisiológicas y patológicas, y para estudiar los factores que determinan las necesidades de energía del organismo.

2.1. Algunos datos cuantitativos sobre el metabolismo basal del hombre "normal".

Los valores de MB suelen expresarse habitualmente en términos de consumo de oxígeno (ml de O₂/minuto) o en términos de energía (kcalorias o kJulios) por unidad de tiempo (hora o 24 horas generalmente). Ambas clases de valores pueden expresarse en términos absolutos, es decir por sujeto, o referidos a una unidad de tamaño corporal (peso o superficie corporal), como luego veremos.

Las cifras comunmente usadas para expresar el MB de un adulto masculino de 20 a 25 años de edad y unos 65 a 70 kg de peso, en términos de consumo de oxígeno se hallan alrededor de 240 ml O₂ (0°C, 760 mm Hg) por minuto. Esta cifra equivale, aproximadamente a 1,15 kcal por minuto, es decir, 1656 kcal por 24 horas. Muy cercana a esta cifra es la de 1 kcal por kg por hora que corresponde, para un sujeto de 70 kg, a 1680 kcal por 24 horas.

En términos de potencia, es decir, cantidad de energía transformada por unidad de tiempo y puesto que 1 kcal/hora corresponde a 1,16 watos, no es difícil calcular la equivalencia del MB de un sujeto de 70 Kg. Suponiendo que el MB es del orden de 1 kcal por kg por hora, dicho sujeto tendrá un MB de 70 kcal por hora. La potencia correspondiente será $70 \times 1,16 = 81$ watos, es decir, una potencia energética poco mayor que la de una bombilla eléctrica de 75 watos.

Como ejemplo doy a continuación los valores medios obtenidos en dos grupos de soldados cuya edad y peso se aproximan a los del sujeto ideal que venimos considerando (véase Tabla 1).

Los valores presentados en la Tabla 1 son inferiores en un 7,6 por ciento a los valores calculados con los estandar de la Clínica Mayo¹⁵ y un 3 por ciento inferiores a los calculados utilizando las tablas de Fleisch²⁷. Esto se debe a que los datos fueron obtenidos después de un período de entrenamiento de tres semanas durante las cuales se practicaron medidas diarias a fin de familiarizar a los sujetos con el procedimiento experimental. Es sabido que los valores obtenidos en los primeros días suelen ser más elevados y descienden luego alcanzando un nivel que permanece constante. Los valores presentados en la tabla son medias de los obtenidos en varios días consecutivos después que el nivel de consumo de O_2 se había estabilizado. Los estandar de la Clínica Mayo tienden a ser más altos porque proceden de determinaciones en sujetos no previamente entrenados.

La variabilidad de las determinaciones repetidas en un mismo día fue en nuestro caso de un 2,4 por ciento de la media. La variabilidad de las medidas repetidas con un intervalo de 1 a 2 días fue del orden de 3,7 por ciento de la media, cuando el consumo de oxígeno se midió con un aparato de circuito cerrado y de 4,7 por ciento de la media cuando las medidas se hicieron recogiendo el aire espirado en un gasómetro de Tissot y practicando el análisis de dicho aire espirado.

La cifra media obtenida en nuestro grupo de soldados es prácticamente igual a la que predicen las tablas de Quenouille et al⁷⁴, basadas en el análisis estadístico de datos de MB en más de 8600 sujetos normales de los cuales 4300 eran de edad comprendida entre los 17 y 39 años. Dichas tablas predicen en efecto, para un sujeto varón de 30 años, talla y peso correspondientes a los valores medios de nuestro sujeto, un MB de 1660 kcal por día. La cifra obtenida por nosotros, como puede verse en la tabla fue de 1658 kcal por día.

T A B L A 1

Metabolismo basal en dos grupos de soldados.
Medias y desviaciones estandar. Grande, Anderson y Keys, 1958,⁴⁰.

Grupo	Número	Edad	Peso	Talla	Metabolismo basal	
		Años	Kg.	cm.	ml O ₂ /minuto	kcal/día
1	13	21,8	69,09	174,0	232	1582
		1,92	10,08	4,73	23,1	
2	12	22,0	74,20	177,0	252	1742
		1,65	7,67	5,69	13,7	
1 + 2	25	21,9	71,55	175,4	241	1658
		1,76	9,20	5,32	21,4	

La transformación de las cifras de consumo de oxígeno en kcalorias se hizo en nuestro estudio utilizando los datos de consumo de O_2 , producción de CO_2 y eliminación urinaria de N. Este cálculo da teóricamente valores de MB más exactos que los obtenidos empleando solamente la cifra de consumo de O_2 y un valor calórico de 4,83 ó 4,85 kcal por litro de oxígeno⁴⁰.

2.2. Unidades de referencia para el estudio del Metabolismo Basal en el hombre y los animales.

Desde el punto de vista médico, el interés por el estudio del MB ha estado determinado por su aplicación como método de diagnóstico clínico. La voluminosa literatura acumulada durante la primera mitad del presente siglo, contiene una enorme cantidad de determinaciones de MB en toda suerte de enfermedades, no siempre obtenidas en condiciones adecuadas. Pocas de estas publicaciones se ocupan del problema fundamental del estudio de los mecanismos y la regulación del metabolismo energético y, en este aspecto, es preciso reconocer que la literatura médica sólo ha contribuido de manera limitada al conocimiento de la significación fisiológica y bioquímica del MB.

El empleo de las medidas de MB como prueba diagnóstica, por otra parte, obliga a disponer de estandares de referencia capaces de permitir el establecimiento de diferencias cuantitativas entre el MB del sujeto "normal" y el de los pacientes afectados por enfermedades diversas. Por esta razón se han elaborado numerosas tablas que permiten predecir el MB que corresponde a un sujeto normal de características somáticas iguales a las del paciente, a fin de poder determinar, si dicho MB coincide o no, con el observado en el enfermo.

Con la introducción de métodos más precisos para el diagnóstico de ciertas enfermedades en las que el MB difiere del "normal", la medida del MB se ha hecho cada vez menos frecuente. Para muchos médicos contemporáneos, la determinación del MB es, simplemente, una técnica anticuada; lo que posiblemente explica la poca atención que la literatura médica da a este importante problema. Los fisiólogos, por otra parte, han tenido que enfrentarse con el problema de encontrar unidades de referencia capaces de expresar la relación entre el MB y el tamaño corporal en las distintas especies.

Estas dos líneas de investigación han dado como resultado el desarrollo de fórmulas que permiten la predicción satisfactoria del MB del hombre y los animales

(específicamente los mamíferos y aves, es decir, los animales homeotermos), pero han perdido de vista los problemas fisiológicos fundamentales. Esta situación ha sido acertadamente descrita por Keys et al. en su obra sobre la Biología del ayuno humano en la frase que transcribo a continuación: "Los argumentos acerca de las virtudes de uno u otro exponente que debe ser aplicado al peso corporal para estimar el metabolismo de un animal son en su mayoría académicos y han tenido el efecto indeseable de distraer la atención del problema más importante de los mecanismos y regulación del metabolismo" 49 .

La situación actual del estudio del MB en el hombre y los animales superiores es, en cierto modo, paradójica. Poseemos fórmulas que nos permiten predecir el MB con notable exactitud; pero cuya interpretación fisiológica es difícil, e incluso errónea. La consideración de los factores que determinan el MB, en un sentido fisiológico no permite, en cambio, la predicción exacta del MB.

Es uno de mis objetivos en la tarde de hoy analizar las razones de esta situación.

3. METABOLISMO BASAL Y TAMAÑO CORPORAL EN DISTINTAS ESPECIES:

LA "LEY DE SUPERFICIE" Y EL CONCEPTO DE "TAMAÑO METABOLICO"

El tamaño corporal ejerce una influencia indudable sobre la magnitud del MB del animal, que se pone claramente de manifiesto cuando se comparan especies de homeotermos de distinto tamaño. La relación entre tamaño corporal y MB ha sido, de hecho, uno de los temas clásicos de la Fisiología del recambio energético, de cuyo estudio se han derivado conceptos que han dominado el pensamiento fisiológico durante muchos años.

Es importante considerar esta relación con algún detenimiento pues como ha escrito Schmidt-Nielsen no hace muchos años: "El análisis de la función en relación con el tamaño corporal se ha transformado en un camino de inmenso interés en nuestros intentos de averiguar como funcionan los animales" 82 .

Los mamíferos constituyen un grupo particularmente favorable para este estudio, debido a las enormes diferencias de tamaño que se encuentran entre sus miembros. El más pequeño de los mamíferos, la musaraña etrusca (*Sorex etruscus*) pesa por término

medio unos 2 g, pero algunos ejemplares no pesan más de 1,6 g. La ballena azul (*Balaenoptera musculus*) puede pesar hasta 134 toneladas. La relación de tamaño entre estas dos especies es, por tanto del orden de casi 1 a 100 millones ⁷⁰.

3.1. Metabolismo basal en mamíferos de distinto tamaño.

Cualquiera que sea la forma que se emplee para expresar el MB de un animal (consumo de O_2 por minuto, kcal por hora o por día, etc.), no es difícil comprender que el MB de un elefante, una vaca o un caballo debe ser mayor que el de una rata o un ratón. Es de conocimiento general que el MB de un animal aumenta al aumentar su tamaño corporal, y esta correlación positiva entre tamaño corporal, representado por el peso del animal, y MB, ha sido reconocida desde hace muchos años. ⁵⁵

La cuestión que se plantea está en saber si el MB guarda la misma proporción con el peso corporal en todas las especies, cualquiera que sea su tamaño. Esto equivale a preguntar si el MB de un caballo, por ejemplo, es igual al MB de un grupo de ratas cuyo peso sea igual al peso del caballo.

Es fácil contestar a esta pregunta utilizando los datos de la literatura. La conocida tabla de E. Voit que reproducimos a continuación y que incluye también 2 aves ⁸⁷ muestra que un caballo de 441 kg de peso tiene un MB de, prácticamente 5000 kcal por día (véase Tabla 2).

Las determinaciones en ratas recogidas por Kleiber ⁵⁵ indican que una rata de 280 g de peso tiene por término medio un MB del orden de 28 kcal por día. En términos de peso, el caballo equivale a unas 1575 ratas ($441 : 0,28$); pero el MB de las 1575 ratas es $1575 \times 28 = 44100$ kcal por día. Por tanto el MB de las ratas es $44100 : 5000 = 8,8$, es decir, 8,8 veces mayor que el MB del caballo. Podemos decir por tanto que, por unidad de peso corporal el MB de la rata es 8,8 veces mayor que el del caballo.

En el ejemplo que acabo de exponer podemos calcular que el MB del caballo por kg, de peso corporal y día es de 11,3 kcal, mientras que el de la rata es de unas 100 kcal. En el caso del hombre, con los datos que antes hemos mencionado, el MB puede cifrarse aproximadamente en unas 24 kcal por kg por día.

T A B L A 2

Metabolismo basal en distintos animales según E. Voit, 1901⁸⁷.

Animal	Número de determinaciones	Peso	Metabolismo basal, kcal/día	
			por kg	por m ²
Caballo	8	441	11,3	948
Cerdo	2	128	19,1	1078
Hombre	5	64,3	32,1	1042
Perro	15	15,2	51,5	1039
Conejo	5	2,3	75,1	776
Ganso	6	3,5	66,7	1018
Gallina	2	2,0	71,0	1008

Todos los animales estaban en ayunas, excepto el caballo. Los datos para el caballo proceden de Zunzt y Hageman y fueron corregidos por Voit para descartar la acción dinámico-específica. Krogh (1916) señala que la corrección introducida es un tanto arbitraria.

Los datos para el conejo fueron calculados teniendo en cuenta la superficie total. Cuando se descuenta la superficie de las orejas el metabolismo basal asciende a 917 kcal/m² por día.

Este ejemplo que podría multiplicarse con datos de otras especies muestra, de acuerdo con los de la Tabla 2, que el MB, expresado por unidad de peso corporal, guarda una correlación negativa con el peso del animal.

Este hecho fue señalado por primera vez por Treviranus en 1832, quien calculando la producción de CO_2 durante 100 minutos por 100 g de peso corporal concluyó que los animales de pequeño tamaño tienen, por unidad de peso, un recambio de energía mayor que los animales grandes ⁸⁵. La observación de Treviranus fue confirmada por otros investigadores ⁷⁵ y es conocida en la literatura francesa con el nombre de "ley de la tallas". El caso extremo es ilustrado por los cálculos de Rubner ⁷⁹ según los cuales un ratón recién nacido con un peso de 1,5 g tiene un recambio energético de 654 kcal por kg, por día, mientras que el de una ballena adulta de 70 toneladas es de 1,7 kcal por kg por día.

Es pues evidente que, si bien la magnitud del MB de un animal está relacionada con el tamaño corporal del mismo, la relación no es una simple proporción aritmética. El problema está por tanto en averiguar la función matemática que define esta relación. Limitándonos a los mamíferos el problema está en hallar la función del peso corporal que utilizada como unidad de referencia, da una cifra de MB constante para todas las especies, independientemente del peso del animal.

3.2. La "Ley de superficie".

En 1838 Sarrus y Rameaux presentaron a la Real Academia de Medicina de París, una memoria en la que aparecen las ideas que habían de conducir al desarrollo de la llamada "Ley de superficie". Es importante ocuparnos de esta cuestión con algún detalle porque la contribución de Sarrus y Rameaux, profesores de la Universidad de Estrasburgo, es atribuida a veces a von Bergman, cuyos estudios datan de 1847, y otras veces a Robiquet y Thillaye, comisarios de la Academia de Medicina de París. La participación de estos dos últimos autores consistió en la presentación oral de la memoria de Sarrus y Rameaux en la sesión de la Academia de Julio de 1839, según el informe que aparece publicado en el Boletín de la Academia ⁸¹.

El trabajo de Sarrus y Rameaux se basa en los postulados siguientes:

1. "Entre dos poliedros semejantes los volúmenes son proporcionales al cubo y las superficies proporcionales al cuadrado de los lados homólogos.
2. Si todas las demás condiciones son iguales, cuerpos de la misma naturaleza pierden en cada momento cantidades de calor que son proporcionales a sus superficies libres.
3. En animales de la misma especie, en estado normal, y en condiciones idénticas, las cantidades de calor desarrollado durante un período dado de tiempo son proporcionales a las cantidades de oxígeno absorbido en la respiración, así como a los volúmenes de aire inspirado.
Si admitimos que la temperatura de los animales es constante, hemos de reconocer que en ellos se da una igualdad perfecta entre las cantidades de calor producido y emitido. Puesto que la pérdida de calor es proporcional al tamaño de la superficie libre y este tamaño es a su vez proporcional al cuadrado de los lados homólogos, es preciso que las cantidades de oxígeno absorbido, y su equivalente la cantidad de calor producido, por una parte, y perdido, por otra, sean también proporcionales al cuadrado de las dimensiones correspondientes de los animales que se comparan".

Los postulados que acabo de reproducir muestran sin duda alguna que Sarrus y Rameaux fueron los primeros en establecer lo que llamamos la "Ley de superficie"; pero es interesante señalar que en el resto de la memoria los investigadores franceses no se ocupan prácticamente de la producción de calor y se dedican a estudiar, principalmente, las relaciones entre tamaño corporal, capacidad pulmonar, frecuencia respiratoria, frecuencia del pulso, etc.

Desde el punto de vista histórico es igualmente importante señalar que los comisarios Robiquet y Thillaye no se muestran de acuerdo con la tesis mantenida en la memoria de Sarrus y Rameaux. En el último párrafo de la presentación de Robiquet y Thillaye (p. 1100, Ref. 81) puede leerse: "... las premisas de los Sres. Sarrus y Rameaux no tienen certeza suficiente para que sea posible admitir como verdades incontestables las consecuencias de ellas deducidas ...".

Permítaseme añadir finalmente que en la memoria no aparecen datos cuantita-

tivos ni indicación alguna de que Sarrus y Rameaux hubiesen realizado medidas en animales.

En 1847, el zoólogo alemán H. von Bergmann ¹¹, quien fue el primero en utilizar los términos *homeoterma* y *poiquiloterma*, publicó los estudios que han dado lugar a que muchos autores posteriores le hayan atribuido la paternidad de la "Ley de superficie". Parece evidente que von Bergmann no conocía el trabajo de Sarrus y Rameaux, publicado solamente en forma resumida como he indicado. Al igual que sus predecesores franceses, von Bergmann no presenta medidas propias de recambio respiratorio, o de recambio de energía. Su punto de partida se halla en el estudio de la regulación de la temperatura en distintas especies animales y su relación con la distribución geográfica de las mismas. Para el zoólogo alemán los pequeños mamíferos no pueden mantener su temperatura corporal más que reduciendo la pérdida de calor, o aumentando la producción del mismo. Cree, como Sarrus y Rameaux, que la pérdida de calor está determinada por la superficie corporal y escribe: "La superficie del cuerpo determina, *ceteris paribus*, las pérdidas de calor ... Un gramo de animal de gran tamaño debe, en general, respirar menos que un gramo de animal de menor tamaño". Mientras que Sarrus y Rameaux parecen haberse preocupado principalmente de formular las relaciones biométricas entre superficie corporal y ciertas funciones fisiológicas, incluyendo el consumo de oxígeno; von Bergmann afirma claramente que la superficie corporal es el factor que determina la magnitud del recambio energético. En otras palabras, que, como dice Le Breton ⁵⁹ "la magnitud de la termolisis determina la magnitud de la termogénesis".

La documentación de la "Ley de superficie" con datos experimentales hubo de esperar más de 30 años necesarios para el desarrollo y generalización de las técnicas de calorimetría indirecta, y a la introducción de fórmulas para el cálculo de la superficie corporal a partir del peso.

3.3. La contribución de Rubner a la "Ley de superficie".

En 1883 aparece en el *Zeitschrift für Biologie* el clásico trabajo de Max Rubner ⁷⁷ "Über den Einfluss der Körpergrösse auf Stoff- und Kraft-wechsel", cuyos resultados bien conocidos resumimos en la Tabla 3.

Estos datos constituyen la primera demostración experimental de la "Ley de su-

T A B L A 3

Metabolismo basal en los perros estudiados por Rubner, 1883,⁷⁷.

Peso Kg.	Superficie cm ² .	Metabolismo basal , kcal/día		
		Total	Por kg de peso	Por m ²
31,2	10750	1114	35,7	1036
24,0	8805	982	40,9	1112
19,8	7500	909	45,9	1207
18,2	7662	841	46,2	1097
9,6	5286	626	65,2	1183
6,5	3724	430	66,1	1153
3,2	2423	282	88,1	1212

perficie", que, a la vista de dichos datos, puede expresarse diciendo que el MB de los animales homeotermos de distinto tamaño, es constante cuando se expresa por unidad de superficie corporal. Utilizando las palabras de Rubner: "Para superficies iguales hay un consumo isodinámico de alimentos". Los datos de la Tabla muestran en efecto que, independientemente de su tamaño corporal, la producción calórica diaria de los perros es del orden de 1000 kcal por m². No es pues de extrañar que la formulación de la "Ley de superficie" se atribuya frecuentemente a Rubner, con olvido de las contribuciones teóricas de Sarrus y Rameaux y de von Bergmann que hemos mencionado.

Rubner, por su parte, se consideraba a sí mismo como el creador de la "Ley de superficie" y se transformó en su más vigoroso defensor, negando importancia al concepto de "tejido activo" (o protoplasma) que Voit y él habían utilizado anteriormente y sobre el que hemos de volver más adelante.

La opinión de Rubner aparece claramente expresada en las líneas con que comienza el capítulo 12 de su conocida obra: "Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung" ⁷⁹, que traduzco a continuación: "Yo fui el primero en demostrar que la producción de calor en perros que tenían aproximadamente la misma cantidad de grasa, eran de pelo corto y se encontraban en reposo y ayuno, es proporcional a su superficie corporal. La explicación de este hecho, que formulé de acuerdo con los conocimientos científicos de la época, fue que la diferencia del metabolismo térmico entre perros grandes y pequeños no es debida a que sus células estén organizadas de modo diferente, sino a que el estímulo debido al enfriamiento de la piel actúa sobre la actividad celular con distinta intensidad".

Con Rubner la "Ley de superficie" adquiere la categoría de una ley fisiológica, aplicable al metabolismo energético de todos los animales homeotermos. Es evidente que Rubner comprendió claramente las dificultades teóricas que la "Ley de superficie" plantea, cuando se tiene en cuenta que las células de los tejidos homólogos que constituyen el organismo de los animales de distinto tamaño no son esencialmente diferentes, ni en su morfología ni en sus propiedades bioquímicas. En consecuencia, si los animales de distinto tamaño tienen por unidad de peso un número aproximadamente igual de células, y si estas células son metabólicamente semejantes, no puede esperarse que el MB expresado por unidad de peso sea diferente, a menos que la actividad metabólica de dichas células esté modificada por factores que dependen de su tamaño corporal y, más específicamente, del tamaño de su superficie corporal. Para resolver esta dificultad Rubner introduce,

como hemos visto, la idea de estímulos nerviosos originados por el enfriamiento de la piel, como factor determinante del nivel del recambio energético de dichas células. El recambio energético del animal viene así a estar determinado por las exigencias de la termorregulación.

Para Rubner la "Ley de superficie" no se explica suponiendo que existen diferencias específicas entre el "protoplasma" de los homeotermos grandes y el de los pequeños. Hasta el fin de sus días mantuvo Rubner que el metabolismo energético de las células es básicamente semejante en todos los animales. En su capítulo del *Handbuch der Physiologie*⁸⁰ escribe (p. 166): "El protoplasma de las distintas especies de poiquilotermos muestra pocas diferencias en cuanto se refiere a sus propiedades energéticas fundamentales. Lo mismo ocurre con las distintas especies de homeotermos que muestran, por tanto, pocas diferencias a la misma temperatura y para igual superficie".

Según Rubner pues, el recambio energético y su manifestación la producción de calor, son una propiedad fundamental de la célula viva, que en los animales homeotermos está subordinada a las exigencias de la termorregulación, bajo la dependencia del sistema nervioso. Según sus propias palabras: "Algunos hechos como la velocidad de la circulación y el aporte de oxígeno, no serían más que la consecuencia de una acción primaria de origen nervioso, que daría lugar a necesidades de oxígeno más elevadas en las células más ricamente inervadas"⁷⁹.

Refiriéndose al caso del hombre escribe Rubner: "No hay razón aparente por la que la intensidad de las oxidaciones, no deba corresponder a la extensión de la superficie corporal, puesto que el enfriamiento causado por la temperatura del aire debe influir sobre la temperatura de la piel y estimular la producción de calor de la misma manera en los animales grandes y pequeños"⁷⁹.

La cantidad de "protoplasma", o como hoy decimos la "masa celular corporal", no es, según Rubner, una unidad adecuada para expresar la magnitud del recambio energético. He aquí sus propias palabras: "El protoplasma de los animales de distinto tamaño no es una unidad en el sentido de que es idéntico en su modo de vida y de que su producción de calor sólo depende de la temperatura corporal. En los animales grandes y pequeños, jóvenes y viejos, nos encontramos con factores que activan el metabolismo con distintas intensidades. La teoría del enfriamiento es totalmente compatible con el hecho que en los animales grandes y pequeños, la producción de calor es proporcional a su

superficie, dentro de la zona de regulación física. Incluso en una situación en la que el enfriamiento no es efectivo, la producción de calor es el resultado de las condiciones de enfriamiento que eran efectivas en otros tiempos" ⁷⁹ .

Sin entrar ahora en más detalles acerca de las ideas de Rubner podemos concluir que la "Ley de superficie" es para el investigador alemán, un principio fundamental en la organización de los animales homeotermos, al servicio de la regulación de la temperatura corporal.

3.4. *La contribución de Richet.*

El nombre del fisiólogo francés Richet aparece frecuentemente asociado con el desarrollo de la "Ley de superficie"; pero, como señala Le Breton⁵⁹ Richet no se preocupó de los aspectos teóricos de la "Ley de superficie" y sus conclusiones no difieren fundamentalmente de las de Rubner. "Los tejidos, escribe Richet, son casi siempre de la misma naturaleza y de la misma estructura. Lo que les diferencia funcionalmente en el gorrión, la oveja, el caballo, o la carpa, es el sistema nervioso excitador, que es capaz de inducir en ellos combustiones químicas activas o lentas".

La aportación original de Richet consiste en haber propuesto que el peso relativo del cerebro es mayor en los homeotermos más pequeños. Según Richet cuanto más pequeño es un animal tanto más activos son sus cambios químicos y tanto más voluminoso es, relativamente, su cerebro. Esto, le lleva a suponer que la mayor producción de calor de los animales más pequeños (por unidad de peso) está mediada por una mayor actividad nerviosa. Richet acepta que la extensión de la superficie cutánea es la que determina la magnitud del recambio de energía; pero cree que éste es mayor en los homeotermos de pequeño tamaño, porque el sistema nervioso está más desarrollado en ellos ⁷⁶ .

3.5. *La contribución de von Hoesslin.*

La contribución de von Hoesslin es de particular importancia para el problema que nos ocupa, ya que a él se debe la primera demostración experimental de la "Ley de superficie" en los poiquilotermos. Cinco años después de la publicación de Rubner de 1883, von Hoesslin observó que el MB de peces de distinto peso es también proporcional a

su superficie corporal. Puesto que estos animales no mantienen temperatura corporal constante, es evidente que la proporcionalidad entre superficie corporal y MB no puede interpretarse como prueba de que la producción de calor está determinada por la pérdida del mismo, determinada a su vez por la extensión de la superficie corporal, con objeto de mantener constante la temperatura del animal.

Pero además, von Hoesslin demostró que perros de la misma camada mantenidos a temperaturas diferentes no mostraban al cabo de algún tiempo una diferencia de MB proporcional a la diferencia entre las temperaturas ambientales a que habían sido sometidos. El perro sometido al frío mostró al cabo de unas semanas pelo más largo que el mantenido a temperatura más elevada, pero su MB sólo aumentó ligeramente. Por otro lado, perros de pelo corto o de pelo largo, sometidos a la misma temperatura tienen el mismo MB, a pesar de que la pérdida de calor es mayor en los de pelo corto, debido a la menor capacidad aislante de su pelaje ⁴⁵.

Los experimentos de von Hoesslin, como ha escrito recientemente Schmidt-Nielsen ⁸² demuestran que la función primaria del MB no es el mantenimiento de la temperatura corporal.

Para von Hoesslin la termogénesis determina la termolisis, al revés de lo postulado por Rubner en su concepto de la "Ley de superficie". La proporcionalidad entre MB y superficie corporal es para von Hoesslin la expresión de un principio biométrico fundamental que gobierna la arquitectura y la función del organismo animal; tanto en los homeotermos, como en los poiquilotermos.

Von Hoesslin es considerado como el principal teórico de la "Ley de superficie" y es, probablemente, el autor que con más empeño trató de encontrar una explicación de las relaciones entre superficie corporal y MB distinta de la defendida por Rubner. No es del caso detallar ahora los argumentos empleados por von Hoesslin; pero sí debo señalar el poco eco que su obra encuentra en la literatura contemporánea, debido probablemente a la extensión y dificultad de sus publicaciones y a la complejidad de sus razonamientos matemáticos.

No obstante, la obra de von Hoesslin ha tenido importante repercusión en otros estudios biométricos relacionados con el MB del hombre y los animales, que por apartarse de mi objetivo principal no debo considerar ahora.

3.6. El concepto de "Tamaño metabólico".

En su conocida monografía de 1916⁵⁷ Krogh critica la "Ley de superficie" tal como fue concebida por Rubner. En opinión de Krogh el MB no debe ser expresado por metro cuadrado de superficie corporal, ni por ninguna otra medida de superficie, sino que debe ser referido a una potencia del peso corporal P, es decir a Pⁿ. Para los animales homeotermos puede aceptarse provisionalmente según Krogh, n = 0,66, es decir 2/3.

Este punto de vista ha sido desarrollado ulteriormente, sobre todo por Brody¹⁷ y por Kleiber⁵⁵, cuyos estudios demostraron que el MB de los mamíferos, desde el ratón al elefante, o desde la rata a la vaca, es una función lineal del peso corporal en kg elevado a la potencia 0,73 ó 0,75, respectivamente. El último valor, derivado por Kleiber, es hoy universalmente utilizado. En realidad, no existe diferencia significativa entre ambos valores.

Utilizando 14 valores de 12 especies animales (ratón, rata, cobaya, conejo, monos Ateles, perro, chimpancé, oveja, hombre, cerdo, caballo y elefante, referidos en mi publicación de 1980³⁸ he encontrado una correlación de r = 0,9996 entre logaritmo decimal del peso corporal en kg (x) y logaritmo decimal del MB en kcal por 24 horas (y). (Véase Figura 1). La ecuación de regresión derivada por mí es:

$$y = 1,8806 + 0,7519 x \quad (1)$$

Esta ecuación, en forma exponencial es:

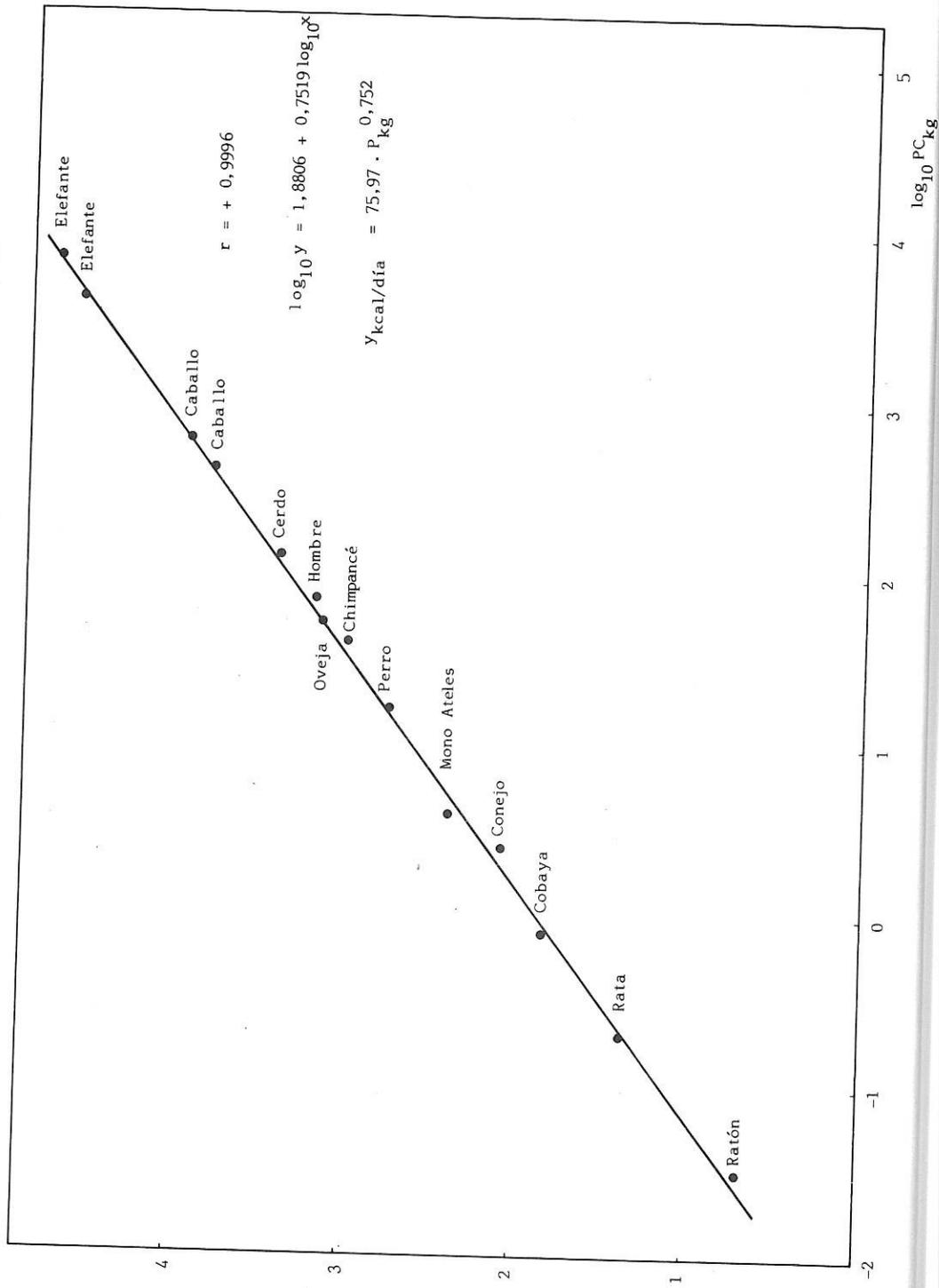
$$y_{\text{kcal/24 horas}} = 75,97 \cdot x_{\text{peso en kg}}^{0,752} \quad (2)$$

La potencia 0,75 del peso corporal corresponde pues al "Tamaño metabólico" o "Tamaño corporal efectivo". La propiedad fundamental de esta función es que cuando la producción calórica de un animal se divide por su "Tamaño metabólico" se obtiene un cociente que es prácticamente constante para todas las especies de homeotermos. En otras palabras, el MB expresado por unidad de "Tamaño efectivo", es constante para todos los homeotermos. Pero esta relación no sólo es válida para los homeotermos sino también para los poiquilotermos, ciertos árboles y los organismos monocelulares según demuestran los estudios de Hemmingsen⁴⁴ a los que luego hemos de referirnos.

Benedict, a quien se deben extensos estudios en muchas especies animales⁸ se opuso al concepto de "Tamaño metabólico" sosteniendo que la expresión del MB por unidad

\log_{10} kcal/24 horas

FIGURA 1.- Relación \log_{10} peso corporal kg, y \log_{10} Metabolismo basal, kcal/día.



5
4
3
2
1
0
log₁₀ PC_{kg}

de peso corporal elevado a una potencia fraccionaria es errónea. En su opinión esta forma de presentar los datos de MB "enmascara por completo las diferencias entre unas especies y otras". Según Benedict, todo intento de obtener una expresión matemática válida para expresar el MB de todas las especies animales es "completamente inútil". La opinión de Benedict ha sido criticada por muchos autores entre ellos por von Döbeln²⁴ y por Kleiber⁵⁵. Para este último autor la relación lineal entre logaritmo decimal del MB y logaritmo decimal del peso corporal en kg es un hecho real y no un artificio matemático. Además, los datos de Benedict representados en forma logarítmica (*Vital energetics*) coinciden muy exactamente con los datos originales de Kleiber.

3.7. Crítica de la "Ley de superficie".

Desde la publicación de von Hoesslin en 1888⁴⁵ las críticas a la "Ley de superficie", tal como fue expresada e interpretada por Rubner, han dado lugar a una extensa literatura cuyo análisis sería difícil de llevar a cabo sin exceder los límites que debo respetar. Debo limitarme por tanto a exponer sucintamente los principales argumentos que se han utilizado y a comentar muy brevemente la significación de algunos de ellos.

1 - En la mayoría de los datos experimentales publicados no se ha medido directamente la superficie corporal. Esta ha sido calculada utilizando diversas fórmulas que permiten su estimación aproximada a partir de los datos de peso corporal o de peso y talla, en el caso de la especie humana.

Lo que se obtiene es una estimación de la superficie corporal, que se aproxima más o menos a la superficie real según la ecuación utilizada. La diferencia de criterios empleados para el cálculo de la superficie se pone fácilmente de relieve en la revisión realizada por Kleiber⁵⁴, de los datos de 10 publicaciones aparecidas en 1954 sobre el MB de la rata. Cuatro de los 10 autores no explican como midieron o calcularon la superficie corporal. Un autor, multiplicó la potencia 2/3 del peso corporal en kg por 7,42, otro por 9,1 y un tercero por 10. Otro autor multiplicó la potencia 0,6 del peso por 12,44. Otros autores emplearon una extrapolación logarítmica utilizando fórmulas en las que la potencia 2/3 del peso corporal en kg fue multiplicada por 7,42, 11,36 y 12,44 respectivamente. El comentario de Kleiber merece ser reproducido: "Este es, para el metabolismo de la rata solamente, el resultado para este año de un siglo de "Ley de superficie".

2 - La superficie geométrica calculada con las fórmulas habituales, tales como la fórmula de Meeh⁶⁶ o la de Du Bois²⁵ no corresponde necesariamente a la superficie radiante en sentido fisiológico. Así por ejemplo, en el caso del conejo la inclusión de la superficie de las orejas hace disminuir el MB de 917 kcal por m², por día, a 776 kcal por m², por día, según se hizo notar en la Tabla 2. Pero además, como ya señaló d'Arsonval (citado por Le Breton, 1926): "Si es fácil calcular la superficie anatómica o geométrica de un animal, la superficie radiante es imposible de estimar, puesto que varía de un momento a otro con el estado de la circulación periférica".

Si la pérdida de calor fuese el factor determinante de la magnitud del MB, dos animales de idéntico tamaño y superficie corporal, sometidos a temperaturas ambientales diferentes deberían tener distintos niveles de MB y la diferencia debería ser proporcional a la diferencia de las temperaturas ambientales. Que esto no es así fue demostrado en el clásico experimento de von Hoesslin al que antes hemos aludido⁴⁵. Dos perros de la misma camada fueron sometidos a temperaturas diferentes; uno de ellos fue mantenido a 32°C, mientras que el otro fue mantenido a 5°C. El metabolismo del perro sometido a la temperatura más baja fue solamente superior en un 12 por ciento al MB del perro sometido a la temperatura más alta. Pero la diferencia entre la temperatura corporal y la temperatura ambiental era unas 5 veces mayor en el perro sometido a 5°C que en el sometido a 32°C. El primero de los perros aumentó su aislamiento térmico gracias al desarrollo del pelo, que al fin del experimento pesaba 3 veces más que el pelo del perro sometido a 32°C. Así pues, y parafraseando a Kleiber⁵⁵, podemos decir que es posible mantener MB constante ajustando la pérdida de calor al metabolismo y no a la inversa.

3 - Los animales poiquiloterms, es decir aquellos que no mantienen temperatura corporal constante, muestran un MB más bajo que los homeoterms del mismo tamaño, pero su metabolismo es afectado por el tamaño corporal en la misma forma, o en forma muy parecida, a como se afecta en los homeoterms. Este hecho, primeramente demostrado por von Hoesslin, como ya hemos dicho, ha sido extensamente documentado en el estudio llevado a cabo por Hemmingsen en 1960⁴⁴. Los datos analizados por Hemmingsen muestran en efecto que la proporcionalidad entre MB y la potencia 0,75 del peso corporal no sólo se cumple en los mamíferos y aves (es decir los animales homeoterms), sino también en los poiquiloterms multicelulares, en ciertas plantas, como algunos árboles, y en los organismos monocelulares como las bacterias, levaduras, flagelados, infusorios, amebas y huevos de animales marinos.

Cuando el logaritmo decimal del MB en kcal por hora representa en función del logaritmo decimal del peso del organismo, se obtienen tres líneas rectas paralelas con la misma pendiente 0,75; pero tres distintas ordenadas en el origen. La primera línea con la ordenada más baja es denominada por Hemmingsen "línea unicelular". La segunda, con ordenada en el origen intermedia, es denominada "línea de los poiquiloterms" y la tercera, con la ordenada en el origen más alta es denominada "línea de los homeoterms".

La relación logarítmica para cada una de las tres líneas está descrita por la ecuación:

$$\log_{10} \text{kcal/hora} = \log_{10} k + n \log_{10} \text{peso en g.} \quad (3)$$

Los valores de $\log_{10} k$ calculados por Hemmingsen para cada una de las tres líneas son los siguientes:

- 4,074 para la línea de los organismos unicelulares
- 3,161 para la línea de los organismos poiquiloterms
- 1,706 para la línea de los organismos homeoterms

Así pues la relación lineal entre MB y una potencia fraccionaria del peso corporal es una propiedad común a la organización de todos los seres vivos, que es evidentemente independiente de la regulación de la temperatura.

4 - En el caso de los homeoterms la relación entre MB y peso corporal suele expresarse por medio de la llamada "regla de Kleiber", según la cual el MB en kcal por día es igual a 70 veces la potencia 0,75 del peso corporal P en kg, es decir:

$$\text{MB} = 70 \times P^{0,75} \quad (4)$$

Esta ecuación aplicada a un hombre de 70 kg da $70^{0,75} = 22,9$ y $22,9 \times 70 = 1603$ kcal por día, que es del orden de magnitud de los ejemplos antes mencionados.

Pero aunque esta relación es generalmente válida para comparaciones interespecíficas, no lo es tanto cuando se aplica a individuos de distinto tamaño dentro de una especie. Como ejemplo presento en la Tabla 4 mis cálculos con los datos obtenidos en distintos grupos de perros por varios autores. Como puede verse los valores del exponente varían entre 0,61 para los perros estudiados originalmente por Rubner y 0,82 para los perros utilizados en los cálculos de Brody y de Kleiber (véase Tabla 4).



T A B L A 4

Análisis de algunos datos de metabolismo basal (MB) en perros.
Correlación (r) entre \log_{10} del peso en Kg y \log_{10} MB (kcal/día).

Autor	Número de animales	r	Regresión ^(a)
Frank y Voit ^(c)	12	0,982	$MB = 93,4 \times P^{0,77}$
Rubner ^(d)	7	0,995	$MB = 142,3 \times P^{0,61}$
Kleiber ^(e) y Brody ^(f)	11 ^(b)	0,912	$MB = 56,2 \times P^{0,82}$
Anteriores más Voit y Danford ^(g)	32	0,866	$MB = 104,4 \times P^{0,68}$

a) Transformación exponencial de la regresión logarítmica. P peso en kg.

b) Incluye todos los perros empleados en los cálculos por Brody y por Kleiber.

c) Frank und Voit. Z. F. Biol. 42, 309, (1901)

d) Ref. 77.

e) Ref. 55 f) Ref. 17

g) Danford et al. J. Clin. Invest. 35, 1205, (1956).

Por todo lo dicho es pues evidente que la proporcionalidad entre MB y superficie corporal, o más exactamente entre MB y la potencia 0,75 del peso corporal no puede interpretarse como prueba de que la pérdida de calor determine la magnitud del metabolismo. Hace más de 40 años Lehnartz expresó el concepto de esta relación del modo siguiente: "La proporcionalidad entre superficie y producción de calor, en contra de lo creído originalmente, no depende de la pérdida de calor por la superficie... lo más simple es considerar que la superficie corporal constituye la mejor expresión de la totalidad de la masa de tejidos activos del organismo" ⁶⁰.

Debemos ocuparnos ahora de las relaciones entre MB y la masa de tejidos activos del organismo.

4. EL CONCEPTO DE "MASA CELULAR ACTIVA"

El MB de un individuo representa la suma de las actividades metabólicas de las células que le constituyen, en las condiciones en que la medida se realiza ^{16,55}. En los animales superiores es fácil comprender que los minerales del hueso, la grasa depositada en el tejido adiposo, el agua del compartimento extracelular, etc, deben tener una participación prácticamente nula en el recambio energético del organismo.

Este concepto fundamental ha sido oscurecido por el auge de la "Ley de superficie" que, como hemos dicho, ha dominado el pensamiento fisiológico durante muchos años.

En la literatura, tanto clásica como moderna se ha empleado el concepto de "masa celular activa", "masa protoplásmica" o simplemente "protoplasma" para indicar la fracción del peso corporal total que corresponde al peso de los elementos celulares responsables de la actividad metabólica del organismo.

La idea de Masa celular activa aparece claramente definida por Voit en su publicación de 1902 sobre la ley de isodinamia, con las siguientes palabras: "Las causas desconocidas del metabolismo se encuentran en las células del organismo. La masa de estas células y su capacidad para descomponer materiales determina el metabolismo.... La producción de energía tiene un límite superior bien definido que viene dado por la capacidad de las células" ⁸⁶. Esta definición de Voit es recogida por Lusk en su conocida obra (63, p. 43).

Rubner parece haber aceptado inicialmente la idea de una relación cuantitativa entre MB y la masa de "tejido activo" y de hecho estimó que esta ascendía a 37,8 kg para un hombre de 60 kg.; pero como hemos visto abandonó esta idea al suponer que es la superficie corporal, y no la masa celular, la que determina la magnitud del MB.

Entre los fisiólogos americanos, Benedict fue de los primeros en admitir que la masa de células activas es el factor determinante del MB, uniéndose así a la opinión de Voit, Kleiber⁵⁵ afirma con toda claridad (p. 237): "El metabolismo basal del animal es la suma de las actividades metabólicas de todas sus células (si no se tienen en cuenta posibles reacciones en el líquido extracelular)" Ante esta afirmación no es fácil comprender la resistencia de Kleiber para admitir la superioridad teórica de la masa celular como índice de referencia del MB. El concepto de protoplasma activo, escribe Kleiber (p. 193), es demasiado vago para ser discutido. Y añade: "Por definición, la actividad del protoplasma está determinada por el metabolismo basal". Esta afirmación está a mi juicio en contradicción con la afirmación anterior. El MB es el resultado de la actividad del "protoplasma" o masa celular, y no a la inversa. Es curioso que Kleiber, que ha contribuido de modo tan importante a demostrar la inexactitud de la "Ley de superficie", no parece capaz de desprenderse completamente de las implicaciones de dicha ley. De alguna manera Kleiber parece aceptar, que el MB está, de hecho, determinado por las exigencias de la termorregulación.

Algunos fisiólogos franceses también utilizan el concepto de masa celular como determinante del MB; pero mantienen que las diferencias de MB entre animales de distinto tamaño reflejan diferencias en el nivel de la actividad metabólica de sus células respectivas⁵⁹.

Así pues hay al menos tres maneras diferentes de concebir el papel de la masa celular como determinante del MB:

- 1 - La masa celular posee una actividad metabólica constante en condiciones basales para los homeotermos de distinto tamaño. El metabolismo de un animal dado vendría pues determinado por la proporción de masa celular a peso total del animal. Esta parece haber sido la idea admitida originalmente por Voit.
- 2 - La masa celular posee una actividad metabólica intrínseca semejante

para todos los homeotermos; pero esta actividad está supeditada en el animal entero a las demandas de la termorregulación, según expresa la "Ley de superficie". Este es el punto de vista de Rubner.

- 3 - La masa celular o protoplasma de distintos animales tiene diferentes niveles de actividad metabólica en animales de distinto tamaño⁵⁹.

Para Brody¹⁷ la teoría de la masa celular activa es inútil porque es más difícil medirla que medir la superficie corporal. Tanto él como Kleiber utilizan la potencia fraccionaria del peso corporal como unidad de referencia para expresar el MB, según hemos visto; a pesar de que Kleiber admite⁵⁵(p. 193) que las diferencias en composición anatómica entre animales grandes y pequeños pueden servir para explicar las diferencias metabólicas entre los mismos.

Con el desarrollo de la metodología para el estudio de la composición corporal en el hombre ha sido posible obtener medidas del tamaño de la masa celular; pero es preciso reconocer que a pesar del entusiasmo de algunos autores^{7,23,67,68,91}, las medidas de masa celular no constituyen todavía una unidad de referencia ideal para referir el MB. En mi opinión se debe esto a dos razones:

- 1 - Las dificultades para obtener medidas satisfactorias de la masa celular.
- 2 - La heterogeneidad de la masa celular activa. La masa celular activa está constituida por células cuya actividad metabólica varía notablemente de unas a otras. El MB de un animal, por tanto, no sólo varía cuando se modifica la proporción entre masa celular activa y peso total, sino que la actividad metabólica de la masa celular puede variar al variar la proporción entre los distintos tejidos con distinta actividad metabólica que la constituyen, sin que se modifique necesariamente la proporción de masa celular a peso total. Este hecho fundamental, señalado por nosotros hace muchos años¹⁸ parece haber escapado a la atención de muchos investigadores.

4.1. La determinación de la masa celular activa en el hombre.

La masa celular (MC), tal como se define en el sistema de partición del cuerpo humano utilizado en nuestro laboratorio de la Universidad de Minnesota, puede defi-

nirse como la diferencia entre el peso total (W), y la suma de los pesos de la grasa (F), el agua extracelular (Ae) y los minerales del hueso (Mo), es decir:

$$MC = W - (F + Ae + Mo) \quad (5)$$

Nótese que la MC así calculada no sólo incluye todas las células del cuerpo, sino también las fibras de los tejidos conectivos y las proteínas del plasma. Químicamente contiene todas las proteínas corporales, el agua intracelular y los componentes inorgánicos intra y extracelulares, es decir todas las sustancias minerales excepto los minerales óseos^{19,41}.

La composición de la MC calculada para nuestro "cuerpo de referencia" a partir de los datos de análisis de cadáveres humanos de sexo masculino se presenta en la Tabla 5, tomada de nuestra publicación de 1963¹⁹.

Como puede verse la MC representa un 63,9 por ciento del peso corporal total, es decir 44,7 kg para un sujeto de 70 kg. La MC así calculada es casi doble del "tamaño metabólico" del sujeto, puesto que $70^{0,75} = 22,9$.

Los métodos empleados para la determinación de la composición corporal en el hombre han sido objeto de numerosas publicaciones y han sido revisados por mí en varias ocasiones^{32,35,41}, por lo que no debo ocuparme ahora de ellos. En nuestros primeros estudios MC fue calculada a partir de la medida del agua intracelular, calculada a su vez como la diferencia entre el agua total del organismo y el agua extracelular⁴⁰.

Más recientemente, MC ha sido calculada a partir de las medidas de potasio total mediante el contador de cuerpo entero, o mediante la determinación de K intercambiable por dilución isotópica con ⁴²K., asignando una constante para la concentración de K en la MC. El contenido de K por unidad de peso de MC ha sido objeto de diferentes estimaciones y debo recordar que dicho contenido varía en los distintos componentes anatómicos de la misma⁴¹.

Otra medida que ha sido utilizada en muchos estudios metabólicos es la de la "Masa corporal magra" (LBM) introducida por Behnke⁷ o la más exacta de "Cuerpo libre de grasa" (FFB) utilizada en nuestro laboratorio. Este último compartimento incluye todos los componentes corporales excepto la grasa, es decir la MC, todos los componentes inorgánicos incluidos los del hueso, y el agua extracelular. Puesto que el contenido de

T A B L A 5

Composición corporal del cuerpo de referencia y sus distintos compartimentos, calculada por Brozek, Grande, Anderson y Keys (1963), a partir de datos de análisis de cadáveres humanos. Datos en por ciento¹⁹.

Componentes	Cuerpo de referencia	Cuerpo libre de grasa FFB	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
Densidad			
a 36°C	1,064	1,100	1,078
Por ciento del peso total	100	84,7	63,9

grasa es la principal variable cuando se comparan individuos de la misma talla y distinto peso, el FFB representa una unidad de referencia para el MB teóricamente superior al simple peso corporal, pero inferior a la MC. En el cuerpo de referencia calculado por nosotros, FFB representa un 84,7 por ciento del peso corporal total. Los métodos de determinación de la grasa corporal han sido revisados por mí, con especial referencia al método densitométrico empleado en nuestro laboratorio ³⁵.

4.2. *El cuerpo libre de grasa (FFB) y la masa celular (MC) como unidades de referencia del metabolismo basal (MB) en el hombre.*

En 1950 Keys y Brozek ⁴⁸ demostraron que buena parte de la variabilidad de las medidas de MB expresadas por unidad de peso corporal desaparece cuando MB se expresa en términos de FFB, o mejor aún en términos de MC. Para personas del mismo sexo y edad, la correlación entre FFB y consumo basal de O₂ es del mismo orden que la observada entre superficie corporal y consumo de O₂. Basándonos en distintos datos hemos propuesto la cifra de 4,4 ml O₂ por minuto (o 1,3 kcal por hora) por kg de FFB, para calcular el MB, en vez de las gráficas y tablas habitualmente empleadas, basadas en la determinación de la superficie corporal ⁴¹. Las cifras correspondientes por kg de MC calculadas en uno de nuestros experimentos son 5,25 ml O₂ por minuto y 1,55 kcal por hora ³².

Es preciso admitir sin embargo, que si bien la correlación entre MB y FFB tiende a ser más elevada que la correlación entre MB y peso corporal los datos de la literatura distan de ser satisfactorios. Así en los 32 jóvenes estudiados en el experimento de Minnesota ⁴⁹ la correlación entre consumo basal de O₂ y peso corporal fue $r = 0,472$; la correlación subió sólo a $r = 0,552$ cuando se empleó FFB en vez del peso corporal.

Del mismo modo, mi análisis de los datos obtenidos por von Döbeln en 35 estudiantes de educación física de sexo masculino muestra una correlación de $r = 0,512$ entre consumo basal de O₂ y peso corporal y de $r = 0,637$ para consumo basal de O₂ y FFB, lo que quiere decir que la variación de FFB sólo explica un 40 por ciento aproximadamente de la variación del MB.

En mis estudios en 25 soldados la correlación MB (kcal por día) y peso corporal (kg) fue $r = 0,645$; la correlación entre MB y MC fue $r = 0,702$.

Por otra parte otros autores han encontrado correlaciones mucho más elevadas entre MB y ciertas medidas estrechamente relacionadas con la MC. Tal es el caso del estudio de Allen et al.¹ quienes encontraron una correlación de $r = 0,896$ entre MB y K total.

Recientemente he tenido ocasión de estudiar los datos obtenidos por Bruce et al.²⁰ en 4 grupos de hombres y 15 de mujeres en Suecia, con un total de 134 hombres y 342 mujeres, de edades comprendidas entre 20 y 70 años. Los autores calcularon la MC a partir de la determinación de ^{40}K con el contador de cuerpo entero, o mediante dilución isotópica con ^{42}K . Los autores no ofrecen datos de MB, que fue calculado por mí para las medias de los grupos utilizando las ecuaciones de Harris y Benedict⁴². La correlación entre MB (kcal por día) y MC en kg fue $r = 0,974$ y la ecuación de regresión:

$$\text{MB}_{\text{kcal/día}} = 700,75 + 29,89 \text{ MC}_{\text{kg}} \quad (6)$$

Cuando los hombres y las mujeres fueron analizados separadamente las correlaciones fueron $r = 0,982$ para los varones y $r = 0,775$ para las mujeres. Las ecuaciones de regresión correspondientes fueron:

$$\text{MB}_{\text{kcal/día}} = 534,694 + 35,205 \text{ MC}_{\text{kg}}, \text{ para los varones} \quad (7)$$

$$\text{MB}_{\text{kcal/día}} = 814,290 + 24,662 \text{ MC}_{\text{kg}}, \text{ para las hembras} \quad (8)$$

El MB para un sujeto con 25 kg de MC fue de 1431 kcal por día para las mujeres y de 1415 kcal por día para los hombres.

Tradicionalmente se admite que para igualdad de peso corporal el MB de la mujer es alrededor de un 10 por ciento inferior al del hombre; pero esta diferencia tiende a desaparecer cuando el MB se expresa en términos de MC o de FFB, lo que parece indicar que la diferencia no se debe a diferente actividad metabólica de las células masculinas y femeninas, sino al hecho que, a igualdad de peso y talla, la mujer tiene un mayor contenido de grasa corporal, según los datos obtenidos por Keys, Brozek y por otros autores⁴⁸.

Hace unos meses Cunningham²³ ha publicado un análisis de los factores que influyen sobre el MB de sujetos normales. Utilizando los datos originales de Harris y Benedict para hombres y mujeres de distintas edades y calculando MC mediante la ecuación propuesta por Moore et al.⁶⁹. Cunningham ha derivado la siguiente ecuación²³:

$$\text{MB}_{\text{kcal/día}} = 500 + 22 \text{ FFW}_{\text{kg}} \quad (9)$$

Aunque el análisis de Cunningham sufre de la limitación debida a que MC no ha sido medida directamente, sino calculada mediante la fórmula de Moore et al.⁶⁹, los resultados prestan apoyo a la idea que la diferencia de MB habitualmente atribuidas a diferencias de sexo y edad son, en realidad, debidas a diferencias en el contenido de grasa corporal.

La influencia de la edad sobre el MB ha sido objeto de numerosos estudios y se admite generalmente que MB desciende con la edad entre los 3 y los 80 años, en un 3 por ciento por década. Este resultado ha sido obtenido de datos transversales (es decir comparando grupos de individuos de distinta edad) y no se han tenido en cuenta las diferencias de composición corporal.

En nuestro laboratorio hemos tenido la oportunidad de practicar medidas de MB repetidas a lo largo de un período de 25 años de observación en un grupo de sujetos masculinos. Los datos recogidos en 87 de ellos con un intervalo de 22 años muestran una mínima modificación del MB. Estos sujetos cuya edad en el momento de la primera medida era de 49,4 años por término medio, apenas mostraron cambio en su peso corporal durante el período de observación. En cambio un grupo de hombres más jóvenes examinado con un intervalo de 19 años mostraron un descenso de MB (por sujeto) del orden de 3,22 por ciento por década. Pero estos individuos cuya edad inicial era 21,9 años ganaron unos 10,6 kg de peso corporal por término medio. El contenido de grasa determinado densitométricamente aumentó de 14,5 por ciento a 26,5 por ciento del peso. Estos datos indican que los sujetos habían ganado unos 11,9 kg de grasa corporal y habían perdido 1,3 kg de otros tejidos, probablemente músculo en su mayoría. El resultado de este estudio indica pues que buena parte del descenso de MB generalmente atribuido a la edad puede ser explicado por los cambios en la composición corporal de los sujetos, cambios que no han sido tenidos en cuenta en los estudios transversales⁵⁰.

Los cambios de composición corporal con el paso del tiempo han sido bien documentados por otros autores. Burmeister y Bingert²¹ encuentran una MC de media de 42,5 kg para varones de 25 a 26 años y de 34,5 kg para varones de 65 a 70 años, y en el estudio longitudinal de Forbes²⁸ puede observarse un descenso de FFB del orden de 3 kg por década.

Todos estos datos y otros analizados por mí en 1974³⁵ indican que tanto las diferencias de MB atribuidas a la diferencia de sexo y a la influencia de la edad, pue-

den explicarse por las diferencias de composición corporal. FFB y MC constituyen por tanto unidades de referencia para expresar el MB que son independientes del sexo y la edad en buena medida. Las limitaciones de los datos se deben a las limitaciones de las técnicas que poseemos para determinar la composición corporal del ser humano in vivo; pero apoyan claramente la idea que la MC es el principal factor determinante del nivel del MB.

4.3. Heterogeneidad metabólica de la masa celular (MC).

Ya he advertido que la masa celular está compuesta por tejidos y órganos que poseen distintos niveles de actividad metabólica en las condiciones en que se mide habitualmente el MB. Como hemos señalado repetidamente a lo largo de muchos años^{18,31,32} es erróneo suponer que todas las células que componen los distintos tejidos y órganos del cuerpo humano tienen la misma actividad metabólica. Debemos pues considerar ahora la actividad metabólica de distintos tejidos y órganos del organismo en condiciones basales. A comienzos de siglo Barcroft calculó que el 82 por ciento del MB podía ser explicado por la suma de las medidas de consumo de oxígeno de los principales órganos, obtenidos en condiciones basales⁵. Más tarde Field²⁶ observó que 89 por ciento del MB de la rata podía ser explicado sumando el consumo de oxígeno en cortes de tejidos según la técnica de Warburg. Del mismo modo, Martin y Fuhrman estimaron que era posible explicar el 70 por ciento del MB del perro sumando el metabolismo de distintos órganos calculado a partir del consumo de O_2 de cortes de tejidos⁶⁵.

Aunque estos datos sin duda apoyan la idea según la cual el MB del animal es la suma de las actividades metabólicas de las distintas células que constituyen sus tejidos, no son completamente satisfactorios. Las medidas de Barcroft fueron obtenidas con métodos relativamente imperfectos y es problemático que el consumo de oxígeno de los cortes de tejidos medido con la técnica de Warburg represente exactamente el metabolismo de dichos tejidos "in vivo". Posiblemente por esta razón, tales datos no han tenido **gran** influencia en el desarrollo de los conceptos teóricos acerca del MB.

En 1950³¹ hice un primer intento de calcular la participación de los principales órganos en el MB del ser humano, utilizando los mejores datos entonces disponibles. En 1955 Brozek y yo repetimos este cálculo cuyos resultados se comparan en la Tabla 6, con los obtenidos por otros autores derivados de la medida del flujo de sangre y la

T A B L A 6

Partición del Metabolismo basal en el hombre.
Valores en por ciento del Metabolismo basal.

Organo	A u t o r				
	Grande 1950 ³¹	Brozek y Grande 1955 ¹⁸	Aschoff (a)	Wade y Bishop 1962 ⁸⁸	Holliday et al. 1967 ⁴⁶
Hígado	27	26,4	33	25	32
Cerebro	19	18,3	16	20	21
Corazón	11	9,2	11	11	10
Riñón	4	7,2	8	7	7
Subtotal, 1	61	61,1	68	63	70
Musculatura	20	25,6	16	30	--
Total	81	86,7	84	93	

a) Calculado a partir de los datos de Aschoff.
Lehrbuch der Physiologie der Menschen. (Landois-Rosenmann). 28 edición München,
Urban und Schwarzenberg, 1960, vol. I, p. 93.

diferencia arteriovenosa de oxígeno del cerebro, hígado, corazón, riñón y musculatura¹⁸.

El resultado de estos cálculos es que el hígado (y el area esplácnica), el cerebro, el corazón y el riñón, que en conjunto no representan más del 5 al 6 por ciento del peso total del cuerpo, son responsables de un 60 a 70 por ciento del MB. En contraste, la musculatura, que representa un 40 por ciento del peso corporal, es solamente responsable de un 16 a un 30 por ciento del MB. Es de interés histórico recordar que Claude Bernard, en su estudio sobre el calor animal (1876, p. 164) observó que los órganos con más elevada temperatura son el hígado y el cerebro¹².

Con estos datos como ejemplo, no es difícil comprender que animales del mismo tamaño puedan tener distinto MB si varía la proporción entre los diferentes órganos con distinta actividad metabólica, en relación al peso total. Por otra parte es posible imaginar también que los animales de pequeño tamaño tengan MB más elevado, si la proporción en ellos de órganos con actividad metabólica más elevada es mayor por unidad de peso corporal.

Así por ejemplo, los datos utilizados por Munro y Crim⁷¹ indican que la rata y el hombre tienen por unidad de peso corporal la misma proporción de musculatura esquelética y de peso de corazón; pero el peso del hígado es 2,1 veces mayor y el del riñón 2,5 veces mayor en la rata que en el hombre. La diferencia es aún mayor en el caso de los órganos endocrinos. La hipófisis es, proporcionalmente, 4,5 veces mayor en la rata que en el hombre, las glándulas suprarrenales 3,2 veces mayores y el tiroides 1,7 veces mayor. El cerebro, en cambio, representa un 2 por ciento del peso corporal en el hombre, mientras que sólo representa un 0,8 por ciento en la rata, según los datos de Brody³⁸.

Utilizando los datos de Brody he calculado la relación entre la suma de los pesos del cerebro, hígado, corazón y riñón, y el peso total del animal en varias especies de mamíferos (rata, cobaya, mono, perro, oveja, cerdo, vaca, toro y caballo). Este cálculo muestra una excelente correlación ($r = 0,989$) entre el logaritmo decimal de la suma de los pesos de los cuatro órganos y el logaritmo decimal del peso corporal en gramos. La ecuación de regresión es:

$$\log_{10}y = 0,825 \log_{10}x - 0,691 \quad (10)$$

en la que y = suma de los pesos de los cuatro órganos considerados; x = peso corporal en gramos. Esta relación indica que para las especies consideradas la suma de pesos

de los órganos varía como una función lineal del peso del animal elevado a la potencia 0,825, valor no muy lejano del de 0,75 que, como se recordará expresa la potencia del peso corporal que hemos denominado "tamaño metabólico". Este cálculo, por consiguiente, indica que la suma de pesos de los órganos con elevada actividad metabólica, por unidad de peso corporal, es tanto menor cuanto mayor es el tamaño del animal. Un resultado semejante ha sido obtenido por Holliday et al.⁴⁶ quienes sin embargo, postulan que el descenso de MB por unidad de peso al aumentar el tamaño del animal puede deberse también en parte a una disminución de la actividad metabólica de algunos órganos, por unidad de peso de órgano, al aumentar el tamaño del animal. Evidentemente las limitaciones de los datos que poseemos no permiten una valoración definitiva de este efecto. Lo que sí parece evidente es que el peso de los órganos con mayor actividad metabólica no aumenta proporcionalmente al peso del animal, sino en función de una potencia fraccionaria de dicho peso. Esto quiere decir que la MC de los animales de mayor tamaño debe poseer una actividad metabólica media por unidad de peso, menor que la de los animales de pequeño tamaño, ya que en estos es mayor la proporción de órganos con mayor actividad metabólica.

Es posible que la actividad metabólica de los órganos de los animales de gran tamaño, sea menor que la de los órganos homólogos de los animales de tamaño pequeño, como suponen Holliday et al.⁴⁶ ; pero esto no quiere decir que la actividad metabólica de las células que los constituyen sea menor. Krebs⁵⁶ ha señalado a este respecto que las estructuras tisulares accesorias a las células funcionales, tales como fibras conectivas y vasos, constituyen una fracción mayor del peso del órgano en los animales de gran tamaño, que en los de tamaño pequeño. Recuérdese que el peso de los elementos de sostén tiende a aumentar más deprisa que el peso total del animal. Los datos de Keyser y Heusner⁵¹, por ejemplo, muestran que el peso del esqueleto, en los mamíferos aumenta proporcionalmente a la potencia 1,13 del peso corporal.

Todos estos datos indican por tanto que la proporción de células metabólicamente activas tiende a ser menor, por unidad de peso corporal, conforme aumenta el peso del animal; pero no hay razón para suponer que la actividad metabólica de dichas células se modifique al cambiar el tamaño de la especie. Como dice Krebs⁵⁶ : "Es de esperar que la intensidad del recambio energético de las células muy diferenciadas sea independiente del tamaño del animal, porque la energía necesaria para realizar un trabajo determinado es independiente del tamaño del animal". Nótese que Krebs se refiere aquí a trabajo en sentido de cambio químico y, evidentemente, no a trabajo mecánico.

Empleando los datos utilizados para derivar la ecuación 10, he podido encontrar una excelente correlación lineal ($r = + 0,96$, $p < 0,01$) entre la suma de los pesos del cerebro, hígado, corazón y riñón en gramos, y el Metabolismo basal del animal (incluido el hombre) en kcal/día. La ecuación de regresión lineal derivada en estos datos fué:

$$MB_{\text{kcal/día}} = 127,14 + 0,72 E \text{ pesos en g.} \quad (11)$$

4.4. Consumo de oxígeno por cortes de tejidos; "in vitro".

La medida del metabolismo tisular, mediante la determinación del consumo de oxígeno de cortes de tejidos, según la técnica de Warburg, ha dado lugar a una considerable cantidad de publicaciones; pero como he señalado anteriormente no es seguro que la respiración de los cortes de tejidos in vitro, corresponda exactamente a su respiración cuando las células que los constituyen están en el organismo vivo. Sin embargo, la comparación del metabolismo de cortes de tejidos homólogos de animales de distinto tamaño ofrece la posibilidad de detectar la influencia del tamaño del animal sobre el metabolismo de sus tejidos. Aunque el consumo de O_2 del tejido in vitro no sea exactamente igual al del tejido in vivo, podemos admitir sin gran dificultad que las diferencias entre los tejidos de diferentes especies estudiados in vitro, reflejan diferencias que pueden existir in vivo.

Los dos estudios clásicos a este respecto se deben a Grafe et al. en Alemania³⁰ y a Terroine y Roche en Francia⁸⁴. Ambos estudios muestran que los tejidos homólogos de animales de distinto tamaño tienen in vitro el mismo metabolismo respiratorio. Así pues, la actividad metabólica de los tejidos homólogos in vitro es independiente del tamaño del animal de que proceden. Terroine y Roche concluyeron en su estudio que el metabolismo de los tejidos homólogos de animales grandes y pequeños es el mismo, in vitro, aunque disminuya in vivo al aumentar el tamaño del animal. Grafe et al, por su parte, concluyen que el metabolismo de los tejidos in vivo está gobernado por mecanismos reguladores que la hacen de menor intensidad que el medido in vitro. Esta conclusión está en contradicción con el resultado obtenido por otros autores a que antes me he referido^{26,65}, quienes encontraron un acuerdo bastante satisfactorio entre el MB del animal y el calculado a partir de la suma de las medidas de consumo de O_2 in vitro de los distintos tejidos. Pero quizás lo más notable es que ni Terroine y Roche, ni Grafe et al. interpretaron sus resultados como una contradicción de la "Ley de superficie",

sino como prueba de que las determinaciones del metabolismo de los tejidos in vitro no dan una medida exacta de la actividad de los mismos in vivo.

Por otro lado Wels⁹² y Kleiber⁵³ encontraron un descenso del consumo de oxígeno por cortes de tejidos al aumentar el tamaño del animal. Kleiber estudió el consumo de oxígeno de cortes de hígado de varias ratas, conejos y ovejas; pero sus medidas en la vaca y el caballo proceden, en cada caso, de un solo animal, lo que limita notablemente el valor del estudio. Los datos de Kleiber muestran que el metabolismo por unidad de peso de los cortes de hígado in vitro es proporcional al peso del animal elevado a $-0,25$. Como el MB del animal es proporcional a $W^{0,75}$ el metabolismo por unidad de peso debe ser proporcional a $W^{0,75}/W^{1,0}$ es decir a $W^{-0,25}$. En consecuencia Kleiber concluye que sus datos demuestran que el MB de los cortes de hígado varía en función del peso del animal, de la misma manera que el MB del animal entero.

El estudio más importante de metabolismo de tejidos in vitro es el realizado por Krebs en 1950⁵⁶. Krebs comenzó por estudiar el efecto de la composición del medio sobre el consumo de oxígeno de los tejidos demostrando que dicho consumo se afectaba notablemente por dicha composición. Para un mismo medio el Q_{O_2} (consumo de oxígeno en mm^3 por mg de peso seco de tejido por hora) era afectado por el tamaño del animal, pero la influencia variaba de unos tejidos a otros y era mínima en algunos de ellos.

Utilizando los datos obtenidos por Krebs para tres tejidos (hígado, cerebro y riñón) con el medio II, he calculado la relación entre el logaritmo decimal del peso del animal en gramos y el logaritmo decimal de Q_{O_2} . Los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 7.

Como puede verse, el efecto del tamaño corporal (expresado por el valor del coeficiente de x en las ecuaciones de regresión) es muy pequeño en el caso de la corteza cerebral y la corteza renal. Es un poco mayor en el caso del hígado; pero aún en este órgano es mucho menor que el observado por Kleiber, y que el efecto del tamaño corporal sobre el MB de los animales empleados por Krebs, según se muestra en la Tabla.

Los resultados de este estudio, sin duda el más completo y técnicamente más perfecto de cuantos conozco, es que el efecto del tamaño corporal sobre el metabolismo de los tejidos in vitro es muy inferior al que demanda la aplicación de la regla de Kleiber. Krebs, por otra parte, según he señalado, hace notar la posible influencia de los

T A B L A 7

Relación entre $\log_{10} Q_{O_2}$ de distintos tejidos y \log_{10} peso corporal en gramos. Calculado a partir de los datos de Krebs, 1950⁵⁶. (Según Grande,³⁸).

$$y = \log_{10} Q_{O_2} \quad x = \log_{10} \text{Peso corporal (g)}.$$

			Regresión
Peso corporal g	Corteza cerebral	Q_{O_2}	$y = 1,621 - 0,069 x$
Peso corporal g	Corteza renal	Q_{O_2}	$y = 1,697 - 0,063 x$
Peso corporal g	Hígado	Q_{O_2}	$y = 1,482 - 0,115 x$
Peso corporal g	MB kcal/kg/día		$y = 2,469 - 0,216 x$

Medidas en medio II (Krebs). Datos de las siguientes especies: ratón, rata, cobaya, conejo, gato, perro, oveja, vaca y caballo.

cambios de composición de los tejidos en este resultado. Igual resultado he obtenido en un análisis de los datos de Elliot y Henderson sobre consumo de O_2 por cortes de corteza cerebral que llevé a cabo en una de mis primeras publicaciones sobre esta cuestión ³¹.

En resumen pues, los mejores datos que poseemos acerca del metabolismo de cortes de tejidos in vitro, parece indicar que, en la medida en que las determinaciones in vitro reflejan el consumo de O_2 in vivo, el efecto del tamaño corporal es mínimo y probablemente explicable, en parte al menos, por la distinta proporción de estructuras con poca o ninguna actividad metabólica en la composición anatómica del tejido.

4.5. La significación del metabolismo cerebral y el metabolismo basal en la infancia.

Con la introducción del método del óxido nítrico para la determinación del metabolismo cerebral in vivo ⁴⁷ se puso de relieve que el cerebro humano y el de otros mamíferos de menor tamaño, tienen prácticamente el mismo consumo de oxígeno por 100 gramos de tejido. Este hecho, acerca del que los investigadores americanos no hicieron comentario alguno, fue en buena medida el origen de mi interés en el problema que ahora me ocupa. Los resultados de Kety y Schmidt, al demostrar que el consumo de oxígeno del cerebro por unidad de peso, es prácticamente independiente del tamaño del animal, indican que la llamada "Ley de superficie" o la más reciente "Regla de Kleiber", no se cumplen para dicho órgano. Por otra parte, permiten el uso de una cifra constante de consumo de oxígeno por unidad de peso de cerebro para calcular el metabolismo cerebral de distintos animales cuyo peso cerebral es conocido. Este cálculo que he realizado en varias ocasiones aparece en su forma más reciente en mi publicación de 1980, de la que tomo la Tabla 8.

Utilizando datos de peso corporal, peso cerebral y MB de varias especies de mamíferos publicados por Brody ¹⁷ he calculado la proporción del MB que corresponde al metabolismo cerebral. Como puede verse el hombre difiere de los demás mamíferos estudiados en que su metabolismo cerebral asciende aproximadamente a un 20 por ciento de su MB. En los monos, la participación del metabolismo cerebral en el MB es del orden de 8 a 9 por ciento, mientras que en las demás especies no pasa del 3 por ciento, aproximadamente. Quizás no es descaminado admitir que la importancia que habitualmente atribuimos al cerebro humano se refleja en el hecho que nuestra especie tenga que dedicar al mantenimiento del cerebro una mayor proporción del MB que ninguna otra especie.

T A B L A 8

Consumo de oxígeno del cerebro en por ciento del consumo total de oxígeno (MB) en distintas especies de mamíferos (Grande, 1980, ³⁸).

Especie	Peso kg	Peso del cerebro gramos	MB ml O ₂ /minuto	Consumo de O ₂ ml/min.	del cerebro % de MB
Elefante	6650	5700	7880	200	2,5
Elefante	3752	4896	5960	171	2,9
Caballo	600	670	1296	23	1,8
Caballo	392	517	1000	18	1,8
Cerdo	125	120	400	4,2	1,0
Hombre	70	1400	250	49	19,6
Oveja	52	106	215	3,7	1,7
Chimpancé	38	387	158	13,5	8,6
Perro	16,4	70	83,4	2,4	2,9
Mono Ateles	3,8	91	36	3,2	8,8
Conejo	2,6	19	21,7	0,7	3,1
Cobaya	0,800	4,7	10,3	0,16	1,3
Rata	0,250	2,0	3,4	0,07	2,1
Ratón	0,027	0,37	0,75	0,013	1,7

Consumo de O₂ del cerebro = 3,5 ml por 100 gramos, por minuto, para todas las especies.

Otra importante característica del metabolismo cerebral es que no parece afectarse por su actividad funcional. Mientras que el músculo tiene un bajo metabolismo de reposo y su actividad metabólica se eleva con la actividad, no hay prueba alguna de que el metabolismo cerebral se eleve con la actividad mental⁹.

Si se tiene en cuenta que la proporción entre peso cerebral y peso corporal es notablemente más elevada en el niño que en el adulto, es de interés aplicar el mismo criterio empleado para calcular la participación del metabolismo cerebral en el MB de distintas especies, al cálculo de la participación del metabolismo cerebral en el MB infantil. En cuanto yo sé este cálculo sólo ha sido realizado por Holliday y colaboradores para un niño de 10 kg.

Los datos recogidos por distintos autores^{43,90} indican que un recién nacido de 3,4 a 3,5 kg de peso posee un cerebro que pesa entre 330 y 390 gramos, es decir, aproximadamente un 11 por ciento de su peso corporal. Un niño de 12 años y 35 kg de peso posee un cerebro que pesa casi lo mismo que el del adulto, es decir unos 1400 gramos. El porcentaje del peso corporal total que corresponde al peso del cerebro disminuye por tanto a partir del nacimiento hasta la edad madura.

Utilizando los datos descritos en mi publicación de 1979³⁷ he calculado el metabolismo cerebral desde el nacimiento a los 12 años, así como la proporción del MB que corresponde al metabolismo cerebral. Los resultados de estos cálculos se presentan en la Tabla 9.

Como puede verse el metabolismo cerebral corresponde a algo más del 50 por ciento del MB del recién nacido, mientras que es ligeramente inferior al 30 por ciento en el niño de 12 años.

Las limitaciones de estos cálculos han sido discutidas en mi publicación de 1979 y sólo debo añadir ahora que muy recientes medidas del metabolismo cerebral en la infancia no parecen modificar substancialmente mis resultados⁸³.

El elevado MB del niño se atribuye generalmente al costo energético del crecimiento; pero parece evidente por la información que actualmente poseemos²², que dicho costo sólo explica una parte de la diferencia entre el niño y el adulto, en cuanto a MB se refiere. La mayor importancia cuantitativa del metabolismo cerebral en el MB infantil

METABOLISMO CEREBRAL EN LA INFANCIA (Grande 1979) 37

	Peso Corporal		Peso del Cerebro		Metabolismo Cerebral		Metabolismo Basal		Metabolismo Cerebral	
	Kilogramos	Gramos	Porcentaje del peso total	mi.O ₂ /min.	Kcal/día	Kcal/día	Kcal/día	Kcal/día	Porcentaje del metabolismo basal	
Recién nacido	3,5	389	11,1	13,6	98,8	180	54,9			
Dos meses	5,3	538	10,2	18,8	136,6	290	47,1			
Cuatro meses	6,8	568	8,4	19,9	144,6	380	38,0			
Seis meses	7,9	668	8,4	23,4	170,1	440	38,7			
Ocho meses	8,9	768	8,6	26,9	195,5	490	39,9			
Diez meses	9,5	867	9,1	30,3	220,2	520	42,3			
Un año	10,2	925	9,1	32,4	235,5	555	42,4			
Tres años	14,7	1.170	8,0	41,0	298,0	715	41,7			
Seis años	19,0	1.156	6,1	40,5	294,3	830	35,4			
Nueve años	25,0	1.352	5,4	47,3	343,8	990	34,7			
Doce años	35,0	1.405	4,0	49,2	357,6	1.220	29,3			



parece ser la causa principal de la diferencia entre el MB del niño y el adulto. En los niños malnutridos la proporción entre peso cerebral y peso corporal puede ser mayor que en el niño eutrófico de la misma edad. Esto podría explicar el elevado MB observado en niños malnutridos durante la rehabilitación alimenticia ³⁷.

5. BALANCE DE ENERGIA Y CAMBIOS DE COMPOSICION CORPORAL

La grasa depositada en el tejido adiposo de los animales superiores, representa la principal reserva energética de dichos seres. No es difícil comprender las ventajas de la grasa para desempeñar este papel. A igualdad de peso la grasa posee un valor calórico 2,25 veces mayor que el de las proteínas y los hidratos de carbono. Pero además, la grasa es almacenada sin fijar agua de hidratación, mientras que los hidratos de carbono y las proteínas se encuentran en forma hidratada, y estas últimas forman parte de las estructuras fundamentales del organismo o se encuentran en forma de enzimas.

El cuerpo de un joven de 25 años en estado "normal" de nutrición, contiene aproximadamente un 15 por ciento de grasa. Suponiendo un peso de 70 kg, esto significa un contenido total de grasa de 10,5 kg, que corresponde a unas 100.000 kcal. Para almacenar la misma cantidad de energía en forma de glucógeno serían necesarios 25 kg; pero el glucógeno se deposita con una cantidad de agua que equivale aproximadamente a unas 3 a 4 veces su peso, el resultado es que sería necesario un peso de 100 a 125 kg para almacenar las 100.000 kcal ³⁶.

Puesto que el recambio energético del organismo animal obedece a los principios termodinámicos, un aporte de energía en exceso del gasto energético del sujeto se traduce en un aumento del contenido de grasa corporal. A la inversa, un aporte energético inferior al gasto del sujeto se traduce en una disminución de su contenido de grasa corporal. El contenido de grasa corporal es pues, en términos generales, un índice del balance energético del sujeto.

La introducción de métodos para la medida de la grasa corporal en el hombre ³⁵ ha permitido obtener numerosos datos acerca de los cambios en el contenido de grasa inducidos por cambios en el balance de energía del ser humano. Lamentablemente,

muchos de estos datos son de dudoso valor y han producido considerable confusión en la literatura. Parte de la dificultad se debe a las limitaciones de los métodos empleados y a la interpretación, muchas veces errónea de los mismos.

Siguiendo las líneas generales descritas en la clásica publicación de Pettenkofer y Voit en 1866⁷², es posible calcular la proporción de grasas y proteínas perdidas por un sujeto en balance negativo de energía, si se conoce dicho balance y el balance de nitrógeno del mismo. La técnica empleada en nuestro laboratorio fue descrita por mí en 1961³² y aplicada al estudio de los cambios de composición corporal experimentados por soldados sometidos a una dieta de 1000 kcal/día mientras mantenían un nivel de actividad física capaz de mantener un gasto energético superior a las 3000 kcal/día al comienzo del experimento. Los resultados obtenidos, resumidos en la Tabla 10, indican que la mayor parte del peso perdido al comienzo de un período de restricción calórica se debe a la pérdida de agua corporal.

La aplicación del ayuno absoluto como medio para producir la reducción de peso en sujetos obesos dió lugar a la aparición de varias publicaciones en las que se comparan los cambios de composición corporal producidos por distintos tipos de dietas hipocalóricas con los producidos por el ayuno total. En alguna de estas publicaciones se llega al sorprendente resultado que una dieta cetógena de 1000 kcal/día produce mayor pérdida de grasa corporal que el ayuno absoluto; resultado que es difícilmente compatible con elementales consideraciones termodinámicas, puesto que el nivel de actividad física parece haber sido prácticamente el mismo en ambas situaciones.

No menos sorprendente y lamentable, es que estos resultados aparezcan repetidamente referidos en la literatura médica, sin el menor comentario crítico acerca de su validez. Tal situación me llevó a realizar en 1968, un análisis crítico de tres publicaciones, ninguna de las cuales hace mención del balance de energía de los sujetos.

El criterio empleado consistió en comparar el valor calórico de los componentes corporales perdidos (grasas y proteínas) durante el ayuno, con una estimación aproximada del gasto calórico de los sujetos. En el caso de las dietas hipocalóricas el gasto calórico se calculó añadiendo al valor energético de los materiales perdidos el de la dieta consumida durante el experimento. Se estimó^{34,39} que el gasto energético de los sujetos no podría ser menor de unas 2000 kcal/día ni mayor de 2800 kcal/día. Estos límites, como se explica en la publicación original, son aproximados; pero dan a mi juicio una

T A B L A 10

Composición de la masa corporal perdida por soldados durante un período de balance negativo de energía. Medias de 13 sujetos.
(Grande, 1964,³³)

	Días de restricción dietética		
	1 - 3	11 - 13	22 - 24
Pérdida de peso (kg/día)	0,800	0,233	0,167
Grasa %	25	69	85
Proteína %	5	12	15
Agua %	70	19	0

idea razonable del gasto energético que puede esperarse en sujetos obesos internados en una unidad metabólica de una clínica hospitalaria.

El primer trabajo analizado fue el de Benoit et al.¹⁰ cuyos resultados se resumen en la Tabla 11, que contiene los datos de los autores junto a mi cálculo del gasto energético de los sujetos, utilizando dichos datos.

Según puede verse en la Tabla 11, el gasto energético de los sujetos durante el período de ayuno fue por término medio de 3.541 kcal/día que es a todas luces excesivo para sujetos internados en una clínica. Más sorprendente todavía es el hecho que el gasto energético asciende a 6.776 kcal/día durante el período en que los sujetos consumieron la dieta cetógena de 1.000 kcal/día. Esta cifra es evidentemente incompatible con la situación de los sujetos quienes, según los autores: "mantuvieron un nivel uniformemente moderado de actividad física". La implicación que el consumo de la dieta cetógena eleva el recambio energético en 3.235 kcal/día (6.776 - 3.541) es simplemente inadmisiblemente e inexplicable por los datos presentados por los autores. El error de los resultados se debe a que los autores no han tenido en cuenta los cambios de hidratación de los sujetos. En consecuencia parte de la pérdida de peso calculada como grasa debe haber sido realmente agua. Pero además, las pérdidas de "peso corporal magro", calculadas por los autores a partir de las medidas de potasio corporal total, realizadas con el contador de cuerpo entero, deben ser erróneas. Entre otras razones, porque no coinciden con las calculadas por mí utilizando los datos de balance de nitrógeno presentadas por los autores en su publicación.

El trabajo de Bolinger et al.¹⁴ describe los cambios de peso corporal y los balances metabólicos de Na y K en 12 sujetos obesos en cuatro situaciones diferentes: 1ª) una dieta de valor calórico no descrito, derivado en un 32% de hidratos de carbono, un 21% de proteínas y un 47% de grasa, 2ª) ayuno absoluto, 3ª) 40 g de proteínas por día solamente, y 4ª) 20 gramos por día de aceite de maíz solamente. La duración de los períodos experimentales fue de 8 a 14 días y no se dan datos de peso inicial o sexo de los sujetos.

Mi análisis de los resultados de este estudio se resume en la Tabla 12.

Como puede verse los sujetos perdieron peso durante el período de "dieta habitual" y el valor calórico del peso perdido, según los datos de los autores, fue de 2.718 kcal/día. Es incomprensible que los sujetos perdiesen peso si, como afirman los

T A B L A 11

Cálculo del gasto energético de 7 varones obesos, a partir de los datos de composición corporal publicados por Benoit et al.¹⁰. Valores medios para el período de ayuno absoluto y el de dieta cetógena de 1.000 kcal/día.

	Ayuno	Dieta cetógena
Duración días	10	10
Cambios de composición corporal		
- Pérdida de peso, g/día.	960	660
- Pérdida de "peso corporal magro", g/día	620	20
- Pérdida de grasa, g/día	340	640
Equivalente calórico de la pérdida, kcal/día		
- Peso corporal magro ⁽¹⁾	481	16
- Grasa	3.060	5.760
- Total, kcal	3.541	5.776
Ingesta, kcal/día	0	1.000
Gasto energético calculado, kcal/día	3.541	6.776

(1. Suponiendo 19,4 % de proteínas

T A B L A 12

Cálculo del gasto energético a partir de los datos de composición corporal publicados por Bolinger et al.¹⁴. Valores medios.

	Dieta "habitual"	Ayuno	Ayuno + 40 g proteínas	Ayuno + 20 g aceite de maíz
Número de sujetos	12	12	12	4
Cambios de composición corporal				
- Pérdida de peso, g/día	337	639	385	251
- "Protoplasma" perdido, g/día (1)	56	235	76	92
- Pérdida de grasa, g/día	297	132	319	124
Equivalente calórico de la pérdida, kcal/día				
- "Protoplasma"	45	188	61	74
- Grasa	2.673	1.188	2.871	1.116
- Total, kcal	2.718	1.376	2.932	1.190
Ingesta, kcal/día	?	0	160	180
Gasto energético calculado, kcal/día		1.376	3.092	1.370

(1. 0,8 kcal/g (ver Grande, 1968)³⁴

autores, la dieta consumida durante este período era comparable a la consumida habitualmente por los sujetos. Lo más razonable parece suponer que la pérdida de peso refleja cambios de hidratación que, evidentemente, no fueron detectados por los balances de Na y K practicados por los autores.

El valor calórico del peso perdido durante el período de ayuno y durante el período con aceite de maíz, es inadmisiblemente bajo, mientras que el medido durante el período con 40 g de proteínas es posiblemente excesivo. En todo caso los autores no dan explicación alguna del cambio en el gasto calórico de los sujetos, que no han advertido. Sin entrar en más detalles del análisis de estos datos, que se encuentran en mi publicación³⁴ es evidente que los resultados de Bolinger et al. son inadmisibles y que los balances de Na y K llevados a cabo por los autores no estimaron adecuadamente los cambios de composición corporal de los sujetos.

El trabajo de Ball et al.⁴ describe resultados obtenidos en 9 sujetos obesos en los que se midió el balance de N y el agua corporal total mediante agua tritiada. Mi análisis de los resultados de estos autores resumido en la Tabla 13, da cifras para el valor calórico de la pérdida de peso que son difíciles de aceptar.

En el primer experimento, por ejemplo, la pérdida diaria de grasa fue mucho menor durante el ayuno que durante la dieta de 800 kcal/día y el gasto energético por mí calculado fue unas 5 veces mayor durante la dieta hipocalórica que durante el ayuno.

Los datos individuales, analizados en mi publicación, son todavía más sorprendentes. En uno de los sujetos del primer experimento los datos de los autores indican un gasto calórico diario de 236 kcal que es simplemente imposible. Más sorprendente todavía es que los autores no hagan comentario alguno acerca de esta imposibilidad termodinámica que parece haber pasado inadvertida. Otro sujeto del experimento 2 mostró, en cambio, un gasto calórico de 7.382 kcal/día, que es igualmente inadmisible en las condiciones del experimento.

Los resultados de Ball et al. son, en suma, inadmisibles a la luz de consideraciones de balance de energía y mi análisis indica que la principal fuente de error radica una vez más en las determinaciones de agua corporal.

Los trabajos que acabo de analizar dan una idea de la lamentable situación

Cálculo del gasto energético a partir de los datos de composición corporal publicados por Ball et al. 4. Valores medios por sujeto.

	Experimento 1 (5 sujetos)	Experimento 2 (4 sujetos)
	Restricción calórica	Restricción calórica
	Ayuno	Ayuno
Duración, días	7 - 14	16
	16	16
Cambios de composición corporal		
- Pérdida de peso, g/día	773	761
	651	69 (ganancia)
- Pérdida de tejido magro, g/día	224	563
	576	418 (ganancia)
- Pérdida de grasa, g/día	553	202
	75	359
Equivalente calórico de la pérdida, kcal/día		
- "Tejido magro"	179	450
	461	334 (ganancia)
- Grasa	4.997	1.818
	675	3.231
- Total, kcal	5.156	2.268
	1.136	2.897
Ingesta, kcal/día	800	0
	0	800
Gasto energético calculado, kcal/día	5.956	2.268
	1.136	3.697

de la literatura médica referente a los cambios de composición del cuerpo humano inducidos por cambios en el balance de energía. Es evidente que muchos de estos errores no hubieran visto la luz, si sus autores hubiesen tenido la simple precaución de comparar sus resultados con una estimación razonable del gasto energético de los sujetos. Mi publicación de 1968 y la de 1981³⁴ tenían como finalidad principal la de proponer esta comparación como una manera sencilla de detectar posibles errores en los estudios de composición corporal. Desgraciadamente, todavía aparecen en la literatura errores, como ha señalado Garrow²⁹ en una frase que transcribo a continuación: "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".

En contraste con las publicaciones que acabo de criticar, el trabajo más reciente de Yang y van Itallie⁹³ empleando el método del balance de energía y balance de nitrógeno demuestra que en experimentos de corta duración la composición de una dieta hipocalórica no afecta a la cantidad de grasa corporal perdida. Como puede verse en el resumen de sus resultados que presento en la Tabla 14, la dieta mixta y la dieta cetógena, del mismo valor calórico, causaron iguales pérdidas de grasa corporal. El ayuno absoluto, lógicamente, causó una mayor pérdida de peso, grasa y proteínas, que las dietas de 800 kcal/día. La mayor pérdida de peso causada por la dieta cetógena, en comparación con la dieta mixta, parece deberse fundamentalmente a la mayor pérdida de agua. La pérdida de proteínas fue también mayor con la dieta cetógena que con la dieta mixta.

6. CONCLUSION: EL METABOLISMO BASAL A NIVEL MOLECULAR

En lo que precede, he tratado de mostrar la evolución del concepto de Metabolismo Basal, considerado como el recambio mínimo de energía necesario para mantener al organismo vivo en condiciones de reposo y ayuno.

Es evidente que el MB representa la suma de las actividades metabólicas de todas las células del organismo, en las condiciones en que la medida se realiza. La masa celular, por consiguiente, es teóricamente la mejor unidad de referencia para las comparaciones interespecíficas e introspecíficas del MB. La dificultad, como se ha seña-

T A B L A 14

Pérdida media diaria de peso, grasa y proteínas en 6 hombres obesos sometidos durante 10 días a varios regímenes de reducción de peso, según los datos de Yang y van Itallie⁹³ resumidos por Grande³⁹.

Régimen	Pérdida de peso, g/día	Pérdida de grasa, g/día	Pérdida de proteínas, g/día
Dieta mixta, 800 kcal/día	278	165	9,5
Dieta cetógena, 800 kcal/día	467	165	17,9
Ayuno	751	243	50,4

lado repetidas veces, estriba en las limitaciones de los métodos que poseemos para medir el tamaño de dicha masa celular. Además, como también hemos señalado, la masa celular está constituida por órganos y tejidos con distinta actividad metabólica, en condiciones basales. El MB de un individuo, por tanto, no sólo depende del tamaño absoluto de su masa celular, sino de la proporción en que se encuentran en ella los tejidos y órganos con distinta actividad metabólica que la constituyen.

A pesar de su superioridad teórica como unidad de referencia, la masa celular no siempre ofrece ventajas evidentes sobre las unidades basadas en el simple peso, o la superficie corporal. Estos últimos siguen siendo útiles en la práctica y no creo necesario abandonarlos en tanto no dispongamos de métodos más exactos para la medida de la masa celular y la estimación de su actividad metabólica media.

Por otra parte he pretendido poner de relieve el error que supone interpretar la relación entre superficie corporal y MB como el resultado de las exigencias de la termorregulación. Hace años escribió Armsby: "No metabolizamos para mantenernos calientes, nos mantenemos calientes porque metabolizamos".

Según he hecho notar repetidamente, una buena parte del recambio de energía que medimos como MB sirve para sufragar el costo energético de ciertos procesos bioquímicos indispensables para la vida de las células. Para poder comprender el significado fisiológico del MB necesitamos conocer dichos procesos, lo que equivale a describir el MB en términos de reacciones químicas, es decir, en términos moleculares. A esto alude el título de esta sección ³⁸.

El progreso de la bioquímica moderna ha permitido la identificación de algunos de tales procesos y nos encontramos en la actualidad en condiciones de intentar evaluar la participación de algunos de ellos en el recambio energético total del organismo en condiciones basales. Dos procesos principales deben ser considerados: la síntesis proteica y el transporte activo de iones y moléculas a través de la membrana celular.

Las proteínas corporales se encuentran en un proceso continuo de renovación. En el adulto la degradación y la síntesis proteica son prácticamente equivalentes y el contenido de proteínas corporales se mantiene prácticamente constante. La cantidad de proteínas sintetizadas por un adulto es del orden de unos 200 - 300 g/día. El costo de esta síntesis puede representar hasta un 25-40 por ciento del MB; pero no podemos preci-

sar exactamente su magnitud en el momento actual ^{13,38,89,94}.

Existe una estrecha correlación entre síntesis proteica y MB, como han demostrado distintos autores ^{52,89,94}. Utilizando datos recogidos ⁸⁹ en diversos animales (ratón, rata, conejo, perro, oveja, hombre y vaca) he podido obtener una correlación de $r = + 0,991$ entre síntesis proteica (g/día) y MB.

El transporte de sustancias a través de las membranas celulares es responsable de una importante fracción del MB que en algunos órganos puede representar más del 50 por ciento de su metabolismo energético ²². Dada la incertidumbre de los cálculos no podemos precisar con exactitud la participación cuantitativa de estos procesos en el MB. Por esta razón no debo entrar ahora en la discusión detallada de este problema.

La tarea que nos aguarda consiste en identificar los procesos bioquímicos básicos responsables de las demandas de energía de las distintas células y tejidos y la evaluación de su participación en el MB del organismo entero.

7. BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN, T.H., ANDERSON, E.C. and LANGHAM, W.H., Total body potassium and gross body composition in relation to age. *J. Gerontol.* 15, 348, (1960).
2. ASCHOFF, J. and POHL, H., Rythmic variations in energy metabolism. *Federation Proc.* 29, 1541, (1970).
3. ATWATER, W.O. and BENEDICT, F.G., Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body. U.S. Dept. Agriculture; Off. exptl. Stn. Bull. n° 136, Washington, D.C., (1903).
4. BALL, M.F., CANARY, J.J. and KYLE, L.H., Comparative effects of caloric restriction and total starvation on body composition in obesity. *Ann. Intern. Med.* 67, 60, (1967)
5. BARCROFT, J., Zur Lehre von Blutgaswechsel in den verschiedenen Organen. *Ergeb. d. Physiol.* 7, 699, (1908).
6. BEHNKE, A.R., The relation of lean body weight to metabolism and some consequent systematizations. *Ann. New York, Acad. Sci.* 56, 1095, (1953).
7. BEHNKE, A.R., FEEN, B.G. and MELHAM, W.C., Specific gravity of healthy men. *J. Amer. Med. Assoc.* 118, 495, (1942).
8. BENEDICT, F.G., *Vital Energetics: A study in comparative basal metabolism.* Carnegie Inst. of Washington Publ. 503, Washington, D.C., (1938).
9. BENEDICT, F.G. and BENEDICT, C.G., Mental effort in relation to gaseous exchange, heart rate, and mechanics of respiration. Carnegie Inst. of Washington Publ. 446, Washington, D.C., (1933).

10. BENOIT, F.L., MARTIN, R.L. and WATTEN, R.H., Changes in body composition during weight reduction in obesity. Balance studies comparing effects of fasting and a ketogenic diet. *Ann. Inter. Med.* 63, 604, (1965).
11. BERGMANN C. von., Ueber die Verhältnisse der Wärmeökonomie der Thiere zu ihrer Grösse. *Göttinger Studien*, 595. Göttingen, (1847).
12. BERNARD, Cl., *Leçons sur la chaleur animale*. Bailliere, Paris (1876) (p.164).
13. BLAXTER, K.L., Methods of measuring the energy of animals and interpretation of results obtained. *Federation Proc.* 30, 1426, (1971).
14. BOLINGER, R.E., LUKERT, B.P., BROWN, R.W., GUEVARA, L. and STEINBERG, R., Metabolic balances of obese subjects during fasting. *Arch. Intern. Med.* 118, 3, (1966).
15. BOOTHBY, W.M., BERKSON, J. and DUNN, H.L., Studies of the energy of metabolism of normal individuals: A standard for basal metabolism with a nomogram for clinical applications. *Am. J. Physiol.* 116, 468, (1936).
16. BRAY, G.A. and ATKINSON, R.L., Factors affecting basal metabolic rate. *Prog. Food Nutrit. Sci.* 2, 395, (1977).
17. BRODY, S., *Bioenergetics and growth*. Reinhold Pub. Corp. New York, (1945).
18. BROZEK, J. and GRANDE, F., Body composition and basal metabolism in man: Correlation analysis versus physiological approach. *Human Biol.* 27, 24, (1955).
19. BROZEK, J., GRANDE, F., ANDERSON, J.T. and KEYS, A., Densitometric analysis of body composition: Revision of some quantitative assumptions. *Ann. New York. Acad. Sci.* 110, 113, (1963).
20. BRUCE, A., ANDERSSON, M., ARVIDSON, B. and ISAAKSON, B., Body composition. Prediction of normal body fat in adults on the basis of body height, body weight and age. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 40, 461, (1980).
21. BURMEISTER, W. und BINGERT, A., Die quantitative Veränderungen der menschlichen Zellmasse zwischen den 8 un 90 Lebensjahr. *Klin. Wochschr.* 45, 409, (1967).
22. CRIST, K.A., BALDWIN, R.L. and STERN, J.S., Energetics and the demands for maintenance. En: *Human Nutrition: A comprehensive treatise*. R.N. Alfin-Slater and D. Kritchevsky, editores. Vol. 3A, p. 159. Plenum Press, New York, (1980).
23. CUNNINGHAM, J.J., A reanalysis of factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *Am. J. Clin. Nutrit.* 33, 2372, (1980).
24. DÖBELN, W. von., Human standard and maximal metabolic rate in relation to fat free body mass. *Acta. Physiol. Scand. Suppl.* 126, (1956).
25. DU BOIS, D. and DU BOIS, E.F., Clinical calorimetry. A formula to estimate the approximate surface area in height and weight be known. *Arch. Intern. Med.* 17, 863, (1916).
26. FIELD, J., BELDING, H.S. and MARTIN, A.W., An analysis of the relation between basal metabolism and summated tissue respiration in the rat. *J. Cell. Comp. Physiol.* 14, 143, (1939).
27. FLEISCH, A., Le métabolisme basal standard et sa détermination au moyen du "Metabolocalculator". *Helv. med. Acta.* 18, 23, (1951).
28. FORBES, G.B., GALLUP, J. and HURSH, J.B., Estimation of total body fat from potassium 40 content. *Science*, 133, 101, (1961).
29. GARROW, J., *Energy balance and obesity in man*. North Holland/American Elsevier, Amsterdam, (1974).
30. GRAFE, E., REINWEIN, H. und SINGER, V., Studien über Gewebsatmung, II. Die Atmung der überlebenden Warmblüterorgane. *Biochem. Zschrft.* 165, 102, (1925).
31. GRANDE, F. El consumo de oxígeno del cerebro. *Rev. clin. esp.* 39, 1, (1950).

32. GRANDE, F., Nutrition and energy balance in body composition studies. En: Techniques for measuring body composition, J. Brozek and A. Henschel, editores. Nat. Acad. Sci., Nat. Res. Council. Washington D.C., (1961), (p.168).
33. GRANDE, F., Man under caloric deficiency. En: Handbook of Physiology. Section 4, Adaptation to environment. American Physiological Society, Washington, D.C., (1964), (p. 911).
34. GRANDE, F., Energy balance and body composition changes: A critical study of three recent publications. Ann. Intern. Med. 68, 467, (1968).
35. GRANDE, F., Assessment of body fat in man. En: Obesity in perspective. G.A. Bray, editor. Department Health Education and Welfare, Pub. n° NIH 75/708. Washington D.C., (1975), (p. 189).
36. GRANDE, F., Adaptaciones metabólicas en el ayuno. Publicaciones Universidad Internacional Menéndez Pelayo, (n° 44), Santander, (1976).
37. GRANDE, F., El metabolismo energético del cerebro en la infancia. Anales esp. Pediat. 12, 235, (1979).
38. GRANDE, F., Energy expenditure of organs and tissues. En Assessment of energy metabolism in health and disease. J.M. Kinney, editor. Ross Laboratories, Columbus, Ohio, (1980), (p. 88).
39. GRANDE, F., Energetic considerations in weight reducing diets. Bibliotheca Nutr. Dieta. 30, 166, (1981).
40. GRANDE, F., ANDERSON, J.T. and KEYS, A., Changes of basal metabolic rate in man in semistarvation and refeeding. J. Appl. Physiol. 12, 230, (1958).
41. GRANDE, F. and KEYS, A., Body weight, body composition and calorie status. En: Modern Nutrition in health and disease, R. Goodhart and M. Shils, editores., Lea and Febiger, Filadelfia, (1980) (p. 5).
42. HARRIS, J.A. and BENEDICT, F.G., A biometric study of basal metabolism in man. Carnegie Inst. of Washington, Publ. 219. Washington D.C. (1919).
43. HELMEREICH, E. Physiologie des Kindesalters (2 volúmenes). Springer, Berlín (1931 y 1933).
44. HEMMINGSEN, A.M., Energy metabolism as related to body size and respiratory surfaces and its evolution. Reports Steno Memorial Hospital, Nordisk Insulin Laboratoriet (Copenhagen) 9, 1, (1960).
45. HOESSLIN, H. von, Ueber die Ursache der scheinbaren Abhängigkeit des Umsatzes von der Grosse der Koperoberfläche. Arch. Anat. Physiol (Du Bois Reymond), 11, 323, (1888).
46. HOLLIDAY, M.A., POTTER, D., JARRAH, A. and BEARG, S., The relation of metabolic rate to body weight and organ size. Pediatr. Res. 1, 185, (1967).
47. KETY, S.S. and SCHMIDT, C.F., The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. Theory, procedures and normal values. J. Clin. Invest. 27, 484, (1948).
48. KEYS, A. and BROZEK, J., Body fat in adult man. Physiol. Rev. 33, 245, (1953).
49. KEYS, A., BROZEK, J., HENSCHEL, A., MICKELSEN, O. and TAYLOR, H.L., The Biology of Human Starvation (2 vols). University of Minnesota Press, Minneapolis, Minnesota, (1950).
50. KEYS, A., TAYLOR, H.L. and GRANDE, F., Basal metabolism and age of adult man. Metabolism, 22, 579, (1973).
51. KEYSER, Ch., et HEUSNER, A., Etude comparative du métabolisme énergétique dans la serie animale. J. Physiol (Paris) 56, 489, (1964).



52. KIEN, C.L., ROHRBOUGH, D.K., BURKE, J.F. and YOUNG, V.R., Whole body protein synthesis in relation to basal energy expenditure in healthy children and in children recovering from burn injury, *Pediat. Res.* 12, 211, (1978).
53. KLEIBER, M., Body size and metabolism of liver slices in vitro. *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.* 48, 419, (1941).
54. KLEIBER, M., Energy metabolism. *Ann. Rev. Physiol.* 18, 35, (1956).
55. KLEIBER, M., *The Fire of Life*. Krieger Publishing Co. Huntington, New York (1975)
56. KREBS, H.A., Body size and tissue respiration. *Biochim. Biophys. Acta*, 4, 249, (1950)
57. KROGH, A., *The respiratory exchange of animals and man*. Longmans Green, London (1916).
58. LAULANIE, F., Sources de la chaleur animale. *Arch. de Physiol.* 572, 1896
59. LE BRETON, E., Recherches sur la notion de masse protoplasmique active. I, Problèmes posés par la signification de la loi des surfaces. *Ann. Physiol. Physicochimie Biologique*, 2, 606, (1926).
60. LEHNARTZ, E., En: *Ernährungslehre*, W. Stepp, editor. Springer, Berlin (1939)(p.13)
61. LEHNINGER, A.L., *Bioenergetics*. Benjamin Inc. New York, (1945) (p. 12).
62. LOEWY, A., *Der respiratorische und der Gesamtumsatz*. Oppenheimer's Handbuch der Biochemie (citado por Krogh, 57).
63. LUSK, G., *The science of nutrition* (4th edition). Saunders, Filadelfia, (1928).
64. MAGNUS - LEVY, A., Ueber die Grösse des respiratorischen Gaswechsels unter den Einfluss der Thyroidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. *Berl. klin. Wochschrft.* 32, 650, (1895).
65. MARTIN, A.W. and FURMHAN, F.A., The relationship between basal metabolism and summated tissue respiration in the dog. *Am. J. Physiol.* 133, 379, (1941).
66. MEEH, K., Oberflächenmessungen des menschliche Körpers. *Z. f. Biol.* 15, 425, (1879)
67. MILLER, A.T. and BLYTH, C.S., Estimation of lean body mass and body fat from basal oxygen consumption and creatinine excretion. *J. Appl. Physiol.* 5, 73, (1952).
68. MILLER, A.T. and BLITH, C.S., Lean body mass as a metabolic reference standard. *J. Appl. Physiol.* 5, 311, (1953).
69. MOORE, F.D., OLESEN, K., Mc MURRAY, J., PARKER, V., BALL, M. and BOYDEN, C., The body cell mass and its supporting environment. Saunders, Filadelfia (1963), (p. 166).
70. MOROWITZ, H.J., A basic body plan. *Hospital Practice*, (p. 76), (1976).
71. MUNRO, H.N. and CRIM, M.C., The proteins and aminoacids. En: *Modern nutrition in health and disease*. Lea and Febiger, Filadelfia (1980) (p. 51).
72. PETTENKOFER, M. und Voit, C., Untersuchungen über den Stoffwechsel des normalen Menschen. *Z. f. Biol.* 2, 459, (1866).
73. PLUMMER, H.S. and BOOTHBY, W.M., The value of iodine in exoptalmic goiter. *J. Iowa State Med. Soc.* 14, 661, (1924).
74. QUENOUILLE, M.H., BOYNE, A.W., FISCHER, W.B. and LEITCH, I., Statistical studies of recorder energy expenditure of man. Part I. Commonwealth Agricultural Bureaux Forham Royal, Bucks. Inglaterra, (1975).
75. REGNAULT, V. et REISET, J., Recherches chimiques sur la respiration des animaux. *Ann. de Chimie et de Physique* (Ser. 3) 26, 299, (1849).
76. RICHTER, Ch., *La chaleur animale*. Alcan. Paris (1899).
77. RUBNER, M., Ueber den Einfluss der Körpergrösse auf den Stoff - und Kraft - wechsel. *Z. f. Biol.* 19, 535, (1883).
78. RUBNER, M., Die Quelle der thierischen Wärme. *Z. f. Biol.* 30, 73, (1894).

79. RUBNER, M., Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. J. Deuticke, Leipzig (1902).
80. RUBNER, M., Stoffwechsel bei verschiedenen Temperaturen. Beziehung zur Grösse und Oberfläche. En: Handbuch der normalen un pathologischen Physiologie, (Bethe und Bergman, editores). Vol 5. Stoffwechsel und Energiewechsel. Springer, Berlin (1928) (p. 154).
81. SARRUS ET RAMEAUX (sin iniciales). Rapport sur un mémoire adressé a l'Academie Royale de Médecine. Bull. Acad. Roy. Med. (París) 3, 1094, (1839).
82. SCHMIDT - NIELSEN, K., How animals work, Cambridge University Press, London (1972).
83. SETTERGREN, G., LINDBLAD, B.S. and PERSSON, B., Cerebral blood flow and exchange of oxygen, glucose, ketone bodies, pyruvate and aminoacids in anesthetized children. Acta Pediatr. Scand. 69, 457, (1980).
84. TERROINE, E. et ROCHE, J., Production calorique et respiration des tissus in vitro chez des homeothérmes. Compt. Rend. Acad. Sci. 180, 225, (1925).
85. TREVIRANUS, G.R., Versuch über das Athemholen der niederen Tieren. Z. Physiol. 4, 1, (1832).
86. VOIT, C., Das Isodynamiegesetz. Munch. med. Wochsrf. 49, 233, (1902).
87. VOIT, E., Ueber die Grösse des Energiebedarfs der Tiere in Hungerzustande. Z. f. Biol. 41, 113, (1901).
88. WADE, O.L. and BISHOP, J.M., Cardiac output and regional blood flow. Blackwell, Oxford (1962).
89. WATERLOW, J.C. and JACKSON, A.A., Nutrition and protein turnover in man. British Med. Bull. 37, 5, (1981).
90. WATSON, E.H. and LOWREY, G.H., Growth and development of children. The Year Book Publishers, Chicago, Illinois (1958).
91. WEDGWOOD, R.J., BASS, D.E., KLIMAS, J.A., KLEEMAN, C.R. and QUINN, M., Relationship of body composition to basal metabolic rate in normal men. J. Appl. Physiol. 6, 317, (1953).
92. WELS, P., Der Einfluss der Tiergrosse auf die Oxydationsgeschwindigkeit im überlebenden Gewebe. Pflügers Arch. Physiol. 209, 32, (1925).
93. YANG, M.U. and van ITALLIE, T.B., Composition of weight loss during short-term weight reduction. J. Clin. Invest. 58, 722, (1976).
94. YOUNG, V.R., STEFFEE, W.P., PENCHARZ, P.B., WINTERER, J.C. and SCRIMSHAW, N.S., Total human body protein synthesis in relation to protein requirements at various ages. Nature, 253, 192, (1975).